

INCIDENCIA DE AISLAMIENTOS DE CONTACTO POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID. AÑOS 2014-2019

TRABAJO DE FIN DE GRADO
Grado en Medicina



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

ALUMNA: Natalia García González

TUTORA: Virginia Fernández Espinilla

DEPARTAMENTO: Anatomía Patológica, Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Medicina Legal y Forense

SERVICIO: Medicina Preventiva y Salud Pública

HOSPITAL: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

ÍNDICE

Resumen.....	3
Introducción	4
Objetivos	8
Material y métodos.....	9
Resultados	10
Discusión	13
Conclusiones	16
Anexo: tablas y figuras.....	17
Bibliografía	20
Póster.....	22

RESUMEN

Introducción:

Clostridium difficile (*C. difficile*) es el agente causal de la mayor parte de las diarreas nosocomiales asociadas al uso de antibióticos. La frecuencia y la gravedad de la infección se han incrementado en los últimos años.

Objetivos:

Conocer la incidencia y evolución de los aislamientos de contacto por *C. difficile* en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) en los últimos seis años (2014 - 2019) y analizar otros aspectos epidemiológicos relacionados.

Material y métodos:

Estudio de análisis de incidencia retrospectivo de los pacientes ingresados en el HCUV en los últimos seis años que han sido aislados por colonización o infección por *C. difficile*, utilizando para ello una base de datos Access anonimizada del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Resultados:

El número total de aislamientos fue de 172, con un ligero predominio en hombres y con una edad media de 67,2 años. La duración media del aislamiento fue de 8,85 días y aproximadamente uno de cada tres pacientes estaba ingresado en Medicina Interna. Los factores de riesgo estadísticamente significativos fueron cirugía previa, insuficiencia renal, UCI previa, úlceras por presión y obesidad.

Conclusiones:

El número de aislamientos por *C. difficile* se está incrementando en el HCUV en los últimos años, siendo mayor la frecuencia de infectados que de colonizados, y de *C. difficile* nosocomial que de *C. difficile* comunitario. No se pudo demostrar una relación estadísticamente significativa entre factores de riesgo muy frecuentes (inmunosupresión, neoplasias, enfermedades neurológicas y aislamientos previos por *C. difficile*) e infección por *C. difficile*.

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile (C. difficile) es un bacilo Gram positivo, anaerobio y esporulado, que se transmite por vía fecal - oral. Fue descrito por primera vez en 1932 por Hall y O'Toole, bajo la denominación de *Bacillus difficilis*, como parte de la flora intestinal normal de los neonatos, pero no fue hasta 1978 cuando se asoció a la diarrea y a la colitis pseudomembranosa asociadas al uso de antibióticos(1)(2)(3).

C. difficile es el agente causal responsable de la mayor parte de las diarreas nosocomiales asociadas al uso de antibióticos, aunque cada vez aparece con mayor frecuencia en individuos residentes en la comunidad(4)(5). El 10 - 25% de las diarreas, el 50 - 70% de las colitis asociadas al uso de antibióticos y el 90% de las colitis pseudomembranosas están causadas por este microorganismo(6).

Tanto la frecuencia como la gravedad de la infección se han incrementado en los últimos años, cuya causa se cree que es la aparición del ribotipo 027 (cepa B1/NAP1/027). Este ribotipo se caracteriza por producir mayores cantidades de toxinas A y B, por producir una nueva toxina, denominada toxina binaria, y por tener una mayor resistencia frente a las fluoroquinolonas(3)(4).

C. difficile puede tanto colonizar como infectar al individuo. Se habla de **colonización** cuando el microorganismo está presente en ausencia de síntomas, y de **infección** cuando el microorganismo presente es capaz de generar las toxinas responsables de la aparición del cuadro clínico(7). La colonización por *C. difficile* es muy frecuente, dándose en el 1 - 3% de la población general, en el 20% de los adultos hospitalizados y en el 50% de los neonatos. En este último grupo raramente se manifiesta la enfermedad, probablemente debido a la ausencia de receptores para la toxina(2)(3).

La infección por *C. difficile* puede ser nosocomial, comunitaria o indeterminada. Se habla de **infección nosocomial** cuando la clínica se desarrolla tras 48 horas de ingreso y hasta 4 semanas después del alta hospitalaria. Se habla de **infección comunitaria** cuando la clínica se desarrolla en dicho entorno o bien en las primeras 48 horas de ingreso sin antecedente de hospitalización en las 12 semanas previas. Finalmente, se habla de infección indeterminada cuando la clínica aparece en la comunidad entre 4 y 12 semanas tras el alta hospitalaria(1).

Los factores de riesgo para desarrollar una infección por *C. difficile* son todos aquellos que alteran la flora intestinal normal, y entre ellos son clave **la exposición a antibióticos, la edad avanzada (>65 años) y la hospitalización prolongada**(5). Otros factores de riesgo son los estados de

inmunosupresión, la cirugía o manipulación gastrointestinal, el uso antiácidos y la patología de base(3)(6). Sin embargo, la presencia de estos factores de riesgo no es necesaria para que se desarrolle la infección, siendo cada vez más frecuente encontrar la infección en individuos que carecen de ellos(3)(5).

El microorganismo es ubicuo. Las esporas se pueden detectar en las habitaciones del hospital con pacientes infectados (fundamentalmente alrededor de las camas y baños), pudiendo ser una fuente exógena de infección. La exposición a antibióticos se asocia con el sobrecrecimiento y posterior enfermedad (infección endógena).

Prácticamente cualquier antibiótico (incluidos aquellos que se utilizan para el tratamiento de la infección por *C. difficile*) aumenta el riesgo de adquirir la infección. Sin embargo, son la clindamicina, las cefalosporinas de 3ª generación, las fluoroquinolonas y las penicilinas de amplio espectro los que más frecuentemente se asocian(1)(8).

Para que un individuo sea infectado por *C. difficile* tiene que haber ingerido sus esporas, las cuales son resistentes al ácido gástrico, que progresan por el tubo digestivo para germinar en el intestino delgado y colonizar el colon, donde tendrá lugar la formación de las toxinas(2)(5). Las **toxinas A y B** son las responsables del cuadro clínico. Ambas se introducen en las células del epitelio intestinal y, mediante fenómenos de glucosilación, son capaces de romper el citoesqueleto y alterar la barrera intestinal.

La toxina A o enterotoxina contribuye en la respuesta inflamatoria al liberar citocinas proinflamatorias que atraen a los neutrófilos al intestino. La toxina B o citotoxina es mucho más potente, y por ello, necesaria. La patogenia de la toxina binaria que genera el ribotipo 027 aún no se ha descrito(3)(6).

Respecto a la clínica, la gravedad del cuadro es muy variable en función del sistema inmune del paciente y de la virulencia de la cepa, desde el colonizado asintomático hasta la muerte, pasando por la diarrea, la colitis pseudomembranosa y el megacolon tóxico(9).

La **diarrea** es secretora, leve - moderada, raramente asocia sangrado y se puede acompañar de síndrome constitucional y dolor abdominal. La **colitis pseudomembranosa** se caracteriza por la aparición de placas amarillentas en la región rectosigmoidea. El **megacolon tóxico** puede darse en el contexto de estreñimiento, lo cual dificulta el diagnóstico pudiendo desembocar en una perforación de colon, peritonitis e incluso la muerte(3)(9)(10). Se han descrito casos excepcionales de infecciones extraintestinales tales como bacteriemias y abscesos(11)(12).

Para diagnosticar una infección por *C. difficile* es necesaria la presencia de sintomatología clínica. Solo en este caso estará indicada la realización de pruebas de laboratorio con el objetivo de identificar las toxinas en heces. Menos frecuentemente es necesario recurrir a pruebas endoscópicas que permitan visualizar directamente la presencia de pseudomembranas, las cuales son patognómicas(1)(3)(6).

La muestra necesaria para enviar al laboratorio son las heces. Dado que son muchas las pruebas de laboratorio disponibles (tales como la detección del antígeno glutamato deshidrogenasa y de las toxinas A y/o B mediante inmunocromatografía, el análisis de los genes de las toxinas mediante PCR y la determinación de citotoxicidad mediante cultivo celular(13)), pero ninguna de ellas tiene unas características ideales, se utilizan **algoritmos para el diagnóstico microbiológico**(14)(15).

En el HCUV, en primer lugar, se utiliza una prueba de inmunocromatografía que permite detectar simultáneamente tanto el antígeno glutamato deshidrogenasa como las toxinas A y B. En segundo lugar, según el caso, se utilizan una PCR para la detección de los genes de las toxinas A y B y/o cultivos tras test de estrés con alcohol (**figura 1**).

Los test de laboratorio para confirmar la curación tras la aplicación del tratamiento y la remisión de los síntomas no están indicadas en la infección por *C. difficile*, ya que en la mayoría de las ocasiones seguirán siendo positivas(1)(3)(16).

El diagnóstico diferencial de la infección por *C. difficile* se realizará con otras causas de diarrea y síntomas gastrointestinales tales como virus, bacterias y fármacos(2).

El tratamiento solo está indicado en pacientes con clínica de infección. En primer lugar, es importante retirar el antibiótico que haya podido favorecer la infección o, si no es posible, sustituirlo por otro menos potente contra anaerobios, así como proporcionar hidratación al paciente. Además, es conveniente retirar los inhibidores de la bomba de protones, los inhibidores de la motilidad intestinal y los opiáceos(4)(6). En segundo lugar, habrá que instaurar un **tratamiento antibiótico** que producirá una mejoría clínica en 48-72 horas(1)(17).

Los antibióticos más utilizados son metronidazol, vancomicina y fidaxomicina. Por un lado, el **metronidazol vía oral o intravenosa** ha sido el antibiótico de elección en la infección por *C. difficile* hasta no hace mucho tiempo, pero recientemente se ha demostrado la superioridad de la **vancomicina vía oral** frente a este. Por otro lado, la **fidaxomicina vía oral** tiene una eficacia similar a la vancomicina y ha demostrado reducir la frecuencia de la infección recidivante(5).

Con otros antibióticos tales como la bacitracina, la nitazoxanida, el ácido fusídico, la rifaximina y la teicoplanina, así como con las inmunoglobulinas intravenosas y los anticuerpos monoclonales (bezlotoxumab o antitoxina B y, actoxumab o antitoxina A), se tiene menos experiencia y no se recomiendan. Se pueden añadir al tratamiento antibiótico resinas de intercambio iónico y probióticos, aunque no existe evidencia. Del **trasplante de microbiota fecal** se esperan buenos resultados en la infección por *C. difficile* recidivante.(5)(6).

El pronóstico varía según la gravedad de la infección y la edad y comorbilidad del infectado. La mayoría de los pacientes se recupera, pero las recurrencias son frecuentes y la mortalidad llega incluso al 7% en algunos brotes epidémicos(3).

Las **recurrencias** pueden darse hasta en un tercio de los casos(3). La recidiva es aquella que aparece en el primer mes tras la finalización del tratamiento y cuyo agente causal es el mismo, mientras que la reinfección aparece más tardíamente y generalmente está producida por otra cepa(6).

Entre las **medidas preventivas** se encuentran las siguientes (1)(2)(15)(18):

- El uso racional de antibióticos.
- El diagnóstico precoz de los afectados para instaurar medidas de aislamiento de contacto hasta que hayan transcurrido al menos 48 horas desde la remisión de la diarrea:
 - Realizar una buena higiene de manos con agua y jabón.
 - Utilizar guantes.
 - Proporcionar habitaciones individuales a estos pacientes. En caso de no ser posible, compartir la habitación con pacientes con el mismo diagnóstico.
- La desinfección de las superficies contaminadas son soluciones de hipoclorito (en el HCUV también se está utilizando el peróxido de hidrógeno acelerado esporicida).

OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es el siguiente:

- Conocer la incidencia global y anual, así como la evolución de los aislamientos de contacto por *Clostridium difficile* en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en los últimos seis años (2014 – 2019).

Los objetivos secundarios son los siguientes:

- Estimar la incidencia por sexo y la edad media de los pacientes aislados.
- Conocer el tiempo medio transcurrido desde el ingreso hasta el inicio del aislamiento de contacto.
- Calcular la duración media del aislamiento de contacto de los pacientes que se vieron sometidos a él por esta causa e investigar los motivos por los cuales se puso fin a dicho aislamiento.
- Analizar los servicios hospitalarios que se vieron más afectados por este microorganismo durante este periodo, así como establecer si la frecuencia de la infección fue mayor en servicios médicos o quirúrgicos.
- Conocer la incidencia de los casos nosocomiales y de los casos comunitarios.
- Estudiar los factores de riesgo de desarrollar una infección por *C. difficile* presentes en los pacientes estudiados.
- Cuantificar los pacientes que se vieron sometidos a pruebas de laboratorio de confirmación de la curación de la infección.
- Estudiar las primeras y segundas coinfecciones que padecieron algunos de los pacientes registrados para así conocer los microorganismos más frecuentemente implicados.
- Analizar la posible relación existente entre la infección por *C. difficile* y las enfermedades neurológicas en nuestro estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL

- Base de datos Access anonimizada del Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid que recoge los aislamientos de contacto de *Clostridium difficile* en los últimos seis años (2014 -2019).
- Bibliografía expuesta al final del trabajo siguiendo el estilo Vancouver.
- Historias clínicas electrónicas de algunos de los pacientes incluidos en el trabajo.

MÉTODOS

- Análisis de incidencia retrospectivo de aislamientos de contacto por el microorganismo *C. difficile* en los pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante seis años (2014 – 2019).
- Población de estudio: conjunto de los pacientes ingresados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en los que se ha aislado el microorganismo *C. difficile* entre los años 2014 - 2019.
- Revisión de los pacientes incluidos en la base de datos Access y la aplicación Gestión de Informes.
- Análisis estadístico con el programa SPSS versión 24.

RESULTADOS

La **incidencia** de aislamientos de contacto por *Clostridium difficile* entre los años 2014 y 2019 fue de 172 casos, siendo de 24 en 2014 (el 13,95% del total), de 25 en 2015 (el 14,53%), de 18 en 2016 (el 10,47%), de 23 en 2017 (el 13,37%), de 32 en 2018 (el 18,6%) y de 50 en 2019 (el 29,08%). Es decir, mientras que entre los años 2014 y 2017 el número de casos es relativamente estable, en 2018 y 2019 se observa una clara tendencia ascendente de estos (**figura 2**).

De los 172 casos aislados, 149 desarrollaron la infección (el 86,6%), mientras que 23 estaban colonizados (el 13,4%). En 2014, hubo 24 infectados (el 100%) y 0 colonizados (el 0%); en 2015, 17 infectados (el 68%) y 8 colonizados (el 32%); en 2016, 13 infectados (el 72,22%) y 5 colonizados (el 27,28%); en 2017, 17 infectados (el 73,91%) y 6 colonizados (el 26,09%); en 2018, 29 infectados (el 90,63%) y 3 colonizados (el 9,37%); en 2019, 49 infectados (el 98%) y 1 colonizado (el 2%) (**figura 3**).

Respecto a la **incidencia por sexo**, de los 169 casos (el 98,3%) que quedaron registrados (hubo 3 perdidos), el 58,0% fueron hombres y el 42,0% fueron mujeres (**figura 4**). Se observa que la incidencia de aislamiento de contacto por *C. difficile* fue ligeramente superior en hombres que en mujeres.

La **edad media** de los pacientes sometidos al aislamiento de contacto fue de 67,2 años.

La **duración media del aislamiento** fue de 8,85 días y en el 100% de los casos se aplicó un aislamiento de contacto. El motivo por el que se puso fin al aislamiento fue en 60 casos (el 35,1%) la negativización con el consiguiente alta por parte de Medicina Preventiva, en 92 casos (el 53,80%) el alta hospitalaria, en 7 casos (el 4,1%) el alta por su médico, en 2 casos (el 1,2%) el traslado a otro hospital y en 10 casos (el 5,8%) el fallecimiento del paciente (**figura 5**). En uno de los casos no quedó registrada esta información.

Los **servicios hospitalarios** que más se vieron afectados por *C. difficile* fueron el Servicio de Medicina Interna con 52 casos (el 30,2%), el Servicio de Digestivo con 17 casos (el 9,9%), el Servicio de Urología con 15 casos (el 8,7%), el Servicio de Enfermedades Infecciosas con 12 casos (el 7%) y el Servicio de Nefrología con 11 casos (el 6,4%). Otros servicios hospitalarios que también se vieron afectados en menor medida fueron los de Oncología Médica, Hematología, Neumología, entre otros, tal y como se muestra en la **figura 6**. En resumen, 132 casos (el

76,74%) se dieron en servicios médicos y 40 (el 23,26%) se dieron en servicios quirúrgicos (**figura 7**).

El **origen del microorganismo** en 115 casos (el 67,64%) fue nosocomial, mientras que en 55 casos (el 32,35%) fue adquirido en la comunidad (**figura 8**). En 2014, el 72% eran nosocomiales y el 28% adquiridos en la comunidad; en 2016, el 77,78% eran nosocomiales y el 22,22% adquiridos en la comunidad; en 2017, el 57,14% eran nosocomiales y el 42,86% adquiridos en la comunidad; en 2018, el 62,5% eran nosocomiales y el 37,5% adquiridos en la comunidad; en 2019, el 64% nosocomiales y el 36% adquiridos en la comunidad (**figura 9**).

La **media de tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el inicio del aislamiento** fue de 11 días.

Entre los **factores de riesgo** registrados, los estados de inmunodeficiencia/inmunosupresión (en 68 pacientes, el 39,5%), las neoplasias (en 66 pacientes, el 38,4%) y la cirugía previa (62 pacientes, el 36%) fueron los más frecuentes, seguidos de otros como la insuficiencia renal (38 pacientes, el 22,1%), el aislamiento previo por *C. difficile* (35 pacientes, el 20,4%), la diabetes (29 pacientes, el 16,9%), la estancia previa en la UCI (24 pacientes, el 14%), la EPOC (23 pacientes, el 13,4%), las úlceras por presión (16 pacientes, el 9,3%), la obesidad (13 pacientes, el 7,6%), y el estado de coma (4 pacientes, el 2,3%).

La relación factor de riesgo – infección por *C. difficile* fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los siguientes factores de riesgo registrados: cirugía previa ($p = 0,028$), insuficiencia renal ($p = 0,034$), UCI previa ($p = 0,026$), úlceras por presión ($p = 0,028$) y obesidad ($p = 0,048$). Sin embargo, los estados de inmunodeficiencia/inmunosupresión ($p = 0,061$), las neoplasias ($p = 0,936$), el aislamiento previo por *C. difficile* ($p = 0,700$), la diabetes ($p = 0,227$), la EPOC ($p = 0,457$) y el estado de coma ($p = 0,528$) no fueron estadísticamente significativos ($p > 0,05$) (**figura 10**).

De los 172 pacientes aislados, 44 (el 25,6%) presentaban otras patologías de base, de las que las más frecuentes con mucha diferencia eran las enfermedades neurológicas. Estas estaban presentes en 30 pacientes (el 17,4% del total): 7 padecían Demencia, 7 Enfermedad Vasculare Cerebral, 6 Deterioro Cognitivo, 4 Enfermedad de Párkinson, 3 Esclerosis Múltiple, 2 Traumatismos Craneoencefálicos, 1 Síndrome de Guillain Barré, 1 Deterioro Amnésico y 1 Distrofia de Duchenne. De estos 30 pacientes, 3 (el 10,0%) estaban colonizados y 27 (el 90,0%) infectados. La relación entre la presencia de una enfermedad neurológica y la infección por *C. difficile* no resultó ser estadísticamente significativa ($p = 0,538$).

Fueron muchos los pacientes a los que, a pesar de no estar indicado realizar un **test de laboratorio para confirmar la curación**, se les realizó. De esta manera fueron 42 los pacientes (el 24,4%) en los que consta una negativización de la prueba de laboratorio. Del resto de los pacientes no consta si bien la prueba se realizó y fue positiva, o si bien directamente esta no se realizó.

Con la infección por *C. difficile* hubo una primera **coinfección** por otro microorganismo en 14 pacientes, y una segunda en 3. El microorganismo más frecuentemente implicado en las primeras coinfecciones fue *Klebsiella pneumoniae-oxytoca* (5 pacientes), seguida de *Escherichia coli* (4 pacientes) y *Pseudomonas aeruginosa* (3 pacientes). Otros microorganismos aislados fueron *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (1 paciente) y *Enterococo faecium-faecalis* (1 paciente). Los microorganismos implicados en las tres segundas coinfecciones fueron *Klebsiella pneumoniae-oxytoca*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter baumannii* resistente a Imipenem.

DISCUSIÓN

El número de aislamientos de contacto por *Clostridium difficile* en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid fue relativamente estable entre 2014 y 2017, pero adquirió una clara tendencia ascendente en 2018 y 2019. Este incremento en el número de casos también se describe en la bibliografía consultada en la realización de este trabajo, y podría explicarse en primer término, por la creciente utilización de antibioterapia, factor de riesgo clave en el desarrollo de infección por *C. difficile*. En segundo término, también podría explicarse por una mayor detección en el centro hospitalario, pues desde hace dos años, ante un paciente con diarrea, sobre todo con ingresos previos recientes o antibioterapias frecuentes, sistemáticamente se solicita un coprocultivo y una detección de bacterias que incluye *C. difficile*.

El número de infectados entre los pacientes aislados fue mucho mayor que el número de colonizados, tanto anual como globalmente. Es decir, el aislamiento de contacto se aplicó fundamentalmente a los pacientes con clínica, infectados. Sin embargo, este dato lo más probable es que no se correlacione con la realidad de la incidencia global de este microorganismo, por los siguientes motivos:

- La prevalencia de colonización por *C. difficile* en la población general es elevada (1 - 2%), y más aún en individuos hospitalizados (20%), tal y como indica la bibliografía consultada.
- Por definición, la colonización por *C. difficile* es asintomática, por lo que a la mayor parte de los pacientes ingresados no se les realiza la detección de *C. difficile* en heces y no se les aplican medidas de aislamiento.
- La base de datos Access utilizada recoge los resultados de laboratorio obtenidos durante el ingreso hospitalario del paciente, pero no los resultados obtenidos posteriormente (tras el alta hospitalaria). Esto último significa que, al tratarse de pacientes asintomáticos, muchos pueden haber recibido el alta antes de recibir el resultado de laboratorio, quedando este resultado no registrado.

En conclusión, el número de pacientes colonizados por *C. difficile* en el HCUV casi seguro que está infraestimado, y con los datos recogidos en la base de datos solo estamos viendo la punta del iceberg de todas las colonizaciones.

El porcentaje de hombres (58%) aislados por *C. difficile* fue ligeramente superior al de mujeres (42%), no habiéndose considerado en la bibliografía ningún sexo como factor de riesgo de desarrollar la infección.

La edad media de estos pacientes fue de 67,2 años, es decir, mayor de 65 años, lo cual constituye otro factor de riesgo clave de desarrollar la infección.

El servicio hospitalario más afectado por este microorganismo fue el de Medicina Interna con 52 casos (el 30,2% del total). Sin embargo, Enfermedades Infecciosas, donde se dieron 12 casos (el 7,0% del total), no es realmente un servicio hospitalario, sino un sector perteneciente al servicio de Medicina Interna. Por lo tanto, en el Servicio de Medicina Interna en total se dieron 64 casos (el 37,2% del total).

Esto significa que más de un tercio de los pacientes afectados por *C. difficile* en los últimos seis años estaban ingresados en este servicio. La edad elevada, la patología crónica de base con la consiguiente inmunodepresión y la frecuente necesidad de antibioterapia en este servicio hospitalario pueden explicar que el servicio de Medicina Interna sea el más frecuentemente afectado por *C. difficile*.

El origen de la infección / colonización se ha definido siguiendo los siguientes criterios generales: si el aislamiento del microorganismo tuvo lugar en las primeras 48 horas de ingreso el origen se considera comunitario, mientras que si el aislamiento tuvo lugar después de 48 horas de ingreso el origen se considera nosocomial.

El análisis de la base de datos utilizando estos criterios indica que, de forma global, en el 68% de los casos el origen del microorganismo fue nosocomial y en el 32% comunitario, habiéndose observado en los últimos años un incremento en el número de casos de origen comunitario. Ahí debemos remitirnos a la consideración previa: la falta de una sistemática, hasta hace dos años, de solicitar la detección del antígeno glutamato-deshidrogenasa y de las toxinas A y B de *C. difficile* mediante inmunocromatografía ante un caso de diarrea.

Por este motivo, probablemente esté infraestimada la incidencia de *C. difficile* comunitario y sobre estimada la del nosocomial.

De otro lado, la hospitalización prolongada, como bien se ha señalado anteriormente, constituye un factor de riesgo clave en el desarrollo de esta infección, y *C. difficile* es el agente causal responsable de la mayor parte de las diarreas nosocomiales asociadas al uso de antibióticos tal y como recoge la literatura, lo que podría explicar que sea más frecuente la infección nosocomial que la comunitaria. Esto también nos puede ayudar a explicar que la media de tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el inicio del aislamiento fuera de 11 días.

Este dato sin embargo no es realmente fiable, ya que desconocemos si los pacientes presentaron síntomas desde el ingreso y lo que hubo fue un retraso diagnóstico, o si bien desarrollaron los síntomas posteriormente en relación con la hospitalización.

Respecto a los factores de riesgo de desarrollar una infección por *C. difficile*, es curioso que los factores de riesgo estudiados que más frecuentemente están presentes en estos pacientes no resultan ser estadísticamente significativos ($p > 0,05$). Con esto concretamente hago referencia a

los estados de inmunodeficiencia e inmunosupresión (el más frecuente) y a las neoplasias (el segundo más frecuente). Sería interesante realizar más estudios en el futuro que traten de demostrar estas posibles relaciones.

Siguiendo con los factores de riesgo, la infección por *C. difficile* en el HCUV en los últimos seis años ha tenido lugar en muchos pacientes con enfermedades neurológicas de base. El simple hecho de tratarse de pacientes ancianos con múltiples patologías crónicas podría explicar el hecho de que la infección y las enfermedades neurológicas como la demencia y la enfermedad vascular cerebral se relacionen. Pero también podría explicarse por la presencia de un factor de riesgo común para el desarrollo de ambas patologías. Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos muy utilizados, ya que son muy efectivos en patologías digestivas relacionadas con el ácido gástrico. Sin embargo, su seguridad a largo plazo no parece estar tan clara ya que hay estudios que advierten de la posibilidad de que los IBP incrementen el riesgo de desarrollar tanto infecciones por *C. difficile* como demencia(19)(20).

Muchos pacientes aislados tenían dentro de sus antecedentes otro aislamiento previo por *C. difficile* (35 pacientes, el 20,4%), lo que se explica por la alta tasa de recurrencias que presenta esta infección, que según se recoge en la literatura, pueden llegar a aparecer hasta en uno de cada tres individuos afectados. Sin embargo, el aislamiento previo por *C. difficile* como factor de riesgo de desarrollar una nueva infección por el mismo microorganismo no resultó ser estadísticamente significativo ($p>0,05$).

Durante la realización de este estudio, nos hemos encontrado con algunas limitaciones:

- El hecho de estar estudiando “aislamientos de contacto” en pacientes con clínica hace que no se detecten todas las colonizaciones (asintomáticas) por *C. difficile*.
- La ausencia de registro de la toma crónica de IBP como factor de riesgo de infección por *C. difficile*. Sería interesante la inclusión de este factor de riesgo en la base de datos en un futuro.
- Algunos factores de riesgo, en nuestro estudio, no han sido estadísticamente significativos, por lo que podría ser recomendable la ampliación del tamaño muestral.

CONCLUSIONES

- El número de aislamientos por *C. difficile* se está incrementando en el HCUV en los últimos años, tanto a nivel nosocomial como comunitario, siendo muy superior el número de infectados que el de colonizados en nuestro estudio.
- El porcentaje de hombres fue ligeramente superior y la edad media fue de 67,2 años.
- La duración media del aislamiento fue de 8,85 días.
- El tiempo medio transcurrido desde el ingreso hasta el inicio del aislamiento fue de 11 días.
- El servicio con mayor número de pacientes aislados por *C. difficile* fue Medicina Interna con más de un tercio de los casos, colaborando a que los servicios médicos sean los más afectados.
- La frecuencia del *C. difficile* nosocomial fue mayor que la de *C. difficile* comunitario.
- Entre los factores de riesgo estudiados fueron estadísticamente significativos la cirugía previa, la insuficiencia renal, estancia previa en UCI, las úlceras por presión y la obesidad. Resultó llamativo además que muchos de los pacientes padecían enfermedades neurológicas de base, aunque no se pudo demostrar una relación estadísticamente significativa entre estas y la infección por *C. difficile*.
- Uno de cada cinco pacientes tenía el antecedente de aislamiento previo por *C. difficile*, pero no se pudo demostrar una relación estadísticamente significativa entre este factor de riesgo y la infección.
- Las pruebas de laboratorio mostraron la negativización del microorganismo en 44 pacientes.
- Catorce pacientes sufrieron una coinfección por otros microorganismos, y tres de ellos tuvieron una segunda coinfección.

ANEXO: tablas y figuras

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico microbiológico del HCUV

Inmunocromatografía:

- Ag +/- y Tox + → **Diagnóstico +.**
- Ag + y Tox -: **PCR toxina:**
 - PCR toxina +: **Diagnóstico +.**
 - PCR toxina -: **Cultivo tras test de estrés.**
 - Cultivo tras test de estrés -: **Diagnóstico -.**
 - Cultivo tras test de estrés +: **PCR toxina.**
 - PCR toxina +: **Diagnóstico +.**
 - PCR toxina -: **Diagnóstico -.**
- Ag - y Tox -: **Cultivo tras test de estrés:**
 - Cultivo tras test de estrés -: **Diagnóstico -.**
 - Cultivo tras test de estrés +: **PCR toxina.**
 - PCR toxina -: **Diagnóstico -.**
 - PCR toxina +: **Diagnóstico +.**

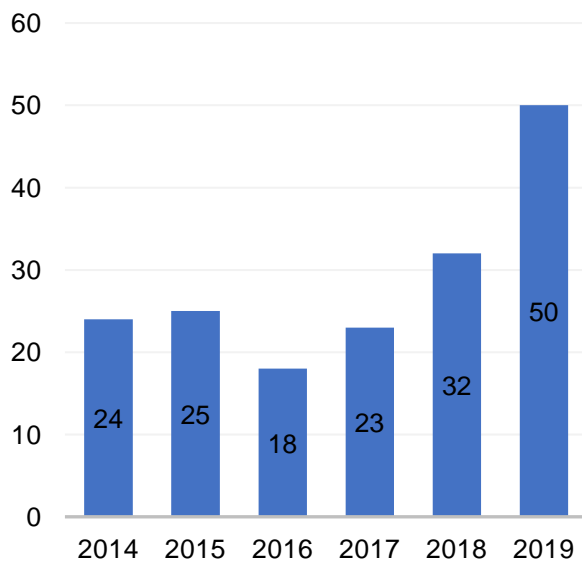


Figura 2. Número total de casos

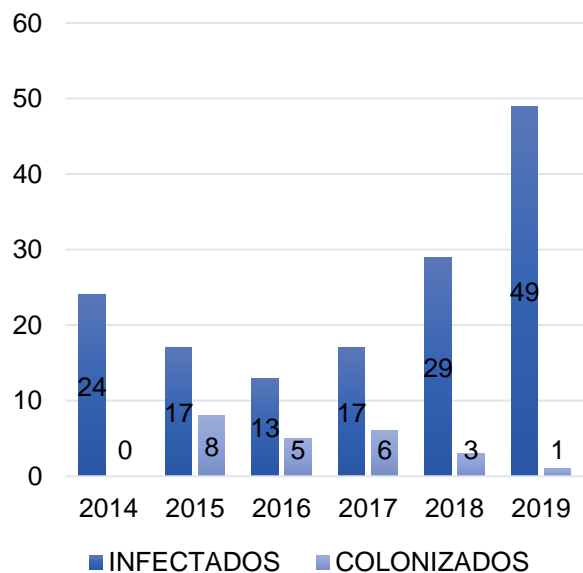


Figura 3. Número de infectados y colonizados

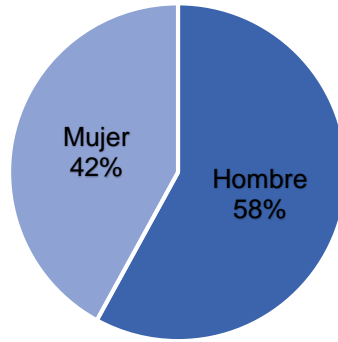


Figura 4. Incidencia por sexo

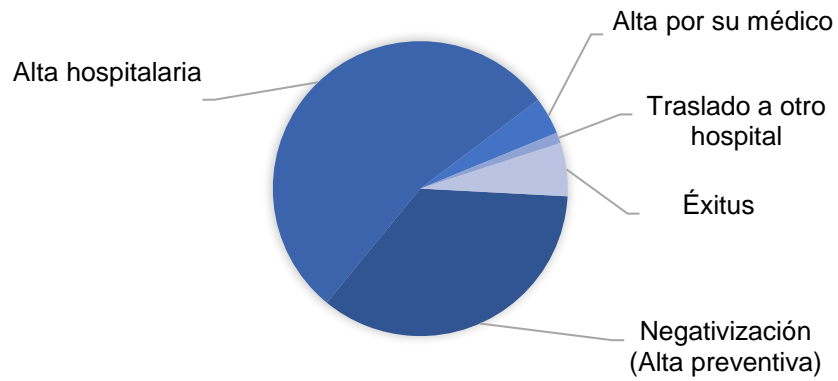


Figura 5. Motivos del fin del aislamiento

Servicios hospitalarios			
Medicina Interna	52	Cirugía Cardíaca	4
Digestivo	17	Neurología	4
Urología	15	Pediatría	3
Infecciosas	12	Cirugía Vasculat	3
Nefrología	11	Coronarias	3
Oncología Médica	9	Neurocirugía	3
Hematología	9	Traumatología	2
Neumología	8	UVI pediátrica	2
Cardiología	6	Ginecología	1
Cirugía General	6	Otorrinolaringología	1

Figura 6. Número de casos en cada servicio hospitalario

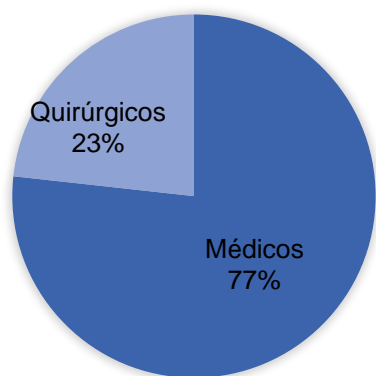


Figura 7. Servicios médicos vs Servicios quirúrgicos

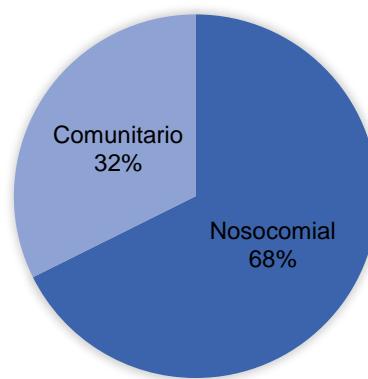


Figura 8. Nosocomial vs Comunitario

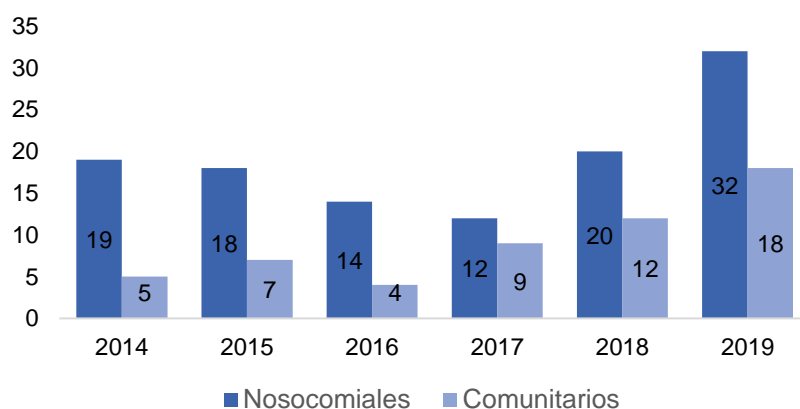


Figura 9. Nosocomial vs Comunitario

Factores de riesgo	
Inmunodeficiencia (68)	p = 0,061
Neoplasias (66)	p = 0,936
Cirugía previa (62)	p = 0,028
Insuficiencia renal (38)	p = 0,034
Aislamiento previo (35)	p = 0,700
Diabetes (29)	p = 0,227
UCI previa (24)	p = 0,026
EPOC (23)	p = 0,457
Úlceras por presión (16)	p = 0,028
Obesidad (13)	p = 0,048
Estado de coma (4)	p = 0,528

Figura 10. Factores de riesgo

BIBLIOGRAFÍA

1. Lital Meyer S, Ricardo Espinoza A, Rodrigo Quera P. Infección por clostridium difficile: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 1 de mayo de 2014;25(3):473-84.
2. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por Clostridium difficile. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. abril de 2013;31(4):254-63.
3. Harrison, Kasper D, McGraw-Hill. Harrison. [Internet]. 2019 [citado 26 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://harrisonmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1717>
4. Lübbert C, John E, von Müller L. Clostridium Difficile Infection. *Dtsch Arztebl Int*. octubre de 2014;111(43):723-31.
5. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. julio de 2019;38(7):1211-21.
6. Infección por Clostridium Difficile | RAPD Online | SAPD [Internet]. [citado 27 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.sapd.es/revista/2015/38/6/02>
7. Crobach MJT, Vernon JJ, Loo VG, Kong LY, Péchiné S, Wilcox MH, et al. Understanding Clostridium difficile Colonization. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2).
8. Mullish BH, Williams HR. Clostridium difficile infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):237-41.
9. Furuya-Kanamori L, Marquess J, Yakob L, Riley TV, Paterson DL, Foster NF, et al. Asymptomatic Clostridium difficile colonization: epidemiology and clinical implications. *BMC Infect Dis*. diciembre de 2015;15(1):516.
10. Barrientos Jiménez M, Esquivel Zúñiga MR, Álvarez Umaña SV, Tencio Araya J, Soto Cerdas J, Barrientos Jiménez M, et al. Antibioticoterapia y nuevas terapias no farmacológicas en infecciones por Clostridium diffici. *Medicina Legal de Costa Rica*. marzo de 2017;34(1):265-71.
11. Diamedi A. Infecciones extra-intestinales por Clostridium difficile. *Revista chilena de infectología*. diciembre de 2014;31(6):760-760.
12. Walter Zea J, Lina Salazar C. Enfermedad asociada a Clostridium difficile: prevalencia y diagnóstico por laboratorio. *Infectio*. 1 de enero de 2012;16(4):211-22.
13. Hernández LA. 5 3 . DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE. 2015. :54.
14. Del Prete R, Ronga L, Addati G, Magrone R, Abbasciano A, Decimo M, et al. Clostridium difficile. A review on an emerging infection. *Clin Ter*. febrero de 2019;170(1):e41-7.
15. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of

America (SHEA). Clin Infect Dis. 19 de 2018;66(7):e1-48.

16. Ramírez ME. Enfermedad diarreica por clostridium. Revista Médica Sinergia. 2017;2(2):3-5.
17. Ofosu A. Clostridium difficile infection: a review of current and emerging therapies. aog [Internet]. 2016 [citado 26 de octubre de 2019];29(2). Disponible en: <http://www.annalsgastro.gr/index.php/annalsgastro/article/view/2517/1726>
18. Guh AY, Kutty PK. Clostridioides difficile Infection. Ann Intern Med. 02 de 2018;169(7):ITC49-64.
19. Yuan M, Xie X-F, Cao W-F, Xiong Y-Q, Wu L-F, Zhou H-Y, et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk of Dementia: Is There a Link? Med Princ Pract. marzo de 2019;27(6):585.
20. Moayyedi P, Lewis MA. Proton Pump Inhibitors and Dementia: Deciphering the Data. Am J Gastroenterol. 2017;112(12):1809-11.

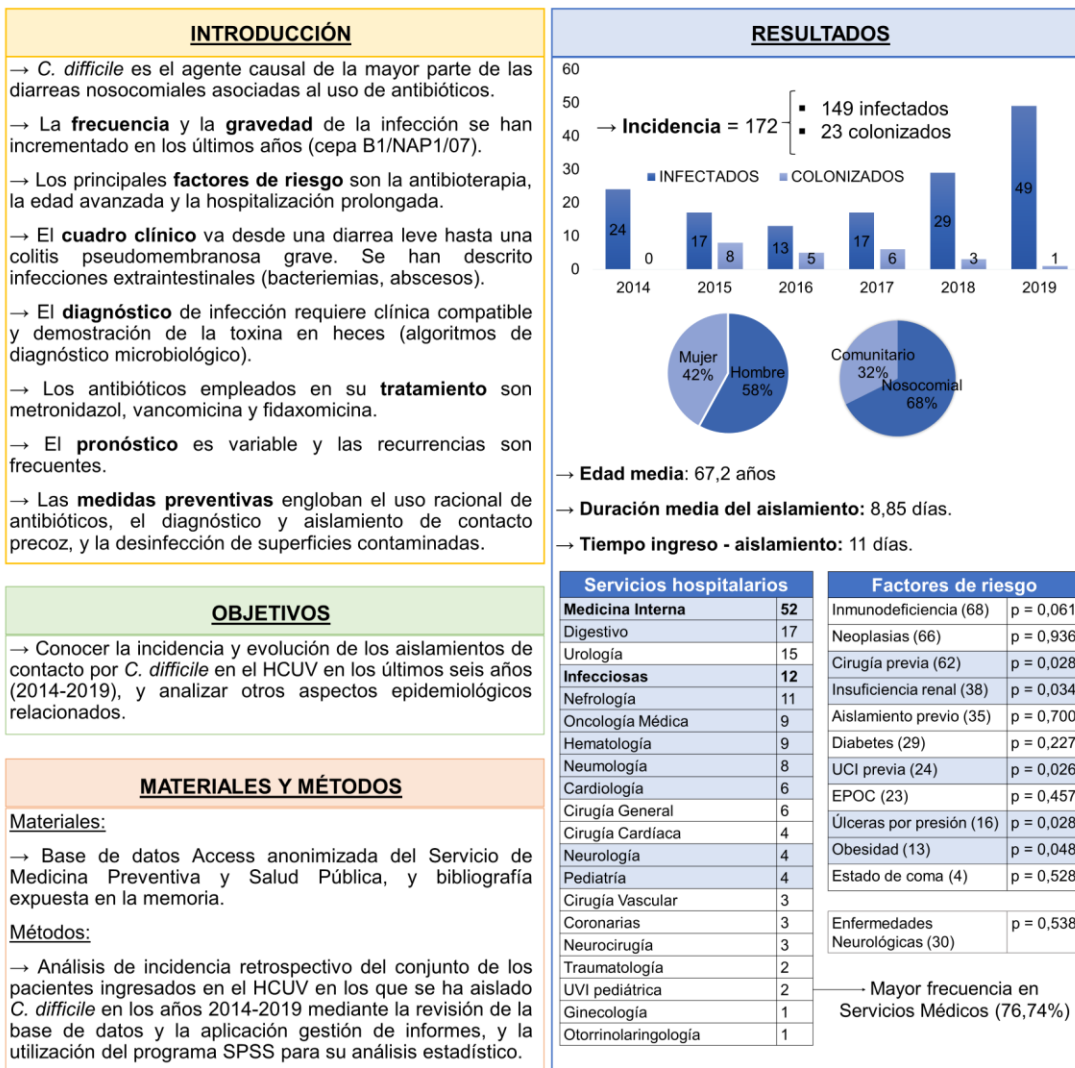
Otra bibliografía consultada no referenciada:

1. Protocolo de diagnóstico microbiológico del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
2. Protocolo de vigilancia y control de Clostridium difficile en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
3. Protocolo general de vigilancia y control de microorganismos multirresistentes o de especial relevancia clínico-epidemiológica (protocolo-MMR).

PÓSTER

INCIDENCIA DE AISLAMIENTOS DE CONTACTO POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN EL HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID. AÑOS 2014-2019

Alumna: Natalia García González / Tutora: Virginia Fernández Espinilla



Universidad de Valladolid
Facultad de Medicina