

Incidencia de infección por *Clostridium difficile* asociada a antibióticos en un hospital de tercer nivel

Martínez Martínez, Misael*
 Flores Santos, Andrés**
 Cerdá Ramos, Laura**
 Martínez Martínez, Guadalupe**
 Martínez Gutiérrez, Fidel*

Incidence of *Clostridium difficile* infection and antibiotics use in a third-level hospital

Fecha de aceptación: septiembre 2017

Resumen

ANTECEDENTES. *Clostridium difficile* (CD) es una bacteria Gram positiva, formadora de esporas, anaerobia y productora de toxinas (A y B). La infección por *Clostridium difficile* (CD) es una de las infecciones asociadas con la atención de la salud (IAAS). Las personas con condiciones de debilidad presentan mayor riesgo de contraer CD, en especial cuando se encuentran en unidades de cuidados intensivos por períodos prolongados, manteniéndolas expuestas a las esporas circulantes. Otros factores de riesgo son el uso indiscriminado de antibióticos, principalmente metronidazol y vancomicina.

OBJETIVO. establecer la prevalencia de infecciones por *Clostridium difficile* en pacientes atendidos en el Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, de tercer nivel, de la ciudad de San Luis Potosí, durante el año 2015, determinando las principales áreas hospitalarias afectadas y su posible relación con el uso de antibióticos.

RESULTADOS. 44% de los análisis de toxinas resultaron positivos, de los cuales 54.4% resultó positivo para ambas toxinas. Las áreas con mayor incidencia de CD fueron: Hospitalizados (35%), Cirugía (27%) y áreas críticas (22%); y las zonas con mayor uso de metronidazol fueron Cirugía y UTI, mientras que para vancomicina fueron Hospitalizados y Cirugía.

CONCLUSIONES. los resultados sugieren que podría existir una relación entre el tratamiento intrahospitalario con antibióticos y el desarrollo de CD, debido a que los antibióticos alteran la biota intestinal.

Palabras clave: *Clostridium difficile*, *antibióticos*, *metronidazol*, *vancomicina*, *hospital de tercer nivel*.

Abstract

Clostridium difficile (CD) is a Gram-positive, spore-forming, anaerobic, toxin-producing bacterium (A and B). *Clostridium difficile* infection (CDI) is one of the health care-associated infections (HCAI). People with weakened conditions have a higher risk of CDI, especially when they are in intensive care units for prolonged periods, keeping them exposed to circulating spores. Other risk factors are the indiscriminate use of antibiotics: mainly metronidazole and vancomycin.

OBJECTIVE. to determine the prevalence of *Clostridium difficile* infections in patients treated at a tertiary level hospital: Central Hospital Dr. Ignacio Morones Prieto, San Luis Potosí, during 2015, the main hospital areas affected and their possible relationship with the use of antibiotics were determined.

RESULTS. 44% of toxin tests were positive, of which 54.4% were positive for both toxins. The areas with the highest CDI incidence were Hospitalization (35%), Surgery (27%) and Intensive care units (22%), and the areas with greater use of metronidazole: Surgery and ICU, while for vancomycin, Hospitalization and Surgery.

CONCLUSIONS. the results suggest that there may be a relationship between intrahospital treatment with antibiotics and the development of CDI, due to the fact that antibiotics alter intestinal biota.

Keywords: *Clostridium difficile*, *antibiotics*, *metronidazole*, *vancomycin*, *tertiary hospital*.

* Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de microbiología; Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

** Hospital Central Ignacio Morones Prieto, Laboratorio de Microbiología Clínica, San Luis Potosí.

Correspondencia: M en C Misael Martínez Martínez

Av. Dr. Nava núm. 6, Zona Universitaria, San Luis Potosí, SLP, C.P. 78210, México.

Dirección electrónica: quimicomtz4@gmail.com
 Teléfono: (444) 826 24 40, ext 6591.

Introducción

Clostridium difficile (cd) es una bacteria Gram positiva, formadora de esporas, anaerobia y productora de toxinas (A y B). En los humanos la forma de transmisión es fecal-oral.¹ La infección por *Clostridium difficile* (cd) se ha convertido en una de las principales infecciones asociadas con la atención de la salud (IAS). Datos recientes muestran que en 183 hospitales, entre las IAS la cd fue la más frecuente, encontrándose como el agente infeccioso de 12.1% de éstas.² En general las personas con condiciones de debilidad presentan mayor riesgo de contraer cd,^{3,4} regularmente estos pacientes se encuentran en unidades de cuidados intensivos por períodos prolongados, lo que los expone a las esporas ambientales,⁵⁻⁸ sin embargo, el factor de riesgo más importante en nuestro país sigue siendo el uso indiscriminado de antibióticos, principalmente metronidazol y vancomicina,^{9,10} así como ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina y fluoroquinolonas en Estados Unidos y Canadá.¹ La recurrencia es frecuente (hasta 35% de los segundos episodios) cuando en la primera infección los pacientes fueron tratados con vancomicina o metronidazol.¹¹

Asimismo, aunado al uso de antibióticos, el riesgo de infección y recurrencia de cd aumenta con la edad: en personas mayores de 65 años el riesgo de contraer cd es diez veces más.¹² Una vez que cd coloniza en el intestino grueso libera dos exotoxinas proteicas: toxina A y toxina B, medidas por los genes *TcdA* y *TcdB*.^{1,13} Estas exotoxinas inactivan miembros de la familia Rho guanosina trifosfatasas (Rho GTPasas) desencadenando muerte de colonocitos, colitis neutrofílica y pérdida de la función de la barrera intestinal,¹ sin embargo, la microbiota intestinal comensal previene la colonización por cd, por lo que el uso indiscriminado o prolongado de antibióticos es el principal factor de riesgo, ya que éstos pueden debilitar la microbiota intestinal.^{14,15} La aparición de la cepa BI/NAP1/027 causó importantes brotes de cd en Estados Unidos, Canadá y Reino Unido entre 2003 y 2007,¹⁶⁻¹⁸ esta clona se caracteriza por una alta resistencia a las fluoroquinolonas y esporulación, así como hiperproducción de toxinas debido a la delección del gen *TcdC*, lo que causa producción de ambas toxinas, A y B.¹⁹ La información sobre incidencia y prevalencia de cd en América Latina es escasa y confusa, se ha aislado la cepa NAP 027 en Costa Rica y Chile,²⁰⁻²² y se han confirmado casos por laboratorio en Argentina y México en pacientes hospitalizados.¹⁰ Al menos en el sector salud de México, el diagnóstico se limita a la detección de las toxinas A, B, o ambas, en heces por métodos inmunológicos, como inmunoanálisis y ELISA.⁹ Por tal motivo, el objetivo de este trabajo fue determinar la incidencia de cd en un hospital de tercer nivel durante el año 2015, así como las principales áreas afectadas y la antibioticoterapia empleada.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de pacientes hospitalizados en los que se detectaron toxinas A y B de cd en el

Departamento de Microbiología del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, de la ciudad de San Luis Potosí. El periodo de análisis fue el año 2015. Se investigaron los antibióticos usados por área hospitalaria, se realizó un análisis descriptivo y se consideraron los casos positivos por área de la siguiente manera: áreas críticas (Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), Aislados (AIS), Unidad de Terapia Intensiva (UTI), Hospitalización (hombres: HH, mujeres: HM), Cirugía (hombres: CH, mujeres: CM), Ginecología (GO), Externos (EXT, particulares: PART), y otras (Unidad de Quemados: QUEM, Urgencias: URG, y Escolares: ESC). El análisis estadístico se hizo con Microsoft Excel 2016.

Resultados

En el Laboratorio se recibieron 179 muestras para análisis de toxinas de *C. difficile*: 79 resultaron positivas (44%) (figura 1), y de éstas 43 (54.4%) fueron positivas para ambas toxinas. Las áreas con mayor incidencia total fueron: Hospitalizados: 35% (MH: 19%, MM: 16%), Cirugía: 27% (CH: 12%, CM: 12% y GO: 1%), Áreas críticas: 22% (UTI: 12%, AIS: 9%, UCIN: 1%). En la categoría de Otras áreas se presentó una incidencia de 14% (URG: 10%, QUEM: 4%) y Externos dio un total de 2% (1% por área) (Figura 2). En el uso de metronidazol, las áreas de Cirugía (CH y CM) fueron las que presentaron mayor uso de este medicamento en administración tanto inyectable como oral, mientras que MM fue la que menos incidencia presentó (490 unidades inyectables y 48 cápsulas) (figura 3a). En tanto que para vancomicina, las áreas que presentaron mayor prescripción de este antibiótico fueron Hospitalización (MM y MH) con igual cantidad de unidades de 500mg/10 mL (2 225), le siguen CH (1 496 unidades) y UTI (966 unidades), y la de menor uso fue GO (145 unidades) (figura 3b).

Figura 1
Análisis de toxinas A y B de *C. difficile* durante el periodo enero-diciembre de 2015

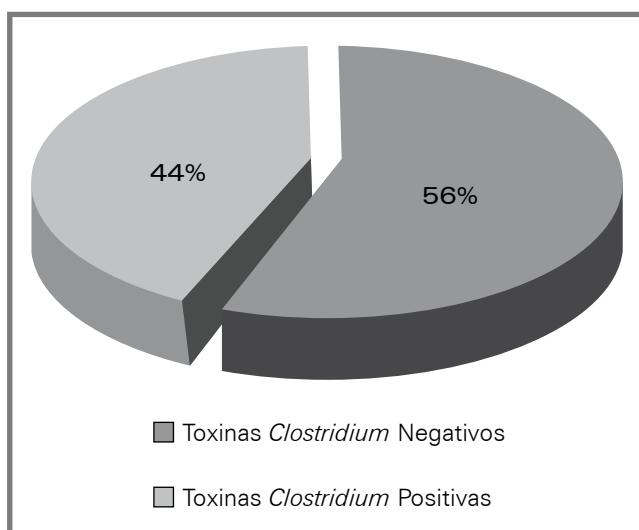
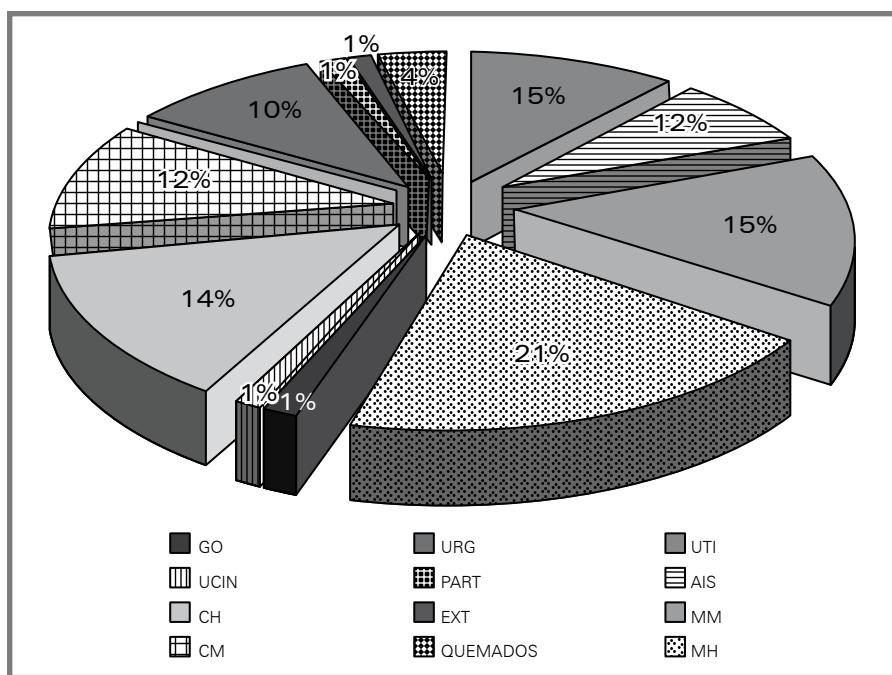
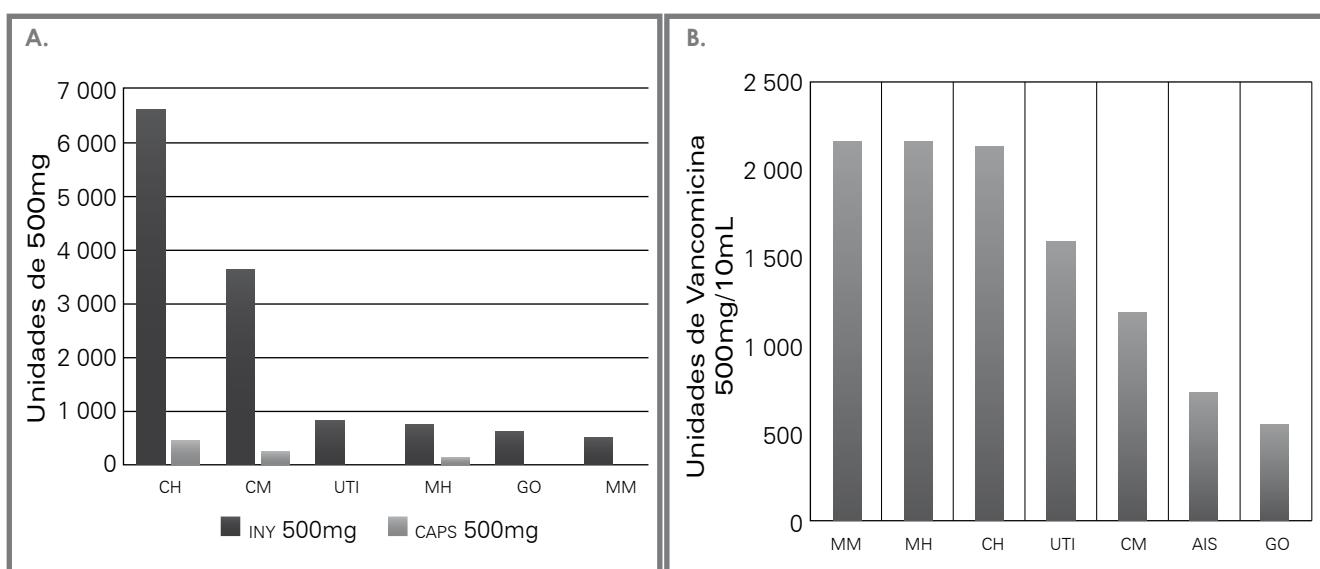


Figura 2
Incidencia por servicio intrahospitalario. Porcentaje correspondiente de análisis de toxinas positivas (A, B o ambas) por área intrahospitalaria del total de los análisis positivos



ut: Unidad de Terapia intensiva, ais: Aislados, mm: Medicina Mujeres, mh: Medicina Hombres, go: Ginecología, ucin: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, ch: Cirugía Hombres, cm: Cirugía Mujeres, esc: Escolares, urg: Urgencias, part: Particulares, ext: Externos

Figura 3
Unidades de antibiótico usadas por área intrahospitalaria.
A. Unidades de metronidazol usadas por área hospitalaria, se emplearon inyectables y de administración oral de 500 mg. B. Unidades de vancomicina de 500 mg/mL empleadas en las diferentes áreas intrahospitalarias



ut: Unidad de Terapia Intensiva, ais: Aislados, mm: Medicina Mujeres, mh: Medicina Hombres, go: Ginecología, ucin: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, ch: Cirugía Hombres, cm: Cirugía Mujeres, esc: Escolares, urg: Urgencias, part: Particulares, ext: Externos

Discusión

Los resultados sugieren que podría existir una relación entre el tratamiento intrahospitalario con antibióticos y la aparición de CD, debido a que los antibióticos alteran la biota intestinal causando una disbiosis, lo que facilita el establecimiento del proceso infeccioso, permitiendo la acción de las toxinas A o B, o ambas, en el epitelio intestinal, que puede incrementar la intensidad de la infección aunado a la estancia hospitalaria, que representa una probable exposición constante a las esporas de *Clostridium difficile*, lo cual facilita la infección y/o reinfección. De los casos presuntivos de ICD de pacientes externos o de urgencias, la incidencia es considerablemente baja en comparación con los casos positivos confirmados intrahospitalarios, se ha reportado que la ICD adquirida en la comunidad ocurre en pacientes jóvenes, generalmente con inmunosupresión y sin antibioterapia previa.¹ En cuanto al papel que juegan los antibióticos en la ICD, estudios previos sugieren que la frecuencia y recurrencia de ICD por uso de antibióticos es la misma, independientemente de si se trata con vancomicina o con metronidazol, sin embargo, el riesgo

de desarrollo de complicaciones es ligeramente mayor si se usa vancomicina.²³ Uno de los factores que podría estar influyendo en la ICD dentro de nuestro hospital es la falta de aislamiento, cualquier paciente con sospecha de ICD debe ubicarse en un cuarto individual para evitar la propagación de las esporas:²⁴ sin embargo, dada las circunstancias de este hospital, como muchos en el país, aislar a un paciente no crítico es difícil, por lo que, junto con el uso de antibióticos, la exposición y contacto con el agente infeccioso contribuye a la ICD y su reincidencia. El presente trabajo muestra la relevancia de la ICD intrahospitalaria aunado al uso elevado de antibióticos en áreas críticas, lo que predispone a esta infección. Puede sugerirse el uso profiláctico y concomitante de probióticos junto con la antibioterapia para evitar así una disbiosis intestinal y reducir el riesgo de desarrollo de ICD intrahospitalaria.²⁵ Cabe recalcar que el uso de probióticos durante la ICD no se recomienda,²⁶ aunque podrían administrarse una vez iniciada la antibioterapia en pacientes que aún no presentan síntomas gastrointestinales presuntivos para ICD, lo que podría coadyuvar a la reducción del riesgo de desarrollo de ICD asociadas a la atención de la salud.

Referencias

- Leffler, D.A. y Lamont, J.T., "Clostridium difficile infection", *N Eng J Med*, 2015, 372 (16): 1539-1548.
- Magill, S.S., Edwards, J.R., Bamberg, W., Beldavs, Z.G., Dumyati, G., Kainer, M.A. et al., "Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections", *N Eng J Med*, 2014, 370 (13): 1198-1208.
- DuPont, H.L., "The search for effective treatment of Clostridium difficile infection", *Mass Medical Soc*, 2011.
- O'Brien, J.A., Lahue, B.J., Caro, J.J. y Davidson, D.M., "The emerging infectious challenge of Clostridium difficile associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007, 28 (11): 1219-1227.
- "Centers for Disease Control and P. Vital signs: preventing Clostridium difficile infections", *MMWR*, 2012, 61 (9): 157.
- Cohen, S.H., Gerding, D.N., Johnson, S., Kelly, C.P., Loo, V.G., McDonald, L.C. 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 (5): 431-455.
- Kelly, C.P. y LaMont, J.T., "Clostridium difficile: more difficult than ever", *N Eng J Med*, 2008, 359 (18): 1932-1940.
- Bauer, M.P., Notermans, D.W., Van Benthem, B.H.B., Brazier, J.S., Wilcox, M.H., Rupnik, M. et al., "Clostridium difficile infection in Europe: a hospital-based survey", *Lancet*, 2011, 377 (9759): 63-73.
- Hernández-García, R., Garza-González, E., Miller, M., Artega-Muller, G., Galván-de los Santos, A.M. y Camacho-Ortíz, A., "Application of the ATLAS score for evaluating the severity of Clostridium difficile infection in teaching hospitals in Mexico", *Braz J Infect Dis*, 2015, 19 (4): 399-402.
- Lopardo, G., Morfín-Otero, R., Morán-Vázquez, I.I., Noriega, F., Zambrano, B., Luxemburger, C. et al., "Epidemiology of Clostridium difficile: a hospital-based descriptive study in Argentina and Mexico", *Braz J Infect Dis*, 2015, 19 (1): 8-14.
- Thielman, N.M. y Wilson, K.H., "Antibiotic-associated colitis", en *Principles and practice of infectious diseases*, Filadelfia, Churchill Livingstone, 2005, pp. 1249-1263.
- Lessa, F.C., Gould, C.V. y McDonald, L.C., "Current status of Clostridium difficile infection epidemiology", *Clin Infect Dis*, 2012, 55 (suppl 2): S65-S70.
- Rupnik, M., "Is Clostridium difficile associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease?", *Clin Microb Infect*, 2007, 13 (5): 457-459.
- Jangi, S. y Lamont, J.T., "Asymptomatic colonization by Clostridium difficile in infants: implications for disease in later life", *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51 (1): 2-7.
- Rousseau, C., Poilane, I., De Pontual, L., Maherault, A.-C., Le Monnier, A. y Collignon, A., "Clostridium difficile carriage in healthy infants in the community: a potential reservoir for pathogenic strains", *Clin Infect Dis*, 2012, 55 (9): 1209-1215.
- Labbé, A.-C., Poirier, L., MacCannell, D., Louie, T., Savoie, M., Bélineau, C. et al., "Clostridium difficile infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain", *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52 (9): 3180-3187.
- McDonald, L.C., Owings, M. y Jernigan, D.B., "Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003", *Emerg Infect Dis*, 2006, 12 (3): 409.
- Kuijper, E.J., Van Dissel, J.T. y Wilcox, M.H., "Clostridium difficile: changing epidemiology and new treatment options", *Curr Op Infect Dis*, 2007, 20 (4): 376-383.
- Camacho-Ortíz, A., Galindo-Fraga, A., Rancel-Cordero, A., Macías, A.E., Lamothe-Molina, P., De León-Garduño, A.P. et al., "Factores asociados con el desarrollo de la enfermedad por Clostridium difficile en un hospital de tercer nivel en México: estudio de casos y controles", *Rev Invest Clin*, 2009, 61 (5): 371-377.
- Zumbado-Salas, R., Del Mar Gamboa-Coronado, M., Rodríguez-Cavallini, E. y Chaves-Olarte, E., "Clostridium

- difficile* in adult patients with nosocomial diarrhea in a Costa Rican hospital", *Am J Trop Med Hyg*, 2008, 79 (2): 164-165.
21. Quesada-Gómez, C., López-Ureña, D., Acuña-Amador, L., Villalobos-Zúñiga, M., Du T. Freire, R. et al., "Emergence of an outbreak-associated *Clostridium difficile* variant with increased virulence", *J Clin Microbiol*, 2015, 53 (4): 1216-1226.
22. Hernández-Rocha, C., Barra-Carrasco, J., Pizarro-Guajardo, M., Ibáñez, P., Bueno, S.M., Sarker, M.R. et al., "Epidemic *Clostridium difficile* ribotype 027 in Chile", *Emerg Infect Dis*, 2012, 18 (8): 1370.
23. Pépin, J., Valiquette, L. y Cossette, B., "Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile* associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec", *Canadian Medical Association Journal*, 2005, 173 (9): 1037-1042.
24. Chitnis, A.S., Holzbauer, S.M., Belflower, R.M., Winston, L.G., Bamberg, W.M., Lyons, C. et al., "Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011", *JAMA Internal Medicine*, 2013, 173 (14): 1359-1367.
25. Hempel, S., Newberry, S.J., Maher, A.R., Wang, Z., Miles, J.N.V., Shanman, R. et al., "Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis", *JAMA*, 2012, 307 (18): 1959-1969.
26. Cohen, S.H., Gerdin, D.N., Johnson, S., Kelly, C.P., Loo, V.G., McDonald, L.C. 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)", *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 2010, 31 (5): 431-455.