



Universidad
Rey Juan Carlos

Facultad de Ciencias de la Salud

Departamento de Medicina Preventiva y Salud pública e
Inmunología y Microbiología Médicas

Tesis doctoral

***Clostridium difficile*: epidemiología, factores de riesgo y estancia hospitalaria**

Autora: Diana Monge Martín

Directores: Ángel Asensio Vegas
Alba González-Escalada Mena

Madrid 2013

**D. ANGEL ASENSIO VEGAS, MÉDICO DEL SERVICIO DE MEDICINA
PREVENTIVA HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO-
MAJADAHONDA**
y D^{ÑA}. ALBA GONZÁLEZ-ESCALADA MENA, PROFESORA DEL
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA E
INMUNOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA MÉDICAS
DE LA FACULTAD DE
CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS

CERTIFICAN:

Que el proyecto de tesis doctoral titulado “*Clostridium difficile*: epidemiología, factores de riesgo y estancia hospitalaria”, ha sido realizado bajo nuestra dirección por D^{ña}. Diana Monge Martín, y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid, a 30 de mayo de 2013.

Fdo.: Dr. D. Angel Asensio

Fdo.: Dra. D^{ña}. Alba González-Escalada

Agradecimientos

A Ángel Asensio porque sin él esto no hubiera sido posible.

A Alba González-Escalada por todo su apoyo.

A mis padres por enseñarme lo que es el esfuerzo.

A Mati por estar siempre ahí.

Índice	págs.
Resumen	8
Introducción	12
1.1. Descripción del microorganismo y patogenia	13
1.2. Factores de virulencia del <i>Clostridium difficile</i>	14
1.3. Epidemiología y principales cuadros clínicos	15
1.4. Diagnóstico de laboratorio	18
1.5. Tratamiento	19
1.6. Medidas de prevención y control de la infección	20
1.7. Costes	21
 Objetivos	 22
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
 Material, métodos y resultados	 26
Brote hospitalario de enfermedad asociada a <i>Clostridium difficile</i> .	27
Factores de riesgo de infección por <i>Clostridium difficile</i> en pacientes hospitalizados	48
Efecto de la infección por <i>Clostridium difficile</i> sobre la estancia hospitalaria. Estudio de cohortes	67
Epidemiología de la infección por <i>Clostridium difficile</i> en España	82
 Discusión	 100
 Conclusiones	 110
 Bibliografía	 114
 Anexos	 126
Anexo 1	128
Anexo 2	136
Anexo 3	144
Anexo 4	150

Índice de tablas:

Estudio 1: Brote hospitalario de enfermedad asociada a *Clostridium difficile*.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes del brote. 41

Tabla 2. Exposición a antibióticos en los pacientes del brote..... 42

Figura 1. Descripción témporo-espacial de los casos de Enfermedad Asociada a *Clostridium difficile*..... 39

Figura 2. Representación de focos de posible transmisión de *C. difficile* entre los casos (cada línea un paciente)..... 40

Estudio 2: Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados

Tabla 1. Características de los pacientes con infección por *C. difficile* y de los pacientes controles. Análisis univariante..... 60

Tabla 2. Exposición a antibióticos y otros fármacos. Análisis univariante..... 61

Tabla 3. Factores de riesgo de ICD. Análisis multivariante..... 62

Figura 1. Análisis de aislados de *Clostridium difficile*. Tipo de PFGE, toxinotipo, toxina binaria y delección del fragmento tcdC..... 62

Estudio 3: Efecto de la infección por *Clostridium difficile* sobre la estancia hospitalaria. Estudio de cohortes

Tabla 1. Descripción de las cohortes a estudio..... 77

Tabla 2. Media, mediana y desviación típica cruda de la estancia hospitalaria según diferentes condiciones..... 78

Tabla 3. Coeficientes de regresión y sus errores estándares para las variables independientemente asociadas con la estancia hospitalaria (en días)..... 78

Resumen

Antecedentes: *Clostridium difficile* es un bacilo gram-positivo, anaerobio estricto y formador de esporas. En los últimos 20 años, *C. difficile* se ha convertido en la causa más frecuente de diarrea nosocomial. Este agente es responsable de un espectro de enfermedades denominadas Infección por *Clostridium difficile* (ICD) que va desde la diarrea no complicada y la colitis pseudomembranosa hasta el megacolon tóxico, y puede originar en ocasiones sepsis y producir la muerte. El uso de antibióticos, especialmente de las cefalosporinas, clindamicina y de quinolonas, y una estancia prolongada en el hospital, contribuyen al desarrollo de ICD. Los principales reservorios del *C. difficile* lo constituyen los pacientes, colonizados o infectados, y los ambientes y superficies contaminados del hospital. El mecanismo de transmisión incluye tanto las manos del personal sanitario como los fómites contaminados.

La frecuencia de ICD está aumentando tanto en América como en Europa y asimismo la frecuencia de grandes brotes en hospitales y residencias. Recientemente se ha identificado una nueva cepa de *C. difficile* PCR ribotipo 027 y toxinotipo III, *pulsed-field gel electrophoresis* (PFGE) tipo1 (NAP 1), la cual ha causado numerosos brotes de ICD grave en Norteamérica, Europa y también en Japón. En España existe un incremento en la frecuencia de ICD el cual se ha encontrado correlacionado con el incremento en la prevalencia de uso de antibióticos, el envejecimiento y el aumento de las comorbilidades de la población hospitalizada. La ICD está asociada a consecuencias desfavorables para los pacientes: aumento de la estancia hospitalaria, aumento de la mortalidad y mayor probabilidad de reingreso.

Objetivos: Describir el impacto de la infección por *Clostridium difficile* en el contexto de un brote hospitalario, los factores contribuyentes para desarrollar dicha infección y las consecuencias que ésta puede tener sobre la estancia hospitalaria de los pacientes, y revisar la epidemiología de esta infección en España.

Metodología: Tras una revisión bibliográfica, se llevó a cabo un estudio descriptivo de un brote epidémico de infección por *Clostridium difficile* (ICD), un estudio de casos y controles apareados para evaluar los factores de riesgo de los pacientes del brote, un estudio retrospectivo de cohortes emparejadas para el estudio del exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección por *C. difficile*, y por último una revisión de la situación de la ICD en España.

Se incluyeron 38 pacientes con ICD y 76 pacientes sin infección (edad media de 73 años). Los pacientes que sufrieron ICD presentaban un peor índice de Charlson ($p=0,02$), mayor desnutrición al ingreso (OR=10,3; 3,6-29,6) y estuvieron expuestos a una mayor variedad de antibióticos (diferencia de medias=1,5; 0,7-2,2). En el estudio de casos y controles la albuminemia $<3,5$ g/dL (OR 7,1; 1,4- 37,0), y haber recibido cefalosporinas (OR 10,1; IC 95% 1,8-55,1), quinolonas (OR 9,4; IC 95% 1,1-41,1), o inhibidores de la bomba de protones (OR 6,6; IC 95% 1,1-41,1) se asociaron independientemente a un mayor riesgo de ICD. Tanto la estancia hospitalaria total (31,5 frente a 5,5 días) como la mortalidad hospitalaria (31,6 frente a 6,6%) fueron superiores en los casos que en los controles. Los aislados de *C. difficile* correspondieron al toxinotipo V (PFGE NAP 8) y al 0.

En el estudio retrospectivo de cohortes una vez ajustado el análisis, la infección por *C. difficile* se asoció a un exceso de estancia de 4 días ($p<0,001$) de la cohorte de infectados respecto de la de no infectados.

Conclusiones: El brote tardó 4 meses en ser controlado. Los pacientes eran de edad avanzada y presentaron factores de riesgo como el uso de inhibidores de la bomba de protones, cefalosporinas y quinolonas, y la hiponutrición, que aumentaban el riesgo de padecer ICD. Esta infección tiene importantes consecuencias sobre el alargamiento de la estancia hospitalaria. La frecuencia de la ICD en España no está suficientemente caracterizada aunque parece estar aumentando.

Introducción

1. CLOSTRIDIUM DIFFICILE

1.1. Descripción del microorganismo y patogenia

Clostridium difficile (*C. difficile*) es un bacilo grampositivo, anaerobio y formador de esporas, capaz de producir exotoxinas. Fue descrito inicialmente como un componente de la flora intestinal normal de los neonatos. Sin embargo, no fue hasta 1978 cuando se le identificó como una importante causa de colitis pseudomembranosa asociada al uso de clindamicina, y desde entonces, la mayor parte de los casos de colitis pseudomembranosa asociada a los antibióticos, con una etiología conocida, han sido asociados a *C. difficile*¹.

Los principales reservorios de *C. difficile* en el hospital lo constituyen los pacientes colonizados o infectados, y los ambientes y superficies contaminadas del hospital² donde, en su forma esporulada, puede permanecer durante largos períodos de tiempo resistiendo la acción de gran parte de los desinfectantes³. El mecanismo de transmisión incluye tanto las manos del personal sanitario como los objetos inanimados contaminados del medio.

Una vez ingeridas, las esporas de *C. difficile* llegan al estómago donde resisten la acción del pH ácido gástrico. Pasan al lumen del intestino delgado donde germinan a forma vegetativa y avanzan al intestino grueso donde esta bacteria produce toxinas que se unen a receptores celulares de la mucosa intestinal provocando inflamación y daño de la célula que lleva a la pérdida de la barrera funcional, incrementando la

permeabilidad intestinal y el acúmulo de líquido que provoca el inicio de una diarrea secretora⁴.

Los pacientes que adquieren *C. difficile* pueden permanecer como portadores asintomáticos o desarrollar la infección. Esto depende en gran medida del estado inmunitario del huésped y del estado de la flora autóctona del colon. Aquellos pacientes que han recibido terapia con antibióticos durante su estancia en el hospital tienen alterada la flora siendo más susceptibles a la acción del *C. difficile* en el colon.

Fuera del ambiente hospitalario los animales y la comida podrían ser fuentes potenciales de *C. difficile*. Se ha aislado en el agua del mar y de los ríos, pero también en la de piscinas e incluso en el agua corriente. Así mismo, se ha encontrado en el 1% de heces de animales de granja, en perros (10%) y en gatos (2%), sin embargo, los ribotipos hallados en animales son mucho menos diversos que los encontrados en el humano, y muchos de ellos son comunes a varias especies lo que hace posible la transmisión entre ellas. Aunque también se han recuperado esporas de *C. difficile* en carne y ensaladas preparadas, no existen evidencias concluyentes de que la contaminación de los alimentos haya dado lugar a casos de Infección por *C. difficile* (ICD) en las personas, ni tampoco se han descrito brotes vehiculados por alimentos⁵.

1.2. Factores de virulencia de *Clostridium difficile*

La capacidad del *C. difficile* de producir daño en el intestino viene dada por la producción de tres toxinas (toxina A, toxina B y toxina binaria, también llamada *C. difficile* transferasa, CDT).

Las toxinas A y B son citotoxinas de elevado peso molecular con actividad enterotóxica y citotóxica capaces de producir inflamación en el colon y daño en la superficie mucosa epitelial. Estas toxinas son codificadas en la región del genoma llamada locus de patogenicidad (*PaLoc*). Esta región contiene 5 genes, *tcdA*, *tcdB*, *tcdC*, *tcdR* y *tcdE*, responsables de la regulación de la síntesis de la toxina A (*tcdA*) y B (*tcdB*)⁶. Existen estudios que demuestran una relación directa entre los niveles de toxinas A y B y el desarrollo de colitis pseudomembranosa y la duración de la diarrea⁷.

Tradicionalmente se ha pensado que la toxina A era el principal factor de virulencia productor de daño en la mucosa epitelial colónica, mediante su acción enterotóxica, y que la toxina B tenía un papel sinérgico secundario⁸. Sin embargo, existen infecciones clínicas causadas por cepas negativas para toxina A y positivas para toxina B que han otorgado un papel intrínseco en la producción de ICD a la toxina B⁹.

Dos genes adicionales que no forman parte del locus de patogenicidad, *cdtA* y *cdtB*, codifican la toxina binaria. Un estudio retrospectivo llevado a cabo en Suecia concluyó que las cepas de *Clostridium* productoras de toxina binaria que provocaron infección en humanos producían mayor mortalidad comparadas con cepas no productoras de esta toxina¹⁰, aún así, el papel de esta toxina no es aún bien conocido.

1.3. Epidemiología y principales cuadros clínicos

C. difficile se ha convertido en la causa más frecuente de diarrea nosocomial en países desarrollados, incluida España, donde la incidencia también está en aumento^{11,12}. Las infecciones por *C. difficile*

(ICD) han despertado recientemente un gran interés, debido a su asociación con los cuidados sanitarios y a su impacto en la morbilidad y mortalidad en los ancianos.

En los últimos años ha habido un creciente incremento en el número de estudios publicados sobre la incidencia, los cambios en la presentación clínica y la epidemiología con la descripción de nuevos factores de riesgo. Desde el año 2003 se ha observado un aumento no sólo en la incidencia sino también en la gravedad de los casos de ICD en Norteamérica y Europa, en parte debido a la aparición de una nueva cepa hipervirulenta (toxintipo III, PCR ribotipo 027)^{13,14}. Esta nueva cepa ha sido la causante de numerosos brotes en estos territorios^{15,16,17}. En España sólo se han detectado dos casos¹⁴ y aún no se han descrito brotes hospitalarios.

Durante los años 1997 a 2005, la tasa de incidencia media anual de la ICD española fue de 41,2 diagnósticos por cada 100.000 altas¹¹ y durante el período 1999-2007 se ha venido incrementando a una tasa del 1,09 anual. Además, se ha observado que la incidencia en los pacientes mayores de 64 años es 2,5-2,7 veces superior a la del resto^{11,12}. Este incremento en la frecuencia de ICD se ha encontrado correlacionado con el incremento en la prevalencia de uso de antibióticos, el envejecimiento y el aumento de las comorbilidades de la población hospitalizada^{12,18}. No obstante, es muy probable que la verdadera magnitud de la frecuencia de casos esté infraestimada debido a la baja sensibilidad de las pruebas utilizadas para su diagnóstico^{5,19} y a la infrasospecha de los clínicos. Otro aspecto a destacar es que estas infecciones se están empezando a identificar en poblaciones previamente no consideradas en riesgo, tales como sujetos sin contacto reciente con el sistema de atención sanitaria²⁰, embarazadas⁵, niños²¹ y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal²².

En otros países, donde la frecuencia de la ICD y los brotes hospitalarios por *C. difficile* son más frecuentes, existen numerosos estudios que han descrito los factores de riesgo asociados a la ICD^{23,24,25}. Sin embargo, en España son escasos los estudios que se han realizado para identificar dichos factores^{26,27}.

Este agente es responsable de un espectro de enfermedades denominado Infección por *Clostridium difficile* (ICD) como se ha citado anteriormente. Las manifestaciones clínicas pueden ir desde un cuadro de diarrea no complicada hasta un cuadro de sepsis y muerte.

La diarrea no complicada por *C. difficile* es un cuadro generalmente acompañado de molestias abdominales leves donde eventualmente puede aparecer fiebre. Este cuadro cursa sin alteraciones endoscópicas ni histológicas en el colon.

La colitis por *C. difficile* es la manifestación clínica más frecuente de ICD, es más grave que la anterior produciéndose inflamación colónica sin pseudomembranas, dolor abdominal moderado, náuseas, anorexia y diarrea acuosa. Puede además aparecer fiebre baja y leucocitosis leve. En la colonoscopia se ve la mucosa eritematosa sin pseudomembranas²⁸.

La colitis pseudomembranosa es un cuadro clínicamente similar al anterior pero con una sintomatología más severa; en la endoscopia se ven pseudomembranas a lo largo de la mucosa colorrectal, y se acompaña de leucocitosis >15.000.

La colitis fulminante es un cuadro de mayor severidad en el que se puede llegar a producir un íleo, un megacolon tóxico o una perforación

colónica y, en ocasiones, sepsis e incluso la muerte. Este último cuadro se da en el 2-3% de los pacientes²⁸.

1.4. Diagnóstico de laboratorio

El diagnóstico de la enfermedad causada por *C.difficile* se basa principalmente en la detección de las toxinas responsables del daño intestinal en muestras fecales diarreicas de pacientes con sintomatología clínica de sospecha. El aislamiento en cultivo de este microorganismo no necesariamente es indicativo de enfermedad, dado que un porcentaje de los pacientes que adquieren *C.difficile* permanecen como portadores asintomáticos.

Entre las técnicas que se utilizan de manera rutinaria se encuentran el cultivo, los ensayos de citotoxicidad, el enzimoimmunoensayo o la amplificación genética (Reacción en cadena de la polimerasa - PCR).

- Cultivo de heces: es la prueba más sensible y es esencial para los estudios epidemiológicos. Proporciona el estándar contra el cual deben compararse otros resultados de pruebas clínicas. Aunque no es práctico desde el punto de vista clínico debido a la lentitud del tiempo de obtención de resultados³⁰.
- Ensayos de citotoxicidad: se basan en la demostración del efecto citopático específico de la citotoxina B en diversas líneas celulares de mamíferos (MRC-5, fibroblastos humanos, etc). A pesar de considerarse como método de referencia, su laboriosidad y la imposibilidad de obtener resultados de forma rápida y la falta de estandarización hacen que no se utilicen de manera rutinaria en los laboratorios de Microbiología, pudiendo emplearse de manera ocasional como prueba confirmatoria.

- Técnicas de enzimoimmunoensayo: son las técnicas que se utilizan de manera rutinaria para realizar el diagnóstico por su mayor rapidez y su aceptable sensibilidad y especificidad. Existen diversos test comerciales que permiten detectar toxina A, toxina B o ambas. Dependiendo del test utilizado, la sensibilidad puede variar entre un 68% y un 95%, por lo que esta técnica no se recomienda como test diagnóstico único para la ICD²⁹.
- Técnicas de amplificación genética (PCR, PCR en tiempo real) para la detección de los genes que codifican las toxinas de *C. difficile*: Estas técnicas han empezado a utilizarse para la detección de ICD debido a su elevada sensibilidad y especificidad unida a la rapidez en la obtención de los resultados. Esta técnica permite detectar el ribotipo de *C. difficile* que nos sirve para predecir la agresividad o hipersecreción de toxinas según el tipo. Según las guías de práctica clínica de la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of América (IDSA), se necesitan más datos sobre la utilidad de esta técnica antes de que sea recomendada como técnica de rutina en los laboratorios³⁰.

1.5. Tratamiento

Dentro de las medidas generales a tomar en el tratamiento de la ICD, los portadores asintomáticos de *C. difficile* no deben recibir tratamiento puesto que no hay datos que sugieran que esto prevenga de sufrir la clínica de ICD o la transmisión de esta bacteria.

El uso de probióticos no se recomienda para prevenir un primer cuadro de ICD puesto que aún no hay suficientes evidencias que lo avalen³⁰.

Para cualquiera de las manifestaciones clínicas de ICD el paciente debe recibir reposición de fluidos y electrolitos si es necesario. No está

recomendado el uso de agentes antiperistálticos puesto que pueden enmascarar síntomas e incluso empeorar el cuadro clínico. Para cuadros de diarrea leve a moderada está indicado el tratamiento con metronidazol y para cuadros severos la vancomicina vía oral³⁰.

Existen otras alternativas terapéuticas como la Fidaxomicina, antibiótico macrocíclico con baja o nula absorción sistémica tras su administración oral y espectro de acción estrecho, con actividad frente a bacterias aerobias o anaerobias grampositivas, respetando la flora intestinal. En un ensayo clínico, la tasa de respuesta con este fármaco (200mg dos veces al día) fue similar al grupo tratado con vancomicina (125 mg 4 veces al día) después de 10 días de tratamiento (88,2% con fidaxomicina frente a 85,8% con vancomicina). Sin embargo, los pacientes con fidaxomicina sufrieron menos recurrencias (15,4% frente a 25,3%; $p=0,005$)³¹.

1.6. Medidas de prevención y control de la infección

Como se ha descrito anteriormente, en el ambiente hospitalario, *Clostridium difficile* puede transmitirse por contacto directo a través de las manos del personal sanitario, como de forma indirecta a través del contacto con objetos inanimados contaminados del medio. La primera medida a tener en cuenta para evitar la diseminación de este microorganismo en el hospital es la sospecha temprana de la ICD en un paciente con clínica compatible con esta infección³⁰.

Dadas las características del *C. difficile*, se ha de poner un especial cuidado en el adecuado cumplimiento de las precauciones de contacto en los pacientes con ICD. Idealmente el paciente debería de estar en una habitación individual aislado. Además se debe de utilizar guantes y bata antes de entrar a la habitación y quitárselos antes de salir de ella.

El transporte de estos pacientes por el hospital se debe de minimizar y, en su caso, utilizar correctamente las medidas para evitar la transmisión de esta bacteria.

En cuanto a la higiene de manos, de acuerdo con las guías de higiene HICPAC/CDC, ésta se debe realizar con agua y jabón ya que a pesar de que las soluciones hidro-alcohólicas son efectivas contra las formas vegetativas del *Clostridium* no lo son frente a sus esporas³². Por último se debe llevar a cabo una adecuada limpieza y desinfección medioambiental con derivados clorados (hipoclorito de sodio) no sólo de las superficies que hayan podido entrar en contacto con el pacientes sino también con los utensilios y equipamiento médico utilizado con el paciente (termómetros, aparatos de toma de tensión...etc).

1.7. Costes

La ICD está asociada a consecuencias desfavorables para los pacientes: aumento de la estancia hospitalaria³³, aumento de la mortalidad³⁴ y mayor probabilidad de reingreso³⁵. Todo ello conlleva un aumento considerable del uso de los recursos sanitarios y, por tanto, un aumento de los costes sanitarios de estos pacientes respecto al coste de un paciente similar que no desarrolla la infección.

Ghantaji et al. llevaron a cabo en 2010 una revisión sistemática sobre los costes sanitarios en los pacientes hospitalizados que desarrollan ICD por primera vez, estimando un incremento del coste de entre 5.243\$ y 8.570\$ por caso¹⁸. Se ha calculado que la mayor parte de los costes hospitalarios atribuibles a la ICD se derivan del alargamiento de la estancia³⁶. En España no existen estudios publicados sobre los costes y el alargamiento de la estancia hospitalaria.

Objetivos

Tras observar un aumento de los casos de ICD en pacientes ingresados en un hospital en Madrid durante 6 meses, llevamos a cabo una investigación epidemiológica con los siguientes objetivos:

Objetivo general

Mejorar el conocimiento de la epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en nuestro medio.

Objetivo Específicos

1. Describir un brote de infección por *Clostridium difficile* en un hospital terciario, las características de los pacientes afectados, así como las medidas realizadas para su control.
2. Identificar los factores de riesgo independientes para desarrollar ICD hospitalaria.
3. Estimar los efectos brutos de dicha infección sobre el alargamiento de la estancia y la mortalidad.
4. Caracterizar la epidemiología molecular del microorganismo causal.
5. Calcular el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección por ICD y el coste asociado.

6. Identificar futuras áreas de investigación sobre la epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España.

Material y métodos

Resultados

Brote hospitalario de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD).

D. Monge¹, M. Vicente¹, I. Sánchez², C. Pérez¹, I. Pérez³, A. Asensio¹

(1)Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Puerta de Hierro (HUPH).

(2)Servicio de Microbiología. (HUPH).

(3)Servicio de Bioestadística (HUPH).

RESUMEN

Objetivo

Describir un brote hospitalario de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en un hospital, desde Febrero a Julio de2006 y describir las medidas de prevención y control de transmisión de la enfermedad.

Material y métodos

Estudio descriptivo de un brote epidémico de infección por *Clostridium difficile* con el análisis de las características de persona, lugar y tiempo de los pacientes afectados y el cálculo de las tasas de incidencia prebrote y brote, y la razón de tasas, así como la letalidad bruta.

Resultados

La duración del brote fue de 6 meses, se afectaron 51 pacientes, 41 de origen nosocomial y 10 comunitarios. La Tasa de Incidencia prebrote fue de 2 casos por 10.000 días-paciente, la Tasa de Incidencia del brote fue de 6,8 casos por 10.000 días paciente. Razón de Tasas = 3,4 ($p < 0,001$). El cuadro clínico se inició en Febrero de 2006. Los casos nosocomiales tenían una mediana de edad de 73 años, procedían de su domicilio, ingresaron en un servicio médico (73,7%) y tenían enfermedades crónicas. La mediana de tiempo en riesgo hasta desarrollo de la infección por *Clostridium difficile* fue de 10 días. Una gran proporción de los casos había recibido previamente tratamiento con antibióticos (89,5%) e inhibidores de la bomba de protones (81,6%) y, con menor frecuencia, laxantes (28,6) e inmunosupresores (18,4%). Los antibióticos más utilizados fueron las cefalosporinas y las fluorquinolonas. La letalidad bruta entre los casos fue de 31,6% (12/38). Se intensificó el cumplimiento de las precauciones estándar y de contacto y se llevó a cabo una meticulosa desinfección ambiental.

Conclusiones

El brote tardó 4 meses en ser controlado. Los pacientes eran de edad avanzada y presentaron con mucha frecuencia factores de riesgo conocidos para la enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, así como una mortalidad bruta elevada.

ABSTRACT

Objective

Describe a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile* associated disease in a hospital from February to July in 2006, and describe the prevention and control measures for the disease transmission.

Materials and methods

It is a descriptive study about an epidemic outbreak of *Clostridium difficile* associated disease. It goes through the analysis of the affected patient's personal features, place and time, and the calculation of the pre-outbreak and outbreak incidence rate as well as the reasons of the rates and the overall lethality.

Results

The outbreak took 6 months. 51 patients were affected, 41 had a nosocomial origin and 10 were community. The preoutbreak incidence rate was 2 cases per 10.000 patient-days. The outbreak incidence rate was 6,8 cases per 10.000 patient-days. The rate ratio was = 3,4 ($p < 0,001$). The symptoms appeared in February 2006. The nosocomials cases had an average of 73 years old. They came from home, went into a medical service (73,7%) and suffered cronical diseases. The average of time in risk until the development of *Clostridium difficile* associated disease was 10 days. A large proportion of cases had previously received antibiotic treatment (89,5%), proton pump inhibitor (81,6%) and less frequently, laxatives (28,6%) and inmunosuppressives (18,4%). The most used antibiotics were cephalosporins and fluoroquinolones. The overall lethality among the cases was 31,6% (12/38). The execution of the standard preventive and contact measures was intensified, and a thorough environmental disinfection was carried out.

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile es un bacilo gram-positivo, anaerobio estricto y formador de esporas. En los últimos 20 años, *C. difficile* se ha convertido en la causa más frecuente de diarrea nosocomial, y ha sido responsable de un gran número de brotes en hospitales y en residencias de la tercera edad⁽¹⁾. El diagnóstico microbiológico de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* se realiza mediante la detección de

toxinas producidas por esta bacteria en una muestra de heces o bien mediante su cultivo.

Este agente es responsable de un espectro de enfermedades que va desde la diarrea no complicada y la colitis pseudomembranosa hasta el megacolon tóxico, y que puede en ocasiones originar sepsis y producir la muerte⁽²⁾, y al que se le denomina Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). El uso de antibióticos, especialmente de las cefalosporinas y de clindamicina, y una estancia prolongada en el hospital, contribuyen al desarrollo de EACD⁽³⁾. Varios estudios más recientes han encontrado una fuerte asociación entre el uso previo de fluoroquinolonas y la EACD, incluso superior a las de clindamicina o betalactámicos^(4, 5).

Los principales reservorios del *C. difficile* lo constituyen los pacientes, colonizados o infectados, y los ambientes y superficies contaminados del hospital^(1, 6). El mecanismo de transmisión incluye tanto las manos del personal sanitario como los fómites contaminados⁽⁷⁾.

La frecuencia de EACD está aumentando tanto en América como en Europa⁽⁸⁾ y asimismo la frecuencia de grandes brotes en hospitales y residencias^(9, 10, 5). Recientemente se ha identificado una nueva cepa de *C. difficile* PCR ribotipo 027 y toxinotipo III, *pulsed-field gel electrophoresis* (PFGE) tipo1 (NAP 1), la cual ha causado numerosos brotes de EACD grave en Norteamérica, Europa^(11, 12, 13, 14, 15, 16) y recientemente en Japón⁽¹⁷⁾. Esta cepa produce 16 veces más toxina A y 23 veces más toxina B que otras cepas^(12, 13). La diseminación de esta cepa resistente a las fluorquinolonas, productora de toxina binaria, asociada a una mayor gravedad, y causante de amplios brotes tanto en Norteamérica como en Europa, es un motivo de alarma para las autoridades sanitarias europeas⁽¹¹⁾.

En España, la frecuencia de la EACD no es bien conocida, aunque existen datos para suponer que está aumentando, y para el año 2007 la prevalencia de EACD en pacientes hospitalizados en España ha sido

estimada en 13 casos/10.000 pacientes hospitalizados⁽¹⁸⁾. Asimismo, en nuestro país apenas se han descrito brotes en pacientes hospitalizados.

El incremento del coste económico de la EACD se ha estimado en 3.669\$ por paciente⁽¹⁹⁾.

El objetivo del presente trabajo es describir un brote de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en un hospital terciario, las características de los pacientes afectados, así como las medidas realizadas para su control.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los meses de Febrero a Julio de 2006 (periodo epidémico) se produjo un aumento de los casos de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de tercer nivel de Madrid. Puesto que la aparición de este aumento en el número de casos de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* era inusual, se consideró el inicio de un brote hospitalario y como tal se inició su investigación.

Se definió como caso de EACD a aquel paciente hospitalizado con clínica de diarrea [cambio en el hábito intestinal produciendo 3 o más deposiciones no formadas al menos durante 2 días⁽²⁰⁾] o megacolon tóxico y una prueba positiva para las toxinas de *C. difficile* en heces. Para la confirmación del brote se realizó una búsqueda exhaustiva de casos, a partir de los registros del laboratorio de microbiología, se calculó la incidencia en el periodo epidémico y se comparó, mediante la Razón de tasas y su intervalo de confianza al 95%, con la incidencia durante los 6 meses previos al inicio del brote. Se definió como origen nosocomial cuando el cuadro clínico de EACD se había iniciado al menos pasadas 48 h desde el ingreso en el centro sanitario, o bien se iniciase antes pero dentro de las 4 semanas posteriores a haber sido dado de alta del centro sanitario. Se definió como caso comunitario

cuando el inicio de EACD se había producido fuera del centro sanitario y sin haber estado ingresado en uno en las 12 semanas previas, o bien con inicio de los síntomas en un centro sanitario en las primeras 48 horas del ingreso sin haber estado previamente ingresado en las 12 semanas previas en ningún centro sanitario. Los criterios de exclusión fueron casos recurrentes (pacientes con pruebas microbiológicas positivas para toxinas de *C. difficile* dentro de las 8 semanas posteriores a un episodio de EACD), o pacientes de los cuales no se dispuso en su historia clínica de la información adecuada. Para excluir los casos recurrentes se llevó a cabo la revisión de los registros microbiológicos en las 8 semanas previas a cada uno de los ingresos de los pacientes caso. Para la detección de toxinas en heces se utilizó el kit TOX A/B QUIK CHEK. Este test utiliza anticuerpos específicos frente a las toxinas A y B y presenta una sensibilidad y una especificidad del 90,2% y del 99% respectivamente.

Para la recogida de la información de los pacientes afectados se revisaron las historias clínicas, los registros de unidosis de farmacia y el programa de admisión de pacientes.

De los pacientes afectados se recogieron datos demográficos (edad, sexo), datos administrativos (procedencia previa al ingreso, servicio de ingreso, fechas de ingreso y alta) y comorbilidades tales como: diabetes, neoplasia, trasplante de órgano sólido, estado de portador del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), accidente cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), divertículos, enfermedad inflamatoria intestinal, cardiopatía isquémica, demencia y úlcera péptica. A partir de esta información se calculó el Índice de comorbilidad de Charlson. Este índice se colapsó posteriormente en cuatro categorías (0: no comorbilidad; 1-3: comorbilidad leve; 4-6: comorbilidad moderada; y ≥ 7 : comorbilidad severa). También se recogió información de otros factores predisponentes tales como el uso de sonda nasogástrica, nutrición parenteral o enteral, realización de colonoscopia o endoscopia alta en

los últimos 7 días y niveles de leucocitos y albúmina al ingreso, o de exposición a tratamientos recibidos antes del inicio de la EACD, tales como antibióticos, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antidiarreicos, laxantes, e inmunosupresores. Se calculó la mortalidad bruta y se comparó con la mortalidad global del hospital. Se calcularon los estimadores puntuales y sus intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS

Durante el periodo epidémico (Febrero a Julio de 2006) se identificaron 51 casos de EACD (Figura 1), con una edad mediana de 72 años, y un porcentaje de pacientes mayores de 65 años del 59,2%. No existieron diferencias en cuanto a género (25 mujeres y 26 varones).

La curva epidémica, con su distribución por inicio de la enfermedad (nosocomial o comunitario), se muestra en la Figura 1.

Descripción témporo-espacial de los casos:

El mes de Febrero de 2006 apareció un caso de EACD en la planta 3ª en la UCI con test para toxinas positivo confirmado desde el servicio de microbiología. Llegó el mes de Marzo de 2006, en el que empezaron a aparecer un elevado número de casos, 20 en concreto. De ellos, 9 se localizaron en la misma planta, en la 2ª Ar, 5 de ellos aparecieron casi simultáneamente entre el 14 y el 17 de Marzo; a los 4 días surgieron 2 más, y 5 ó 6 días más tarde, los otros dos. Al mismo tiempo aparecieron más casos distribuidos por otros Servicios del hospital. Hubo tres casos juntos en la planta 2ª A del edificio principal; 2 en la 2ª B; otros 2 en la 1ª C; 2 en la 1ª AB; 1 en la 3ª, 1 en la zona de Recuperación y el otro en la UCI; y otro más en la 4ª B.

En Abril de 2006 la incidencia de casos bajó a la mitad. Surgieron 3 nuevos casos en la planta 4^a B, otro en la UCI, otro en la 2^a A y otros dos en la 2^a B. En la planta 1^a se dieron dos casos, 1 en la 1^a AB y otro en la 1^a C. Por último, apareció otro caso más en el edificio de la Residencia en la 2^a Br.

En el mes de Mayo de 2006 aparecieron los mismos casos que el mes anterior. Cuatro de ellos fueron en la 3^a planta, dos en la UCI, uno en la unidad de Recuperación y el último en la unidad de trasplante hepático. En la segunda planta aparecieron dos casos en la 2^a A, otro en la 2^a D y en la primera planta uno en la 1^a AB. En el edificio de la Residencia aparecieron dos casos, uno en la 1^a, donde no había aparecido ningún caso hasta ahora, y otro en la 2^a Br, donde el mes anterior ya se había declarado un caso.

En el mes de Junio de 2006 de nuevo volvieron a declararse más casos de los esperados, fueron 6. Tres en la planta 3^a, uno en la UCI, otro en la unidad coronaria y otro en la unidad de Recuperación. En la planta 2^a hubo uno en la 2^aA. Apareció un caso en la 1^a AB. En el edificio de la Residencia se declaró un caso en la planta 2^a Br.

En el mes de Julio de 2006 la incidencia bajó ostensiblemente a 4 casos. Uno en la unidad de trasplantes en la 3^aplanta y tres casos en la Residencia: dos en la planta 2^a Ar y uno en la 2^a Br. En el mes de Agosto de 2006 se consiguió que no apareciese ningún caso de EACD.

La incidencia pre-brote fue de 2,0 casos por 10.000 días-paciente, frente a una incidencia durante el periodo epidémico de 6,8 casos por 10.000 días-paciente. Razón de tasas, 3,4(IC95% 1,9-6,0; p<0,001). Las medidas de prevención y control de la transmisión del *C. difficile* en el hospital incluyeron el aislamiento de contacto de los pacientes en habitación individual, y cuando esto no fue posible, se realizó agrupamiento de casos. Se intensificó el cumplimiento de la higiene de manos con agua y jabón antiséptico antes de entrar en la habitación e inmediatamente antes de salir de la habitación, así como el uso de guantes y de bata al entrar en la habitación. Se minimizó el transporte

del paciente fuera de su habitación. Además, se recomendó la limpieza y la desinfección ambiental meticulosa de las superficies inanimadas con soluciones de hipoclorito de sodio al 10%^(21, 22). No se realizó ninguna intervención sobre la prescripción antibiótica ni se llevó a cabo la monitorización del cumplimiento de las recomendaciones dadas.

Descripción de los casos nosocomiales:

Del total de 51 casos, 41 lo fueron de origen nosocomial (Figura 1).

Tres de ellos fueron excluidos de la descripción por carecer de información suficiente en sus historias. Su mediana de edad fue de 73 años (rango intercuartílico 57-89 años) y el 55,3% eran varones. Todos los pacientes, salvo uno de ellos que desarrolló colitis pseudomembranosa, presentaron clínica de diarrea.

Las características demográfico-administrativas y clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla 1. Un 47,4% de los pacientes pertenecían al grupo de comorbilidad moderada del índice de Charlson. Los pacientes estaban preferentemente en servicios médicos. La mediana de tiempo en riesgo hasta desarrollo de la EACD fue de 10 días. Las comorbilidades más prevalentes fueron la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y las neoplasias, seguidas de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva y el antecedente de cirugía gastrointestinal previa, y la Insuficiencia renal crónica. Un 13,2% de los casos fueron portadores de sonda nasogástrica.

La medicación más prescrita en los pacientes fueron los antibióticos, siendo utilizados en 34 de los 38 casos (89,5%), seguidos de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) con un 81,6% de frecuencia de utilización (Tabla 2). Ochenta y nueve por ciento de los pacientes habían recibido algún antibiótico antes del inicio de la EACD. Un cuarenta y siete por ciento de los pacientes habían recibido un solo antibiótico, un 26,3% habían recibido entre dos y cuatro antibióticos y un 15,8% había recibido más de cuatro antibióticos. Los grupos de

antibióticos más utilizados fueron las cefalosporinas (en 16 pacientes) y las fluorquinolonas (en 15 pacientes).

La mortalidad bruta de los casos fue de 31,6% (12/38), mientras que la mortalidad bruta para esa población hospitalaria durante el año 2006 fue de 6,3%, Riesgo Relativo de 5,0 (IC95% 3,1-8,0).

DISCUSIÓN

Aunque existen numerosos brotes de EACD descritos en hospitales extranjeros, son muy escasos los descritos en España^(23, 24, 25). La tasa de incidencia pre-brote en este hospital (2 casos por 10.000 pacientes-día) es algo inferior a las comunicadas en Canadá para el año 2002 antes de la introducción de la cepa epidémica (3 casos por 10.000 paciente-días)⁽²⁶⁾. En las UCIs de Estados Unidos, la tasa de incidencia entre los años 1987-2001 estaba en torno a 5 casos por 10.000 paciente-días⁽²⁷⁾, y posteriormente, entre los años 2000-2003, en un estudio de 7 hospitales de tercer nivel, la tasa media fue de 12,1 casos por 10.000 paciente-días⁽²⁸⁾. Probablemente, la nueva cepa epidémica NAP1 sea la responsable de este aumento en el número de casos en los hospitales de Estados Unidos. En el ámbito europeo, en un hospital de tercer nivel en París entre los años 2000-2004, se observó una tasa de incidencia de 1,4 casos por 10.000 paciente-días⁽²⁹⁾, similar a la tasa pre-brote encontrada en este estudio.

Aunque los casos se distribuyeron por casi todas las áreas del hospital, en numerosas ocasiones se observó una agrupación témporo-espacial (Figura 2), lo que hace presumir un contagio directo entre ellos. Asimismo, se pudo observar cómo un paciente desarrolló EACD a los tres días de ingresaren una habitación que hasta dos días antes había estado ocupada por un paciente infectado, lo que hace presumir una exposición a partir de contaminación ambiental.

Los pacientes con EACD presentaron una elevada exposición a antibióticos durante su ingreso (89,5%) previamente a desarrollar la EACD. En otros brotes descritos en la literatura esta frecuencia de exposición también es elevada y se ha identificado como uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de EACD^(5, 23, 30).

Al igual que se ha descrito previamente, los casos de EACD correspondieron a pacientes de edad avanzada (mediana de 72 años), con frecuente patología de base y exposición a antibióticos, especialmente a cefalosporinas y quinolonas, factores éstos asociados a mayor riesgo de EACD epidémica (Loo et al.) (5). La mortalidad bruta de los casos fue muy elevada y superior a la de otros brotes [Pepin et al⁽³¹⁾, Kazakova et al⁽³²⁾]. El cálculo de la mortalidad atribuible es difícil. Para su estimación pueden utilizarse criterios médicos (subjetivos) o epidemiológicos (ajuste por covariables asociadas a mortalidad), que en este brote no se llevaron a cabo.

Una de las limitaciones de este estudio es no haber podido averiguar la identidad de la cepa en cada uno de los pacientes ni haber podido valorar el origen mono o policlonal del brote, dado que el laboratorio no realizaba rutinariamente cultivos para *C. difficile*. Asimismo no hemos podido valorar si la nueva cepa epidémica NAP 1, descrita en varios brotes en EE.UU., Canadá y Europa⁽³³⁾, contribuyó a este brote.

Debido a la diseminación de la nueva cepa epidémica por numerosos países de Europa^(12, 13, 14, 15, 16), se ha recomendado la realización de pruebas para caracterizar las cepas, especialmente durante brotes, y para la monitorización de la incidencia de la nueva cepa epidémica⁽¹¹⁾. Aunque en nuestro país apenas se han descrito brotes en la literatura, no está claro si su frecuencia real es baja, si pasan inadvertidos, o si no llegan a comunicarse. A falta de un registro de incidencia, la verdadera frecuencia de los brotes es difícil de evaluar. Teniendo en cuenta el aumento de la frecuencia de brotes en otros países del resto de Europa y América⁽³⁴⁾ debería elevarse el grado de sospecha ante casos de diarrea nosocomial, y las autoridades sanitarias nacionales o comunitarias

deberían hacer públicos los datos de los brotes hospitalarios que son de declaración obligatoria.

A pesar de las medidas de prevención y control puestas en marcha (precauciones de contacto y desinfección ambiental meticulosa), el control del brote no se logró hasta cuatro meses después. Una de las razones para este retraso podría ser el grado de cumplimiento de la higiene de manos y el uso de guantes, así como de la limpieza y desinfección ambiental. Varios estudios han demostrado la importancia del cumplimiento de todas estas medidas para reducir la transmisión de *C. difficile*^(30, 10). Una de las medidas recomendadas para la prevención y el control de la EACD es el uso racional de antibióticos en el hospital⁽³⁵⁾. En este brote, esta intervención no se realizó, lo que quizá haya contribuido a la perpetuación del brote durante varios meses.

Otra limitación de este estudio es, por tanto, no haber monitorizado el grado de cumplimiento de las recomendaciones para reducir la transmisión del *Clostridium difficile* durante el brote, y describir el impacto que estas precauciones habrían tenido en el control del mismo. En conclusión, confirmamos la existencia de un brote por EACD que se prolongó durante 4 meses hasta su control, que afectó especialmente a pacientes con numerosos factores de riesgo y estuvo asociado a una mortalidad bruta elevada.

Dado que el objetivo del presente estudio era la descripción de un brote y las medidas de realizadas para su control, de acuerdo a la literatura científica, en él no se incluyó el estudio de potenciales factores de riesgo. Sería recomendable, en fases posteriores, realizar un estudio de casos-control para investigar los factores de riesgo principales implicados en el brote.

Figura 1. Descripción témporo-espacial de los casos de Enfermedad Asociada a *Clostridium difficile*.

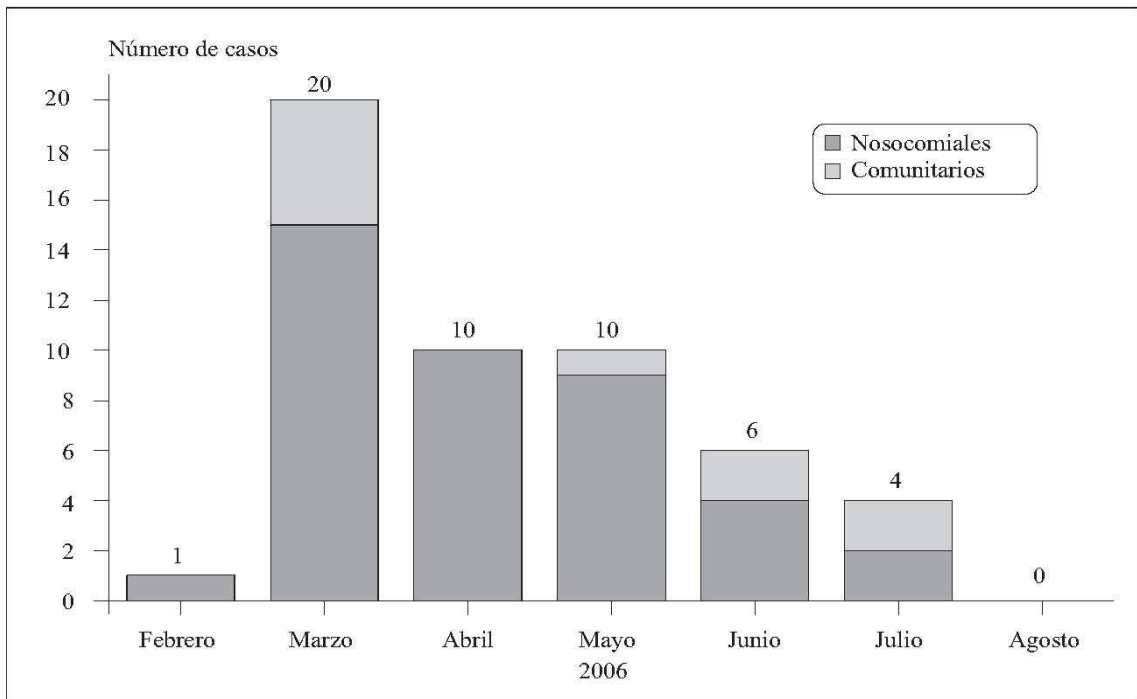


Figura 2. Representación de focos de posible transmisión de *C. difficile* entre los casos (cada línea un paciente).

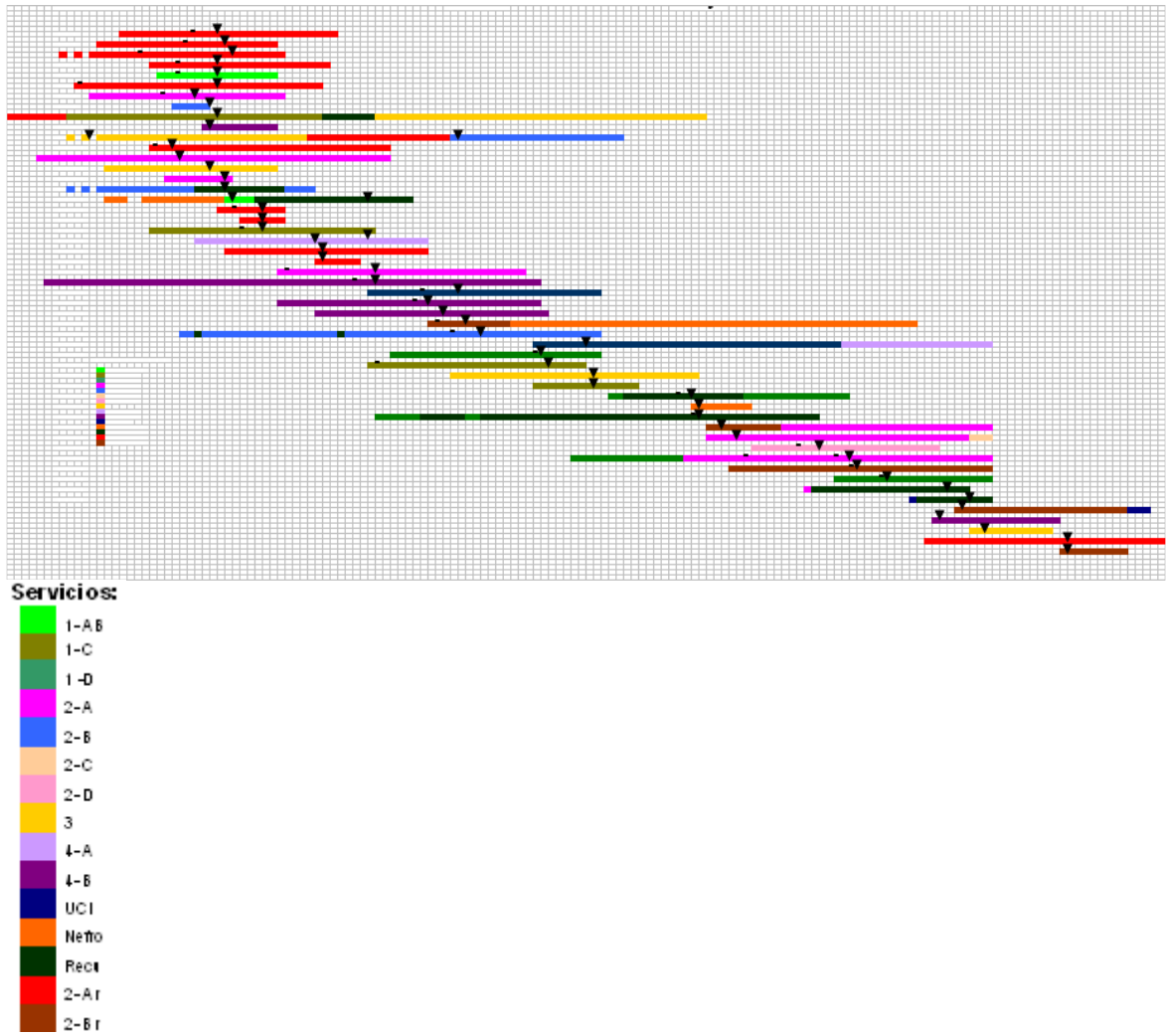


Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes del brote.

Características	Casos (n=38)
Edad (años),	
Mediana	73
RIQ	57-89
Sexo n (%)	
Varón	21 (55,3)
Procedencia n (%)	
Domicilio	31 (81,6)
Residencia	3 (7,9)
Otros	4 (10,5)
Índice de Charlson	
0	4 (10,5)
1	7 (18,4)
2	18 (47,4)
3	9 (23,7)
Servicio n (%)	
Médico (frente a quirúrgico)	28 (73,7)
Días en riesgo desarrollo de EACD	
Mediana	10
RIQ	5-18
Condicionantes médicos crónicos	
Diabetes	6 (15,8)
Divertículos	4 (10,5)
EPOC	10 (26,3)
Neoplasia	10 (26,3)
Enfermedad inflamatoria intestinal	2 (5,3)
Cardiopatía isquémica	5 (13,2)
Demencia	1 (2,6)
Trasplante órgano sólido	1 (2,6)
Insuficiencia renal crónica	8 (21,1)
Inmunosupresión	6 (15,8)
Accidente cerebro-vascular	6 (15,8)
Insuficiencia cardiaca congestiva	9 (23,6)
Cirugía digestiva previa	9 (23,7)
Parámetros clínicos	
Colonoscopia en los últimos 7 días	1 (2,6)
Endoscopia en los últimos 7 días	2 (5,3)
Uso de sonda nasogástrica	5 (13,2)
Nutrición parenteral	4 (10,5)
Nutrición enteral	1 (2,6)
Parámetros de laboratorio	
Albúmina g/dL (media± SD)	2,97±0,57
Leucocitos x 103/mm3 (media±SD)	10,91±5,36
Leucocitos x 103/mm3 me, (rango)	9,95 (5,30)

Tabla 2. Exposición a antibióticos en los pacientes del brote.

Nº antibióticos recibidos (media ± DS)	2,3 ±2,4
Número de antibióticos recibidos	
0	4 (10,5)
1	18 (47,4)
2-3	10 (26,3)
≥ 4	6 (15,8)
Exposición a antibióticos	34 (89,5)
Grupos de antibióticos:	
Cefalosporinas	16 (42,1)
Quinolonas	15 (39,5)
Carbapenems	8 (21,1)
Sulfamidas	4 (10,5)
Piperacilina-tazobactan	4 (10,5)
Macrólidos	4 (10,5)
Penicilinas	9 (23,7)
Metronidazol	4 (10,5)

Bibliografia:

1. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 1989; 320: 204-10.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 31: 334-339.
3. Tara N, Palmore MD, SeJean Sohn MPH, Sharp F. Risk factors for acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among outpatients at a cancer Hospital. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 680-84.
4. Pepin J, Saheb N, Coulombe M-A, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis 2005; 41: 1254-1260.
5. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005; 353: 2442-2449.
6. Fawley WN, Wilcox MH. Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection. Epidemiol Infect 2001; 126: 343-50.
7. Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. Lancet 1978; 1: 1063-1066.
8. Kuijper et al. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. Clin Microbiol and Infect 2006; 12 (suppl. 6), 2-18.
9. Cherifi S, Delmee M, Van Broeck J, Beyer I, Byl B, Mascart G. Management of an outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease

among geriatric patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1200-1205.

10. Muto A, Bland MK, Marsh JW, Vergis N, O'Leary M, Shutt K et al. Control of an Outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a University hospital using a comprehensive "Bundle" approach. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1266-73.

11. Kuijper E, Coignard B, Brazier J, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, and al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* 2007;12(6)[Epub ahead of print]. Available on line: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n06/1206-221.asp>.

12. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with Outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366: 1079-1084.

13. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353:2433-2441.

14. Van Steenberghe J, Debast S, van Kregten E, van den Berg R, Notermans D, Kuijper E. Isolation of *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in the Netherlands after increase in *C difficile* associated diarrhoea. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050714.asp> (accessed Sept 1, 2005).

15. Health Protection Agency. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a hospital in south east England. *Commun Dis Rep Wkly* 2005; 15 (25): 23/06/2005 (<http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/archive05/News/news2405.htm#cdiff>)

16. Layton BA, McDonald LC, Gerding DN, Liedtke LA, Strausbaugh LJ. Perceived increases in the incidence and severity of *Clostridium difficile* disease: an emerging threat that continues to unfold. In: *Proceedings of*

15th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America, Los Angeles, April 9-12, 2005.

17. Kato H, Ito Y, van den Berg RJ, Kuijper EJ, Arakawa Y. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. Euro Surveill. 2007 1112 (1).

18. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calvo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, Lopez-Fernández F, Trilla-Cantón R, EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. Euro Surveill 2008; 13 (31): pii=18943. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/viewArticle.aspx?ArticleId=18943>.

19. 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: 346-53.

20. McDonald LC: *Clostridium difficile*: responding to a new threat from an old enemy. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26: 672-675.

21. Mayfield JL, Leet T, Millar J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2000; 31: 995-1000.

22. Sunenshine R, McDonald C. *Clostridium difficile*-associated disease: New challenges from an established pathogen. Clev Clin J of Med 2006; 73: 187-97.

23. Pazos R, Isusi A, Fernández R, Barbeito L, Bravo A, Cantón I, et al. Nosocomial diarrhea outbreak due to *Clostridium difficile* in a vascular surgery department. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003 May; 21 (5): 237- 41.

24. Knobel H, Salvadó M, Plass E, Orfila A, Llorach I, Díez A. Nosocomial epidemic outbreak of diarrhea from *Clostridium difficile*. Comparative study of diarrhea associated with the use of antibiotics. Med Clin (Barc). 1994 Feb 12; 102 (5): 165-8.

25. Ramos A, Gazapo T, Murillas J, Portero JL, Valle A, Martín F. Outbreak of nosocomial diarrhea by *Clostridium difficile* in a department of internal medicine. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998 Feb; 16 (2): 66-9.
26. Institut National de Santé Publique. La surveillance des diarrhees associees aux infections a *Clostridium difficile*: deuxieme rapport tire du systeme de surveillance des infections a *Clostridium difficile*(SSICD) de l'Institut National de Sante Publique du Quebec. Quebec City, April 2005.
[Http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/389SurveillanceCDifficile_Bilan22aout04-31mars05.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/389SurveillanceCDifficile_Bilan22aout04-31mars05.pdf)
27. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis*. 2004 May 1; 189 (9): 1585-9. Epub 2004 Apr 20.
28. Sohn S, Climo M, Diekema D, Fraser V, Herwaldt L, Marino S, Noskin G, Perl T, Song X, Tokars J, Warren D, Wong E, Yokoe DS, Zembower T, Sepkowitz KA. Prevention Epicenter Hospitals. Varying rates of *Clostridium difficile*-associated diarrhea at prevention epicenter hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005 Aug; 26 (8): 676-9.
29. Barbut F, Gariazzo B, Bonnet K, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 131-139.
30. Lai K, Melvin ZS, Menard MJ, Kotilainen HR, Baker S. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 628-632.
31. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by an hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005; 173 (9): 1037-41.

32. Kazakova S, Ware K, Baughman B, Bilukha O, Pradis A, Sears S, et al. A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of *Clostridium difficile*. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 2518-2524.
33. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, Drudy D, Fitzpatrick F, Wiuff C, Brown DJ, Coia JE, Pituch H, Reichert P, Even J, Mossong J, Widmer AF, Olsen KE, Allerberger F, Notermans DW, Delmée M, Coignard B, Wilcox M, Patel B, Frei R, Nagy E, Bouza E, Marin M, Åkerlund T, Virolainen-Julkunen A, Lyytikäinen O, Kotila S, Ingebretsen A, Smyth B, Rooney P, Poxton IR, Monnet DL. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill*. 2008; 13 (31):pii=18942. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18942>
34. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171: 466-72.
35. Gaynes R, Rimland D, Killum E, Lowery K, Johnson TM, Killgore G, Tenover FC. Outbreak of *Clostridium difficile* Infection in a Long- Term Care Facility: Association with Gatifloxacin Use. *Clin Infect Dis* 2004; 38:640-5.

Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados

D. Monge^a, M. Morosini^b, I. Millán^c, C. Pérez Canosa^a, M. Manso^d, MF. Guzmán^e y Á. Asensio^{a,*}

^a Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Bioestadística, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

^d Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

^e Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Identificar los factores de riesgo y estimar los efectos brutos de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) adquirida en el hospital.

Pacientes y método: Estudio de casos y controles apareados por edad, sexo y fecha de ingreso. Se evaluaron factores de riesgo del paciente y de la asistencia. Se compararon las estancias hospitalarias y la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 38 casos y 76 controles (edad media de 73 años). Los casos presentaban un peor índice de Charlson ($p = 0,02$),

una estancia preinfección superior (mediana 10 frente a 5,5 días) y habían recibido tratamiento antibiótico previo con mayor frecuencia (89,5 frente a 40,7%) que sus controles. La albuminemia < 3,5 g/dL (odds ratio [OR] 7,1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,4-37,0), y haber recibido cefalosporinas (OR 10,1; IC 95% 1,8-55,1), quinolonas (OR 9,4; IC 95% 1,1-41,1), o inhibidores de la bomba de protones (OR 6,6; IC 95% 1,1-41,1) se asociaron independientemente a mayor riesgo de ICD. Tanto la estancia hospitalaria total (31,5 frente a 5,5 días) como la mortalidad hospitalaria (31,6 frente a 6,6%) fueron superiores en los casos que en los controles. Los aislados de *C. difficile* correspondieron al toxinotipo V (PFGE NAP 8) y al 0.

Conclusiones: El uso de inhibidores de la bomba de protones, cefalosporinas y quinolonas, y la hiponutrición aumentan el riesgo de ICD; esta se asocia a importantes efectos brutos de mortalidad y exceso de estancia.

ABSTRACT

Background and objectives: To identify risk factors, and to estimate the crude effects attributable to hospital acquired *Clostridium difficile* infection (CDI).

Patients and methods: Case-control study matched by age, gender, and admission date. Patient and healthcare risk factors were evaluated. Hospital stays and mortality were compared.

Results: Thirty-eight cases and 76 controls were included (mean age 73 years). Cases presented worse Charlson index (P .02), higher pre-infection stay (median 10 vs. 5.5 days) and had received antibiotic treatment more frequently (89.5 vs. 40.7%) than their control counterparts. Albuminemia < 3.5 gr/dL (OR 7.1; 1.4-37), having received cephalosporins (OR 10.1; 1.8-55.1), quinolones (OR 9.4; 1.1-41.1), or proton pump inhibitors (OR 6.6; 1.1-41.1) were associated with an independent higher risk of CDI. Total hospital stay (31 vs. 5.5 days),

as well as crude mortality, was higher for cases than for control patients (31.6 vs. 6.6%).

Conclusions: Receiving cephalosporins, quinolones and proton pump inhibitors, as well as hyponutrition, increase the risk of CDI. CDI is associated with relevant crude effects on mortality and excess of stay.

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile (*C. difficile*) se ha convertido en los últimos años en la causa más frecuente de diarrea nosocomial en países desarrollados, incluida España, donde la incidencia también está en aumento^{1,2}. Este agente es responsable de un espectro de enfermedades denominado infección por *Clostridium difficile* (ICD), que va desde un cuadro de diarrea no complicada y colitis pseudomembranosa hasta el megacolon tóxico y, en ocasiones, sepsis e incluso la muerte. Una vez ingerida la espora de *C. difficile*, llega al estómago, donde pasa a forma vegetativa y cuyo crecimiento sería inhibido por el pH gástrico ácido normal. Los principales reservorios de *C. difficile* en el hospital lo constituyen los pacientes colonizados o infectados, y los ambientes y superficies contaminadas del hospital³ donde, en su forma esporulada, puede permanecer durante largos períodos de tiempo resistiendo la acción de gran parte de los desinfectantes. El mecanismo de transmisión incluye tanto las manos del personal sanitario como los fómites contaminados. Desde el año 2003 se ha observado un aumento no sólo en la incidencia sino también en la gravedad de los casos de ICD en Norteamérica y Europa, en parte debido a la aparición de una nueva cepa hipervirulenta (toxintipo III, PCR ribotipo 027)^{4,5}. Esta nueva cepa ha sido la causante de numerosos brotes en estos territorios^{6,7}. En España sólo se han detectado dos casos⁸ y aún no se han descrito brotes hospitalarios. En España, durante los años 1997 a 2005, la tasa de incidencia media anual de la ICD fue de 41,2 diagnósticos por cada 100.000 altas¹ y durante el período 1999-2007 se ha venido

incrementando a una tasa del 1,09 anual. Además, se ha observado que la incidencia en los pacientes mayores de 64 años es 2,5-2,7 veces superior a la del resto^{1,2}. El coste económico de la ICD se ha estimado en 3.669 dólares USA por paciente⁹. En otros países, donde la frecuencia de la ICD y los brotes hospitalarios por *C. difficile* son más frecuentes, existen numerosos estudios que han descrito los factores de riesgo asociados a la ICD^{10,11}. Sin embargo, en España son escasos los estudios que se han realizado para identificar dichos factores^{12,13}. En el año 2006 observamos un aumento de los casos de ICD en pacientes ingresados en un hospital en Madrid que se prolongó durante 6 meses y cuyas características ya han sido publicadas¹⁴. El objetivo de este estudio es identificar los factores de riesgo de desarrollar ICD hospitalaria, estimar los efectos brutos de dicha infección sobre el alargamiento de la estancia y la mortalidad, e intentar caracterizar la epidemiología molecular del microorganismo causal.

MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de febrero de 2006 se observó una agrupación de casos de ICD en un hospital de tercer nivel de Madrid. Se evidenció un brote de transmisión hospitalaria, se pusieron en marcha las medidas de control recomendadas¹⁴ y se inició una investigación prospectiva para identificar factores de riesgo asociados a la ICD. Los últimos casos asociados aparecieron en julio de 2006. Durante este período no se pudo identificar ningún cambio en la población de pacientes hospitalizados, ni en los métodos de diagnóstico para la detección de toxina de *C. difficile*. Los casos de ICD se definieron como aquellos pacientes hospitalizados con clínica de diarrea (cambio en el hábito intestinal produciendo 3 o más deposiciones no formadas al menos durante 2 días), colitis pseudomembranosa o megacolon tóxico, y una prueba positiva para las toxinas de *C. difficile* en heces. La detección de

los casos nuevos se realizó únicamente a partir de las pruebas para toxina que ordenaban los clínicos y cuyo resultado fuera positivo. Se definió como origen nosocomial (u hospitalario) cuando el cuadro clínico de ICD se había iniciado al menos pasadas 48 h desde el ingreso en el centro sanitario, o bien se hubiera iniciado anteriormente pero dentro de las 4 semanas posteriores a haber sido dado de alta del centro sanitario. Para el presente estudio fueron excluidos aquellos pacientes con ICD recurrente (pacientes con pruebas microbiológicas positivas para toxinas de *C. difficile* dentro de las 8 semanas posteriores a un episodio de ICD), o aquellos pacientes para los cuales no se dispuso en su historia clínica de la información adecuada. La confirmación de la toxina se realizó en el laboratorio de microbiología del propio hospital mediante la prueba TOX A/B QUIK CHEK (inmunoensayo rápido) para toxina A y B. Dado que el hospital no realizaba el cultivo de *C. difficile*, algunas de las muestras de pacientes correspondientes al final del período epidémico pudieron ser enviadas a otro laboratorio donde se aisló el microorganismo y se caracterizó la presencia de toxina binaria. Posteriormente, esas cepas fueron enviadas a los laboratorios del Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta donde se realizaron análisis por PFGE, toxinotipia y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de toxina binaria y deleciones en el fragmento *tcdC*^{15,16}. Para el análisis de los factores de riesgo de infección por *C. difficile* se diseñó un estudio de casos y controles en el que a cada uno de los pacientes caso con ICD se le asignaron dos pacientes controles elegidos aleatoriamente de entre aquellos que no desarrollaron ICD durante su ingreso hospitalario y que cumplían con los siguientes criterios de emparejamiento: edad (± 5 años), sexo y fecha de ingreso (± 3 días). Para la recogida de datos se revisaron las historias clínicas de los pacientes y las bases de datos informatizadas del hospital de dispensación de fármacos, datos de laboratorio y del programa de gestión de pacientes. De cada paciente se recogió información demográfica y administrativa: sexo, edad, procedencia al ingreso, servicio de hospitalización y las fechas de ingreso, de alta y de inicio de

la ICD. Se registró la presencia de comorbilidades: diabetes mellitus (diagnóstico en historia clínica o glucemias iguales o superiores a 145 mg/dl en pacientes no sometidos a fluidoterapia que pueda producir aumentos en la glucemia; en los sometidos a este tratamiento se considerarán valores iguales o superiores a 200 mg/ dl), diverticulosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neoplasia (enfermos diagnosticados de neoplasia maligna en el curso de los últimos 5 años), enfermedad inflamatoria intestinal, cardiopatía isquémica, demencia, trasplante de órgano sólido, insuficiencia renal crónica (diagnóstico en la historia clínica o valores de creatinina superiores a 1,7 mg/dl en la analítica de ingreso), presencia de colostomía, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunodepresión, accidente cerebrovascular agudo (ACVA), insuficiencia cardíaca congestiva, úlcera péptica y se calculó el índice de Charlson. También se incluyó información sobre los valores de albúmina y de leucocitos al ingreso, y los antecedentes de cirugía gastrointestinal previa, colonoscopia en los últimos 7 días, endoscopia en los últimos 7 días, portador de sonda nasogástrica, y uso de nutrición parenteral o enteral. Finalmente, se recogió información sobre el uso de fármacos recibidos antes del inicio de ICD para los casos o durante toda la estancia para los controles, tales como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), anti-H₂, laxantes, antidiarreicos, inmunodepresores y antibióticos. Las variables cualitativas fueron descritas mediante proporciones, y las variables cuantitativas mediante su media, cuando seguían una distribución normal, o en otro caso mediante su mediana y rango intercuartílico. Para la comparación de los casos y los controles se realizó un primer análisis univariante mediante las pruebas de Chi al cuadrado, t de Student y U de Mann-Whitney. Para la identificación de los factores de riesgo que se asociaban de forma independiente a la ICD, a partir de aquellos que se asociaron con un valor de $p < 0,1$ en el análisis univariante, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística condicional y una estrategia de selección de variables paso a paso hacia atrás. La magnitud de la asociación se evaluó mediante la

odds ratio (OR) para datos apareados con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico STATA SE, versión 9.

RESULTADOS

Desde principios de febrero a finales de julio se identificaron 51 pacientes hospitalizados con diagnóstico de ICD. De ellos, 41 (80,4%) correspondieron a casos de origen nosocomial. Tres de estos pacientes fueron excluidos del estudio de factores de riesgo al carecer sus historias clínicas de información suficiente. Todos los casos nosocomiales presentaron diarrea, siendo uno de ellos además diagnosticado de colitis pseudomembranosa. Solamente en muestras de heces de 5 pacientes se realizó cultivo para *C. difficile*. Dos de los aislados fueron toxintipo 0 y tres fueron toxintipo V, tipo PFGE NAP 8 (fig. 1). En total, se incluyeron en el estudio 38 pacientes como casos de ICD de origen hospitalario, para los que se seleccionaron aleatoriamente 76 pacientes controles, de entre aquellos pacientes que no hubieran desarrollado ICD, y fueron emparejados por edad (± 5 años), sexo y fecha de ingreso (± 3 días). La mediana de edad de los pacientes casos y de los controles fue de 73 y 72,5 años, respectivamente (rango intercuartílico 55-89) y el 55,3% fueron varones. El 10,5% de los casos provenían de residencia frente al 21% de los controles ($p=0,12$). Las características demográficas y clínicas, así como los parámetros de laboratorio al ingreso de los pacientes casos y controles, se detallan en la tabla 1. Los pacientes caso tendían a tener un peor índice de comorbilidad de Charlson que los controles ($p = 0,02$), y además llevaban hospitalizados una mediana de 10 días frente a los 5,5 de los controles. Casi tres cuartas partes de los casos estaban hospitalizados en plantas no quirúrgicas frente al 58% de los controles. No se observaron diferencias en cuanto a las enfermedades subyacentes de los pacientes casos y sus controles, excepto para la mayor frecuencia de insuficiencia renal crónica (OR 4,4; IC 95% 1,1-17,1) y de inmunodepresión (OR 12; IC

95% 1,4- 99,7). Los pacientes casos habían estado expuestos con mayor frecuencia a sonda nasogástrica y a nutrición parenteral que los controles, pero sin alcanzar significación estadística. No se observaron diferencias en cuanto a la cifra de leucocitos en sangre al ingreso; sin embargo los casos mostraron una albuminemia inferior a la de los controles (3,0 frente a 3,9 g/dL; $p < 0,001$). La estancia hospitalaria total fue muy superior para los casos que para los controles (estancia mediana de 31,5 días para los casos frente a 5,5 días para los controles), y asimismo la mortalidad hospitalaria fue muy superior para los casos que para los controles (31,6 frente a 6,6%). El 89,5% de los pacientes casos habían recibido algún antibiótico durante unos 6 días (mediana) frente a solo el 40,7% de los controles. Además, los casos habían recibido mayor número de antibióticos. De todas las clases de antibióticos recibidos, los que se asociaron a un mayor riesgo de infección por *C. difficile* fueron cefalosporinas, quinolonas y carbapenemas (tabla 2). En cuanto a la utilización de otros fármacos, los pacientes casos habían recibido con mayor frecuencia IBP e inmunodepresores. El análisis por regresión logística condicional identificó como principales factores de riesgo independientes de desarrollar ICD en el hospital la albuminemia inferior a 3,5 g/dL, y haber recibido tratamientos con antibióticos (cefalosporinas o quinolonas) o con IBP (tabla 3).

DISCUSIÓN

La cantidad de pacientes afectados durante el período de observación, más de 40, nos permitió estudiar con cierto detalle los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. El período de observación transcurrió desde mediados de invierno hasta el final de la primavera, coincidiendo con la época en que las tasas de incidencia de ICD en España son más elevadas y mayor es la tendencia a la infección y diseminación de esta bacteria en el hospital¹. La edad de los pacientes

infectados (73 años) era bastante superior a la de los pacientes ingresados en nuestro hospital y en los hospitales españoles (66 años)². Numerosos estudios han encontrado este mayor riesgo de infección en los pacientes ancianos^{12,17,18}.

Los pacientes con ICD mostraban un mayor índice de comorbilidad medido por la puntuación de Charlson. De hecho, por cada aumento en una unidad de la escala, el riesgo se duplicaba. También los pacientes con ICD padecían con mayor frecuencia enfermedades subyacentes como la insuficiencia renal crónica, inmunodepresión, y asimismo, mostraban unas cifras de albuminemia inferiores a las de los controles. Se ha visto en otros estudios que son los pacientes más ancianos y más debilitados los más vulnerables a esta infección^{18,19}.

Un hallazgo importante de nuestro estudio ha sido la asociación independiente encontrada entre la exposición a los fármacos IBP y la ICD. Se ha observado que una vez ingerida la espora de *Clostridium*, al alcanzar el estómago pasa a forma vegetativa, y que a un pH gástrico ácido normal (alrededor de 2,0) estas formas vegetativas mueren sin llegar a producir daño en la mucosa intestinal en la mayoría de las ocasiones. En situaciones de hipoclorhidria, como la que producen los IBP, el pH gástrico aumenta (alrededor de 5,0), disminuyendo esta capacidad²⁰. Asimismo, la alteración de la microflora intestinal del colon producida por la inhibición del pH gástrico es otro mecanismo por el que se puede explicar la asociación entre ICD y los IBP^{21,22}. En nuestro estudio hemos encontrado que la exposición a IBP es mucho más frecuente en los casos (82%) que en los controles (57%), y que, ajustando por otros factores, se mantiene como factor de riesgo independiente (OR 6,6; IC 95% 1,1-41,1). Esta asociación ya se ha observado en estudios observacionales previos²³. Por otro lado, el consumo de IBP se ha incrementado sustancialmente en la última década²⁴. En Inglaterra, a pesar de la redacción de unas guías basadas en la evidencia para la prescripción de estos fármacos, su impacto a nivel clínico aparentemente ha sido escaso²⁵. Choudhry et al realizaron

un estudio prospectivo sobre la prescripción de IBP en 138 pacientes hospitalizados diagnosticados de infección por *C. difficile* y valoraron la correcta indicación de su prescripción. El 64% de los pacientes estaban siendo tratados con IBP y en un 63% de ellos la indicación del tratamiento con estos no era apropiada²⁶. En nuestro estudio, un 81,6% de los pacientes con ICD estaban siendo tratados con estos fármacos supresores de la secreción gástrica, cifra que a priori parece muy elevada. Por tanto, una valoración más cuidadosa de la adecuación de la prescripción de los IBP, apoyada en las guías de uso clínico, garantizaría una mejor indicación clínica y podría disminuir el riesgo de desarrollar ICD y de otros efectos secundarios de los IBP.

Es importante observar como la frecuencia de uso de antibióticos fue muy superior en los pacientes con ICD que en sus controles emparejados. Más del doble de los casos (90%) había recibido anteriormente algún antibiótico comparado con los controles (41%). Es más, tanto la cantidad de antibióticos recibidos como el número de días recibiéndolos se asociaron con gran fuerza a un mayor riesgo de infección por *C. difficile*, y esta mayor exposición a los antibióticos se ha identificado como uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de ICD^{12,27}. Además, la exposición a los antibióticos más frecuentemente recibidos por los casos (cefalosporinas, quinolonas y carbapenemas) también se asoció con fuerza a un mayor riesgo de infección. En nuestro estudio, el uso de fluorquinolonas se ha identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ICD (OR 21,4; IC 95% 1,8-257,4). Dado que el patrón de prescripción de fluorquinolonas en este hospital difiere sustancialmente de aquellas otras instituciones de EE.UU. y Canadá donde se han declarado brotes recientes de ICD^{11,23} (menos del 5% de los pacientes de nuestro estudio habían recibido las nuevas fluorquinolonas gatifloxacino o moxifloxacino), no se pudo evaluar el efecto de cada uno de estos principios activos. Además, el uso de cefalosporinas ha demostrado ser, análogo al efecto de las fluorquinolonas, un factor de riesgo independiente para desarrollar ICD, algo que concuerda con resultados

de otros autores²³. Es probable que la utilización de antibióticos de amplio espectro como las cefalosporinas y las quinolonas durante períodos suficientes de tiempo alteren el ecosistema intestinal facilitando la infección por las formas vegetativas de *C. difficile* que hubieran sido capaces de alcanzar la mucosa intestinal.

Debido a la dificultad para realizar cultivos de los aislados hasta los últimos casos del período de observación, no nos fue posible caracterizar en detalle la cepa responsable de todos ellos. En las muestras aisladas encontramos dos cepas diferentes que en ninguno de los casos se identificaron como la cepa epidémica hipervirulenta toxinotipo III, PCR ribotipo 027, que se ha extendido por numerosos países. Aunque el origen de los casos observados no parece atribuible a dicha cepa, no podemos estar totalmente seguros para descartar dicho origen.

Tanto la mortalidad bruta como la estancia hospitalaria total fueron sustancialmente superiores para los pacientes con ICD que para sus controles; sin embargo hay que tener en cuenta que los casos tenían a su ingreso un mayor índice de comorbilidad y que esas comparaciones no son ajustadas.

La vulnerabilidad de los pacientes medida por la escala de Charlson se asoció a un mayor riesgo de ICD en el análisis univariante, pero no en el multivariante. Sin embargo, una albuminemia baja, que está ligada a la hiponutrición y a un compromiso en los niveles de defensas del huésped, sí se mostró como factor de riesgo independiente. Aunque en España hay descritos algunos brotes epidémicos nosocomiales de diarrea por *C. difficile*, no son numerosos los que analizan los posibles factores de riesgo asociados^{12,28,29}. Nuestro estudio incluyó un número mayor de casos y así mismo pudimos analizar un mayor número de factores de riesgo. Una limitación de nuestro estudio es no haber podido cultivar una mayor cantidad de muestras de heces para su caracterización molecular y poder caracterizar con mayor precisión las cepas responsables de los casos. Otra de las limitaciones es el tamaño

de la muestra de casos, que no nos permite una potencia estadística suficiente para obtener estimadores de riesgo muy precisos.

En resumen, este estudio apoya la asociación entre ICD y factores de riesgo del paciente como la edad y el grado de desnutrición, medido indirectamente por la albuminemia. Y aun mas importante, que la optimización en el uso de determinados tratamientos, como los IBP o antibióticos de amplio espectro, fluorquinolonas y cefalosporinas, podría disminuir el riesgo de infección por *C. difficile* en los pacientes hospitalizados.

Tabla 1. Características de los pacientes con infección por *C. difficile* y de los pacientes controles. Análisis univariante.

Características	Casos (n=38)	Controles (n=76)	OR	IC 95%	p
Índice de Charlson			2,1	1,1-4,2	0,02
0	4(10,5)	16(21,0)			
1	7(18,4)	14(18,4)			
2	18(47,4)	34(44,7)			
3	9(23,7)	12(15,8)			
Días en riesgo mediana (rango)	10,0(5-18)	5,5 (2-14)			0,046*
Planta no quirúrgica	28(73,7)	44(57,9)	2	0,8-5,3	0,1
Enfermedades subyacentes					
Diabetes mellitus	6(15,8)	9(11,8)	1,3	0,5-4,3	0,5
Insuficiencia renal crónica	8(21,1)	5(6,6)	4,4	1,1-17,1	0,03
Diverticulosis	4(10,5)	4(5,3)	2,2	0,5-10,4	0,2
Neoplasia	10(26,3)	11(14,5)	2,2	0,8-5,9	0,1
Cardiopatía isquémica	5(13,2)	4(5,3)	2,9	0,7-12,4	0,1
Inmunosupresión	6(15,8)	1(1,3)	12	1,4-99,7	0,02
Accidente cerebro-vascular	6(15,8)	9(11,8)	1,5	0,4-5,5	0,5
Insuficiencia cardiaca congestiva	9(23,6)	9(11,8)	2,6	0,8-8,0	0,09
Procedimientos previos					
Colonoscopia en últimos 7 días	1(2,6)	4(5,3)	0,4	0,1-4,6	0,5
Endoscopia en últimos 7 días	2(5,3)	4(5,3)	1	0,1-6,4	1
Uso de sonda nasogástrica	5(13,2)	3(3,9)	3,3	0,8-13,9	0,09
Nutrición parenteral	4(10,5)	1(1,3)	8	0,9-71,6	0,06
Valores de laboratorio al ingreso					
Albúmina g/dL (media± DS)	2,97±0,57	3,9±0,69	10,7	3,3-10,7	<0,001
Leucocitos x 10 ³ /mm ³ me, (RIQ)	9,95(5,30)	7,90(3,90)	1,0	0,9-1,0	0,1
Estancia hospitalaria total,					<0,001*
mediana (rango) en días	31,5 (24-55)	5,5 (2-14)			
Exitus	12(31,6)	5(6,6)	6,6	2,1-20,4	<0,001

*U Mann-Withney.

Entre paréntesis figura el porcentaje, a menos que se especifique lo contrario.

DS: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Tabla 2. Exposición a antibióticos y otros fármacos. Análisis univariante.

Fármacos	Casos (n=38)	Controles (n=76)	Odds ratio	IC 95%	p
Antibióticos					
Numero de antibióticos recibidos:					<0,001
0	4(10,5)	45(59,3)			
1	18(47,4)	20(26,3)	10,5	2,7-40,1	
2-4	10(26,3)	10(13,1)	7,8	2,0-30,8	
≥5	6(15,8)	1(1,3)	59,8	5,2-685,4	
Días de exposición, me (rango)	6 (2-14)	0 (0-4)			<0,001*
Clase de antibiótico					
Cefalosporinas	16(42,1)	6(7,9)	9,2	2,7-32	<0,001
Quinolonas	15(39,5)	6(7,9)	8,9	2,5-31	0,001
Carbapenemas	8(21,1)	3(3,9)	7,3	1,5-34,7	0,01
Sulfamidas	4(10,5)	0	-		
Piperacilina-tazobactan	4(10,5)	3(4,0)	2,7	0,6-12,0	0,2
Macrólidos	4(10,5)	3(4,0)	2,7	0,6-12	0,2
Penicilinas	9(23,7)	17(22,4)	1,1	0,4-2,6	0,9
Metronidazol	4(10,5)	5(6,6)	1,6	0,4-6,0	0,5
Otros fármacos:					
Inhibidores bomba de protones	31(81,6)	43(56,6)	3,6	1,3-10,1	0,01
Laxantes	11(28,9)	11(14,5)	2,5	0,9-6,7	0,06
Anti H2	6(15,8)	0	-		
Inmunosupresores	7(18,4)	3(3,9)	11,1	1,3-92,4	0,03
Antidiarreicos	3(7,9)	0	-		

*U Mann-Withney

Entre paréntesis figura el porcentaje, a menos que se especifique lo contrario.

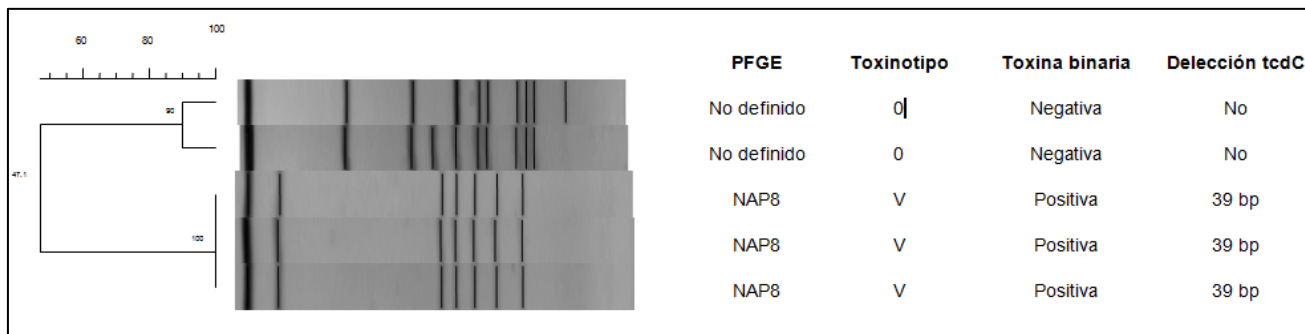
DS: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Tabla 3. Factores de riesgo de ICD. Análisis multivariante*

	Odds Ratio	IC 95%	p
Albúmina < 3,5 gr/dL	7,1	1,4-37,0	0,019
Inhibidores bomba de protones	6,6	1,1-41,1	0,043
Cefalosporinas	10,1	1,8-55,1	0,008
Quinolonas	9,4	1,2-75,4	0,035

* Regresión logística múltiple condicional
 IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Figura 1. Análisis de aislados de *Clostridium difficile*. Tipo de PFGE, toxinotipo, toxina binaria y delección del fragmento tcdC.



Bibliografía:

1. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997–2005. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:887–9.
2. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al.; EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999–2007. *Euro Surveill*. 2008;13:350–3.
3. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989;320:204–10.
4. Kuijper EJ, Coignard B, Tu" ll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:2–18.
5. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008;359:1932–40.
6. Kuijper E, Coignard B, Brazier J, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill*. 2007;12:163–6.
7. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with out-breaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005;366: 1079–84.
8. Marín M, Martín A, Alcalá L, Peláez T, Sánchez-Somolinos M, Cercenado E, et al. Descripción de ribotipos y perfil toxigénico de cepas aisladas de pacientes con diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:109.

9. 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;34:346–53.
10. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis. 2006;12:409–15.
11. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis. 2005;41:1254–60.
12. Pazos R, Isusi A, Fernández R, Barbeito L, Bravo A, Cantón I, et al. Nosocomial diarrhea outbreak due to *Clostridium difficile* in a vascular surgery department. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:237–41.
13. Selva A, Yuste M, Armadansa L, Almirante B, San José A, Vilardell M. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. Med Clin (Barc). 2000;115:499–500.
14. Monge D, Vicente M, Sánchez I, Pérez C, Pérez I, Asensio A. Brote hospitalario de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). Med Prev. 2008;14:15–21.
15. Killgore G, Thompson A, Johnson S, Brazier J, Kuijper E, Pepin J, et al. Comparison of seven techniques for typing international epidemic strains of *Clostridium difficile*: restriction endonuclease analysis, pulsed-field gel electrophoresis, PCR-ribotyping, multilocus sequence typing, multilocus variable-number tandem-repeat analysis, amplified fragment length polymorphism, and surface layer protein A gene sequence typing. J Clin Microbiol. 2008;46:431–7.
16. Rupnik M, Avesani V, Janc M, von Eichel-Streiber C, Delmée M. A novel toxinotyping scheme and correlation of toxinotypes with serogroups of *Clostridium difficile* isolates. J Clin Microbiol. 1998;36:2240–7.

17. Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, Rudensky B, Yinnon AM. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:231–7.
18. Pareja T. *Clostridium difficile* en el anciano: actualización epidemiológica y terapéutica. *MedClin (Barc)*. 2009;133:180–3.
19. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:653–9.
20. Gurian L, Ward TT, Katon RM. Possible foodborne transmission in a case of pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*: Influence of gastrointestinal secretions on *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology*. 1982;83: 465–9.
21. Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:613–9.
22. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989–95.
23. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al. 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;26:273–80.
24. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al.; Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults— update 2004. *Can J Gastroenterol*. 2005;19:15–35.
25. Cunningham R, Dial S. Is over-use of proton pump inhibitors fuelling the current epidemic of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? *J Hosp Infect*. 2008;70:1–6.

26. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with *Clostridium difficile*-associated disease. Q J Med. 2008;101:445–8.
27. 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 Engl J Med. 2005;353: 2442–9.
28. Knobel H, Salvadó M, Plass E, Orfila A, Llorach I, Díez A. Nosocomial epidemic outbreak of diarrhea from *Clostridium difficile*. Comparative study of diarrhea associated with the use of antibiotics. Med Clin (Barc). 1994; 102:165–8.
29. Ramos A, Gazapo T, Murillas J, Portero JL, Valle A, Martín F. Outbreak of nosocomial diarrhea by *Clostridium difficile* in a department of internal medicine. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1998;16:66–9.

Efecto de la infección por *Clostridium difficile* sobre la estancia hospitalaria. Estudio de cohortes

D. Monge^a, I. Millán^b, A. González-Escalada^c y Á. Asensio^{d,*}

^a Facultad de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

^b Servicio de Bioestadística, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^c Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

RESUMEN

Introducción: *Clostridium difficile* es responsable de un espectro de enfermedades denominado «infección por *Clostridium difficile*» (ICD). Actualmente es la primera causa de diarrea de origen hospitalario en los países desarrollados. Esta infección se ha visto asociada tanto a un aumento de la estancia hospitalaria y de la mortalidad, como a una mayor probabilidad de reingreso. En nuestro país estos efectos indeseables no han sido aún caracterizados. Nuestro objetivo fue cuantificar el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección por *C. difficile*.

Métodos: Estudio retrospectivo de cohortes emparejadas, por edad, sexo y fecha de ingreso, realizado en un hospital universitario de tercer nivel, en el contexto de un brote de transmisión hospitalaria de ICD.

Resultados: La cohorte de infectados incluyó a 38 pacientes y la de no infectados, a 76. Los pacientes que sufrieron ICD presentaron mayor desnutrición al ingreso (OR = 10,3; 3,6-29,6), estuvieron expuestos a una mayor variedad de antibióticos (diferencia de medias = 1,5; 0,7-2,2), presentaron una mayor mortalidad (31,6% frente a 6,6% de los controles; $p < 0,001$) y una mayor estancia hospitalaria (31,5 días de mediana frente a 5,5 días de los controles; $p < 0,001$). Una vez ajustado el análisis, la infección por *C. difficile* se asoció a un exceso de estancia de 4 días ($p < 0,001$).

Conclusiones: La infección por *C. difficile* tiene importantes consecuencias sobre el alargamiento de la estancia hospitalaria y, por tanto, sobre los costes sanitarios.

ABSTRACT

Introduction: *Clostridium difficile* is responsible for a spectrum of diseases known as “*Clostridium difficile* infection” (CDI). It is currently the leading cause of nosocomial diarrhea in developed countries. This infection has been associated with both increased hospital stay and mortality, and to a greater likelihood of readmission. In our country these undesirable effects have not yet been characterized. Our objective was to quantify the increase in hospital stay attributable to infection by *C. difficile*. Methods: A retrospective cohort study matched by age, sex and admission date, was conducted in a tertiary care university hospital during an outbreak of nosocomial transmission of CDI. Results: The cohort study included 38 infected, and 76 non-infected patients. Patients who developed CDI showed a higher proportion of malnutrition

at admission (OR = 10.3; 3.6 to 29.6), were exposed to a wider range of antibiotics (mean difference = 1.5; 0.7-2.2), had a higher mortality (31.6% vs. 6.6% of controls, $P < .001$), and a longer hospital stay (median 31.5 days versus 5.5 days for controls, $P < .001$). After adjustment, infection by *C. difficile* was associated with an increase in hospital stay of 4 days ($P < .001$). Conclusions: *C. difficile* infection has important consequences on the length of hospital stay, and therefore on health costs.

INTRODUCCIÓN

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es en los últimos tiempos la causa más frecuente de diarrea nosocomial en países desarrollados, incluido España¹. El principal factor de riesgo para desarrollar una ICD es la exposición a ciertos grupos de antibióticos mayoritariamente de amplio espectro^{2,3}. Su epidemiología ha cambiado en las últimas décadas, en parte debido a la aparición de una nueva cepa variante de *C. difficile*, que fue clasificada como la cepa BI/NAP1/027, asociada a una mayor epidemividad y virulencia. El incremento de la frecuencia de ICD en los últimos años en España no ha podido atribuirse a la circulación de dicha cepa epidémica 027⁴. Sin embargo, este incremento en la frecuencia de ICD se ha encontrado correlacionado con el incremento en la prevalencia de uso de antibióticos, el envejecimiento y el aumento de las comorbilidades de la población hospitalizada^{5,6}. Además, es muy probable que la verdadera magnitud de la frecuencia de casos esté infraestimada, debido a la baja sensibilidad de las pruebas utilizadas para su diagnóstico^{7,8}.

La ICD está asociada a consecuencias desfavorables para los pacientes: aumento de la estancia hospitalaria⁹, aumento de la mortalidad¹⁰ y mayor probabilidad de reingreso¹¹. Todo ello conlleva un aumento considerable del uso de los recursos sanitarios y, por tanto, un aumento de los costes sanitarios de estos pacientes respecto al coste de

un paciente similar que no desarrolla la infección. Ghantaji et al. llevaron a cabo en 2010 una revisión sistemática sobre los costes sanitarios en los pacientes hospitalizados que desarrollan ICD por primera vez, estimando un incremento del coste de entre 5.24 \$ y 8.570\$ por caso¹². Se ha calculado que la mayor parte de los costes hospitalarios atribuibles a la ICD se derivan del alargamiento de la estancia¹². En España no existen estudios publicados sobre los costes y el alargamiento de la estancia hospitalaria. En un trabajo reciente, encontramos un exceso de estancia de los pacientes con ICD de 16 días, aunque esta comparación no está ajustada¹³. El objetivo de nuestro estudio fue calcular el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección por ICD.

MÉTODOS

Realizamos un estudio de cohortes emparejadas retrospectivo usando la casuística de un hospital universitario de tercer nivel de Madrid tras la evidencia de un brote de transmisión hospitalaria de infección por *C. difficile* ocurrido en el mismo durante el periodo de febrero a julio de 2006.

La cohorte de infectados incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de ICD de origen hospitalario. Los criterios para el diagnóstico fueron: clínica de diarrea (cambio en el hábito intestinal produciendo 3 o más deposiciones no formadas al menos durante 2 días), colitis pseudomembranosa o megacolon tóxico, y una prueba positiva para las toxinas de *C. difficile* en heces. La detección de los casos nuevos se realizó únicamente a partir de las pruebas para toxina que ordenaban los clínicos y cuyo resultado fuera positivo. Se definió como origen nosocomial (u hospitalario) cuando el cuadro clínico de ICD se había iniciado pasadas al menos 48 h desde el ingreso en el centro sanitario, o bien se hubiera iniciado anteriormente pero dentro de las 4 semanas posteriores a haber sido dado de alta del centro sanitario. En este

estudio fueron excluidos los pacientes con ICD recurrente (pacientes con pruebas microbiológicas positivas para toxinas de *C. difficile* dentro de las 8 semanas posteriores a un episodio de ICD), o los pacientes para los cuales no se dispuso en su historia clínica de la información adecuada. El diagnóstico microbiológico se llevó a cabo en el laboratorio de microbiología del propio hospital mediante la detección de las toxinas A y B de *C. difficile* con el test TOX A/B QUIK CHEK (inmunoensayo rápido). La cohorte de pacientes no infectados por *C. difficile* (NICD) la integraron pacientes seleccionados aleatoria-mente de entre los que no desarrollaron ICD durante su ingreso hospitalario. Por cada paciente con ICD se seleccionaron 2 pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de emparejamiento: edad (± 5 años), mismo sexo y fecha de ingreso (± 3 días).

Se recogió la siguiente información sobre datos demográficos y clínicos de los pacientes tras la revisión de las historias clínicas y de las bases de datos informatizadas del hospital: sexo, edad, servicio de ingreso, índice de Charlson¹⁴, estado de desnutrición (niveles de albúmina al ingreso < 3 g/dl), servicio de hospitalización, fechas de ingreso y de alta, exposición a ICD, tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y uso de fármacos antibióticos durante el ingreso (recibidos antes del inicio de ICD para los expuestos o durante toda la estancia para los no expuestos).

La variable de resultado principal fue tiempo de estancia hospitalaria en días desde el ingreso hasta el alta o el fallecimiento del paciente.

Las variables cualitativas fueron descritas mediante porcentajes, y las variables cuantitativas mediante su media y desviación estándar, cuando seguían una distribución normal, o en otro caso mediante su mediana y rango intercuartílico. Para la comparación de ambas cohortes se realizó un primer análisis mediante las pruebas de chi cuadrado, t de Student, U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis. Para la descripción de la estancia hospitalaria se utilizaron la media y la mediana como medidas de centralización, y la desviación típica como

medida de dispersión. Para el cálculo del exceso de estancia hospitalaria de los expuestos a ICD frente a los no expuestos, se realizó un primer análisis bivariado (crudo) mediante las pruebas U de Mann Whitney y correlación de Spearman. Tras ello se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple y una estrategia de selección de variables paso a paso hacia atrás. Como medida de efecto de la exposición a ICD sobre la estancia hospitalaria se utilizó el coeficiente beta. Para el manejo de la variable dependiente, estancia hospitalaria en días, se utilizó su transformación logarítmica. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS para Windows, versión 15.

RESULTADOS

La cohorte de pacientes infectados por *C. difficile* (ICD) se compuso de 38 pacientes, y la cohorte de no infectados por *C. difficile* (NICD), de 76. La media de edad de ambas cohortes fue de 65 y de 65,7 años, respectivamente, y en ambos casos el porcentaje de mujeres fue del 44,7%. Ambas variables fueron criterios de apareamiento (tabla 1). El servicio de ingreso fue más frecuentemente médico tanto para la cohorte ICD como para la de los NICD (73,7 y 57,9%, respectivamente).

Los pacientes que sufrieron ICD presentaron con mayor frecuencia desnutrición al ingreso (50 frente a 8,8% en los NICD; OR = 10,3; IC 95%: 3,6-29,6). Además, estos pacientes presentaban un mayor índice de comorbilidad, reflejado por índices de Charlson más elevados, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística. Durante el tiempo de estancia en el hospital, el promedio de antibióticos recibidos por los pacientes ICD previo a desarrollar la infección fue significativamente superior al de los pacientes NICD (OR = 1,8; IC 95%:1,3-2,4). Solo 4 de los 38 pacientes que padecieron ICD (10,5%) no recibieron ningún antibiótico durante su estancia en el hospital previa a la infección, frente al 59,3% en la cohorte no expuesta. Los pacientes que se infectaron fueron hospitalizados en alguna UCI antes de desarrollar la

ICD con mayor frecuencia que los no infectados, aunque sin alcanzar la significación estadística. La mortalidad bruta para los pacientes NICD fue del 6,6%, frente al 31,5% en los pacientes con ICD (OR = 6,6; IC 95%: 2,1-20,4; $p < 0,001$).

Tiempo de estancia hospitalaria

La mediana cruda de estancia hospitalaria fue de 31,5 días para los pacientes que padecieron ICD frente a los 5,5 días que presentaron los que no la desarrollaron (valores mediana; $p < 0,001$; tabla 1). En la tabla 2 se muestra el análisis de las potenciales variables asociadas a la estancia hospitalaria total. Además de la infección por *C. difficile*, otras variables, como la presencia de desnutrición al ingreso, el número de antibióticos recibidos durante el ingreso o la estancia en la UCI, previos a la infección para los pacientes con ICD, alcanzaron significación estadística. Los pacientes que pre-sentaron algún tipo de comorbilidad al ingreso sufrieron ingresos más prolongados: 15 días de mediana, frente a los 2 días los que presentaron un índice de Charlson de cero. Además, se observó una correlación positiva entre el número de antibióticos recibidos durante el ingreso y los días de estancia hospitalaria. En el análisis multivariante se observa que una vez ajustado por las variables que demostraron significación estadística en el análisis crudo, el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección por *C. difficile* fue de 4 días (tabla 3), y por tanto esto representaría un coste extra de 1736€, según la base de datos de costes sanitarios en España de 2012.

DISCUSION

Aunque en otros países se han realizado numerosos estudios sobre los costes hospitalarios atribuibles a la ICD, en España no se han

publicado estudios controlados sobre el tema. Hemos encontrado que la infección por *C. difficile* prolonga de forma significativa, e independientemente de otros factores, la duración de la estancia de los pacientes en el hospital. Aunque el análisis de los costes sanitarios no fue el objetivo de nuestro estudio, se ha identificado la estancia hospitalaria como el principal componente del aumento del coste sanitario atribuible a la ICD^{12,15}. Una estimación del coste atribuible a la infección derivado del incremento de la estancia representa un coste extra de 1.736€. Un estudio prospectivo realizado en un hospital americano en el que se siguió a 271 pacientes que habían recibido antibióticos durante un periodo de 5 meses encontró que el incremento del coste sanitario ajustado atribuible a la ICD fue de 3.669 \$, respecto a pacientes de similares características cuyo ingreso no se complicó con una ICD¹⁶. Estos mismos autores estimaron un exceso de estancia atribuible a la infección por *C. difficile* de 3,6 días, una vez ajustado por edad, sexo, raza, índice de Charlson y tipo de diagnóstico al ingreso. Estas cifras son similares a los 4 días encontrados en nuestro estudio.

Otros autores, fuera de España, que han estudiado el impacto de la ICD en el hospital sobre la estancia hospitalaria han encontrado incrementos entre 6 días y 3 semanas^{9,15,17-19}. Una reciente revisión sistemática sobre hospitales europeos refleja datos de exceso de estancia hospitalaria atribuible a *C. difficile* que van desde 2,7 días a 18 días de media²⁰. Forster et al. (2012), en su estudio de cohortes retrospectivas sobre 136.877 pacientes admitidos en el hospital desde 2002 a 2009, encontraron un incremento en la mediana de estancia hospitalaria ajustada de 6 días en el grupo de pacientes que se complicaron con ICD⁹. Vonberg et al. encontraron una diferencia de 7 días en la estancia de los casos de diarrea por *C. difficile* respecto a sus controles apareados¹⁸. Esta cifra es algo superior a la encontrada en nuestro estudio, aunque en su trabajo no ajustaron por variables confusoras de la estancia. Esta variabilidad en las estimaciones de la estancia atribuible a la ICD puede deberse a numerosas razones. Por un lado, se ha encontrado que hay cepas que pueden tener características

de patogenicidad y virulencia muy diferente a otras. Hasta ahora en España la cepa NAP1/027 no se ha extendido por nuestros hospitales. Esta cepa, de mayor virulencia, provoca una mayor mortalidad y morbilidad en los pacientes y, por tanto, un mayor exceso de estancia^{19,21}. Otro de los factores que influyen en el alargamiento de la estancia de los pacientes es su admisión en una UCI²². De hecho, en nuestro estudio, los pacientes que ingresaron en la UCI tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas, aunque este factor no se asoció en el análisis multivariante.

Una de las condiciones que influyen en la estancia hospitalaria es el estado basal del paciente al ingreso¹⁶. Nosotros encontramos que los pacientes con comorbilidades al ingreso tienen más riesgo de prolongar su estancia en el hospital que aquellos con un índice de Charlson de cero. Es de destacar que el modelo desarrollado explica un alto porcentaje de la variabilidad de la estancia hospitalaria (62%).

Este estudio tiene algunas limitaciones, y el cálculo del exceso de estancia podría estar sesgado. Una de estas limitaciones es el tamaño de la muestra, que, al no ser muy elevado, nos ha impedido tanto realizar un diseño de estudio totalmente apareado por otras potenciales variables de confusión, como poder ajustar en el análisis con mayor precisión por variables asociadas a un aumento de la estancia tales como el índice de comorbilidad de Charlson al ingreso, por algún índice de gravedad (p. ej., índice de Horn) o por la estancia en la UCI. Es interesante que uno de los factores que se asocian en el análisis final a un exceso de estancia sea el uso de antibióticos. No parece que el uso de antibióticos sea por sí mismo una causa directa de un aumento de la estancia, y probablemente sea un marcador sustitutorio de otras verdaderas variables de confusión tales como la gravedad del paciente, o de complicaciones infecciosas previas a la ICD. Además, al haber hecho uso de la transformación logarítmica de los días de estancia hospitalaria para poder utilizar modelos lineales, estos podrían no comportarse de forma óptima para la estimación del alargamiento,

aunque este es un método de análisis utilizado frecuentemente por otros investigadores^{16,23}.

Puesto que los datos provienen de un único hospital y dentro de un brote de ICD, sería necesario realizar estudios observacionales multicéntricos que identificaran a todos los casos endémicos y epidémicos para poder obtener datos de estancias y de costes más generalizables. Además, para el cálculo total de los costes se debería tener en cuenta, además de los costes por la hospitalización, los producidos por otros factores como los costes de las pruebas diagnósticas, los costes terapéuticos¹⁵ y los derivados de las medidas de control de la transmisión necesarias (habitación individual, guantes, batas, desinfectantes, limpieza extra. . .).

Tabla 1. Descripción de las cohortes a estudio*.

	Infección por <i>C. difficile</i>		OR (IC95%)	P valor
	NO (N=76)	SI (N=38)		
Sexo* mujer, n (%)	34 (44,7)	17 (44,7)		1
Edad* , media (DS)	65,0 (20,8)	65,7 (21,7)		0,857
Servicio de ingreso médico , n (%)	44 (57,9)	28 (73,7)	2 (0,8-5,3)	0,099
Desnutrición , n (%)	6 (8,8)	19 (50)	10,3 (3,6-29,6)	<0,001
Índice de Charlson al ingreso , n (%)			2,1 (1,1-4,2)	0,151
0	16 (21,1)	4 (10,5)		
1-3	14 (18,4)	7 (18,4)		
4-6	34 (44,7)	18 (47,4)		
>6	12 (15,8)	9 (23,7)		
Nº antibióticos recibidos , media (SD)	0,7 (1,2)	2,3 (2,4)	1,53 (0,7-2,2)**	<0,001
Estancia UCI , n (%)	15 (19,7)	13 (34,2)	2,1 (0,9-5,1)	0,091
Estancia hospitalaria , mediana (RIQ)***	5,5 (2,0-14)	31,5 (23,7-55,7)	30,4 (21,9-39)**	<0,001

* Criterios de apareamiento: sexo, edad ± 5 años y fecha ingreso ± 3 días.

** Diferencia de medias

*** Estancia hospitalaria en días.

Tabla 2. Media, mediana y desviación típica cruda de la estancia hospitalaria según diferentes condiciones.

	N	Media	SD	Mediana	P valor
Infección por <i>C. difficile</i>					
No	76	9,2	10,7	5,5	<0,001
Sí	38	39,7	24,9	31,5	
Sexo					
Varón	63	16,6	20,3	8	0,013
Mujer	51	22,8	23,8	15	
Edad	113	r= 0,152			0,106
Desnutrición					
No	81	16,8	21,3	8	<0,001
Sí	25	30,4	22,6	24	
Ind. Charlson					
0	20	8,25	11,1	2	0,001
>0	94	21,7	23,1	15	
Nº Antibióticos recibidos	114	r= 0,578			<0,001
Serv. Ingreso					
Quirúrgico	31	22,2	23,5	15	0,263
Médico	83	18,3	21,6	10	
Estancia UCI					
No	86	16,5	20,1	8	0,005
Sí	28	28,1	25,7	20	

Tabla 3. Coeficientes de regresión y sus errores estándares para las variables independientemente asociadas con la estancia hospitalaria (en días).

Variable	Coeficiente	Error estándar	t	P valor
Infección por <i>C. difficile</i>	3,97	1,19	8,068	<0,001
Ind. Charlson (>0/0)	1,64	1,24	2,277	0,025
Nº antibióticos recibidos (por cada uno)	1,24	1,04	4,843	<0,001
Sexo (mujer/hombre)	1,47	1,17	2,432	0,017
Constante	3,15	1,24	5,336	<0,001

R² = 0,623.

Variable dependiente= log_estancia hospitalaria

Bibliografía:

1. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital based survey. *Lancet*. 2011;377:63–73.
2. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:742–8.
3. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:887–9.
4. Arteaga A, Santa-Olalla P, Sierra MJ, Limia A, Corte M, Amela C. Riesgo epidémico de la enfermedad asociada a una nueva cepa de *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:278–84.
5. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al., EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill*. 2008;13:350–3.
6. Owens Jr RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 1:S19–31.
7. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1053–66.
8. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:529–49.

9. Forster AJ, Taljaard M, Oake N, Wilson K, Roth V, Van Walraven C. The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital. CMAJ. 2012;184.
10. Oake N, Taljaard M, van Walraven C, Wilson K, Roth V, Forster AJ. The effect of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection on in-hospital mortality. Arch Intern Med. 2010;170:1804–10.
11. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. ESCMID: treatment guidance document for CDI. Clin Microbiol Infect. 2009;15:1067–79.
12. Ghantoji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW. Economic health-care costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. J Hosp Infect. 2010;74:309–18.
13. Monge D, Morosini M, Millán I, Pérez-Canosa C, Manso M, Guzman MF, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. Med Clin (Barc). 2011;137:575–80.
14. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373–83.
15. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalised patients. J Clin Pharm Ther. 2000;25:101–9.
16. 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;34:346–53.
17. Riley TV, Codde JP, Rouse IL. Increased length of hospital stay due to *Clostridium difficile* associated diarrhoea. Lancet. 1995;345:455–6.
18. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. J Hosp Infect. 2008;70:15–20.

19. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ*. 2005;173:1037–42.
20. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect*. 2012;81:1–14.
21. Kuijper E, Coignard B, Brazier J, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill*. 2007;12:163–6.
22. Escobar GJ, Greene JD, Gardner MN, Marelich GP, Quick B, Kipnis P. Intra-hospital transfers to a higher level of care: contribution to total hospital and intensive care unit (ICU) mortality and length of stay (LOS). *J Hosp Med*. 2011;6: 74–80.
23. Lawrence SJ, Puzniak LA, Shadel BN, Gillespie KN, Kollef MH, Mundy LM. *Clostridium difficile* in the intensive care unit: epidemiology, costs, and colonization pressure. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:123–30.

Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España

A. Asensio^a, y D. Monge^b

^a Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Epidemiología, Subdirección General de Prevención y Promoción de la Salud, Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Clostridium difficile* han despertado recientemente un gran interés, debido a su asociación con los cuidados sanitarios y a su impacto en la morbilidad y mortalidad en los ancianos.

En los últimos años ha habido un creciente incremento en el número de estudios publicados sobre la incidencia, los cambios en la presentación clínica y la epidemiología con la descripción de nuevos factores de riesgo. *C. difficile* fue descrito inicialmente como un componente de la flora intestinal normal de los neonatos. Sin embargo, no fue hasta 1978 cuando se le identificó como una importante causa de colitis pseudomembranosa asociada al uso de clindamicina, y desde entonces la mayor parte de los casos de colitis pseudomembranosa asociada a los antibióticos, con una etiología conocida, han sido asociados a *C. difficile*¹. Este agente es responsable de un espectro de enfermedades denominado infección por *Clostridium difficile* (ICD), que va desde un

cuadro de diarrea no complicada y colitis pseudomembranosa hasta el megacolon tóxico y, en ocasiones, sepsis e incluso muerte. Aunque la ICD está asociada sobre todo al uso de los antibióticos, su epidemiología ha cambiado en las tres últimas décadas. Durante los años 2002 a 2005 se identificó en la provincia de Quebec (Canadá) una epidemia de ICD. Mediante métodos de tipificación moleculares se identificó el organismo causal como una cepa variante de *C. difficile*, que fue clasificada como la cepa BI/NAP1/027. Desde entonces en numerosos países se han comunicado brotes regionales de ICD, de colitis grave e incluso de muerte, causados por esta cepa². Además, estas infecciones se están empezando a identificar en poblaciones previamente no consideradas en riesgo, tales como sujetos sin contacto reciente con el sistema de atención sanitaria³, embarazadas², niños⁴ y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal⁵.

La transmisión de *C. difficile* en el ambiente hospitalario se cree debida principalmente a la ingestión de este microorganismo en su forma esporulada, dada su capacidad para resistir en el ambiente y su facilidad para transmitirse indirectamente por los objetos inanimados contaminados del medio, o directamente a través de las manos de los trabajadores sanitarios. Los animales y la comida podrían ser fuentes potenciales de *C. difficile*. Se ha encontrado en el agua del mar y de los ríos, pero también en el de piscinas e incluso en el agua corriente. Asimismo, se ha encontrado en el 1% de heces de animales de granja, en perros (10%) y en gatos (2%), sin embargo, los ribotipos encontrados en animales son mucho menos diversos que los encontrados en el humano, y muchos de ellos son comunes a varias especies lo que hace posible la transmisión entre ellas. Aunque también se han recuperado esporas de *C. difficile* en carne y ensaladas preparadas, no existen evidencias concluyentes de que la contaminación de los alimentos haya dado lugar a casos de ICD en las personas. Ni tampoco se han descrito brotes vehiculados por alimentos².

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo intrínseco es la edad. La incidencia de ICD en mayores de 65 años es hasta 20 veces superior a las de individuos más jóvenes. También se ha observado que padecer comorbilidades, parcialmente debido a que implica un mayor contacto con la atención sanitaria y una mayor necesidad de hospitalización, y la inmunidad del huésped juegan un papel relevante⁶. Entre los factores de riesgo extrínsecos el principal es la exposición previa a antibióticos, bien por la presión selectiva de las cepas de *C. difficile* bien por la inducción de producción de toxinas². Aunque inicialmente se asoció especialmente al uso de antibióticos de amplio espectro como clindamicina, cefalosporinas y amoxicilina, en los últimos años también se ha observado que fluorquinolonas, la duración del tratamiento antibiótico y la utilización de múltiples antibióticos aumentan el riesgo de ICD⁷. Además del tratamiento con antibióticos, otros tratamientos se han visto asociados a un mayor riesgo de ICD. Entre ellos destacan los inhibidores de la acidez gástrica y especialmente el uso de los inhibidores de la bomba de protones que podrían disminuir la barrera a la colonización gástrica al aumentar el pH. Una revisión sistemática encontró la asociación tanto de los antihistamínicos anti H₂ como de los inhibidores de la bomba de protones con un mayor riesgo de desarrollar ICD (OR 1,48 y 2,05, respectivamente)⁸. Otras terapias, como las inmunosupresoras, el trasplante de órgano sólido, la quimioterapia, o enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal también se han encontrado asociadas a un mayor riesgo de ICD⁶.

La estancia hospitalaria prolongada, el número de ingresos al hospital, y el ser atendido en residencias geriátricas son otras de las características frecuentes de los pacientes que desarrollan ICD. Esto puede deberse simplemente al mayor riesgo de exposición a la bacteria durante esos contactos con el sistema de atención sanitaria, bien a

través de las manos contaminadas del personal sanitario o bien por medio del ambiente contaminado.

Cambio en la epidemiología

Algunos estudios recientes sugieren que la epidemiología de la ICD en pacientes considerados hasta ahora de bajo riesgo está cambiando. Se ha observado un incremento de las tasas de infección en mujeres en el periodo alrededor del parto y en pacientes de la comunidad⁹. En la población pediátrica se ha observado un aumento, aunque la verdadera incidencia en esta población aún se debate debido a la elevada posibilidad de tratarse de portadores asintomáticos de *C. difficile*¹⁰. Asimismo, el aumento de los viajes y del transporte de los pacientes podría introducir nuevos ribotipos que pudieran reemplazar a los antiguos o causar nuevos brotes. Durante mucho tiempo se ha creído que el desarrollo de la ICD ocurría casi exclusivamente durante o al poco tiempo del ingreso de los pacientes en los hospitales. La alta tasa de incidencia de ICD en las instituciones sanitarias, comparada con la de la comunidad, proviene presumiblemente de la alta densidad de pacientes de alto riesgo para desarrollar ICD, clásicamente ancianos con comorbilidades que pueden actuar como reservorio para la amplificación de la diseminación². Un grupo de trabajo para la vigilancia de la ICD^{11,12} recomendó diferenciar la ICD asociada a los cuidados sanitarios (ACS) de la asociada a la comunidad (AC). Esta última se define como la que ocurre en pacientes fuera del hospital, o durante las primeras 48 horas tras el ingreso, para un paciente que no ha sido dado de alta hospitalaria en las 12 semanas anteriores. Si hubiera sido dado de alta entre las 4-12 semanas previas se define como de origen indeterminado. Otros impedimentos para el cálculo de la incidencia de la ICD en la comunidad son: la dificultad para seleccionar a los pacientes, para estimar la población de la que provienen esos casos (el tamaño del denominador) estudiados, sumado

a la imperfecta sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas que pueden infra o sobreestimar los datos. La incidencia en la comunidad parece estar aumentando. Si esto fuera así, y no debido a un aumento de la alerta sobre la enfermedad, cabría preguntarse cuál es el origen de estos casos. Aunque puede pensarse que la presión de los casos en los hospitales puede trasladarse a la comunidad, en algunos estudios no se ha podido comprobar al no haber concordancia entre los ribotipos de ambos compartimentos¹³ aunque en otros estudios sí se encontró dicha concordancia^{14,15}.

Coste

Aunque las estimaciones sobre el coste atribuible a la ICD son dispares, un hallazgo consistente en todas ellas es que el coste sanitario en los pacientes hospitalizados que desarrollan ICD se incrementa en un 33-54% respecto al coste de un paciente similar que no desarrolla la enfermedad¹⁶. Kyne et al. lo estimaron en 3.669 dólares US por paciente infectado¹⁷. Recientemente en nuestro país se observó durante un brote un exceso de estancia de los pacientes con ICD de 16 días, aunque esta comparación no está ajustada¹⁸.

Epidemiología de *C. difficile* en Europa

Varios factores han dificultado la comprensión de la epidemiología de la ICD. En primer lugar, aunque ha habido una mejora en la vigilancia de la ICD derivada de la identificación de infecciones graves y brotes epidémicos, la medición de su frecuencia es aún variable y ello dificulta la obtención de indicadores fiables para los países y para las comparaciones entre ellos. Además, como ha aumentado el interés por la enfermedad probablemente haya crecido la identificación de los casos sobrestimándose el incremento debido a la mejora en el diagnóstico².

Otro factor se debe a la gran variabilidad que existe en el diagnóstico de laboratorio de la ICD, y a que la prueba de diagnóstico más frecuentemente utilizada tiene una sensibilidad y especificidad subóptima¹⁹.

Los primeros datos de la incidencia de ICD en Europa estuvieron disponibles tras una encuesta a 212 hospitales realizada en el año 2002 por el Grupo Europeo para el estudio de *C. difficile*. En él se encontró una incidencia media de 2,45 casos por 10.000 días-paciente (rango 0,13-7,1 casos por 10.000 días-paciente)²⁰. Durante los años 2003-4 tuvo lugar el primer gran brote conocido en Reino Unido causado por el ribotipo 027²¹. Este ribotipo se ha asociado a un mortalidad 1,9 veces superior al de otros²². Este mismo ribotipo se identificó posteriormente en otros brotes en 2004-2005 en Holanda, en 2005 en Bélgica, y en 2008 se había extendido ya a 16 países europeos². En España una paciente trasladada desde Reino Unido a un hospital de Madrid ingresó con una ICD grave²³. La cepa no se diseminó por el hospital, sin embargo, una técnico de laboratorio desarrolló ICD²⁴.

En 2008, al efecto de determinar la epidemiología de ICD en Europa, el Centro para el Control de Enfermedades en Europa (ECDC) patrocinó una encuesta prospectiva de incidencia en pacientes hospitalizados durante noviembre del 2008 con los objetivos de determinar la incidencia de ICD comunitaria y nosocomial, los ribotipos causantes, los factores de riesgo y su desenlace, y establecer una red de 106 laboratorios capaces de aislar cepas de *C. difficile* en 34 países europeos. La incidencia media por hospitales había aumentado desde el 2005 hasta 5,5 casos por 10.000 días-paciente (rango 0-36,3 casos por 10.000; y por países 0-19,1). Se identificaron 64 serotipos diferentes de los cuales los más frecuentes fueron 014/020 (15%), 001 (10%), 078 (8%), y 027 (5%). El perfil era el de un paciente de edad avanzada, con comorbilidades y que había recibido recientemente tratamiento antibiótico. La mortalidad estimada fue del 22% y para el 40% de estos casos la ICD habría tenido algún papel en este desenlace²⁵.

Incidencia y prevalencia en España

En nuestro país se han realizado diferentes estudios para estimar la magnitud de la ICD. Tomando como fuente de información el conjunto mínimo básico de datos CMBD se observó una incidencia de ICD promedio de 41,2 casos por 100.000 altas para el periodo 1997-2005 con una tendencia creciente. Las tasas fueron 2,5 veces superiores en los pacientes mayores de 65 años que en el resto, con una incidencia estacional superior en el invierno²⁶. Estos datos posiblemente infraestimen la verdadera incidencia de la ICD dado que la sensibilidad del CMBD en nuestro país es desconocida y presumiblemente no elevada²⁷.

Para el periodo 1999-2007 la prevalencia de ICD por 100.000 pacientes hospitalizados aumentó desde 39 hasta 122 casos con un incremento anual del 9%²⁸. En el año 2007 se realizó un estudio multicéntrico en el que se comprobó que el 99% de los hospitales utiliza para el diagnóstico la detección de toxina en heces y el 95% lo realiza por EIA. La incidencia observada de ICD fue de 171 casos por 100.000 ingresos y de 13,4 casos por 100.000 habitantes²⁹, aunque en este estudio el número de hospitales mayores de 500 camas, en los que la frecuencia de enfermedad es superior, está sobrerrepresentado²⁸. Por otro lado, y dado que el diagnóstico se realiza principalmente por EIA para toxina en heces, cuya sensibilidad oscila entre el 63-94%¹⁹, los hospitales estarían infradiagnosticando la enfermedad. En un estudio de un único hospital, Guzmán et al. encontraron que tras la implementación de un programa para incrementar el diagnóstico de ICD, duplicaron la incidencia observada pasando de 15 casos (9 nosocomiales) a 31 (18 nosocomiales) casos por 100.000 ingresos, por lo que proponen la vigilancia activa de los pacientes con diarrea (más de dos heces blandas durante al menos dos días o en pacientes recibiendo antibióticos en las dos semanas anteriores) para evitar el infradiagnóstico³⁰.

El incremento de la frecuencia de ICD en los últimos años en España no ha podido atribuirse a la circulación de la cepa epidémica toxinotipo III

ribotipo 027³¹. Este crecimiento de casos de ICD se ha encontrado correlacionado con la prevalencia de uso de antibióticos, el envejecimiento y el aumento de las comorbilidades de la población hospitalizada²⁸. Además, el uso de antibióticos, expresado en DDD, en el ámbito extrahospitalario ha estado aumentando hasta el año 2009 y especialmente los grupos antibióticos de fluorquinolonas y penicilinas con inhibidores de betalactamasas (principalmente amoxicilina con ácido clavulánico)³². En el ámbito hospitalario desde 1999 hasta el año 2010, la prevalencia de uso de las fluorquinolonas (pacientes que reciben antibiótico por cada 100 pacientes hospitalizados) también ha aumentado significativamente pasando del 5,8 al 10,2%³³.

En determinadas subpoblaciones hospitalarias se han encontrado incidencias superiores al promedio. Un reciente estudio multicéntrico en UCI encontró una incidencia de 3,3 casos por 1.000 pacientes³⁴, y en una unidad de pacientes geriátricos se observó una incidencia de 24,3 casos por 1.000 pacientes³⁵, que disminuyó hasta 11,5 casos por 1.000 pacientes tras la puesta en marcha de un programa de prevención. La incidencia de ICD de origen comunitario no está bien caracterizada. En la cohorte basada en el CMBD los casos de primer diagnóstico (comunitario) representaron el 26% del total frente al 36% encontrado en el estudio de prevalencia EPINE 2001-2010 y el 42% tras un programa de vigilancia activa en un único hospital^{26,30}.

La mortalidad por ICD en España para el periodo 1999-2006, basada en datos del registro de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística, aumentó de 0,1 hasta 0,69 defunciones por millón de habitantes, y se observó que en los mayores de 65 años fue cinco veces superior al promedio. El 92,4% de los pacientes fueron mayores de 65 años y la edad mediana de los fallecidos fue de 83 años³⁶. En pacientes hospitalizados, y para el periodo 1997-2005, se estimó en el 12,3%²⁶. Datos de diferentes hospitales encontraron tasas de mortalidad en los pacientes con ICD del 31% (IC 95% 18-48%), frente a 6,6% de los

controles sin la enfermedad¹⁸, y del 14,4%³⁷. Sin embargo, no existen estudios controlados que estimen la mortalidad atribuible a la ICD.

La información de la cual disponemos sobre brotes hospitalarios en España también es escasa³⁸⁻⁴¹, comparada con la existente en otros países^{42,43}. Asimismo son escasos, aunque concordantes con estudios realizados fuera del país, los estudios sobre factores de riesgo^{18,40,44}.

Medidas de control de la infección

Los pacientes infectados pueden excretar una gran cantidad de esporas que pueden sobrevivir durante meses en el ambiente, no son destruidas por la desinfección de manos estándar mediante la fricción por alcohol, y persisten en el ambiente resistiendo a la acción de los agentes de limpieza habituales. Todos estos factores incrementan el riesgo de transmisión. En cuanto un paciente es diagnosticado de ICD deben ponerse en marcha las medidas de control de la infección adecuadas, con objeto de limitar la posterior diseminación por el hospital. Debería revisarse el tratamiento antibiótico que recibe el paciente para minimizar la presión selectiva para la ICD. Las acciones deberían incluir el uso adecuado de las precauciones de aislamiento, la higiene de las manos, las prendas de protección, la limpieza ambiental y del equipamiento médico, el uso apropiado de los antibióticos y las medidas específicas durante los brotes⁴⁵.

Dada la importancia de las manos en la transmisión hospitalaria de las esporas de *C. difficile*, la práctica de la higiene de las manos es un importante aspecto para el control. Sin embargo, las esporas muestran resistencia a numerosos desinfectantes incluyendo al alcohol⁴⁶. Las recomendaciones de la OMS para la higiene de las manos⁴⁷ enfatizan que de forma rutinaria se utilicen preferentemente las soluciones alcohólicas mediante fricción de las manos, salvo que estas estén visiblemente sucias o si se sospecha la exposición a algún

microorganismo esporulado, donde la utilización del agua y el jabón para el arrastre de las esporas es de elección. Por lo tanto, cuando se sospeche o se tenga la confirmación de ICD, lo apropiado es realizar la higiene de las manos mediante lavado con agua y jabón antiséptico antes y después de atender a estos pacientes. Los jabones antisépticos con clorhexidina son excelentes alternativas al uso del alcohol en estos casos. Además, es importante la utilización de equipos de protección personal que incluyan el uso de bata y guantes antes de entrar a la habitación de estos pacientes. También es muy importante no olvidar que el uso de los guantes de protección deber ser precedido y seguido de la antisepsia de las manos, en este caso con agua y jabón desinfectante. Todos los pacientes sospechosos de padecer ICD deberían ser alojados en una habitación individual. Se deben utilizar equipos de protección personal que incluyan el uso de la bata y los guantes antes de entrar a la habitación, y este aislamiento debería continuar al menos hasta dos días después de cesar la diarrea o al menos hasta que las heces del paciente adquieran una consistencia normal^{45,46,48}. Con objeto de facilitar el diagnóstico precoz y reducir las tasas de contagio, se ha sugerido que sea la enfermera la que solicite la realización de las pruebas iniciales de diagnóstico en aquellos pacientes hospitalizados que desarrollan diarrea⁴⁸. No debe olvidarse la importancia de la descontaminación de todo el equipamiento compartido por los pacientes, incluyendo los termómetros, manguitos de presión, mesillas, etc. Los desinfectantes clorados (p.e. la lejía a concentraciones de al menos 1.000 p.p.m.) son los preferidos, aunque no exclusivos, para la descontaminación ambiental de las superficies en contacto con *C. difficile*^{45,46,48}.

Los programas de control del uso de antibióticos han demostrado disminuir la presión selectiva que facilita la aparición de microorganismos resistentes y del *C. difficile*. El desarrollo de políticas en el hospital para limitar el número y la duración del tratamiento antibiótico han mostrado ser útiles para reducir la incidencia de ICD⁴⁵. En el caso de los brotes hospitalarios cada vez son más las

publicaciones que enfatizan la importancia de intervenciones multimodales, tales como programas de mejora del uso de los antimicrobianos, y de las normas de control de la infección para un control eficaz de estos².

En resumen, la frecuencia de la ICD en España no está suficientemente caracterizada, pero los datos disponibles indican que la incidencia está dentro del rango de los países de nuestro entorno. Sin embargo, esta incidencia parece estar aumentando. Además, la elevada y creciente utilización de los antibióticos de amplio espectro, tanto en nuestros hospitales como en la comunidad, son factores que aumentan el riesgo de un crecimiento en la frecuencia de esta enfermedad. Afortunadamente el ribotipo hipervirulento 027 no se ha extendido en nuestros hospitales. Existe la necesidad de nuevos estudios bien diseñados en cada área de investigación de la epidemiología de la ICD. Necesitamos conocer con mayor validez y precisión la incidencia de ICD comunitaria y asociada a los cuidados sanitarios, mejorar la información sobre brotes, la afectación de determinados grupos de población, especialmente de los ancianos, la caracterización de los tipos circulantes, y los efectos que produce sobre la mortalidad y el coste sanitario. Dado el gran uso de los antibióticos en nuestro país, y especialmente de las fluorquinolonas, es necesaria la puesta en marcha de programas de mejora en el uso de los antibióticos tanto en el hospital como fuera de él. Asimismo, es necesario elevar el conocimiento y la realización de las precauciones estándar, especialmente de la higiene de las manos, y de las medidas específicas para limitar la diseminación de *C. difficile* en las instituciones sanitarias.

Bibliografia:

1. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008;46 Suppl. 1:S4–11.
2. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol. 2010;23:529–49.
3. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. Int J Antimicrob Agents. 2009;33 Suppl. 1:S42–5.
4. Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001–2006. Pediatrics. 2008;122: 1266–70.
5. Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am. 2009;38:711–28.
6. Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8:17–26.
7. Owens Jr RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008;46 Suppl. 1:S19–31.
8. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J Gastroenterol. 2007;102: 2047–56.
9. Centers for Disease Control, Prevention. Severe *Clostridium difficile* associated disease in populations previously at low risk—four states, 2005. Morb Mortal Wkly Rep. 2005;54:1201–5.
10. Larson HE, Barclay FE, Honour P, Hill ID. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. J Infect Dis. 1982;146:727–33.

11. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:2–18.
12. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK, and the Ad Hoc *Clostridium difficile* Surveillance Working Group. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:140–5.
13. Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1087–92.
14. Norén T, Akerlund T, Bäck E, Sjöberg L, Persson I, Alriksson I, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3635–43.
15. Svenungsson B, Burman LG, Jalakas-Pörnnull K, Lagergren A, Struwe J, Akerlund T. Epidemiology and molecular characterization of *Clostridium difficile* strains from patients with diarrhea: low disease incidence and evidence of limited cross-infection in a Swedish teaching hospital. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4021–37.
16. Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:57–66.
17. 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;34:346–53.
18. Monge D, Morosini M, Millán I, Pérez-Canosa C, Manso M, Guzman MF, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc).* 2011;137:575–80.
19. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data

- review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15:1053–66.
20. Barbut F, Delmée M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M, et al. A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect. 2003;9:989–96.
21. Smith A. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypotoxin-producing strains in Canada and the US. Euro Surveill 2005;10(6):E050630.2 [consultado Jul 2011]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050630asp#2>.
22. Health Protection Agency. *Clostridium difficile* Ribotyping Network for England and Northern Ireland: 2008/09 report. London, United Kingdom: Health Protection Agency; 2009 [consultado Jul 2011]. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAwebC/1258560554236>
23. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe. Euro Surveill. 2008;13:pii 18942 [consultado Jul 2011]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId 18942>.
24. Bouza E, Martin A, Van den Berg RJ, Kuijper EJ. Laboratory-acquired *Clostridium difficile* polymerase chain reaction ribotype 027: a new risk for laboratory workers? Clin Infect Dis. 2008;47:1493–4.
25. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet. 2011;377:63–73.
26. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008;29:887–9.
27. Dubberke ER, Reske KA, McDonald LC, Fraser VJ. ICD-9 codes and surveillance for *Clostridium difficile*-associated disease. Emerg Infect Dis. 2006;12: 1576–9.

28. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al., EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill.* 2008;13:350-3.
29. Alcalá L, Marín M, Martín A, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez MT, et al. On behalf of the Spanish *Clostridium difficile* Study Group. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection in Spain: a population-based survey. *J Hosp Infect.* 2011;79:13-7.
30. Guzmán A, Del Mar Portillo M, López-Cerero L, García-Ortega L, Lupión C, González C, et al. A comprehensive surveillance, control and management programme for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2010;74:91-3.
31. Arteaga A, Santa-Olalla P, Sierra MJ, Limia A, Corte y M, Amela C. Riesgo epidémico de la enfermedad asociada a una nueva cepa de *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:278-84.
32. Lázaro E, De Abajo FJ, Montero D. Uso de antibióticos en España. Agencia Española del medicamento (AGEMED). 2010. [Acceso Jul 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/anti-bioticos.pdf>.
33. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaque-Rafart J, Bishopberger C, et al. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and anti-microbial use in Spanish hospitals Spain, 1999 to 2010. *Euro Surveill.* 2011;16: 12-20.
34. Izaguirre-Guerricagoitia L, Truchuelo Aragón A, Grupo de Investigación de Prevalencia de Diarrea. Prevalence of diarrhea in critical patients units in Spain: a multicenter study. *Enferm Intensiva.* 2011;22:65-73.
35. Fernández de la Puente E, Gómez Pavón J, Bermejo Boixareu C, Rodríguez S, Cortés Bohórquez R, Ruipérez Cantera I. Results of the

application of a prevention protocol for *Clostridium difficile* infection in an acute geriatric unit. Rev Esp Geriatroerontol. 2008;43:125–6.

36. Nogareda F, Soler P, LLácer A. Increases in *Clostridium difficile*-related mortality rates in Spain (1999-2006). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2009;27:484–5.

37. Sánchez-Somolinos M, Alcalá L, Peláez T, Marín M, Martín A, Catalán P, et al. High levels of resistance to fluoroquinolones among *Clostridium difficile* isolates in a Spanish hospital. Clin Infect Dis. 2008;47:818–22.

38. 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 Infecc Microbiol Clin. 1998;16:66–9.

39. Bustinza A, Solana MJ, Padilla B, López-Herce J, Santiago MJ, Marín M. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease in a pediatric intensive care unit in Madrid. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:199–201.

40. Pazos R, Isusi A, Fernández R, Barbeito L, Bravo A, Cantón I, et al. Nosocomial diarrhea outbreak due to *Clostridium difficile* in a vascular surgery department. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2003;21:237–41.

41. Monge D, Vicente M, Sánchez I, Pérez C, Pérez I, Asensio A. Brote hospitalario de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). Med Prev. 2008;14:15–21.

42. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis. 2006;12:409–15.

43. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. Clin Infect Dis. 2005;41:1254–60.

44. Selva A, Yuste M, Armadansa L, Almirante B, San José A, Vilardell M. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. Med Clin (Barc). 2000;115:499–500.
45. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect. 2008;14 Suppl. 5:2–20.
46. Gerding DN, Muto CA, Wens Jr RC. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008;46 Suppl. 1:S43–9.
47. Pittet D, Allegranzi B, Boyce J. The World Health Organization guidelines on hand hygiene in health care and their consensus recommendations. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009;30:611–22.
48. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010;31:431–55.

Discusión

Las cifras de incidencia de ICD han experimentado un incremento en los últimos 10 años^{37,38}. Este ascenso comenzó en Canadá y EE.UU., y más tarde se extendió a Europa³⁹ y Japón⁵. Para conocer mejor el alcance de la ICD en Europa, en 2008 el Centro para el Control de Enfermedades en Europa (ECDC) llevó a cabo un estudio en hospitales europeos con el objetivo de obtener una visión general de este problema en Europa, así como conocer la capacidad de diagnóstico y el sistema de vigilancia de cada país⁴⁰. La incidencia media se situó en 4,1 casos por 10.000 paciente-días (rango 0,0-36,3 casos por 10.000). La incidencia pre-brote en nuestro estudio fue algo menor, de 2 casos por 10.000 paciente-días. En Canadá para el año 2002 antes de la introducción de la cepa epidémica, la incidencia comunicada fue de 3 casos por 10.000 paciente-días⁴¹. En las UCIs de Estados Unidos, la tasa de incidencia entre los años 1987-2001 estaba en torno a 5 casos por 10.000 paciente-días⁴². En el ámbito europeo, en un hospital de tercer nivel en París entre los años 2000-2004, se observó una tasa de incidencia de 1,4 casos por 10.000 paciente-días⁴³. Un estudio realizado en España, sólo en Barcelona, específicamente para conocer la incidencia de ICD en 2009, concluyó que la incidencia fue de 1,93 casos de ICD por 10.000 paciente-días⁴⁴, cifras todas ellas similares a la tasa pre-brote encontrada en nuestro estudio.

En España a nivel nacional, no hay un sistema de vigilancia establecido con carácter obligatorio para la notificación de los casos de ICD. La información de la cual disponemos sobre brotes en hospitales españoles es escasa^{26,45,46,47}. En ellos el número de casos estudiados por brote no superan los 12 casos²⁶. Los más recientes son de 2008 en una UCI pediátrica donde se declararon tres casos⁴⁶ y en 2001, en un servicio de cirugía vascular²⁶.

Los 38 casos de ICD estudiados en nuestro brote se distribuyeron por gran parte del hospital. No obstante hay casos que aparecieron en la misma habitación donde 2 días antes estuvo ingresado un paciente con ICD. En otras ocasiones se agruparon varios casos en el mismo servicio médico lo que hace presumir una transmisión ambiental a través de las manos del personal sanitario. Un estudio realizado en UK para investigar la proporción de casos que aparecieron en el hospital debidos a una transmisión ambiental dentro de un mismo servicio médico logró demostrar que, de forma plausible, el 25% de los pacientes con clínica de ICD, que estuvieron ingresados en el mismo servicio, pudieron haber adquirido la infección por contacto con otros pacientes con test de enzimoimmunoensayo (EIA) positivo y síntomas de ICD⁴⁸. En ocasiones la transmisión a otro paciente se produce durante el periodo de tiempo que hay desde que un paciente con sospecha de ICD se le pide un test de laboratorio hasta que se obtiene el resultado de dicho test⁴⁹. En pacientes con alta sospecha clínica, un aislamiento preventivo hasta tener los resultados del laboratorio podría evitar la transmisión por contacto a otros pacientes durante estos periodos.

A pesar de las medidas de prevención y control puestas en marcha (precauciones de contacto y desinfección ambiental meticulosa), el control del brote no se logró hasta cuatro meses después. Una de las razones para este retraso podría ser el grado de cumplimiento de la higiene de manos y el uso de guantes, así como de la limpieza y desinfección ambiental. Varios estudios han demostrado la importancia del cumplimiento de todas estas medidas para reducir la transmisión de *C. difficile*^{50,51}. En Costa Rica se produjo un brote de ICD en 84 pacientes y, tras implementar y monitorizar las medidas de control de la infección se tardó 12 meses en erradicar el brote⁵².

El período de duración de nuestro brote transcurrió desde mediados de invierno hasta el final de la primavera, coincidiendo con la época en que

las tasas de incidencia de ICD en España son más elevadas y mayor es la tendencia a la infección y diseminación de esta bacteria en el hospital¹¹. De los 51 casos de ICD detectados durante el brote, 10 (19%) fueron de origen comunitario. La ICD asociada a la comunidad se define como la que ocurre en pacientes fuera del hospital, o durante las primeras 48 horas tras el ingreso, para un paciente que no ha sido dado de alta hospitalaria en las 12 semanas anteriores. La incidencia en la comunidad parece estar aumentando, afectando a poblaciones en principio de bajo riesgo como los niños⁵³. Esto puede ser debido a un aumento de la alerta sobre la enfermedad, o bien debido a que la presión de los casos en los hospitales puede trasladarse a la comunidad. En algunos estudios esto no se ha podido comprobar al no haber concordancia entre los ribotipos de ambos compartimentos⁵⁴, aunque en otros estudios sí se encontró dicha concordancia^{55,56}. En España la incidencia de ICD de origen comunitario no está bien caracterizada. En la cohorte basada en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) los casos de primer diagnóstico (comunitario) representaron el 26% del total frente al 36% encontrado en el estudio de prevalencia EPINE 2001-2010 y el 42% tras un programa de vigilancia activa en un único hospital^{11,57}.

Como ocurre en gran parte de los brotes nosocomiales declarados, la edad de los pacientes infectados en el hospital era elevada (73 años), bastante superior a la de los pacientes ingresados en nuestro centro y en los hospitales españoles (66 años)¹². Numerosos estudios han encontrado un mayor riesgo de infección en los pacientes ancianos^{26,58,59}. Los pacientes con ICD mostraron un mayor índice de comorbilidad medido por la puntuación de Charlson. También los pacientes con ICD padecían con mayor frecuencia enfermedades subyacentes como la insuficiencia renal crónica, inmunodepresión, y asimismo, mostraban unas cifras de albuminemia inferiores a las de los

controles. Se ha visto en otros estudios que los pacientes más ancianos y mas debilitados son los más vulnerables a esta infección^{40,59,60}.

Además, es importante resaltar que la frecuencia de uso de antibióticos en nuestro brote fue muy superior en los pacientes con ICD que en sus controles emparejados. Más del doble de los casos (90%) había recibido anteriormente algún antibiótico comparado con los controles (41%). Es más, tanto la cantidad de antibióticos recibidos como el número de días recibiéndolos se asociaron con gran fuerza a un mayor riesgo de infección por *C. difficile*. Esta mayor exposición a los antibióticos se ha identificado como uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de ICD^{26,61,62}. Además, la exposición a los antibióticos más frecuentemente recibidos por los casos (cefalosporinas, quinolonas y carbapenemas) también se asoció con fuerza a un mayor riesgo de infección. En nuestro estudio, el uso de fluorquinolonas se ha identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ICD (OR 21,4; IC 95% 1,8-257,4). Dado que el patrón de prescripción de fluorquinolonas en este hospital difiere sustancialmente de aquellas otras instituciones de EE.UU. y Canadá donde se han declarado brotes recientes de ICD^{24,63} (menos del 5% de los pacientes de nuestro estudio habían recibido las nuevas fluorquinolonas gatifloxacino o moxifloxacino), no se pudo evaluar el efecto de cada uno de estos principios activos. En el ámbito hospitalario en España desde 1999 hasta el año 2010, la prevalencia de uso de las fluorquinolonas (pacientes que reciben antibiótico por cada 100 pacientes hospitalizados) ha aumentado significativamente pasando del 5,8 al 10,2%⁶⁴.

En nuestro estudio, el uso de cefalosporinas también ha demostrado ser, análogo al efecto de las fluorquinolonas, un factor de riesgo independiente para desarrollar ICD, algo que concuerda con resultados de otros autores⁶³. Es probable que la utilización de antibióticos de

amplio espectro como las cefalosporinas y las quinolonas durante períodos suficientes de tiempo alteren el ecosistema intestinal facilitando la infección por las formas vegetativas de *C. difficile* que hubieran sido capaces de alcanzar la mucosa intestinal. Debido a la dificultad para realizar cultivos de las muestras positivas al test de EIA (sólo pudimos cultivar los últimos 5 casos del período de observación), no nos fue posible caracterizar en detalle la cepa responsable de todos los casos del brote. En las muestras aisladas encontramos dos cepas diferentes que en ninguno de los casos se identificaron como la cepa epidémica hipervirulenta toxinotipo III, PCR ribotipo 027, que se ha extendido por numerosos países. En el estudio promovido en 2008 por el ECDC para conocer la situación del *C. difficile* en Europa concluye que sólo el 5% de los ribotipos encontrados en los hospitales de los 34 países europeos participantes en el estudio eran de la cepa 027. Los tres ribotipos más frecuentemente encontrados en ese estudio fueron el 014/020, el 001 y el 078⁴⁰. Desde 2005 ha aumentado la frecuencia de aislamientos de la cepa 078 en casos tanto de ICD comunitaria y como hospitalaria en Europa⁶⁵. Esta cepa es conocida por producir un cuadro de severidad similar a la que causa la cepa hipervirulenta 027⁶⁶. Aunque el origen de los casos observados en nuestro brote no parece atribuible a la cepa 027 ni a la 078, no podemos estar totalmente seguros de descartar dicho origen. De las cinco muestras que pudimos cultivar y tipar, 3 de ellas fueron positivas para toxina binaria, la cual ha demostrado estar asociada a tasas de mortalidad mayores que aquellos infectados con cepas no productoras de toxina binaria (RR 1,6; IC 1,0-2,4)¹⁰.

Un hallazgo importante de nuestro estudio fue la asociación independiente encontrada entre la exposición a los fármacos Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) y la ICD. Se ha observado que una vez ingerida la espora de *Clostridium*, al alcanzar el estómago pasa a forma vegetativa y que a un pH gástrico ácido normal (alrededor de 2,0) estas formas vegetativas mueren sin llegar a producir daño en la

mucosa intestinal en la mayoría de las ocasiones. En situaciones de hipoclorhidria, como la que producen los IBP, el pH gástrico aumenta (alrededor de 5,0), disminuyendo esta capacidad⁶⁷. Asimismo, la alteración de la microflora intestinal del colon producida por la inhibición del pH gástrico es otro mecanismo por el que se puede explicar la asociación entre ICD y los IBP^{25,68}. En nuestro estudio encontramos que la exposición a IBP es mucho más frecuente en los casos (82%) que en los controles (57%), y que, ajustando por otros factores, se mantiene como factor de riesgo independiente (OR 6,6; IC 95% 1,1-41,1). Esta asociación ya se ha observado en estudios observacionales previos⁶³ y en un metanálisis de estudios observacionales donde concluyen que existe un aumento del riesgo de ICD asociado al uso de IBP (OR 2,05; IC 1,47-2,85)⁶⁹, e incluso un mayor riesgo de recurrencia⁴⁴. Por otro lado, el consumo de IBP se ha incrementado sustancialmente en la última década⁷⁰. En Inglaterra, a pesar de la redacción de unas guías basadas en la evidencia para la prescripción de estos fármacos, su impacto a nivel clínico aparentemente ha sido escaso⁷¹. Choudhry et al realizaron un estudio prospectivo sobre la prescripción de IBP en 138 pacientes hospitalizados diagnosticados de infección por *C. difficile* y valoraron la correcta indicación de su prescripción. El 64% de los pacientes estaban siendo tratados con IBP y en un 63% de ellos la indicación del tratamiento con estos no era apropiada⁷². En nuestro estudio, un 81,6% de los pacientes con ICD estaban siendo tratados con estos fármacos supresores de la secreción gástrica, cifra que a priori parece muy elevada. Por tanto, una valoración más cuidadosa de la adecuación de la prescripción de los IBP, apoyada en las guías de uso clínico, garantizaría una mejor indicación clínica y podría disminuir el riesgo de desarrollar ICD y de otros efectos secundarios de los IBP.

Una revisión sistemática realizada recientemente para identificar los factores de riesgo de mortalidad de los pacientes con ICD encontró que la edad y los niveles de albúmina bajos son potenciales marcadores de

riesgo de mortalidad en ICD⁷³. La mortalidad bruta en nuestro estudio fue sustancialmente superior para los pacientes con ICD que para sus controles (31,6% en los casos frente a 6,6% en los controles), aunque esta comparación no está ajustada.

Desde otro punto de vista, hemos demostrado que la exposición de un paciente a una infección por *C. difficile* prolonga de forma significativa, e independientemente de otros factores, la duración de la estancia de los pacientes en el hospital (4 días, $p < 0,001$). Un estudio prospectivo realizado en un hospital americano en el que se siguió a 271 pacientes que habían recibido antibióticos durante un periodo de 5 meses encontró un exceso de estancia atribuible a la infección por *C. difficile* de 3,6 días, una vez ajustado por edad, sexo, raza, índice de Charlson y tipo de diagnóstico al ingreso⁷⁴. Estas cifras son similares a los 4 días encontrados en nuestro estudio.

Otros autores, en otros estudios internacionales, que han estudiado el impacto de la ICD en el hospital sobre la estancia hospitalaria han encontrado incrementos entre 6 días y 3 semanas^{33,75,76,77,78}. Una reciente revisión sistemática sobre hospitales europeos refleja datos de exceso de estancia hospitalaria atribuible a *C. difficile* que van desde 2,7 días a 18 días de media⁷⁹. Forster et al. (2012), en su estudio de cohortes retrospectivas sobre 136.877 pacientes admitidos en el hospital desde 2002 a 2009, encontraron un incremento en la mediana de estancia hospitalaria ajustada de 6 días en el grupo de pacientes que se complicaron con ICD³³. Vonberg et al. encontraron una diferencia de 7 días en la estancia de los casos de diarrea por *C. difficile* respecto a sus controles apareados⁷⁷. Esta cifra es algo superior a la encontrada en nuestro estudio, aunque en su trabajo no ajustaron por variables confusoras de la estancia. Esta variabilidad en las estimaciones de la estancia atribuible a la ICD puede deberse a numerosas razones. Por un lado, se ha encontrado que hay cepas que pueden tener características

de patogenicidad y virulencia muy diferente a otras. Hasta ahora en España la cepa NAP1/027 no se ha extendido por nuestros hospitales. Esta cepa, de mayor virulencia, provoca una mayor mortalidad y morbilidad en los pacientes y, por tanto, un mayor exceso de estancia^{15,78}. Otro de los factores que influyen en el alargamiento de la estancia de los pacientes es su admisión en una UCI⁸⁰. De hecho, en nuestro estudio, los pacientes que ingresaron en la UCI tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas, aunque este factor no se asoció en el análisis multivariante. Está también descrito que el ingresar en un servicio y ser trasladado más tarde a un servicio de UCI es un factor que incrementa la mortalidad de los pacientes con ICD⁸¹.

Se ha identificado la estancia hospitalaria como el principal componente del aumento del coste sanitario atribuible a la ICD^{36,75}. Un estudio prospectivo realizado en un hospital americano en el que se siguió a 271 pacientes que habían recibido antibióticos durante un periodo de 5 meses encontró que el incremento del coste sanitario ajustado atribuible a la ICD fue de 3.669\$, respecto a pacientes de similares características cuyo ingreso no se complicó con una ICD⁷⁴. Con respecto a España, la literatura es escasa en este tema. Un artículo recientemente publicado, con metodología delphi, señala el coste de la ICD en 3.901€ en un primer episodio, siendo la estancia hospitalaria el responsable del 95% de los costes totales del episodio de ICD⁸².

Conclusiones

- La incidencia de ICD en España, aunque no está suficientemente caracterizada, parece estar dentro del rango de los países de nuestro entorno, aunque en ascenso.
- El brote hospitalario por infección por *Clostridium difficile* (febrero 2006) se prolongó durante 4 meses hasta su control, afectó a 51 pacientes, especialmente a los de edad avanzada y con numerosos factores de riesgo, y estuvo asociado a una mortalidad bruta elevada (31,6%) y un exceso de estancia hospitalaria bruta del 26 días.
- Los principales factores de riesgo independientes de infección por ICD identificados son, el grado de desnutrición (medido indirectamente por la albuminemia) y el haber recibido previamente Inhibidores de la bomba de protones o antibióticos de amplio espectro como quinolonas o cefalosporinas.
- La optimización en el uso de determinados tratamientos, como los IBP o antibióticos de amplio espectro, fluorquinolonas y cefalosporinas, podría disminuir el riesgo de infección por *C. difficile* en los pacientes hospitalizados.
- El ribotipo aislado en las muestras de algunos de los pacientes del final del brote parece descartar el toxinotipo III, PCR ribotipo 027 que se distribuye epidémicamente por Norte América y Europa, como causa del brote.
- La infección por *C. difficile* prolonga de forma significativa, y ajustada por factores de confusión, la duración de la estancia de los pacientes en el hospital en al menos 3,9 días con un coste asociado de 1.736€.

- Necesitamos conocer con mayor validez y precisión la incidencia de ICD comunitaria y asociada a los cuidados sanitarios, mejorar la información sobre brotes, la afectación de determinados grupos de población, especialmente de los ancianos, la caracterización de los tipos circulantes, y los efectos que produce sobre la mortalidad y el coste sanitario.

Bibliografia

1. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008;46 Suppl. 1:S4–11.
2. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 1989;320:204–10.
3. Mayfield JL, Leet T, Millar J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2000;31: 995-1000.
4. Pothoulakis C. Effects of *Clostridium difficile* toxins on epithelial cell barrier. Ann NY Acad Sci. 2000;915:347.
5. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol. 2010;23:529–49.
6. Sebahia M, Wren BW, Mullany P, Fairweather NF, Minton N. The multidrug resistant pathogen *Clostridium difficile* has a highly mobile mosaic genome. Nat Genet. 2006;38:779-786.
7. Burdon, D. W., R. H. George, G. A. Mogg, Y. Arabi, H. Thompson, M. Johnson, J. Alexander-Williams, and M. R. Keighley. 1981. Faecal toxin and severity of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. J. Clin. Pathol. 34:548-551.
8. Geric B. Distribution of *Clostridium difficile* variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. J Med Microbiol. 2004;53:887-894.
9. Carter GP, Rood JI, Lyras D. The role of toxin A and toxin B in the virulence of *Clostridium difficile*. Trends Microbiol. 2012;20:21-29.
10. Bacci S, Mølbak K, Kjeldsen MK, Olsen KE. Binary toxin and death after *Clostridium difficile* infection. Emerg Infect Dis 2011; 17(6):976-82.

11. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997–2005. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:887–9.
12. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al.; EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999–2007. *Euro Surveill*. 2008;13:350–3.
13. Kuijper EJ, Coignard B, Tu" ll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:2–18.
14. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008;359:1932–40.
15. Kuijper E, Coignard B, Brazier J, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill*. 2007;12:163–6.
16. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with out-breaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005;366: 1079–84.
17. Health Protection Agency. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a hospital in south east England. *Commun Dis Rep Wkly* 2005: 15(25): 23/06/2005.
(<http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/archive05/News/news2405.htm#cdiff>)
18. Owens Jr RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 1:S19–31.
19. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1053–66.

20. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33 Suppl. 1:S42–5.
21. Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001–2006. *Pediatrics*. 2008;122: 1266–70.
22. Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009;38:711–28.
23. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:409–15.
24. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1254–60.
25. Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:613–619.
26. Pazos R, Isusi A, Fernández R, Barbeito L, Bravo A, Cantón I, et al. Nosocomial diarrhea outbreak due to *Clostridium difficile* in a vascular surgery department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:237–41.
27. Selva A, Yuste M, Armadansa L, Almirante B, San José A, Vilardell M. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:499–500.
28. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases. *Indian J Med Res*. 2010;131:487–499..

29. Carroll KC. Tests for the diagnosis of *Clostridium difficile* infection: the next generation. *Anaerobe* 2011; 17: 170-174).
30. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:431-55.
31. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2011;364(5):422-431.
32. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Am J Infect Control*. 2002;30:S1-S46.
33. Forster AJ, Taljaard M, Oake N, Wilson K, Roth V, Van Walraven C. The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital. *CMAJ*. 2012:184.
34. Oake N, Taljaard M, van Walraven C, Wilson K, Roth V, Forster AJ. The effect of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection on in-hospital mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170:1804–10.
35. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. ESCMID: treatment guidance document for CDI. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1067–79.
36. Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW. Economic health-care costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2010;74:309–18.
37. Pépin J, Alary M-E, Valiquette L et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1591–1597.

38. Pépin J, Routhier S, Gagnon S, Brazeau I. Management and outcomes of a first recurrence of *Clostridium difficile*-associated disease in Quebec, Canada. Clin Infect Dis 2006; 42: 758–764.
39. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe. Euro Surveill. 2008;13:pii 18942 [consultado Jul 2011].
40. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. Lancet 2011;377:63–73.
41. Institut National de Santé Publique. La surveillance des diarrhées associées aux infections à *Clostridium difficile*: deuxième rapport tiré du système de surveillance des infections à *Clostridium difficile* (SSICD) de l'Institut National de Santé Publique du Québec. Québec City, April 2005. [Http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/389-SurveillanceCDifficile_Bilan22aout04-31mars05.pdf](http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/389-SurveillanceCDifficile_Bilan22aout04-31mars05.pdf)
42. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. J Infect Dis. 2004 May 1; 189 (9): 1585-9. Epub 2004 Apr 20.
43. Barbut F, Gariazzo B, Bonnet K, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000-2004. Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 131-139.
44. Rodríguez-Pardo D, Almirante B, Bartolomé RM, Pomar V, Mirelis B, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection and Risk Factors for Unfavorable Clinical Outcomes: Results of a Hospital-Based Study in Barcelona, Spain. J. Clin. Microbiol. 2013, 51(5):1465
45. 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 Infecc Microbiol Clin. 1998;16:66–9.

46. Bustinza A, Solana MJ, Padilla B, López-Herce J, Santiago MJ, Marin M. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease in a pediatric intensive care unit in Madrid. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:199–201.
47. Knobel H, Salvadó M, Plass E, Orfila A, Llorach I, Díez A. Nosocomial epidemic outbreak of diarrhea from *Clostridium difficile*. Comparative study of diarrhea associated with the use of antibiotics. *Med Clin (Barc)*. 1994 Feb 12; 102 (5): 165-8.
48. Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, Dingle KE, Harding RM, et al. Characterisation of *Clostridium difficile* hospital ward-based transmission using extensive epidemiological data and molecular typing. *PLoS Med*. 2012 Feb;9(2):e1001172. doi: 10.1371/journal.pmed.1001172. Epub 2012 Feb 7
49. Sunkesula VC, Kundrapu S, Jury LA, Deshpande A, Sethi AK, et al. Potential for transmission of spores by patients awaiting laboratory testing to confirm suspected *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013 Mar;34(3):306-8. doi: 10.1086/669510. Epub 2013 Jan 23.
50. Lai K, Melvin ZS, Menard MJ, Kotilainen HR, Baker S. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 628-632.
51. Muto A, Bland MK, Marsh JW, Vergis N, O’Leary M, Shutt K et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a University hospital using a comprehensive “Bundle” approach. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1266-73.
52. Wong-McClure RA, Guevara-Rodríguez M, Abarca-Gómez L, Solano-Chinchilla A, Marchena-Picado M, O’Shea M, Badilla-Vargas X. *Clostridium difficile* outbreak in Costa Rica: control actions and associated factors. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32(6):413–8.

53. Benson L, Song X, Campos J, Singh N. Changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated disease in children. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:1233-1235..
54. Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1087-92.
55. Norén T, Akerlund T, Bäck E, Sjöberg L, Persson I, Alriksson I, et al. Molecular epi-demiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3635-43.
56. Svenungsson B, Burman LG, Jalakas-Pörnnull K, Lagergren A, Struwe J, Akerlund T. Epidemiology and molecular characterization of *Clostridium difficile* strains from patients with diarrhea: low disease incidence and evidence of limited cross-infection in a Swedish teaching hospital. *J Clin Microbiol*. 2003;41:4021-37.
57. Guzmán A, Del Mar Portillo M, López-Cerero L, García-Ortega L, Lupión C, González C, et al. A comprehensive surveillance, control and management programme for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2010;74:91-3.
58. Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, Rudensky B, Yinnon AM. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:231-7.
59. Pareja T. *Clostridium difficile* en el anciano: actualización epidemiológica y terapéutica. *MedClin (Barc)*. 2009;133:180-3.
60. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:653-9.
61. 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 Engl J Med. 2005;353: 2442–9.
62. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346(5): 334–9..
63. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al. 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;26:273–80.
64. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaquer-Rafart J, Bishopberger C, et al. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals Spain, 1999 to 2010. Euro Surveill. 2011;16: 12–20.
65. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW, et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. Clin Infect Dis: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America 2008;47(9): 1162e70.
66. Walker AS, Eyre DW, Wyllie DH, Dingle KE, Griffiths D, et al. Infections in Oxfordshire Research Database (IORD). Relationship between bacterial strain type, host biomarkers, and mortality in *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2013 Jun;56(11):1589-600.
67. Gurian L, Ward TT, Katon RM. Possible foodborne transmission in a case of pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*: Influence of gastrointestinal secretions on *Clostridium difficile* infection. Gastroenterology. 1982;83: 465–9.
68. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* associated disease. JAMA. 2005;294:2989–95.

69. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2047-56; quiz 57
70. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al.; Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults— update 2004. *Can J Gastroenterol.* 2005;19:15–35.
71. Cunningham R, Dial S. Is over-use of proton pump inhibitors fuelling the current epidemic of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? *J Hosp Infect.* 2008;70:1–6.
72. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with *Clostridium difficile*-associated disease. *Q J Med.* 2008;101:445–8.
73. Bloomfield MG, Sherwin JC, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for mortality in *Clostridium difficile* infection in the general hospital population: a systematic review. *J Hosp Infect.* 2012 Sep;82(1):1-12.
74. 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;34:346–53.
75. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalised patients. *J Clin Pharm Ther.* 2000;25:101–9.
76. Riley TV, Codde JP, Rouse IL. Increased length of hospital stay due to *Clostridium difficile* associated diarrhoea. *Lancet.* 1995;345:455–6.
77. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect.* 2008;70:15–20.

78. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ*. 2005;173:1037–42.
79. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect*. 2012;81:1–14.
80. Escobar GJ, Greene JD, Gardner MN, Marelich GP, Quick B, Kipnis P. Intra-hospital transfers to a higher level of care: contribution to total hospital and intensive care unit (ICU) mortality and length of stay (LOS). *J Hosp Med*. 2011;6: 74–80.
81. Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, Doherty JA, Hollands JM, Martinez E, McKinzie WE, Murphy T, Smith JR, Micek ST, Kollef MH. Analysis of 30-day mortality for *Clostridium difficile*-associated disease in the ICU setting. *Chest*. 2007 Aug;132(2):418-24.
82. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Cost of *Clostridium difficile* Associated Diarrhea in Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2013 Feb;87(1):25-33.

Anexos

Anexo 1

Artículo:

Brote hospitalario de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD).

Originales

Brote hospitalario de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD)

D. Monge¹, M. Vicente¹, I. Sánchez², C. Pérez¹, I. Pérez³, A. Asensio¹

¹Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Puerta de Hierro (HUPH).

²Servicio de Microbiología. (HUPH). ³Servicio de Bioestadística (HUPH).

RESUMEN

Objetivo

Describir un brote hospitalario de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en un hospital, desde Febrero a Julio de 2006 y describir las medidas de prevención y control de transmisión de la enfermedad.

Material y métodos

Estudio descriptivo de un brote epidémico de infección por *Clostridium difficile* con el análisis de las características de persona, lugar y tiempo de los pacientes afectados y el cálculo de las tasas de incidencia prebrote y brote, y la razón de tasas, así como la letalidad bruta.

Resultados

La duración del brote fue de 6 meses, se afectaron 51 pacientes, 41 de origen nosocomial y 10 comunitarios. La Tasa de Incidencia prebrote fue de 2 casos por 10.000 días-paciente, la Tasa de Incidencia del brote fue de 6,8 casos por 10.000 días paciente. Razón de Tasas = 3,4 ($p < 0,001$). El cuadro clínico se inició en Febrero de 2006. Los casos nosocomiales tenían una mediana de edad de 73 años, procedían de su domicilio, ingresaron en un servicio médico (73,7%) y tenían enfermedades crónicas. La mediana de tiempo en riesgo hasta desarrollo de la infección por *Clostridium difficile* fue de 10 días. Una gran proporción de los casos había recibido previamente tratamiento con antibióticos (89,5%) e inhibidores de la bomba de protones (81,6%) y, con menor frecuencia, laxantes (28,6) e inmunosupresores (18,4%). Los antibióticos más utilizados fueron las cefalosporinas y las fluorquinolonas. La letalidad bruta entre los casos fue de 31,6% (12/38). Se intensificó el cumplimiento de las precauciones estándar y de contacto y se llevó a cabo una meticulosa desinfección ambiental.

Conclusiones

El brote tardó 4 meses en ser controlado. Los pacientes eran de edad avanzada y presentaron con mucha frecuencia factores de riesgo conocidos para la enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, así como una mortalidad bruta elevada.

Palabras clave: brote nosocomial, *Clostridium difficile*.

ABSTRACT

Objective

Describe a nosocomial outbreak of *Clostridium difficile* associated disease in a hospital from February to July in 2006, and describe the prevention and control measures for the disease transmission.

Materials and methods

It is a descriptive study about an epidemic outbreak of *Clostridium difficile* associated disease. It goes through the analysis of the affected patient's personal features, place and time, and the calculation of the pre-outbreak and outbreak incidence rate as well as the reasons of the rates and the overall lethality.

Results

The outbreak took 6 months. 51 patients were affected, 41 had a nosocomial origin and 10 were community. The pre-outbreak incidence rate was 2 cases per 10.000 patient-days. The outbreak incidence rate was 6,8 cases per 10.000 patient-days. The rate ratio was = 3,4 ($p < 0,001$). The symptoms appeared in February 2006. The nosocomials cases had an average of 73 years old. They came from home, went into a medical service (73,7%) and suffered cronical diseases. The average of time in risk until the development of *Clostridium difficile* associated disease was 10 days. A large proportion of cases had previously received antibiotic treatment (89,5%), proton pump inhibitor (81,6%) and less frequently, laxatives (28,6%) and immunosuppressives (18,4%). The most used antibiotics were cephalosporins and fluoroquinolones. The overall lethality among the cases was 31,6% (12/38). The execution of the standard preventive and contact measures was intensified, and a thorough environmental disinfection was carried out.

Conclusions

The outbreak took 4 months to be controlled. The patients were advanced in years and showed frequently many known factors of risk for *Clostridium difficile* associated disease as well as a high overall mortality.

Key words: nosocomial outbreak, *Clostridium difficile*.

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile es un bacilo gram-positivo, anaerobio estricto y formador de esporas. En los últimos 20 años, *C. difficile* se ha convertido en la causa más frecuente de diarrea nosocomial, y ha sido responsable de un gran número de brotes en hospitales y en residencias de la tercera edad (1). El diagnóstico microbiológico de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* se realiza mediante la detección de toxinas producidas por esta bacteria en una muestra de heces o bien mediante su cultivo.

Este agente es responsable de un espectro de enfermedades que va desde la diarrea no complicada y la colitis pseudomembranosa hasta el megacolon tóxico, y que puede en ocasiones originar sepsis y producir la muerte (2), y al que se le denomina Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). El uso de antibióticos, especialmente de las cefalosporinas y de clindamicina, y una estancia prolongada en el hospital, contribuyen al desarrollo de EACD (3). Varios estudios más recientes han encontrado una fuerte asociación entre el uso previo de fluoroquinolonas y la EACD, incluso superior a las de clindamicina o betalactámicos (4, 5).

Los principales reservorios del *C. difficile* lo constituyen los pacientes, colonizados o infectados, y los ambientes y superficies contaminados del hospital (1, 6). El mecanismo de transmisión incluye tanto las manos del personal sanitario como los fómites contaminados (7).

La frecuencia de EACD está aumentando tanto en América como en Europa (8) y asimismo la frecuencia de grandes brotes en hospitales y residencias (9, 10, 5). Recientemente se ha identificado una nueva cepa de *C. difficile* PCR ribotipo 027 y toxinotipo III, *pulsed-field gel electrophoresis* (PFGE) tipo I (NAP 1), la cual ha causado numerosos brotes de EACD grave en Norteamérica, Europa (11, 12, 13, 14, 15, 16) y recientemente en Japón (17). Esta cepa produce 16 veces más toxina A y 23 veces más toxina B que otras cepas (12, 13). La diseminación de esta cepa resistente a las fluorquinolonas, productora de toxina binaria, asociada a una mayor gravedad, y causante de amplios brotes tanto en Norteamérica como en Europa, es un motivo de alarma para las autoridades sanitarias europeas (11).

En España, la frecuencia de la EACD no es bien conocida, aunque existen datos para suponer que está aumentando, y para el año 2007 la prevalencia de EACD en pacientes hospitalizados en España ha sido estimada en 13 casos/10.000 pacientes hospitalizados (18). Asimismo, en nuestro país apenas se han descrito brotes en pacientes hospitalizados.

El incremento del coste económico de la EACD se ha estimado en 3.669\$ por paciente (19).

El objetivo del presente trabajo es describir un brote de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en un hospital terciario, las características de los pacientes afectados, así como las medidas realizadas para su control.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre los meses de Febrero a Julio de 2006 (periodo epidémico) se produjo un aumento de los casos de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de tercer nivel de Madrid. Puesto que la aparición de este aumento en el número de casos de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* era inusual, se consideró el inicio de un brote hospitalario y como tal se inició su investigación.

Se definió como caso de EACD a aquel paciente hospitalizado con clínica de diarrea [cambio en el hábito intestinal produciendo 3 o más deposiciones no formadas al menos durante 2 días (20)] o megacolon tóxico y una prueba positiva para las toxinas de *C. difficile* en heces. Para la confirmación del brote se realizó una búsqueda exhaustiva de casos, a partir de los registros del laboratorio de microbiología, se calculó la incidencia en el periodo epidémico y se comparó, mediante la Razón de tasas y su intervalo de confianza al 95%, con la incidencia durante los 6 meses previos al inicio del brote. Se definió como origen nosocomial cuando el cuadro clínico de EACD se había iniciado al menos pasadas 48 h desde el ingreso en el centro sanitario, o bien se iniciase antes pero dentro de las 4 semanas posteriores a haber sido dado de alta del centro sanitario. Se definió como caso comunitario cuando el inicio de EACD se había producido fuera del centro sanitario y sin haber estado ingresado en uno en las 12 semanas previas, o bien con inicio de los síntomas en un centro sanitario en las primeras 48 horas del ingreso sin haber estado previamente ingresado en las 12 semanas previas en ningún centro sanitario. Los *criterios de exclusión* fueron casos recurrentes (pacientes con pruebas microbiológicas positivas para toxinas de *C. difficile* dentro de las 8 semanas posteriores a un episodio de EACD), o pacientes de los cuales no se dispuso en su historia clínica de la información adecuada. Para excluir los casos recurrentes se llevó a cabo la revisión de los registros microbiológicos en las 8 semanas previas a cada uno de los ingresos de los pacientes caso. Para la detección de toxinas en heces se utilizó el kit TOX A/B QUIK CHEK. Este test utiliza anticuerpos específicos frente a las toxinas A y B y presenta una sensibilidad y una especificidad del 90,2% y del 99% respectivamente.

Para la recogida de la información de los pacientes afectados se revisaron las historias clínicas, los registros de unidosis de farmacia y el programa de admisión de pacientes.

De los pacientes afectados se recogieron datos demográficos (edad, sexo), datos administrativos (procedencia previa al ingreso, servicio de ingreso, fechas de ingreso y alta) y comorbilidades tales como: diabetes, neoplasia, trasplante de órgano sólido, estado de portador del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), accidente cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), divertículos, enfermedad inflamatoria intestinal, cardiopatía isquémica, demencia y úlcera péptica. A partir de esta información se calculó el Índice de comorbilidad de Charlson. Este índice se colapsó posteriormente en cuatro categorías (0: no comorbilidad; 1-3: comorbilidad leve; 4-6: comorbilidad moderada; y ≥ 7 : comorbilidad severa). También se recogió información de otros factores predisponentes tales como el uso de sonda nasogástrica, nutrición parenteral o enteral, realización de colonoscopia o endoscopia alta en

los últimos 7 días y niveles de leucocitos y albúmina al ingreso, o de exposición a tratamientos recibidos antes del inicio de la EACD, tales como antibióticos, antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antidiarreicos, laxantes, e inmunosupresores. Se calculó la mortalidad bruta y se comparó con la mortalidad global del hospital. Se calcularon los estimadores puntuales y sus intervalos de confianza al 95%.

RESULTADOS

Durante el periodo epidémico (Febrero a Julio de 2006) se identificaron 51 casos de EACD (Figura 1), con una edad mediana de 72 años, y un porcentaje de pacientes mayores de 65 años del 59,2%. No existieron diferencias en cuanto a género (25 mujeres y 26 varones).

La curva epidémica, con su distribución por inicio de la enfermedad (nosocomial o comunitario), se muestra en la Figura 1.

Descripción témporo-espacial de los casos:

El mes de Febrero de 2006 apareció un caso de EACD en la planta 3ª en la UCI con test para toxinas positivo confirmado desde el servicio de microbiología. Llegó el mes de Marzo de 2006, en el que empezaron a aparecer un elevado número de casos, 20 en concreto. De ellos, 9 se localizaron en la misma planta, en la 2ª Ar, 5 de ellos aparecieron casi simultáneamente entre el 14 y el 17 de Marzo; a los 4 días surgieron 2 más, y 5 ó 6 días más tarde, los otros dos. Al mismo tiempo aparecieron más casos distribuidos por otros

Servicios del hospital. Hubo tres casos juntos en la planta 2ª A del edificio principal; 2 en la 2ª B; otros 2 en la 1ª C; 2 en la 1ª AB; 1 en la 3ª, 1 en la zona de Recuperación y el otro en la UCI; y otro más en la 4ª B.

En Abril de 2006 la incidencia de casos bajó a la mitad. Surgieron 3 nuevos casos en la planta 4ª B, otro en la UCI, otro en la 2ª A y otros dos en la 2ª B. En la planta 1ª se dieron dos casos, 1 en la 1ª AB y otro en la 1ª C. Por último, apareció otro caso más en el edificio de la Residencia en la 2ª Br.

En el mes de Mayo de 2006 aparecieron los mismos casos que el mes anterior. Cuatro de ellos fueron en la 3ª planta, dos en la UCI, uno en la unidad de Recuperación y el último en la unidad de trasplante hepático. En la segunda planta aparecieron dos casos en la 2ª A, otro en la 2ª D y en la primera planta uno en la 1ª AB. En el edificio de la Residencia aparecieron dos casos, uno en la 1ª, donde no había aparecido ningún caso hasta ahora, y otro en la 2ª Br, donde el mes anterior ya se había declarado un caso.

En el mes de Junio de 2006 de nuevo volvieron a declararse más casos de los esperados, fueron 6. Tres en la planta 3ª, uno en la UCI, otro en la unidad coronaria y otro en la unidad de Recuperación. En la planta 2ª hubo uno en la 2ª A. Apareció un caso en la 1ª AB. En el edificio de la Residencia se declaró un caso en la planta 2ª Br.

En el mes de Julio de 2006 la incidencia bajó ostensiblemente a 4 casos. Uno en la unidad de trasplantes en la 3ª planta y tres casos en la Residencia: dos en la planta 2ª Ar y uno en la 2ª Br. En el mes de Agosto de 2006 se consiguió que no apareciese ningún caso de EACD.

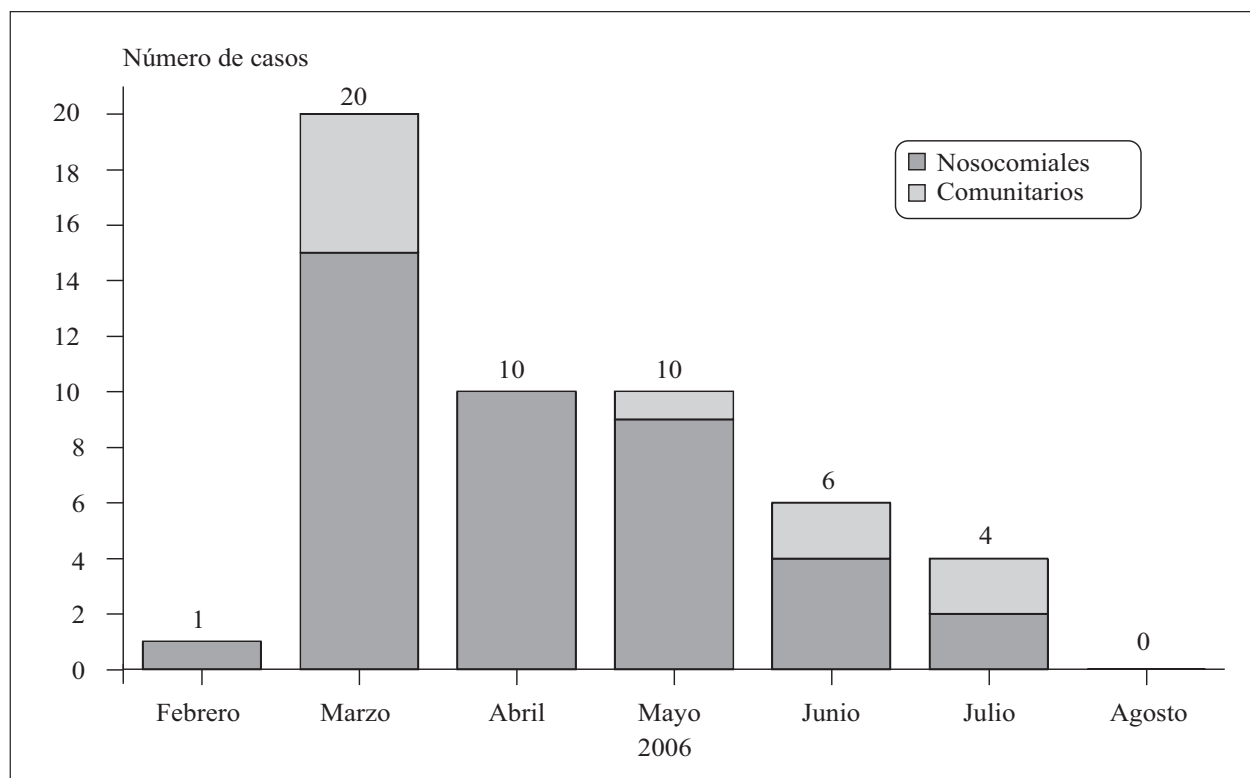


Figura 1. Curva epidémica de los casos de Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*.

Cálculo de las tasas de incidencia pre-brote y brote:

La incidencia pre-brote fue de 2,0 casos por 10.000 días-paciente, frente a una incidencia durante el periodo epidémico de 6,8 casos por 10.000 días-paciente. Razón de tasas, 3,4 (IC95% 1,9-6,0; $p < 0,001$). Las medidas de prevención y control de la transmisión del *C. difficile* en el hospital incluyeron el aislamiento de contacto de los pacientes en habitación individual, y cuando ésto no fue posible, se realizó agrupamiento de casos. Se intensificó el cumplimiento de la higiene de manos con agua y jabón antiséptico antes de entrar en la habitación e inmediatamente antes de salir de la habitación, así como el uso de guantes y de bata al entrar en la habitación. Se minimizó el transporte del paciente fuera de su habitación. Además, se recomendó la limpieza y la desinfección ambiental meticulosa de las superficies inanimadas con soluciones de hipoclorito de sodio al 10% (21, 22). No se realizó ninguna intervención sobre la prescripción antibiótica ni se llevó a cabo la monitorización del cumplimiento de las recomendaciones dadas.

Descripción de los casos nosocomiales:

Del total de 51 casos, 41 lo fueron de origen nosocomial (Figura 1).

Tres de ellos fueron excluidos de la descripción por carecer de información suficiente en sus historias. Su mediana de edad fue de 73 años (rango intercuartílico 57-89 años) y el 55,3% eran varones. Todos los pacientes, salvo uno de ellos que desarrolló colitis pseudomembranosa, presentaron clínica de diarrea.

Las características demográfico-administrativas y clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla I. Un 47,4% de los pacientes pertenecían al grupo de comorbilidad moderada del índice de Charlson. Los pacientes estaban preferentemente en servicios médicos. La mediana de tiempo en riesgo hasta desarrollo de la EACD fue de 10 días. Las comorbilidades más prevalentes fueron la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y las neoplasias, seguidas de la Insuficiencia Cardíaca Congestiva y el antecedente de cirugía gastrointestinal previa, y la Insuficiencia renal crónica. Un 13,2% de los casos fueron portadores de sonda nasogástrica.

La medicación más prescrita en los pacientes fueron los antibióticos, siendo utilizados en 34 de los 38 casos (89,5%), seguidos de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) con un 81,6% de frecuencia de utilización (Tabla II). Ochenta y nueve por ciento de los pacientes habían recibido algún antibiótico antes del inicio de la EACD. Un cuarenta y siete por ciento de los pacientes habían recibido un solo antibiótico, un 26,3% habían recibido entre dos y cuatro antibióticos y un 15,8% había recibido más de cuatro antibióticos. Los grupos de antibióticos más utilizados fueron las cefalosporinas (en 16 pacientes) y las fluorquinolonas (en 15 pacientes).

La mortalidad bruta de los casos fue de 31,6% (12/38), mientras que la mortalidad bruta para esa población hospitalaria durante el año 2006 fue de 6,3%, Riesgo Relativo de 5,0 (IC95% 3,1-8,0).

DISCUSIÓN

Aunque existen numerosos brotes de EACD descritos en hospitales extranjeros, son muy escasos los descritos en España (23, 24, 25). La tasa de incidencia pre-brote en este hospital (2 casos por 10.000 pacientes-día) es algo inferior a

Tabla I. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes del brote

Características	Casos (n=38)
Edad (años) Mediana Rango intercuartílico	73 57-89
Sexo n (%) Varón	21 (55,3)
Procedencia n(%) Domicilio Residencia Otros	31 (81,6) 3 (7,9) 4 (10,5)
Índice de Charlson 0 1 2 3	4 (10,5) 7 (18,4) 18 (47,4) 9 (23,7)
Servicio n (%) Médico (frente a quirúrgico)	28 (73,7)
Días en riesgo desarrollo de EACD Mediana Rango intercuartílico	10 5-18
Condicionantes médicos crónicos Diabetes Divertículos EPOC Neoplasia Enfermedad inflamatoria intestinal Cardiopatía isquémica Demencia Transplante órgano sólido Insuficiencia renal crónica Inmunosupresión Accidente cerebro-vascular Insuficiencia cardíaca congestiva Cirugía digestiva previa	6 (15,8) 4 (10,5) 10 (26,3) 10(26,3) 2 (5,3) 5 (13,2) 1 (2,6) 1 (2,6) 8 (21,1) 6 (15,8) 6 (15,8) 9 (23,6) 9 (23,7)
Parámetros clínicos Colonoscopia en los últimos 7 días Endoscopia en los últimos 7 días Uso de sonda nasogástrica Nutrición parenteral Nutrición enteral	1 (2,6) 2 (5,3) 5 (13,2) 4 (10,5) 1 (2,6)
Parámetros de laboratorio Albumina g/dL (media± SD) Leucocitos x 10 ³ /mm ³ (media±SD) Leucocitos x 10 ³ /mm ³ mediana, (rango)	2,97±0,57 10,91±5,36 9,95 (5,30)

las comunicadas en Canadá para el año 2002 antes de la introducción de la cepa epidémica (3 casos por 10.000 paciente-días) (26). En las UCIs de Estados Unidos, la tasa de incidencia entre los años 1987-2001 estaba en torno a 5 casos por 10.000 paciente-días (27), y posteriormente, entre los años 2000-2003, en un estudio de 7 hospitales de tercer nivel, la tasa media fue de 12,1 casos por 10.000 paciente-días (28).

Tabla II. Exposición a antibióticos en los pacientes del brote

Nº antibióticos recibidos (media ± DS)	2,3 ± 2,4
Número de antibióticos recibidos	
0	4 (10,5)
1	18 (47,4)
2-3	10 (26,3)
≥ 4	6 (15,8)
Exposición a antibióticos	34 (89,5)
Grupos de antibióticos:	
Cefalosporinas	16 (42,1)
Quinolonas	15 (39,5)
Carbapenems	8 (21,1)
Sulfamidas	4 (10,5)
Piperacilina-tazobactan	4 (10,5)
Macrólidos	4 (10,5)
Penicilinas	9 (23,7)
Metronidazol	4 (10,5)

Probablemente, la nueva cepa epidémica NAP1 sea la responsable de este aumento en el número de casos en los hospitales de Estados Unidos. En el ámbito europeo, en un hospital de tercer nivel en París entre los años 2000-2004, se observó una tasa de incidencia de 1,4 casos por 10.000 paciente-días (29), similar a la tasa pre-brote encontrada en este estudio.

Aunque los casos se distribuyeron por casi todas las áreas del hospital, en numerosas ocasiones se observó una agrupación témporo-espacial (Figura 2), lo que hace presumir un contagio directo entre ellos. Asimismo, se pudo observar cómo un paciente desarrolló EACD a los tres días de ingresar en una habitación que hasta dos días antes había estado ocupada por un paciente infectado, lo que hace presumir una exposición a partir de contaminación ambiental.

Los pacientes con EACD presentaron una elevada exposición a antibióticos durante su ingreso (89,5%) previamente a desarrollar la EACD. En otros brotes descritos en la literatura esta frecuencia de exposición también es elevada y se ha identificado como uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de EACD (5, 23, 30).

Al igual que se ha descrito previamente, los casos de EACD correspondieron a pacientes de edad avanzada (mediana de 72 años), con frecuente patología de base y exposición a antibióticos, especialmente a cefalosporinas y quinolonas, factores éstos asociados a mayor riesgo de EACD epidémica (Loo et al.) (5). La mortalidad bruta de los casos fue muy elevada y superior a la de otros brotes [Pepin et al (31), Kazakova et al (32)]. El cálculo de la mortalidad atribuible es difícil. Para su estimación pueden utilizarse criterios médicos (subjetivos) o epidemiológicos (ajuste por covariables asociadas a mortalidad), que en este brote no se llevaron a cabo.

Una de las limitaciones de este estudio es no haber podido averiguar la identidad de la cepa en cada uno de los pacientes ni haber podido valorar el origen mono o policlonal del brote, dado que el laboratorio no realizaba rutinariamente cultivos para *C. difficile*. Asimismo no hemos podido valorar si la nueva cepa epidémica NAP 1, descrita en varios brotes en EE.UU., Canadá y Europa (33), contribuyó a este brote.

Debido a la diseminación de la nueva cepa epidémica por numerosos países de Europa (12, 13, 14, 15, 16), se ha recomendado la realización de pruebas para caracterizar las cepas, especialmente durante brotes, y para la monitorización de la incidencia de la nueva cepa epidémica (11). Aunque en nuestro país apenas se han descrito brotes en la literatura, no está claro si su frecuencia real es baja, si pasan inadvertidos, o si no llegan a comunicarse. A falta de un registro de incidencia, la verdadera frecuencia de los brotes es difícil de evaluar. Teniendo en cuenta el aumento de la frecuencia de brotes en otros países del resto de Europa y América (34),

Figura 2. Representación de focos de posible transmisión de *C. difficile* entre los casos. (Cada línea un paciente).

debería elevarse el grado de sospecha ante casos de diarrea nosocomial, y las autoridades sanitarias nacionales o comunitarias deberían hacer públicos los datos de los brotes hospitalarios que son de declaración obligatoria.

A pesar de las medidas de prevención y control puestas en marcha (precauciones de contacto y desinfección ambiental meticulosa), el control del brote no se logró hasta cuatro meses después. Una de las razones para este retraso podría ser el grado de cumplimiento de la higiene de manos y el uso de guantes, así como de la limpieza y desinfección ambiental. Varios estudios han demostrado la importancia del cumplimiento de todas estas medidas para reducir la transmisión de *C. difficile* (30, 10). Una de las medidas recomendadas para la prevención y el control de la EACD es el uso racional de antibióticos en el hospital (35). En este brote, esta intervención no se realizó, lo que quizá haya contribuido a la perpetuación del brote durante varios meses.

Otra limitación de este estudio es, por tanto, no haber monitorizado el grado de cumplimiento de las recomendaciones para reducir la transmisión del *Clostridium difficile* durante el brote, y describir el impacto que estas precauciones habrían tenido en el control del mismo.

En conclusión, confirmamos la existencia de un brote por EACD que se prolongó durante 4 meses hasta su control, que afectó especialmente a pacientes con numerosos factores de riesgo y estuvo asociado a una mortalidad bruta elevada.

Dado que el objetivo del presente estudio era la descripción de un brote y las medidas de realizadas para su control, de acuerdo a la literatura científica, en él no se incluyó el estudio de potenciales factores de riesgo. Sería recomendable, en fases posteriores, realizar un estudio de casos-control para investigar los factores de riesgo principales implicados en el brote.

Correspondencia:

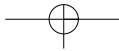
Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Manuel de Falla, 1.

E-mail: dmonge.hpth@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989; 320: 204-10.
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 31: 334-339.
3. Tara N, Palmore MD, SeJean Sohn MPH, Sharp F. Risk factors for acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among outpatients at a cancer Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 680-84.
4. Pepin J, Saheb N, Coulombe M-A, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1254-1260.
5. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353: 2442-2449.
6. Fawley WN, Wilcox MH. Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Infect* 2001; 126: 343-50.
7. Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis. *Lancet* 1978; 1: 1063-1066.
8. Kuijper et al. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol and Infect* 2006; 12 (suppl. 6), 2-18.
9. Cherifi S, Delmee M, Van Broeck J, Beyer I, Byl B, Mascart G. Management of an outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease among geriatric patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 1200-1205.
10. Muto A, Bland MK, Marsh JW, Vergis N, O'Leary M, Shutt K et al. Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a University hospital using a comprehensive "Bundle" approach. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1266-73.
11. Kuijper E, Coignard B, Brazier J, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, and al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill* 2007; 12(6)[Epub ahead of print]. Available on line: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n06/1206-221.asp>.
12. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005; 366: 1079-1084.
13. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353:2433-2441.
14. Van Steenberg J, Debast S, van Kregten E, van den Berg R, Nordermans D, Kuijper E. Isolation of *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in the Netherlands after increase in *C difficile*-associated diarrhoea. <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050714.asp> (accessed Sept 1, 2005).
15. Health Protection Agency. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a hospital in south east England. *Commun Dis Rep Wkly* 2005; 15 (25): 23/06/2005 (<http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/archive05/News/news2405.htm#cdiff>)
16. Layton BA, McDonald LC, Gerding DN, Liedtke LA, Strausbaugh LJ. Perceived increases in the incidence and severity of *Clostridium difficile* disease: an emerging threat that continues to unfold. In: Proceedings of 15th Annual Scientific Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America, Los Angeles, April 9-12, 2005.
17. Kato H, Ito Y, van den Berg RJ, Kuijper EJ, Arakawa Y. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. *Euro Surveill*. 2007 1112 (1).
18. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calvo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, Lopez-Fernández F, Trilla-Cantón R, EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill* 2008; 13 (31): pii=18943. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/viewArticle.aspx?ArticleId=18943>.
19. 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: 346-53.
20. McDonald LC. *Clostridium difficile*: responding to a new threat from an old enemy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26: 672-675.
21. Mayfield JL, Leet T, Millar J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 995-1000.
22. Sunenshine R, McDonald C. *Clostridium difficile*-associated disease: New challenges from an established pathogen. *Clev Clin J of Med* 2006; 73: 187-97.
23. Pazos R, Isusi A, Fernández R, Barbeito L, Bravo A, Cantón I, et al. Nosocomial diarrhea outbreak due to *Clostridium difficile* in a vascular surgery department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003 May; 21 (5): 237-41.
24. Knobel H, Salvadó M, Plass E, Orfila A, Llorach I, Díez A. Nosocomial epidemic outbreak of diarrhea from *Clostridium difficile*. Comparative study of diarrhea associated with the use of antibiotics. *Med Clin (Barc)*. 1994 Feb 12; 102 (5): 165-8.
25. Ramos A, Gazapo T, Murillas J, Portero JL, Valle A, Martín F. Outbreak of nosocomial diarrhea by *Clostridium difficile* in a department of internal medicine. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998 Feb; 16 (2): 66-9.
26. Institut National de Santé Publique. La surveillance des diarrées associées aux infections à *Clostridium difficile*: deuxième rapport tire du système de surveillance des infections à *Clostridium difficile* (SSICD) de l'Institut National de Santé Publique du Québec. Québec City, April 2005. http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/389-SurveillanceCDifficile_Bilan22aout04-31mars05.pdf
27. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular trends in hospital-acquired *Clostridium difficile* disease in the United States, 1987-2001. *J Infect Dis*. 2004 May 1; 189 (9): 1585-9. Epub 2004 Apr 20.



28. Sohn S, Climo M, Diekema D, Fraser V, Herwaldt L, Marino S, Noskin G, Perl T, Song X, Tokars J, Warren D, Wong E, Yokoe DS, Zembower T, Sepkowitz KA. *Prevention Epicenter Hospitals. Varying rates of Clostridium difficile-associated diarrhea at prevention epicenter hospitals.* Infect Control Hosp Epidemiol. 2005 Aug; 26 (8): 676-9.
29. Barbut F, Gariazzo B, Bonnet K, et al. *Clinical features of Clostridium difficile-associated infections and molecular characterization of strains: results of a retrospective study, 2000-2004.* Infect Control Hosp Epidemiol 2007; 28: 131-139.
30. Lai K, Melvin ZS, Menard MJ, Kotilainen HR, Baker S. *Clostridium difficile-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control.* Infect Control Hosp Epidemiol 1997; 18: 628-632.
31. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. *Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by an hypervirulent strain in Quebec.* CMAJ 2005; 173 (9): 1037-41.
32. Kazakova S, Ware K, Baughman B, Bilukha O, Pradis A, Sears S, et al. *A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of Clostridium difficile.* Arch Intern Med. 2006; 166: 2518-2524.
33. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, Drudy D, Fitzpatrick F, Wiuff C, Brown DJ, Coia JE, Pritchard H, Reichert P, Even J, Mossong J, Widmer AF, Olsen KE, Allerberger F, Notermans DW, Delmée M, Coignard B, Wilcox M, Patel B, Frei R, Nagy E, Bouza E, Marin M, Åkerlund T, Virolainen-Julkunen A, Lyytikäinen O, Kotila S, Ingebretsen A, Smyth B, Rooney P, Poxton IR, Monnet DL. *Update of Clostridium difficile infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008.* Euro Surveill. 2008; 13 (31):pii=18942. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18942>
34. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity.* CMAJ 2004; 171: 466-72.
35. Gaynes R, Rimland D, Killum E, Lowery K, Johnson TM, Killgore G, Tenover FC. *Outbreak of Clostridium difficile Infection in a Long-Term Care Facility: Association with Gatifloxacin Use.* Clin Infect Dis 2004; 38:640-5.



Anexo 2

Artículo:

**Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile*
en pacientes hospitalizados**



Original

Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados

Diana Monge^a, Marisa Morosini^b, Isabel Millán^c, Carmen Pérez Canosa^a, Marta Manso^d,
María Fernanda Guzman^e y Angel Asensio^{a,*}

^aServicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

^bServicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^cServicio de Bioestadística, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

^dServicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

^eServicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de septiembre de 2010

Aceptado el 2 de diciembre de 2010

On-line el xxx

Palabras clave:

Infección por *Clostridium difficile*

Diarrea nosocomial

Factores de riesgo

Uso de antibióticos

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Identificar los factores de riesgo y estimar los efectos brutos de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) adquirida en el hospital.

Pacientes y método: Estudio de casos y controles apareados por edad, sexo y fecha de ingreso. Se evaluaron factores de riesgo del paciente y de la asistencia. Se compararon las estancias hospitalarias y la mortalidad.

Resultados: Se incluyeron 38 casos y 76 controles (edad media de 73 años). Los casos presentaban un peor índice de Charlson ($p = 0,02$), una estancia preinfección superior (mediana 10 frente a 5,5 días) y habían recibido tratamiento antibiótico previo con mayor frecuencia (89,5 frente a 40,7%) que sus controles. La albuminemia $< 3,5$ g/dL (*odds ratio* [OR] 7,1; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,4-37,0), y haber recibido cefalosporinas (OR 10,1; IC 95% 1,8-55,1), quinolonas (OR 9,4; IC 95% 1,1-41,1), o inhibidores de la bomba de protones (OR 6,6; IC 95% 1,1-41,1) se asociaron independientemente a mayor riesgo de ICD. Tanto la estancia hospitalaria total (31,5 frente a 5,5 días) como la mortalidad hospitalaria (31,6 frente a 6,6%) fueron superiores en los casos que en los controles. Los aislados de *C. difficile* correspondieron al toxinotipo V (PFGE NAP 8) y al 0.

Conclusiones: El uso de inhibidores de la bomba de protones, cefalosporinas y quinolonas, y la hiponutrición aumentan el riesgo de ICD; esta se asocia a importantes efectos brutos de mortalidad y exceso de estancia.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Risk factors for *Clostridium difficile* infections in hospitalized patients

ABSTRACT

Background and objectives: To identify risk factors, and to estimate the crude effects attributable to hospital acquired *Clostridium difficile* infection (CDI).

Patients and methods: Case-control study matched by age, gender, and admission date. Patient and healthcare risk factors were evaluated. Hospital stays and mortality were compared.

Results: Thirty-eight cases and 76 controls were included (mean age 73 years). Cases presented worse Charlson index ($P .02$), higher pre-infection stay (median 10 vs. 5.5 days) and had received antibiotic treatment more frequently (89.5 vs. 40.7%) than their control counterparts. Albuminemia < 3.5 gr/dL (OR 7.1; 1.4-37), having received cephalosporins (OR 10.1; 1.8-55.1), quinolones (OR 9.4; 1.1-41.1), or proton pump inhibitors (OR 6.6; 1.1-41.1) were associated with an independent higher risk of CDI. Total hospital stay (31 vs. 5.5 days), as well as crude mortality, was higher for cases than for control patients (31.6 vs. 6.6%).

Conclusions: Receiving cephalosporins, quinolones and proton pump inhibitors, as well as hyponutrition, increase the risk of CDI. CDI is associated with relevant crude effects on mortality and excess of stay.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Clostridium difficile infection

Risk factors

Nosocomial diarrhea

Antibiotic use

Introducción

Clostridium difficile (*C. difficile*) se ha convertido en los últimos años en la causa más frecuente de diarrea nosocomial en países

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aasensio.hpth@salud.madrid.org (A. Asensio).

desarrollados, incluida España, donde la incidencia también está en aumento^{1,2}. Este agente es responsable de un espectro de enfermedades denominado infección por *Clostridium difficile* (ICD), que va desde un cuadro de diarrea no complicada y colitis pseudomembranosa hasta el megacolon tóxico y, en ocasiones, sepsis e incluso la muerte. Una vez ingerida la espora de *C. difficile*, llega al estómago, donde pasa a forma vegetativa y cuyo crecimiento sería inhibido por el pH gástrico ácido normal. Los principales reservorios de *C. difficile* en el hospital lo constituyen los pacientes colonizados o infectados, y los ambientes y superficies contaminadas del hospital³ donde, en su forma esporulada, puede permanecer durante largos períodos de tiempo resistiendo la acción de gran parte de los desinfectantes. El mecanismo de transmisión incluye tanto las manos del personal sanitario como los fómites contaminados.

Desde el año 2003 se ha observado un aumento no sólo en la incidencia sino también en la gravedad de los casos de ICD en Norteamérica y Europa, en parte debido a la aparición de una nueva cepa hipervirulenta (toxintipo III, PCR ribotipo 027)^{4,5}. Esta nueva cepa ha sido la causante de numerosos brotes en estos territorios^{6,7}. En España sólo se han detectado dos casos⁸ y aún no se han descrito brotes hospitalarios.

En España, durante los años 1997 a 2005, la tasa de incidencia media anual de la ICD fue de 41,2 diagnósticos por cada 100.000 altas¹ y durante el período 1999-2007 se ha venido incrementando a una tasa del 1,09 anual. Además, se ha observado que la incidencia en los pacientes mayores de 64 años es 2,5-2,7 veces superior a la del resto^{1,2}.

El coste económico de la ICD se ha estimado en 3.669 dólares USA por paciente⁹. En otros países, donde la frecuencia de la ICD y los brotes hospitalarios por *C. difficile* son más frecuentes, existen numerosos estudios que han descrito los factores de riesgo asociados a la ICD^{10,11}. Sin embargo, en España son escasos los estudios que se han realizado para identificar dichos factores^{12,13}. En el año 2006 observamos un aumento de los casos de ICD en pacientes ingresados en un hospital en Madrid que se prolongó durante 6 meses y cuyas características ya han sido publicadas¹⁴. El objetivo de este estudio es identificar los factores de riesgo de desarrollar ICD hospitalaria, estimar los efectos brutos de dicha infección sobre el alargamiento de la estancia y la mortalidad, e intentar caracterizar la epidemiología molecular del microorganismo causal.

Método

A partir de febrero de 2006 se observó una agrupación de casos de ICD en un hospital de tercer nivel de Madrid. Se evidenció un brote de transmisión hospitalaria, se pusieron en marcha las medidas de control recomendadas¹⁴ y se inició una investigación prospectiva para identificar factores de riesgo asociados a la ICD. Los últimos casos asociados aparecieron en julio de 2006. Durante este período no se pudo identificar ningún cambio en la población de pacientes hospitalizados, ni en los métodos de diagnóstico para la detección de toxina de *C. difficile*.

Los casos de ICD se definieron como aquellos pacientes hospitalizados con clínica de diarrea (cambio en el hábito intestinal produciendo 3 o más deposiciones no formadas al menos durante 2 días), colitis pseudomembranosa o megacolon tóxico, y una prueba positiva para las toxinas de *C. difficile* en heces. La detección de los casos nuevos se realizó únicamente a partir de las pruebas para toxina que ordenaban los clínicos y cuyo resultado fuera positivo. Se definió como origen nosocomial (u hospitalario) cuando el cuadro clínico de ICD se había iniciado al menos pasadas 48 h desde el ingreso en el centro sanitario, o bien se hubiera iniciado anteriormente pero dentro de las 4 semanas posteriores a haber sido dado de alta del centro sanitario. Para el presente

estudio fueron excluidos aquellos pacientes con ICD recurrente (pacientes con pruebas microbiológicas positivas para toxinas de *C. difficile* dentro de las 8 semanas posteriores a un episodio de ICD), o aquellos pacientes para los cuales no se dispuso en su historia clínica de la información adecuada. La confirmación de la toxina se realizó en el laboratorio de microbiología del propio hospital mediante la prueba TOX A/B QUIK CHEK (inmunoensayo rápido) para toxina A y B. Dado que el hospital no realizaba el cultivo de *C. difficile*, algunas de las muestras de pacientes correspondientes al final del período epidémico pudieron ser enviadas a otro laboratorio donde se aisló el microorganismo y se caracterizó la presencia de toxina binaria. Posteriormente, esas cepas fueron enviadas a los laboratorios del Centers for Disease Control (CDC) de Atlanta donde se realizaron análisis por PFGE, toxintipia y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de toxina binaria y delecciones en el fragmento tcdC^{15,16}.

Para el análisis de los factores de riesgo de infección por *C. difficile* se diseñó un estudio de casos y controles en el que a cada uno de los pacientes caso con ICD se le asignaron dos pacientes controles elegidos aleatoriamente de entre aquellos que no desarrollaron ICD durante su ingreso hospitalario y que cumplían con los siguientes criterios de emparejamiento: edad (± 5 años), sexo y fecha de ingreso (± 3 días).

Para la recogida de datos se revisaron las historias clínicas de los pacientes y las bases de datos informatizadas del hospital de dispensación de fármacos, datos de laboratorio y del programa de gestión de pacientes.

De cada paciente se recogió información demográfica y administrativa: sexo, edad, procedencia al ingreso, servicio de hospitalización y las fechas de ingreso, de alta y de inicio de la ICD. Se registró la presencia de comorbilidades: diabetes mellitus (diagnóstico en historia clínica o glucemias iguales o superiores a 145 mg/dl en pacientes no sometidos a fluidoterapia que pueda producir aumentos en la glucemia; en los sometidos a este tratamiento se considerarán valores iguales o superiores a 200 mg/dl), diverticulosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neoplasia (enfermos diagnosticados de neoplasia maligna en el curso de los últimos 5 años), enfermedad inflamatoria intestinal, cardiopatía isquémica, demencia, trasplante de órgano sólido, insuficiencia renal crónica (diagnóstico en la historia clínica o valores de creatinina superiores a 1,7 mg/dl en la analítica de ingreso), presencia de colostomía, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunodepresión, accidente cerebrovascular agudo (ACVA), insuficiencia cardiaca congestiva, úlcera péptica y se calculó el índice de Charlson. También se incluyó información sobre los valores de albúmina y de leucocitos al ingreso, y los antecedentes de cirugía gastrointestinal previa, colonoscopia en los últimos 7 días, endoscopia en los últimos 7 días, portador de sonda nasogástrica, y uso de nutrición parenteral o enteral. Finalmente, se recogió información sobre el uso de fármacos recibidos antes del inicio de ICD para los casos o durante toda la estancia para los controles, tales como los inhibidores de la bomba de protones (IBP), anti-H2, laxantes, antidiarreicos, inmunodepresores y antibióticos.

Las variables cualitativas fueron descritas mediante proporciones, y las variables cuantitativas mediante su media, cuando seguían una distribución normal, o en otro caso mediante su mediana y rango intercuartílico. Para la comparación de los casos y los controles se realizó un primer análisis univariante mediante las pruebas de Chi al cuadrado, t de Student y U de Mann-Whitney. Para la identificación de los factores de riesgo que se asociaban de forma independiente a la ICD, a partir de aquellos que se asociaron con un valor de $p < 0,1$ en el análisis univariante, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística condicional y una estrategia de selección de variables paso a paso hacia atrás. La magnitud de la asociación se evaluó mediante la *odds ratio* (OR)

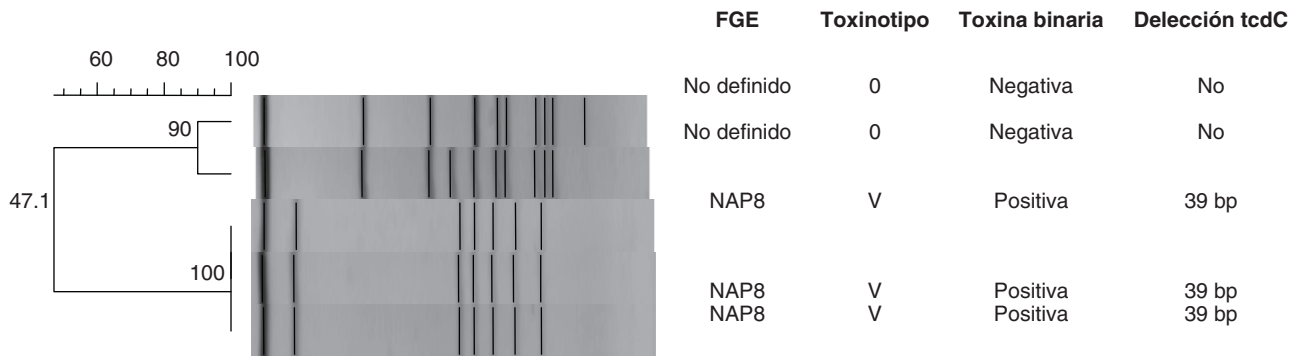


Figura 1. Análisis de aislados de *Clostridium difficile*. Tipo de PFGE, toxinotipo, toxina binaria y delección del fragmento tcdC.

para datos apareados con el intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico STATA SE, versión 9.

Resultados

Desde principios de febrero a finales de julio se identificaron 51 pacientes hospitalizados con diagnóstico de ICD. De ellos, 41 (80,4%) correspondieron a casos de origen nosocomial. Tres de estos pacientes fueron excluidos del estudio de factores de riesgo al carecer sus historias clínicas de información suficiente. Todos los casos nosocomiales presentaron diarrea, siendo uno de ellos además diagnosticado de colitis pseudomembranosa. Solamente en muestras de heces de 5 pacientes se realizó cultivo para *C. difficile*. Dos de los aislados fueron toxinotipo 0 y tres fueron toxinotipo V, tipo PFGE NAP 8 (fig. 1). En total, se incluyeron en el estudio 38 pacientes como casos de ICD de origen hospitalario, para los que se seleccionaron aleatoriamente 76 pacientes controles, de entre aquellos pacientes que no hubieran desarrollado ICD, y fueron

emparejados por edad (± 5 años), sexo y fecha de ingreso (± 3 días). La mediana de edad de los pacientes casos y de los controles fue de 73 y 72,5 años, respectivamente (rango intercuartílico 55-89) y el 55,3% fueron varones. El 10,5% de los casos provenían de residencia frente al 21% de los controles ($p = 0,12$).

Las características demográficas y clínicas, así como los parámetros de laboratorio al ingreso de los pacientes casos y controles, se detallan en la tabla 1. Los pacientes caso tenían a tener un peor índice de comorbilidad de Charlson que los controles ($p = 0,02$), y además llevaban hospitalizados una mediana de 10 días frente a los 5,5 de los controles. Casi tres cuartas partes de los casos estaban hospitalizados en plantas no quirúrgicas frente al 58% de los controles. No se observaron diferencias en cuanto a las enfermedades subyacentes de los pacientes casos y sus controles, excepto para la mayor frecuencia de insuficiencia renal crónica (OR 4,4; IC 95% 1,1-17,1) y de inmunodepresión (OR 12; IC 95% 1,4-99,7). Los pacientes casos habían estado expuestos con mayor frecuencia a sonda nasogástrica y a nutrición parenteral que los controles, pero sin alcanzar significación estadística. No se

Tabla 1. Características de los pacientes con infección por *C. difficile* y de los pacientes controles. Análisis univariante

Características	Casos (n = 38)	Controles (n = 76)	OR	IC 95%	p
<i>Índice de Charlson</i>			2,1	1,1-4,2	0,02
0	4 (10,5)	16 (21,0)			
1	7 (18,4)	14 (18,4)			
2	18 (47,4)	34 (44,7)			
3	9 (23,7)	12 (15,8)			
<i>Días en riesgo, mediana (extremos)</i>	10,0 (5-18)	5,5 (2-14)			0,046 ^a
<i>Planta no quirúrgica</i>	28 (73,7)	44 (57,9)	2	0,8-5,3	0,1
<i>Enfermedades subyacentes</i>					
Diabetes mellitus	6 (15,8)	9 (11,8)	1,3	0,5-4,3	0,5
Insuficiencia renal crónica	8 (21,1)	5 (6,6)	4,4	1,1-17,1	0,03
Diverticulosis	4 (10,5)	4 (5,3)	2,2	0,5-10,4	0,2
Neoplasia	10 (26,3)	11 (14,5)	2,2	0,8-5,9	0,1
Cardiopatía isquémica	5 (13,2)	4 (5,3)	2,9	0,7-12,4	0,1
Inmunosupresión	6 (15,8)	1 (1,3)	12	1,4-99,7	0,02
Accidente cerebrovascular	6 (15,8)	9 (11,8)	1,5	0,4-5,5	0,5
Insuficiencia cardiaca congestiva	9 (23,6)	9 (11,8)	2,6	0,8-8,0	0,09
<i>Procedimientos previos</i>					
Colonoscopia en los últimos 7 días	1 (2,6)	4 (5,3)	0,4	0,1-4,6	0,5
Endoscopia en los últimos 7 días	2 (5,3)	4 (5,3)	1	0,1-6,4	1
Uso de sonda nasogástrica	5 (13,2)	3 (3,9)	3,3	0,8-13,9	0,09
Nutrición parenteral	4 (10,5)	1 (1,3)	8	0,9-71,6	0,06
<i>Valores de laboratorio al ingreso</i>					
Albúmina, g/dL (media \pm DE)	2,97 \pm 0,57	3,9 \pm 0,69	10,7	3,3-10,7	< 0,001
Leucocitos $\times 10^3/\text{mm}^3$, mediana, (rango intercuartílico)	9,95 (5,30)	7,90 (3,90)	1,0	0,9-1,0	0,1
<i>Estancia hospitalaria total, mediana (extremos) en días</i>	31,5 (24-55)	5,5 (2-14)			< 0,001 ^a
<i>Exitus</i>	12 (31,6)	5 (6,6)	6,6	2,1-20,4	< 0,001

Entre paréntesis figura el porcentaje, a menos que se especifique lo contrario.
DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.
^a U de Mann-Whitney.

Tabla 2
Exposición a antibióticos y otros fármacos. Análisis univariante

Fármacos	Casos (n = 38)	Controles (n = 76)	OR	IC 95%	p
Antibióticos					
Número de antibióticos recibidos					
0	4 (10,5)	45 (59,3)			< 0,001
1	18 (47,4)	20 (26,3)	10,5	2,7-40,1	
2-4	10 (26,3)	10 (13,1)	7,8	2,0-30,8	
≥ 5	6 (15,8)	1 (1,3)	59,8	5,2-685,4	
Días de exposición, mediana (extremos)					
	6 (2-14)	0 (0-4)			< 0,001 ^a
Clase de antibiótico					
Cefalosporinas	16 (42,1)	6 (7,9)	9,2	2,7-32	< 0,001
Quinolonas	15 (39,5)	6 (7,9)	8,9	2,5-31	0,001
Carbapenemas	8 (21,1)	3 (3,9)	7,3	1,5-34,7	0,01
Sulfamidas	4 (10,5)	0			
Piperacilina-tazobactam	4 (10,5)	3 (4,0)	2,7	0,6-12,0	0,2
Macrólidos	4 (10,5)	3 (4,0)	2,7	0,6-12	0,2
Penicilinas	9 (23,7)	17 (22,4)	1,1	0,4-2,6	0,9
Metronidazol	4 (10,5)	5 (6,6)	1,6	0,4-6,0	0,5
Otros fármacos					
Inhibidores de la bomba de protones	31 (81,6)	43 (56,6)	3,6	1,3-10,1	0,01
Laxantes	11 (28,9)	11 (14,5)	2,5	0,9-6,7	0,06
Anti-H2	6 (15,8)	0			
Inmunosupresores	7 (18,4)	3 (3,9)	11,1	1,3-92,4	0,03
Antidiarreicos	3 (7,9)	0			

Entre paréntesis figura el porcentaje, a menos que se especifique lo contrario.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

^a U de Mann-Whitney.

observaron diferencias en cuanto a la cifra de leucocitos en sangre al ingreso; sin embargo los casos mostraron una albuminemia inferior a la de los controles (3,0 frente a 3,9 g/dL; $p < 0,001$). La estancia hospitalaria total fue muy superior para los casos que para los controles (estancia mediana de 31,5 días para los casos frente a 5,5 días para los controles), y asimismo la mortalidad hospitalaria fue muy superior para los casos que para los controles (31,6 frente a 6,6%).

El 89,5% de los pacientes casos habían recibido algún antibiótico durante unos 6 días (mediana) frente a sólo el 40,7% de los controles. Además, los casos habían recibido mayor número de antibióticos. De todas las clases de antibióticos recibidos, los que se asociaron a un mayor riesgo de infección por *C. difficile* fueron cefalosporinas, quinolonas y carbapenemas (tabla 2). En cuanto a la utilización de otros fármacos, los pacientes casos habían recibido con mayor frecuencia IBP e inmunosupresores.

El análisis por regresión logística condicional identificó como principales factores de riesgo independientes de desarrollar ICD en el hospital la albuminemia inferior a 3,5 g/dL, y haber recibido tratamientos con antibióticos (cefalosporinas o quinolonas) o con IBP (tabla 3).

Discusión

La cantidad de pacientes afectados durante el período de observación, más de 40, nos permitió estudiar con cierto detalle los factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. El período de observación transcurrió desde mediados de invierno hasta el

final de la primavera, coincidiendo con la época en que las tasas de incidencia de ICD en España son más elevadas y mayor es la tendencia a la infección y diseminación de esta bacteria en el hospital¹. La edad de los pacientes infectados (73 años) era bastante superior a la de los pacientes ingresados en nuestro hospital y en los hospitales españoles (66 años)². Numerosos estudios han encontrado este mayor riesgo de infección en los pacientes ancianos^{12,17,18}.

Los pacientes con ICD mostraban un mayor índice de comorbilidad medido por la puntuación de Charlson. De hecho, por cada aumento en una unidad de la escala, el riesgo se duplicaba. También los pacientes con ICD padecían con mayor frecuencia enfermedades subyacentes como la insuficiencia renal crónica, inmunodepresión, y asimismo, mostraban unas cifras de albuminemia inferiores a las de los controles. Se ha visto en otros estudios que son los pacientes más ancianos y más debilitados los más vulnerables a esta infección^{18,19}.

Un hallazgo importante de nuestro estudio ha sido la asociación independiente encontrada entre la exposición a los fármacos IBP y la ICD. Se ha observado que una vez ingerida la espora de *Clostridium*, al alcanzar el estómago pasa a forma vegetativa, y que a un pH gástrico ácido normal (alrededor de 2,0) estas formas vegetativas mueren sin llegar a producir daño en la mucosa intestinal en la mayoría de las ocasiones. En situaciones de hipoclorhidria, como la que producen los IBP, el pH gástrico aumenta (alrededor de 5,0), disminuyendo esta capacidad²⁰. Asimismo, la alteración de la microflora intestinal del colon producida por la inhibición del pH gástrico es otro mecanismo por el que se puede explicar la asociación entre ICD y los IBP^{21,22}. En nuestro estudio hemos encontrado que la exposición a IBP es mucho más frecuente en los casos (82%) que en los controles (57%), y que, ajustando por otros factores, se mantiene como factor de riesgo independiente (OR 6,6; IC 95% 1,1-41,1). Esta asociación ya se ha observado en estudios observacionales previos²³. Por otro lado, el consumo de IBP se ha incrementado sustancialmente en la última década²⁴. En Inglaterra, a pesar de la redacción de unas guías basadas en la evidencia para la prescripción de estos fármacos, su impacto a nivel clínico aparentemente ha sido

Tabla 3
Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile*. Análisis multivariante^a

	OR	IC 95%	p
Albúmina < 3,5 g/dL	7,1	1,4-37,0	0,019
Inhibidores de la bomba de protones	6,6	1,1-41,1	0,043
Cefalosporinas	10,1	1,8-55,1	0,008
Quinolonas	9,4	1,2-75,4	0,035

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

^a Regresión logística múltiple condicional.

escaso²⁵. Choudhry et al realizaron un estudio prospectivo sobre la prescripción de IBP en 138 pacientes hospitalizados diagnosticados de infección por *C. difficile* y valoraron la correcta indicación de su prescripción. El 64% de los pacientes estaban siendo tratados con IBP y en un 63% de ellos la indicación del tratamiento con estos no era apropiada²⁶. En nuestro estudio, un 81,6% de los pacientes con ICD estaban siendo tratados con estos fármacos supresores de la secreción gástrica, cifra que a priori parece muy elevada. Por tanto, una valoración más cuidadosa de la adecuación de la prescripción de los IBP, apoyada en las guías de uso clínico, garantizaría una mejor indicación clínica y podría disminuir el riesgo de desarrollar ICD y de otros efectos secundarios de los IBP.

Es importante observar cómo la frecuencia de uso de antibióticos fue muy superior en los pacientes con ICD que en sus controles emparejados. Más del doble de los casos (90%) había recibido anteriormente algún antibiótico comparado con los controles (41%). Es más, tanto la cantidad de antibióticos recibidos como el número de días recibiéndolos se asociaron con gran fuerza a un mayor riesgo de infección por *C. difficile*, y esta mayor exposición a los antibióticos se ha identificado como uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de ICD^{12,27}. Además, la exposición a los antibióticos más frecuentemente recibidos por los casos (cefalosporinas, quinolonas y carbapenemas) también se asoció con fuerza a un mayor riesgo de infección. En nuestro estudio, el uso de fluorquinolonas se ha identificado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ICD (OR 21,4; IC 95% 1,8-257,4). Dado que el patrón de prescripción de fluorquinolonas en este hospital difiere sustancialmente de aquellas otras instituciones de EE.UU. y Canadá donde se han declarado brotes recientes de ICD^{11,23} (menos del 5% de los pacientes de nuestro estudio habían recibido las nuevas fluorquinolonas gatifloxacino o moxifloxacino), no se pudo evaluar el efecto de cada uno de estos principios activos. Además, el uso de cefalosporinas ha demostrado ser, análogo al efecto de las fluorquinolonas, un factor de riesgo independiente para desarrollar ICD, algo que concuerda con resultados de otros autores²³. Es probable que la utilización de antibióticos de amplio espectro como las cefalosporinas y las quinolonas durante períodos suficientes de tiempo alteren el ecosistema intestinal facilitando la infección por las formas vegetativas de *C. difficile* que hubieran sido capaces de alcanzar la mucosa intestinal.

Debido a la dificultad para realizar cultivos de los aislados hasta los últimos casos del período de observación, no nos fue posible caracterizar en detalle la cepa responsable de todos ellos. En las muestras aisladas encontramos dos cepas diferentes que en ninguno de los casos se identificaron como la cepa epidémica hipervirulenta toxinotipo III, PCR ribotipo 027, que se ha extendido por numerosos países. Aunque el origen de los casos observados no parece atribuible a dicha cepa, no podemos estar totalmente seguros para descartar dicho origen.

Tanto la mortalidad bruta como la estancia hospitalaria total fueron sustancialmente superiores para los pacientes con ICD que para sus controles; sin embargo hay que tener en cuenta que los casos tenían a su ingreso un mayor índice de comorbilidad y que esas comparaciones no son ajustadas.

La vulnerabilidad de los pacientes medida por la escala de Charlson se asoció a un mayor riesgo de ICD en el análisis univariante, pero no en el multivariante. Sin embargo, una albuminemia baja, que está ligada a la hiponutrición y a un compromiso en los niveles de defensas del huésped, sí se mostró como factor de riesgo independiente. Aunque en España hay descritos algunos brotes epidémicos nosocomiales de diarrea por *C. difficile*, no son numerosos los que analizan los posibles factores de riesgo asociados^{12,28,29}. Nuestro estudio incluyó un número mayor de casos y así mismo pudimos analizar un mayor número de factores de riesgo. Una limitación de nuestro estudio es no haber

podido cultivar una mayor cantidad de muestras de heces para su caracterización molecular y poder caracterizar con mayor precisión las cepas responsables de los casos. Otra de las limitaciones es el tamaño de la muestra de casos, que no nos permite una potencia estadística suficiente para obtener estimadores de riesgo muy precisos.

En resumen, este estudio apoya la asociación entre ICD y factores de riesgo del paciente como la edad y el grado de desnutrición, medido indirectamente por la albuminemia. Y aún más importante, que la optimización en el uso de determinados tratamientos, como los IBP o antibióticos de amplio espectro, fluorquinolonas y cefalosporinas, podría disminuir el riesgo de infección por *C. difficile* en los pacientes hospitalizados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Brandi Limbago, de la Division of Healthcare Quality Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, por su asistencia en la identificación molecular de las cepas, y a Margarita Alonso por su ayuda en el diseño del cuaderno de recogida de datos y gestión de la base de datos.

Bibliografía

1. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997–2005. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:887–9.
2. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al.; EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999–2007. *Euro Surveill*. 2008;13:350–3.
3. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989;320:204–10.
4. Kuijper EJ, Coignard B, Tüill P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:2–18.
5. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008;359:1932–40.
6. Kuijper E, Coignard B, Brazier J, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill*. 2007;12:163–6.
7. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005;366:1079–84.
8. Marín M, Martín A, Alcalá L, Peláez T, Sánchez-Somolinos M, Cercenado E, et al. Descripción de ribotipos y perfil toxigénico de cepas aisladas de pacientes con diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:109.
9. 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;34:346–53.
10. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:409–15.
11. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1254–60.
12. Pazos R, Isusi A, Fernández R, Barbeito L, Bravo A, Cantón I, et al. Nosocomial diarrhea outbreak due to *Clostridium difficile* in a vascular surgery department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:237–41.
13. Selva A, Yuste M, Armadansa L, Almirante B, San José A, Vilardell M. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:499–500.
14. Monge D, Vicente M, Sánchez I, Pérez C, Pérez I, Asensio A. Brote hospitalario de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). *Med Prev*. 2008;14:15–21.
15. Killgore G, Thompson A, Johnson S, Brazier J, Kuijper E, Pepin J, et al. Comparison of seven techniques for typing international epidemic strains of *Clostridium difficile*: restriction endonuclease analysis, pulsed-field gel electrophoresis, PCR-ribotyping, multilocus sequence typing, multilocus variable-number tandem-repeat analysis, amplified fragment length polymorphism, and surface layer protein A gene sequence typing. *J Clin Microbiol*. 2008;46:431–7.

16. Rupnik M, Avesani V, Janc M, von Eichel-Streiber C, Delmée M. A novel toxinotyping scheme and correlation of toxinotypes with serogroups of *Clostridium difficile* isolates. J Clin Microbiol. 1998;36:2240-7.
17. Raveh D, Rabinowitz B, Breuer GS, Rudensky B, Yinnon AM. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive nosocomial diarrhoea. Int J Antimicrob Agents. 2006;28:231-7.
18. Pareja T. *Clostridium difficile* en el anciano: actualización epidemiológica y terapéutica. MedClin (Barc). 2009;133:180-3.
19. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol. 2002;23:653-9.
20. Gurian L, Ward TT, Katon RM. Possible foodborne transmission in a case of pseudomembranous colitis due to *Clostridium difficile*: Influence of gastrointestinal secretions on *Clostridium difficile* infection. Gastroenterology. 1982;83:465-9.
21. Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC. Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:613-9.
22. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* associated disease. JAMA. 2005;294:2989-95.
23. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al. 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;26:273-80.
24. Armstrong D, Marshall JK, Chiba N, Enns R, Fallone CA, Fass R, et al.; Canadian Association of Gastroenterology GERD Consensus Group. Canadian Consensus Conference on the management of gastroesophageal reflux disease in adults—update 2004. Can J Gastroenterol. 2005;19:15-35.
25. Cunningham R, Dial S. Is over-use of proton pump inhibitors fuelling the current epidemic of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea? J Hosp Infect. 2008;70:1-6.
26. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with *Clostridium difficile*-associated disease. Q J Med. 2008;101:445-8.
27. 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 Engl J Med. 2005;353:2442-9.
28. Knobel H, Salvadó M, Plass E, Orfila A, Llorach I, Díez A. Nosocomial epidemic outbreak of diarrhea from *Clostridium difficile*. Comparative study of diarrhea associated with the use of antibiotics. Med Clin (Barc). 1994;102:165-8.
29. Ramos A, Gazapo T, Murillas J, Portero JL, Valle A, Martín F. Outbreak of nosocomial diarrhea by *Clostridium difficile* in a department of internal medicine. Enferm Infecc Microbiol Clin. 1998;16:66-9.

Anexo 3

Artículo:

Efecto de la infección por *Clostridium difficile* sobre la estancia hospitalaria. Estudio de cohortes



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Efecto de la infección por *Clostridium difficile* sobre la estancia hospitalaria. Estudio de cohortes

Diana Monge^a, Isabel Millán^b, Alba González-Escalada^c y Ángel Asensio^{d,*}

^a Facultad de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

^b Servicio de Bioestadística, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^c Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de octubre de 2012

Aceptado el 7 de noviembre de 2012

On-line el xxx

Palabras clave:

Clostridium difficile
Estancia hospitalaria
Estudio de cohortes

Keywords:

Clostridium difficile
Length of stay
Cohort studies

RESUMEN

Introducción: *Clostridium difficile* es responsable de un espectro de enfermedades denominado «infección por *Clostridium difficile*» (ICD). Actualmente es la primera causa de diarrea de origen hospitalario en los países desarrollados. Esta infección se ha visto asociada tanto a un aumento de la estancia hospitalaria y de la mortalidad, como a una mayor probabilidad de reingreso. En nuestro país estos efectos indeseables no han sido aún caracterizados. Nuestro objetivo fue cuantificar el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección por *C. difficile*.

Métodos: Estudio retrospectivo de cohortes emparejadas, por edad, sexo y fecha de ingreso, realizado en un hospital universitario de tercer nivel, en el contexto de un brote de transmisión hospitalaria de ICD.

Resultados: La cohorte de infectados incluyó a 38 pacientes y la de no infectados, a 76. Los pacientes que sufrieron ICD presentaron mayor desnutrición al ingreso (OR = 10,3; 3,6-29,6), estuvieron expuestos a una mayor variedad de antibióticos (diferencia de medias = 1,5; 0,7-2,2), presentaron una mayor mortalidad (31,6% frente a 6,6% de los controles; $p < 0,001$) y una mayor estancia hospitalaria (31,5 días de mediana frente a 5,5 días de los controles; $p < 0,001$). Una vez ajustado el análisis, la infección por *C. difficile* se asoció a un exceso de estancia de 4 días ($p < 0,001$).

Conclusiones: La infección por *C. difficile* tiene importantes consecuencias sobre el alargamiento de la estancia hospitalaria y, por tanto, sobre los costes sanitarios.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The effect of *Clostridium difficile* infection on length of hospital stay. A cohort study

ABSTRACT

Introduction: *Clostridium difficile* is responsible for a spectrum of diseases known as “*Clostridium difficile* infection” (CDI). It is currently the leading cause of nosocomial diarrhea in developed countries. This infection has been associated with both increased hospital stay and mortality, and to a greater likelihood of readmission. In our country these undesirable effects have not yet been characterized. Our objective was to quantify the increase in hospital stay attributable to infection by *C. difficile*.

Methods: A retrospective cohort study matched by age, sex and admission date, was conducted in a tertiary care university hospital during an outbreak of nosocomial transmission of CDI.

Results: The cohort study included 38 infected, and 76 non-infected patients. Patients who developed CDI showed a higher proportion of malnutrition at admission (OR = 10.3; 3.6 to 29.6), were exposed to a wider range of antibiotics (mean difference = 1.5; 0.7-2.2), had a higher mortality (31.6% vs. 6.6% of controls, $P < .001$), and a longer hospital stay (median 31.5 days versus 5.5 days for controls, $P < .001$). After adjustment, infection by *C. difficile* was associated with an increase in hospital stay of 4 days ($P < .001$).

Conclusions: *C. difficile* infection has important consequences on the length of hospital stay, and therefore on health costs.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aasensio.hpth@salud.madrid.org (Á. Asensio).

0213-005X/\$ – see front matter © 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.11.007>

Introducción

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es en los últimos tiempos la causa más frecuente de diarrea nosocomial en países desarrollados, incluido España¹. El principal factor de riesgo para desarrollar una ICD es la exposición a ciertos grupos de antibióticos mayoritariamente de amplio espectro^{2,3}. Su epidemiología ha cambiado en las últimas décadas, en parte debido a la aparición de una nueva cepa variante de *C. difficile*, que fue clasificada como la cepa BI/NAP1/027, asociada a una mayor epidemidad y virulencia. El incremento de la frecuencia de ICD en los últimos años en España no ha podido atribuirse a la circulación de dicha cepa epidémica 027⁴. Sin embargo, este incremento en la frecuencia de ICD se ha encontrado correlacionado con el incremento en la prevalencia de uso de antibióticos, el envejecimiento y el aumento de las comorbilidades de la población hospitalizada^{5,6}. Además, es muy probable que la verdadera magnitud de la frecuencia de casos esté infraestimada, debido a la baja sensibilidad de las pruebas utilizadas para su diagnóstico^{7,8}.

La ICD está asociada a consecuencias desfavorables para los pacientes: aumento de la estancia hospitalaria⁹, aumento de la mortalidad¹⁰ y mayor probabilidad de reingreso¹¹. Todo ello conlleva un aumento considerable del uso de los recursos sanitarios y, por tanto, un aumento de los costes sanitarios de estos pacientes respecto al coste de un paciente similar que no desarrolla la infección. Ghantaji et al. llevaron a cabo en 2010 una revisión sistemática sobre los costes sanitarios en los pacientes hospitalizados que desarrollan ICD por primera vez, estimando un incremento del coste de entre 5.243 \$ y 8.570 \$ por caso¹². Se ha calculado que la mayor parte de los costes hospitalarios atribuibles a la ICD se derivan del alargamiento de la estancia¹². En España no existen estudios publicados sobre los costes y el alargamiento de la estancia hospitalaria. En un trabajo reciente, encontramos un exceso de estancia de los pacientes con ICD de 16 días, aunque esta comparación no está ajustada¹³. El objetivo de nuestro estudio fue calcular el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección por ICD.

Métodos

Realizamos un estudio de cohortes emparejadas retrospectivo usando la casuística de un hospital universitario de tercer nivel de Madrid tras la evidencia de un brote de transmisión hospitalaria de infección por *C. difficile* ocurrido en el mismo durante el periodo de febrero a julio de 2006.

La cohorte de infectados incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de ICD de origen hospitalario. Los criterios para el diagnóstico fueron: clínica de diarrea (cambio en el hábito intestinal produciendo 3 o más deposiciones no formadas al menos durante 2 días), colitis pseudomembranosa o megacolon tóxico, y una prueba positiva para las toxinas de *C. difficile* en heces. La detección de los casos nuevos se realizó únicamente a partir de las pruebas para toxina que ordenaban los clínicos y cuyo resultado fuera positivo. Se definió como origen nosocomial (u hospitalario) cuando el cuadro clínico de ICD se había iniciado pasadas al menos 48 h desde el ingreso en el centro sanitario, o bien se hubiera iniciado anteriormente pero dentro de las 4 semanas posteriores a haber sido dado de alta del centro sanitario. En este estudio fueron excluidos los pacientes con ICD recurrente (pacientes con pruebas microbiológicas positivas para toxinas de *C. difficile* dentro de las 8 semanas posteriores a un episodio de ICD), o los pacientes para los cuales no se dispuso en su historia clínica de la información adecuada. El diagnóstico microbiológico se llevó a cabo en el laboratorio de microbiología del propio hospital mediante la detección de las toxinas A y B de *C. difficile* con el test TOX A/B QUIK CHEK (inmunoensayo rápido). La cohorte de pacientes no infectados por

C. difficile (NICD) la integraron pacientes seleccionados aleatoriamente de entre los que no desarrollaron ICD durante su ingreso hospitalario. Por cada paciente con ICD se seleccionaron 2 pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de emparejamiento: edad (± 5 años), mismo sexo y fecha de ingreso (± 3 días).

Se recogió la siguiente información sobre datos demográficos y clínicos de los pacientes tras la revisión de las historias clínicas y de las bases de datos informatizadas del hospital: sexo, edad, servicio de ingreso, índice de Charlson¹⁴, estado de desnutrición (niveles de albúmina al ingreso < 3 g/dl), servicio de hospitalización, fechas de ingreso y de alta, exposición a ICD, tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y uso de fármacos antibióticos durante el ingreso (recibidos antes del inicio de ICD para los expuestos o durante toda la estancia para los no expuestos).

La variable de resultado principal fue tiempo de estancia hospitalaria en días desde el ingreso hasta el alta o el fallecimiento del paciente.

Las variables cualitativas fueron descritas mediante porcentajes, y las variables cuantitativas mediante su media y desviación estándar, cuando seguían una distribución normal, o en otro caso mediante su mediana y rango intercuartílico. Para la comparación de ambas cohortes se realizó un primer análisis mediante las pruebas de chi cuadrado, t de Student, U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis. Para la descripción de la estancia hospitalaria se utilizaron la media y la mediana como medidas de centralización, y la desviación típica como medida de dispersión. Para el cálculo del exceso de estancia hospitalaria de los expuestos a ICD frente a los no expuestos, se realizó un primer análisis bivariado (crudo) mediante las pruebas U de Mann Whitney y correlación de Spearman. Tras ello se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple y una estrategia de selección de variables paso a paso hacia atrás. Como medida de efecto de la exposición a ICD sobre la estancia hospitalaria se utilizó el coeficiente beta. Para el manejo de la variable dependiente, estancia hospitalaria en días, se utilizó su transformación logarítmica. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS para Windows, versión 15.

Resultados

La cohorte de pacientes infectados por *C. difficile* (ICD) se compuso de 38 pacientes, y la cohorte de no infectados por *C. difficile* (NICD), de 76. La media de edad de ambas cohortes fue de 65 y de 65,7 años, respectivamente, y en ambos casos el porcentaje de mujeres fue del 44,7%. Ambas variables fueron criterios de apareamiento (tabla 1). El servicio de ingreso fue más frecuentemente médico tanto para la cohorte ICD como para la de los NICD (73,7 y 57,9%, respectivamente).

Los pacientes que sufrieron ICD presentaron con mayor frecuencia desnutrición al ingreso (50 frente a 8,8% en los NICD; OR = 10,3; IC 95%: 3,6-29,6). Además, estos pacientes presentaban un mayor índice de comorbilidad, reflejado por índices de Charlson más elevados, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística. Durante el tiempo de estancia en el hospital, el promedio de antibióticos recibidos por los pacientes ICD previo a desarrollar la infección fue significativamente superior al de los pacientes NICD (OR = 1,8; IC 95%: 1,3-2,4). Solo 4 de los 38 pacientes que padecieron ICD (10,5%) no recibieron ningún antibiótico durante su estancia en el hospital previa a la infección, frente al 59,3% en la cohorte no expuesta. Los pacientes que se infectaron fueron hospitalizados en alguna UCI antes de desarrollar la ICD con mayor frecuencia que los no infectados, aunque sin alcanzar la significación estadística. La mortalidad bruta para los pacientes NICD fue del 6,6%, frente al 31,5% en los pacientes con ICD (OR = 6,6; IC 95%: 2,1-20,4; $p < 0,001$).

Tabla 1
Descripción de las cohortes a estudio^a

	Infección por <i>C. difficile</i>		OR (IC 95%)	p
	No (n = 76)	Sí (n = 38)		
Sexo ^a mujer, n (%)	34 (44,7)	17 (44,7)		1
Edad ^b , media (DE)	65,0 (20,8)	65,7 (21,7)		0,857
Servicio de ingreso médico, n (%)	44 (57,9)	28 (73,7)	2 (0,8-5,3)	0,099
Desnutrición, n (%)	6 (8,8)	19 (50)	10,3 (3,6-29,6)	< 0,001
Índice de Charlson al ingreso, n (%)			2,1 (1,1-4,2)	0,151
0	16 (21,1)	4 (10,5)		
1-3	14 (18,4)	7 (18,4)		
4-6	34 (44,7)	18 (47,4)		
> 6	12 (15,8)	9 (23,7)		
Número de antibióticos recibidos, media (DE)	0,7 (1,2)	2,3 (2,4)	1,53 (0,7-2,2) ^b	< 0,001
Estancia en la UCI, n (%)	15 (19,7)	13 (34,2)	2,1 (0,9-5,1)	0,091
Estancia hospitalaria, mediana (RIQ) ^c	5,5 (2,0-14)	31,5 (23,7-55,7)	30,4 (21,9-39) ^b	< 0,001

^a Criterios de apareamiento: sexo, edad \pm 5 años y fecha ingreso \pm 3 días.^b Diferencia de medias.^c Estancia hospitalaria en días. Rango intercuartílico

Tiempo de estancia hospitalaria

La mediana cruda de estancia hospitalaria fue de 31,5 días para los pacientes que padecieron ICD frente a los 5,5 días que presentaron los que no la desarrollaron (valores mediana; $p < 0,001$; tabla 1). En la tabla 2 se muestra el análisis de las potenciales variables asociadas a la estancia hospitalaria total. Además de la infección por *C. difficile*, otras variables, como la presencia de desnutrición al ingreso, el número de antibióticos recibidos durante el ingreso o la estancia en la UCI, previos a la infección para los pacientes con ICD, alcanzaron significación estadística. Los pacientes que presentaron algún tipo de comorbilidad al ingreso sufrieron ingresos más prolongados: 15 días de mediana, frente a los 2 días los que presentaron un índice de Charlson de cero. Además, se observó una correlación positiva entre el número de antibióticos recibidos durante el ingreso y los días de estancia hospitalaria. En el análisis multivariante se observa que una vez ajustado por las variables que demostraron significación estadística en el análisis crudo, el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección por *C. difficile* fue de 4 días (tabla 3).

Discusión

Aunque en otros países se han realizado numerosos estudios sobre los costes hospitalarios atribuibles a la ICD, en España no se

han publicado estudios controlados sobre el tema. Hemos encontrado que la infección por *C. difficile* prolonga de forma significativa, e independientemente de otros factores, la duración de la estancia de los pacientes en el hospital. Aunque el análisis de los costes sanitarios no fue el objetivo de nuestro estudio, se ha identificado la estancia hospitalaria como el principal componente del aumento del coste sanitario atribuible a la ICD^{12,15}. Una estimación del coste atribuible a la infección derivado del incremento de la estancia representa un coste extra de 1.723 €. Un estudio prospectivo realizado en un hospital americano en el que se siguió a 271 pacientes que habían recibido antibióticos durante un periodo de 5 meses encontró que el incremento del coste sanitario ajustado atribuible a la ICD fue de 3.669 \$, respecto a pacientes de similares características cuyo ingreso no se complicó con una ICD¹⁶. Estos mismos autores estimaron un exceso de estancia atribuible a la infección por *C. difficile* de 3,6 días, una vez ajustado por edad, sexo, raza, índice de Charlson y tipo de diagnóstico al ingreso. Estas cifras son similares a los 4 días encontrados en nuestro estudio.

Otros autores, fuera de España, que han estudiado el impacto de la ICD en el hospital sobre la estancia hospitalaria han encontrado incrementos entre 6 días y 3 semanas^{9,15,17-19}. Una reciente revisión sistemática sobre hospitales europeos refleja datos de exceso de estancia hospitalaria atribuible a *C. difficile* que van desde 2,7 días a 18 días de media²⁰. Forster et al. (2012), en su estudio de cohortes retrospectivas sobre 136.877 pacientes admitidos en el hospital

Tabla 2
Media, mediana y desviación típica cruda de la estancia hospitalaria según diferentes condiciones

	n	Media	DE	Mediana	p
Infección por <i>C. difficile</i>					
No	76	9,2	10,7	5,5	< 0,001
Sí	38	39,7	24,9	31,5	
Sexo					
Varón	63	16,6	20,3	8	0,013
Mujer	51	22,8	23,8	15	
Edad	113	r = 0,152			0,106
Desnutrición					
No	81	16,8	21,3	8	< 0,001
Sí	25	30,4	22,6	24	
Índice de Charlson					
0	20	8,25	11,1	2	0,001
> 0	94	21,7	23,1	15	
Número de antibióticos recibidos	114	r = 0,578			< 0,001
Servicio de ingreso					
Quirúrgico	31	22,2	23,5	15	0,263
Médico	83	18,3	21,6	10	
Estancia en la UCI					
No	86	16,5	20,1	8	0,005
Sí	28	28,1	25,7	20	

Tabla 3
Coeficientes de regresión y sus errores estándares para las variables independientemente asociadas con la estancia hospitalaria (en días)

Variable	Coeficiente	Error estándar	t	p
Infección por <i>C. difficile</i>	3,97	1,19	8,068	< 0,001
Índice de Charlson (> 0/0)	1,64	1,24	2,277	0,025
Número de antibióticos recibidos (por cada uno)	1,24	1,04	4,843	< 0,001
Sexo (mujer/hombre)	1,47	1,17	2,432	0,017
Constante	3,15	1,24	5,336	< 0,001

R² = 0,623.

Variable dependiente = log estancia hospitalaria.

desde 2002 a 2009, encontraron un incremento en la mediana de estancia hospitalaria ajustada de 6 días en el grupo de pacientes que se complicaron con ICD⁹. Vonberg et al. encontraron una diferencia de 7 días en la estancia de los casos de diarrea por *C. difficile* respecto a sus controles apareados¹⁸. Esta cifra es algo superior a la encontrada en nuestro estudio, aunque en su trabajo no ajustaron por variables confusoras de la estancia. Esta variabilidad en las estimaciones de la estancia atribuible a la ICD puede deberse a numerosas razones. Por un lado, se ha encontrado que hay cepas que pueden tener características de patogenicidad y virulencia muy diferente a otras. Hasta ahora en España la cepa NAP1/027 no se ha extendido por nuestros hospitales. Esta cepa, de mayor virulencia, provoca una mayor mortalidad y morbilidad en los pacientes y, por tanto, una mayor exceso de estancia^{19,21}. Otro de los factores que influyen en el alargamiento de la estancia de los pacientes es su admisión en una UCI²². De hecho, en nuestro estudio, los pacientes que ingresaron en la UCI tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas, aunque este factor no se asoció en el análisis multivariante.

Una de las condiciones que influyen en la estancia hospitalaria es el estado basal del paciente al ingreso¹⁶. Nosotros encontramos que los pacientes con comorbilidades al ingreso tienen más riesgo de prolongar su estancia en el hospital que aquellos con un índice de Charlson de cero. Es de destacar que el modelo desarrollado explica un alto porcentaje de la variabilidad de las estancia hospitalaria (62%).

Este estudio tiene algunas limitaciones, y el cálculo del exceso de estancia podría estar sesgado. Una de estas limitaciones es el tamaño de la muestra, que, al no ser muy elevado, nos ha impedido tanto realizar un diseño de estudio totalmente apareado por otras potenciales variables de confusión, como poder ajustar en el análisis con mayor precisión por variables asociadas a un aumento de la estancia tales como el índice de comorbilidad de Charlson al ingreso, por algún índice de gravedad (p. ej., índice de Horn) o por la estancia en la UCI. Es interesante que uno de los factores que se asocian en el análisis final a un exceso de estancia sea el uso de antibióticos. No parece que el uso de antibióticos sea por sí mismo una causa directa de un aumento de la estancia, y probablemente sea un marcador sustitutorio de otras verdaderas variables de confusión tales como la gravedad del paciente, o de complicaciones infecciosas previas a la ICD. Además, al haber hecho uso de la transformación logarítmica de los días de estancia hospitalaria para poder utilizar modelos lineales, estos podrían no comportarse de forma óptima para la estimación del alargamiento, aunque este es un método de análisis utilizado frecuentemente por otros investigadores^{16,23}.

Puesto que los datos provienen de un único hospital y dentro de un brote de ICD, sería necesario realizar estudios observacionales multicéntricos que identificaran a todos los casos endémicos y epidémicos para poder obtener datos de estancias y de costes más generalizables. Además, para el cálculo total de los costes se debería tener en cuenta, además de los costes por la hospitalización, los producidos por otros factores como los costes de las pruebas diagnósticas, los costes terapéuticos¹⁵ y los derivados de las medidas de control de la transmisión necesarias (habitación individual, guantes, batas, desinfectantes, limpieza extra. . .).

A pesar de sus limitaciones, nuestro estudio muestra que la infección por *C. difficile* tiene consecuencias sobre el alargamiento de la estancia hospitalaria y, por tanto, sobre el aumento de los costes sanitarios, además de las implicaciones clínicas de esta infección para el paciente. Deberían llevarse a cabo estudios observacionales multicéntricos para obtener un estimador más válido de los costes para el hospital y para los pacientes de las infecciones producidas por *C. difficile* en España.

Conflicto de intereses

Ángel Asensio ha recibido honorarios por asesoría en tareas de consultoría para Astellas y Sanofi Pasteur. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital based survey. *Lancet*. 2011;377:63-73.
- Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:742-8.
- Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:887-9.
- Arteaga A, Santa-Olalla P, Sierra MJ, Limia A, Corte M, Amela C. Riesgo epidémico de la enfermedad asociada a una nueva cepa de *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:278-84.
- Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al., EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill*. 2008;13:350-3.
- Owens Jr RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 1:S19-31.
- Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1053-66.
- Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:529-49.
- Forster AJ, Taljaard M, Oake N, Wilson K, Roth V, Van Walraven C. The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital. *CMAJ*. 2012;184.
- Oake N, Taljaard M, van Walraven C, Wilson K, Roth V, Forster AJ. The effect of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection on in-hospital mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170:1804-10.
- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. ESCMID: treatment guidance document for CDI. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1067-79.
- Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW. Economic healthcare costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2010;74:309-18.
- Monge D, Morosini M, Millán I, Pérez-Canosa C, Manso M, Guzman MF, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:575-80.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- Al-Eidan FA, McElroy JC, Scott MG, Kearney MP. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalised patients. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25:101-9.
- 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;34:346-53.

17. Riley TV, Codde JP, Rouse IL. Increased length of hospital stay due to *Clostridium difficile* associated diarrhoea. *Lancet.* 1995;345:455–6.
18. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect.* 2008;70:15–20.
19. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ.* 2005;173:1037–42.
20. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shalbaya A. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect.* 2012;81:1–14.
21. Kuijper E, Coignard B, Brazier J, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill.* 2007;12:163–6.
22. Escobar GJ, Greene JD, Gardner MN, Marelich GP, Quick B, Kipnis P. Intra-hospital transfers to a higher level of care: contribution to total hospital and intensive care unit (ICU) mortality and length of stay (LOS). *J Hosp Med.* 2011;6:74–80.
23. Lawrence SJ, Puzniak LA, Shadel BN, Gillespie KN, Kollef MH, Mundy LM. *Clostridium difficile* in the intensive care unit: epidemiology, costs, and colonization pressure. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:123–30.

Anexo 4

Artículo:

Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España

Angel Asensio^{a,*} y Diana Monge^b

^a Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^b Servicio de Epidemiología, Subdirección General de Prevención y Promoción de la Salud, Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de septiembre de 2011
Aceptado el 22 de septiembre de 2011
On-line el xxx

Palabras clave:

Clostridium difficile
Epidemiología
Factores de riesgo

Keywords:

Clostridium difficile
Epidemiology
Risk factors

R E S U M E N

Las infecciones por *Clostridium difficile* (ICD) han despertado un gran interés debido a su asociación con los cuidados sanitarios y a su impacto en la morbilidad y mortalidad en los ancianos. En los últimos años ha habido un creciente incremento en el número de estudios publicados sobre la incidencia, los cambios en la presentación clínica y la epidemiología con la descripción de nuevos factores de riesgo. La frecuencia de la ICD en España no está suficientemente caracterizada, pero los datos disponibles indican que la incidencia está dentro del rango de los países de nuestro entorno, aunque en aumento. Además, la elevada y creciente utilización de los antibióticos de amplio espectro, tanto en nuestros hospitales como en la comunidad, son factores que favorecen el crecimiento de esta enfermedad. El ribotipo hipervirulento 027 no se ha extendido en nuestros hospitales. Necesitamos conocer con mayor validez y precisión la incidencia de ICD comunitaria y asociada a los cuidados sanitarios, mejorar la información sobre brotes, la afectación de determinados grupos de población, la caracterización de los tipos circulantes, y los efectos que produce sobre la mortalidad y el coste sanitario. Es necesaria la puesta en marcha de programas de mejora en el uso de los antibióticos. Asimismo, es necesario elevar el conocimiento y la realización de las precauciones estándar, especialmente de la higiene de las manos, y de las medidas específicas para limitar la diseminación de *C. difficile* en las instituciones sanitarias.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Spain

A B S T R A C T

There has been increasing interest in *Clostridium difficile* infection (CDI) due its association with health-care and its impact on morbidity and mortality in the elderly. During the last few years there has been a growing increase in the number of published studies on the incidence, changes on the clinical presentation and on the epidemiology, with the description of new risk factors. The frequency of CDI in Spain is not sufficiently characterised. The available data indicates that incidence is within the range of that of surrounding countries but increasing. Furthermore, the high and growing use of broad spectrum antibiotics, both in our hospitals and in the community setting, are factors that favour the increase of the disease. The hyper-virulent ribotype 027 has not spread in our hospitals. We need to know with enhanced validity and accuracy the incidence of CDI, both community and healthcare-associated, the information on outbreaks, the incidence on certain population groups, the characterisation of circulating ribotypes and the impact of the disease in terms of mortality and health costs. We need to implement programs for the improvement of antibiotic therapy in the hospital, as well as in the community. Furthermore, the knowledge and the performance of standard precautions need to be improved, particularly hand hygiene, and the specific measures to limit the transmission of *C. difficile* among the healthcare institutions.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones por *Clostridium difficile* han despertado recientemente un gran interés, debido a su asociación con los cuidados sanitarios y a su impacto en la morbilidad y mortalidad en los ancianos. En los últimos años ha habido un creciente incremento en el número de estudios publicados sobre la incidencia, los cambios

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aasensio.hpth@salud.madrid.org (A. Asensio).

en la presentación clínica y la epidemiología con la descripción de nuevos factores de riesgo.

C. difficile fue descrito inicialmente como un componente de la flora intestinal normal de los neonatos. Sin embargo, no fue hasta 1978 cuando se le identificó como una importante causa de colitis pseudomembranosa asociada al uso de clindamicina, y desde entonces la mayor parte de los casos de colitis pseudomembranosa asociada a los antibióticos, con una etiología conocida, han sido asociados a *C. difficile*¹. Este agente es responsable de un espectro de enfermedades denominado infección por *Clostridium difficile* (ICD), que va desde un cuadro de diarrea no complicada y colitis pseudomembranosa hasta el megacolon tóxico y, en ocasiones, sepsis e incluso muerte. Aunque la ICD está asociada sobre todo al uso de los antibióticos, su epidemiología ha cambiado en las tres últimas décadas. Durante los años 2002 a 2005 se identificó en la provincia de Quebec (Canadá) una epidemia de ICD. Mediante métodos de tipificación moleculares se identificó el organismo causal como una cepa variante de *C. difficile*, que fue clasificada como la cepa BI/NAP1/027. Desde entonces en numerosos países se han comunicado brotes regionales de ICD, de colitis grave e incluso de muerte, causados por esta cepa². Además, estas infecciones se están empezando a identificar en poblaciones previamente no consideradas en riesgo, tales como sujetos sin contacto reciente con el sistema de atención sanitaria³, embarazadas², niños⁴ y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal⁵.

La transmisión de *C. difficile* en el ambiente hospitalario se cree debida principalmente a la ingestión de este microorganismo en su forma esporulada, dada su capacidad para resistir en el ambiente y su facilidad para transmitirse indirectamente por los objetos inanimados contaminados del medio, o directamente a través de las manos de los trabajadores sanitarios. Los animales y la comida podrían ser fuentes potenciales de *C. difficile*. Se ha encontrado en el agua del mar y de los ríos, pero también en el de piscinas e incluso en el agua corriente. Asimismo, se ha encontrado en el 1% de heces de animales de granja, en perros (10%) y en gatos (2%), sin embargo, los ribotipos encontrados en animales son mucho menos diversos que los encontrados en el humano, y muchos de ellos son comunes a varias especies lo que hace posible la transmisión entre ellas. Aunque también se han recuperado esporas de *C. difficile* en carne y ensaladas preparadas, no existen evidencias concluyentes de que la contaminación de los alimentos haya dado lugar a casos de ICD en las personas. Ni tampoco se han descrito brotes vehiculados por alimentos².

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo intrínseco es la edad. La incidencia de ICD en mayores de 65 años es hasta 20 veces superior a las de individuos más jóvenes. También se ha observado que padecer comorbilidades, parcialmente debido a que implica un mayor contacto con la atención sanitaria y una mayor necesidad de hospitalización, y la inmunidad del huésped juegan un papel relevante⁶. Entre los factores de riesgo extrínsecos el principal es la exposición previa a antibióticos, bien por la presión selectiva de las cepas de *C. difficile* bien por la inducción de producción de toxinas². Aunque inicialmente se asoció especialmente al uso de antibióticos de amplio espectro como clindamicina, cefalosporinas y amoxicilina, en los últimos años también se ha observado que fluorquinolonas, la duración del tratamiento antibiótico y la utilización de múltiples antibióticos aumentan el riesgo de ICD⁷. Además del tratamiento con antibióticos, otros tratamientos se han visto asociados a un mayor riesgo de ICD. Entre ellos destacan los inhibidores de la acidez gástrica y especialmente el uso de los inhibidores de la bomba de protones que podrían disminuir la barrera a la colonización gástrica al aumentar el pH. Una revisión sistemática encontró la

asociación tanto de los antihistamínicos anti H₂ como de los inhibidores de la bomba de protones con un mayor riesgo de desarrollar ICD (OR 1,48 y 2,05, respectivamente)⁸. Otras terapias, como las inmunosupresoras, el trasplante de órgano sólido, la quimioterapia, o enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal también se han encontrado asociadas a un mayor riesgo de ICD⁹.

La estancia hospitalaria prolongada, el número de ingresos al hospital, y el ser atendido en residencias geriátricas son otras de las características frecuentes de los pacientes que desarrollan ICD. Esto puede deberse simplemente al mayor riesgo de exposición a la bacteria durante esos contactos con el sistema de atención sanitaria, bien a través de las manos contaminadas del personal sanitario o bien por medio del ambiente contaminado.

Cambio en la epidemiología

Algunos estudios recientes sugieren que la epidemiología de la ICD en pacientes considerados hasta ahora de bajo riesgo está cambiando. Se ha observado un incremento de las tasas de infección en mujeres en el periodo alrededor del parto y en pacientes de la comunidad⁹. En la población pediátrica se ha observado un aumento, aunque la verdadera incidencia en esta población aún se debate debido a la elevada posibilidad de tratarse de portadores asintomáticos de *C. difficile*¹⁰. Asimismo, el aumento de los viajes y del transporte de los pacientes podría introducir nuevos ribotipos que pudieran reemplazar a los antiguos o causar nuevos brotes. Durante mucho tiempo se ha creído que el desarrollo de la ICD ocurría casi exclusivamente durante o al poco tiempo del ingreso de los pacientes en los hospitales. La alta tasa de incidencia de ICD en las instituciones sanitarias, comparada con la de la comunidad, proviene presumiblemente de la alta densidad de pacientes de alto riesgo para desarrollar ICD, clásicamente ancianos con comorbilidades que pueden actuar como reservorio para la amplificación de la diseminación². Un grupo de trabajo para la vigilancia de la ICD^{11,12} recomendó diferenciar la ICD asociada a los cuidados sanitarios (ACS) de la asociada a la comunidad (AC). Esta última se define como la que ocurre en pacientes fuera del hospital, o durante las primeras 48 horas tras el ingreso, para un paciente que no ha sido dado de alta hospitalaria en las 12 semanas anteriores. Si hubiera sido dado de alta entre las 4-12 semanas previas se define como de origen indeterminado. Otros impedimentos para el cálculo de la incidencia de la ICD en la comunidad son: la dificultad para seleccionar a los pacientes, para estimar la población de la que provienen esos casos (el tamaño del denominador) estudiados, sumado a la imperfecta sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas que pueden infra o sobreestimar los datos. La incidencia en la comunidad parece estar aumentando. Si esto fuera así, y no debido a un aumento de la alerta sobre la enfermedad, cabría preguntarse cuál es el origen de estos casos. Aunque puede pensarse que la presión de los casos en los hospitales puede trasladarse a la comunidad, en algunos estudios no se ha podido comprobar al no haber concordancia entre los ribotipos de ambos compartimentos¹³ aunque en otros estudios sí se encontró dicha concordancia^{14,15}.

Coste

Aunque las estimaciones sobre el coste atribuible a la ICD son dispares, un hallazgo consistente en todas ellas es que el coste sanitario en los pacientes hospitalizados que desarrollan ICD se incrementa en un 33-54% respecto al coste de un paciente similar que no desarrolla la enfermedad¹⁶. Kyne et al. lo estimaron en 3.669 dólares US por paciente infectado¹⁷. Recientemente en nuestro país se observó durante un brote un exceso de estancia de los pacientes con ICD de 16 días, aunque esta comparación no está ajustada¹⁸.

La epidemiología de *C. difficile* en Europa

Varios factores han dificultado la comprensión de la epidemiología de la ICD. En primer lugar, aunque ha habido una mejora en la vigilancia de la ICD derivada de la identificación de infecciones graves y brotes epidémicos, la medición de su frecuencia es aún variable y ello dificulta la obtención de indicadores fiables para los países y para las comparaciones entre ellos. Además, como ha aumentado el interés por la enfermedad probablemente haya crecido la identificación de los casos sobrestimándose el incremento debido a la mejora en el diagnóstico². Otro factor se debe a la gran variabilidad que existe en el diagnóstico de laboratorio de la ICD, y a que la prueba de diagnóstico más frecuentemente utilizada tiene una sensibilidad y especificidad subóptima¹⁹.

Los primeros datos de la incidencia de ICD en Europa estuvieron disponibles tras una encuesta a 212 hospitales realizada en el año 2002 por el Grupo Europeo para el estudio de *C. difficile*. En él se encontró una incidencia media de 2,45 casos por 10.000 días-paciente (rango 0,13-7,1 casos por 10.000 días-paciente)²⁰. Durante los años 2003-4 tuvo lugar el primer gran brote conocido en Reino Unido causado por el ribotipo 027²¹. Este ribotipo se ha asociado a una mortalidad 1,9 veces superior al de otros²². Este mismo ribotipo se identificó posteriormente en otros brotes en 2004-2005 en Holanda, en 2005 en Bélgica, y en 2008 se había extendido ya a 16 países europeos². En España una paciente trasladada desde Reino Unido a un hospital de Madrid ingresó con una ICD grave²³. La cepa no se diseminó por el hospital, sin embargo, una técnica de laboratorio desarrolló ICD²⁴.

En 2008, al efecto de determinar la epidemiología de ICD en Europa, el Centro para el Control de Enfermedades en Europa (ECDC) patrocinó una encuesta prospectiva de incidencia en pacientes hospitalizados durante noviembre del 2008 con los objetivos de determinar la incidencia de ICD comunitaria y nosocomial, los ribotipos causantes, los factores de riesgo y su desenlace, y establecer una red de 106 laboratorios capaces de aislar cepas de *C. difficile* en 34 países europeos. La incidencia media por hospitales había aumentado desde el 2005 hasta 5,5 casos por 10.000 días-paciente (rango 0-36,3 casos por 10.000; y por países 0-19,1). Se identificaron 64 serotipos diferentes de los cuales los más frecuentes fueron 014/020 (15%), 001 (10%), 078 (8%), y 027 (5%). El perfil era el de un paciente de edad avanzada, con comorbilidades y que había recibido recientemente tratamiento antibiótico. La mortalidad estimada fue del 22% y para el 40% de estos casos la ICD habría tenido algún papel en este desenlace²⁵.

Incidencia y prevalencia en España

En nuestro país se han realizado diferentes estudios para estimar la magnitud de la ICD. Tomando como fuente de información el conjunto mínimo básico de datos CMBD se observó una incidencia de ICD promedio de 41,2 casos por 100.000 altas para el periodo 1997-2005 con una tendencia creciente. Las tasas fueron 2,5 veces superiores en los pacientes mayores de 65 años que en el resto, con una incidencia estacional superior en el invierno²⁶. Estos datos posiblemente infraestimen la verdadera incidencia de la ICD dado que la sensibilidad del CMBD en nuestro país es desconocida y presumiblemente no elevada²⁷.

Para el periodo 1999-2007 la prevalencia de ICD por 100.000 pacientes hospitalizados aumentó desde 39 hasta 122 casos con un incremento anual del 9%²⁸. En el año 2007 se realizó un estudio multicéntrico en el que se comprobó que el 99% de los hospitales utiliza para el diagnóstico la detección de toxina en heces y el 95% lo realiza por EIA. La incidencia observada de ICD fue de 171 casos por 100.000 ingresos y de 13,4 casos por 100.000 habitantes²⁹, aunque en este estudio el número de hospitales mayores de 500 camas, en los que la

frecuencia de enfermedad es superior, está sobrerrepresentado²⁸. Por otro lado, y dado que el diagnóstico se realiza principalmente por EIA para toxina en heces, cuya sensibilidad oscila entre el 63-94%¹⁹, los hospitales estarían infradiagnosticando la enfermedad. En un estudio de un único hospital, Guzmán et al. encontraron que tras la implementación de un programa para incrementar el diagnóstico de ICD, duplicaron la incidencia observada pasando de 15 casos (9 nosocomiales) a 31 (18 nosocomiales) casos por 100.000 ingresos, por lo que proponen la vigilancia activa de los pacientes con diarrea (más de dos heces blandas durante al menos dos días o en pacientes recibiendo antibióticos en las dos semanas anteriores) para evitar el infradiagnóstico³⁰.

El incremento de la frecuencia de ICD en los últimos años en España no ha podido atribuirse a la circulación de la cepa epidémica toxinotipo III ribotipo 027³¹. Este crecimiento de casos de ICD se ha encontrado correlacionado con la prevalencia de uso de antibióticos, el envejecimiento y el aumento de las comorbilidades de la población hospitalizada²⁸. Además, el uso de antibióticos, expresado en DDD, en el ámbito extrahospitalario ha estado aumentando hasta el año 2009 y especialmente los grupos antibióticos de fluorquinolonas y penicilinas con inhibidores de betalactamasas (principalmente amoxicilina con ácido clavulánico)³². En el ámbito hospitalario desde 1999 hasta el año 2010, la prevalencia de uso de las fluorquinolonas (pacientes que reciben antibiótico por cada 100 pacientes hospitalizados) también ha aumentado significativamente pasando del 5,8 al 10,2%³³.

En determinadas subpoblaciones hospitalarias se han encontrado incidencias superiores al promedio. Un reciente estudio multicéntrico en UCI encontró una incidencia de 3,3 casos por 1.000 pacientes³⁴, y en una unidad de pacientes geriátricos se observó una incidencia de 24,3 casos por 1.000 pacientes³⁵, que disminuyó hasta 11,5 casos por 1.000 pacientes tras la puesta en marcha de un programa de prevención. La incidencia de ICD de origen comunitario no está bien caracterizada. En la cohorte basada en el CMBD los casos de primer diagnóstico (comunitario) representaron el 26% del total frente al 36% encontrado en el estudio de prevalencia EPINE 2001-2010 y el 42% tras un programa de vigilancia activa en un único hospital^{26,30}.

La mortalidad por ICD en España para el periodo 1999-2006, basada en datos del registro de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística, aumentó de 0,1 hasta 0,69 defunciones por millón de habitantes, y se observó que en los mayores de 65 años fue cinco veces superior al promedio. El 92,4% de los pacientes fueron mayores de 65 años y la edad mediana de los fallecidos fue de 83 años³⁶. En pacientes hospitalizados, y para el periodo 1997-2005, se estimó en el 12,3%²⁶. Datos de diferentes hospitales encontraron tasas de mortalidad en los pacientes con ICD del 31% (IC 95% 18-48%), frente a 6,6% de los controles sin la enfermedad¹⁸, y del 14,4%³⁷. Sin embargo, no existen estudios controlados que estimen la mortalidad atribuible a la ICD.

La información de la cual disponemos sobre brotes hospitalarios en España también es escasa³⁸⁻⁴¹, comparada con la existente en otros países^{42,43}. Asimismo son escasos, aunque concordantes con estudios realizados fuera del país, los estudios sobre factores de riesgo^{18,40,44}.

Medidas de control de la infección

Los pacientes infectados pueden excretar una gran cantidad de esporas que pueden sobrevivir durante meses en el ambiente, no son destruidas por la desinfección de manos estándar mediante la fricción por alcohol, y persisten en el ambiente resistiendo a la acción de los agentes de limpieza habituales. Todos estos factores incrementan el riesgo de transmisión. En cuanto un paciente es diagnosticado de ICD deben ponerse en marcha las medidas de

control de la infección adecuadas, con objeto de limitar la posterior diseminación por el hospital. Debería revisarse el tratamiento antibiótico que recibe el paciente para minimizar la presión selectiva para la ICD. Las acciones deberían incluir el uso adecuado de las precauciones de aislamiento, la higiene de las manos, las prendas de protección, la limpieza ambiental y del equipamiento médico, el uso apropiado de los antibióticos y las medidas específicas durante los brotes⁴⁵.

Dada la importancia de las manos en la transmisión hospitalaria de las esporas de *C. difficile*, la práctica de la higiene de las manos es un importante aspecto para el control. Sin embargo, las esporas muestran resistencia a numerosos desinfectantes incluyendo al alcohol⁴⁶. Las recomendaciones de la OMS para la higiene de las manos⁴⁷ enfatizan que de forma rutinaria se utilicen preferentemente las soluciones alcohólicas mediante fricción de las manos, salvo que estas estén visiblemente sucias o si se sospecha la exposición a algún microorganismo esporulado, donde la utilización del agua y el jabón para el arrastre de las esporas es de elección. Por lo tanto, cuando se sospeche o se tenga la confirmación de ICD, lo apropiado es realizar la higiene de las manos mediante lavado con agua y jabón antiséptico antes y después de atender a estos pacientes. Los jabones antisépticos con clorhexidina son excelentes alternativas al uso del alcohol en estos casos. Además, es importante la utilización de equipos de protección personal que incluyan el uso de bata y guantes antes de entrar a la habitación de estos pacientes. También es muy importante no olvidar que el uso de los guantes de protección deber ser precedido y seguido de la antisepsia de las manos, en este caso con agua y jabón desinfectante. Todos los pacientes sospechosos de padecer ICD deberían ser alojados en una habitación individual. Se deben utilizar equipos de protección personal que incluyan el uso de la bata y los guantes antes de entrar a la habitación, y este aislamiento debería continuar al menos hasta dos días después de cesar la diarrea o al menos hasta que las heces del paciente adquieran una consistencia normal^{45,46,48}. Con objeto de facilitar el diagnóstico precoz y reducir las tasas de contagio, se ha sugerido que sea la enfermera la que solicite la realización de las pruebas iniciales de diagnóstico en aquellos pacientes hospitalizados que desarrollan diarrea⁴⁸. No debe olvidarse la importancia de la descontaminación de todo el equipamiento compartido por los pacientes, incluyendo los termómetros, manguitos de presión, mesillas, etc. Los desinfectantes clorados (p.e. la lejía a concentraciones de al menos 1.000 p.p.m.) son los preferidos, aunque no exclusivos, para la descontaminación ambiental de las superficies en contacto con *C. difficile*^{45,46,48}.

Los programas de control del uso de antibióticos han demostrado disminuir la presión selectiva que facilita la aparición de microorganismos resistentes y del *C. difficile*. El desarrollo de políticas en el hospital para limitar el número y la duración del tratamiento antibiótico han mostrado ser útiles para reducir la incidencia de ICD⁴⁵. En el caso de los brotes hospitalarios cada vez son más las publicaciones que enfatizan la importancia de intervenciones multimodales, tales como programas de mejora del uso de los antimicrobianos, y de las normas de control de la infección para un control eficaz de estos².

En resumen, la frecuencia de la ICD en España no está suficientemente caracterizada, pero los datos disponibles indican que la incidencia está dentro del rango de los países de nuestro entorno. Sin embargo, esta incidencia parece estar aumentando. Además, la elevada y creciente utilización de los antibióticos de amplio espectro, tanto en nuestros hospitales como en la comunidad, son factores que aumentan el riesgo de un crecimiento en la frecuencia de esta enfermedad. Afortunadamente el ribotipo hipervirulento 027 no se ha extendido en nuestros hospitales. Existe la necesidad de nuevos estudios bien diseñados en cada área de investigación de la epidemiología de la ICD. Necesitamos conocer con mayor validez y precisión la incidencia de ICD comunitaria y asociada a los

cuidados sanitarios, mejorar la información sobre brotes, la afectación de determinados grupos de población, especialmente de los ancianos, la caracterización de los tipos circulantes, y los efectos que produce sobre la mortalidad y el coste sanitario. Dado el gran uso de los antibióticos en nuestro país, y especialmente de las fluorquinolonas, es necesaria la puesta en marcha de programas de mejora en el uso de los antibióticos tanto en el hospital como fuera de él. Asimismo, es necesario elevar el conocimiento y la realización de las precauciones estándar, especialmente de la higiene de las manos, y de las medidas específicas para limitar la diseminación de *C. difficile* en las instituciones sanitarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl. 1:S4-11.
2. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol.* 2010;23:529-49.
3. Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33 Suppl. 1:S42-5.
4. Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006. *Pediatrics.* 2008;122:1266-70.
5. Ananthkrishnan AN, Issa M, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38:711-28.
6. Ananthkrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:17-26.
7. Owens Jr RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl. 1:S19-31.
8. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2047-56.
9. Centers for Disease Control, Prevention. Severe *Clostridium difficile* associated disease in populations previously at low risk—four states, 2005. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:1201-5.
10. Larson HE, Barclay FE, Honour P, Hill ID. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis.* 1982;146:727-33.
11. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:2-18.
12. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK, and the Ad Hoc *Clostridium difficile* Surveillance Working Group. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:140-5.
13. Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1087-92.
14. Norén T, Akerlund T, Bäck E, Sjöberg L, Persson I, Alriksson I, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3635-43.
15. Svenungsson B, Burman LG, Jalakas-Pörnnull K, Lagergren A, Struwe J, Akerlund T. Epidemiology and molecular characterization of *Clostridium difficile* strains from patients with diarrhea: low disease incidence and evidence of limited cross-infection in a Swedish teaching hospital. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4021-37.
16. Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:57-66.
17. 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;34:346-53.
18. Monge D, Morosini M, Millán I, Pérez-Canosa C, Manso M, Guzman MF, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc).* 2011;137:575-80.
19. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1053-66.
20. Barbut F, Delmée M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M, et al. A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:989-96.
21. Smith A. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypotoxin-producing strains in Canada and the US.

- Euro Surveill 205;10(6):E050630.2 [consultado Jul 2011]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050630asp#2>.
22. Health Protection Agency. *Clostridium difficile* Ribotyping Network for England and Northern Ireland: 2008/09 report. London, United Kingdom: Health Protection Agency; 2009 [consultado Jul 2011]. Disponible en: http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1258560554236
 23. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13:pii.18942 [consultado Jul 2011]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId.18942>.
 24. Bouza E, Martín A, Van den Berg RJ, Kuijper EJ. Laboratory-acquired *Clostridium difficile* polymerase chain reaction ribotype 027: a new risk for laboratory workers? *Clin Infect Dis.* 2008;47:1493-4.
 25. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011;377:63-73.
 26. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:887-9.
 27. Dubberke ER, Reske KA, McDonald LC, Fraser VJ. ICD-9 codes and surveillance for *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1576-9.
 28. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al., EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill.* 2008;13:350-3.
 29. Alcalá L, Marín M, Martín A, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez MT, et al, on behalf of the Spanish *Clostridium difficile* Study Group. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection in Spain: a population-based survey. *J Hosp Infect.* 2011;79:13-7.
 30. Guzmán A, Del Mar Portillo M, López-Cerero L, García-Ortega L, Lupión C, González C, et al. A comprehensive surveillance, control and management programme for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2010;74:91-3.
 31. Arteaga A, Santa-Olalla P, Sierra MJ, Limia A, Corte y M, Amela C. Riesgo epidémico de la enfermedad asociada a una nueva cepa de *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:278-84.
 32. Lázaro E, De Abajo FJ, Montero D. Uso de antibióticos en España. Agencia Española del medicamento (AGEMED). 2010. [Acceso Jul 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>.
 33. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaque-Rafart J, Bishopberger C, et al. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals Spain, 1999 to 2010. *Euro Surveill.* 2011;16:12-20.
 34. Izaguirre-Guerricogaitia L, Truchuelo Aragón A, Grupo de Investigación de Prevalencia de Diarrea. Prevalence of diarrhea in critical patients units in Spain: a multicenter study. *Enferm Intensiva.* 2011;22:65-73.
 35. Fernández de la Puente E, Gómez Pavón J, Bermejo Boixareu C, Rodríguez S, Cortés Bohórquez R, Ruipérez Cantera I. Results of the application of a prevention protocol for *Clostridium difficile* infection in an acute geriatric unit. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2008;43:125-6.
 36. Nogareda F, Soler P, LLácer A. Increases in *Clostridium difficile*-related mortality rates in Spain (1999-2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:484-5.
 37. Sánchez-Somolinos M, Alcalá L, Peláez T, Marín M, Martín A, Catalán P, et al. High levels of resistance to fluoroquinolones among *Clostridium difficile* isolates in a Spanish hospital. *Clin Infect Dis.* 2008;47:818-22.
 38. 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 Infecc Microbiol Clin.* 1998;16:66-9.
 39. Bustinza A, Solana MJ, Padilla B, López-Herce J, Santiago MJ, Marín M. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease in a pediatric intensive care unit in Madrid. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:199-201.
 40. Pazos R, Isusi A, Fernández R, Barbeito L, Bravo A, Cantón I, et al. Nosocomial diarrhea outbreak due to *Clostridium difficile* in a vascular surgery department. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:237-41.
 41. Monge D, Vicente M, Sánchez I, Pérez C, Pérez I, Asensio A. Brote hospitalario de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). *Med Prev.* 2008;14:15-21.
 42. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:409-15.
 43. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1254-60.
 44. Selva A, Yuste M, Armadansa L, Almirante B, San José A, Vilardell M. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc).* 2000;115:499-500.
 45. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl. 5:2-20.
 46. Gerding DN, Muto CA, Wens Jr RC. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl. 1:S43-9.
 47. Pittet D, Allegranzi B, Boyce J. The World Health Organization guidelines on hand hygiene in health care and their consensus recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:611-22.
 48. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:431-55.