
ARTÍCULO ORIGINAL

Factores asociados con el desarrollo de la enfermedad por *Clostridium difficile* en un hospital de tercer nivel en México: estudio de casos y controles

Adrián Camacho-Ortiz,* Arturo Galindo-Fraga,* Andrea Rancel-Cordero,* Alejandro Ernesto Macías,** Pedro Lamothe-Molina, Alfredo Ponce de León-Garduño,* José Sifuentes-Osornio*

* Departamento de Infectología y ** Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Infecciones,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Factors associated with Clostridium difficile disease in a tertiary-care medical institution in Mexico: a case-control study

ABSTRACT

Introduction. Clostridium difficile-associated disease (CDAD) has been clearly associated with the use of broad-spectrum antibiotics worldwide. However, information about CDAD is scarce in Mexico and Latin America. **Material and methods.** We studied clinical characteristics, associated factors and outcomes of all cases of CDAD diagnosed by toxin A fecal detection in a tertiary care hospital in Mexico City from 2003 to 2007. Cases were paired with controls by date of hospital discharge. **Results.** A total of 3170 tests were performed; we evaluated 113 cases and 226 controls, with an incidence of 5.04 cases x 1000 hospital discharges during the study period. There was no difference in gender or primary diagnosis. After multivariate analysis, we found as significant risks the following: use of H2 blockers (OR 21.73, 95% CI 7.14-66.67, $p < 0.001$), age < 65 y (OR 10.21, IC95% 2.74-38.00, $p < 0.001$), prior hospitalization within 12 weeks of diagnosis (OR 4.39, IC95% 1.81-40.64, $p < 0.001$), prior use of cephalosporins (OR 3.41, CI 95% 1.56-7.46, $p = 0.002$), and fluoroquinolones (OR 3.11, IC95% 1.12-8.62, $p = 0.029$), stay at the intensive care unit (ICU) (OR 2.76, IC95% 1.38-5.49, $p = 0.004$); and, extended hospital stay (OR 1.10, IC95% 1.05-1.16, $p < 0.001$) or antimicrobial use before diagnosis (OR 1.05, IC95% 1.01-1.09, $p = 0.010$). We described an outbreak of 12 cases occurred in August of 2005 (29.5 cases per 1,000 discharges). We also observed a higher seasonal incidence of disease during the summer in the study period. **Conclusions.** The use of H2 blockers, age < 65 years, prior hospitalization or earlier use of

RESUMEN

Introducción. La enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD) se ha relacionado claramente con el uso de antibióticos de amplio espectro en todo el mundo. No obstante, la información referente a EACD es escasa en México y en el resto de América Latina. **Material y métodos.** Se estudiaron los factores asociados, las características clínicas y la evolución de los casos de EACD, diagnosticados por determinación de toxina A en heces, en este hospital de tercer nivel de 2003 a 2007. Los casos fueron comparados con un grupo de controles pareados por fechas de egreso. **Resultados.** De 3,170 pruebas realizadas, estudiamos 113 casos y 226 controles, para una incidencia de 5.04 casos x 1,000 egresos, durante el periodo de estudio. No hubo diferencia en género o diagnóstico primario. Despues del análisis multivariado, encontramos como factores asociados con valor significativo: el uso de bloqueadores H2 (RM 21.73, IC95% 7.14-66.67, $p < 0.001$), la edad menor de 65 años (RM 10.21, IC95% 2.74-38.0, $p < 0.001$), la hospitalización durante las 12 semanas previas al diagnóstico (RM 4.39, IC95% 1.81-40.64, $p < 0.001$), el uso previo de cefalosporinas (RM 3.41, IC95% 1.56-7.46, $p = 0.002$), el uso previo de fluoroquinolonas (RM 3.11, IC95% 1.12-8.62, $p = 0.029$), la estancia en la unidad de terapia intensiva (UTI) (RM 2.76, IC95% 1.38-5.49, $p = 0.004$); asimismo, observamos un riesgo creciente, por cada día de estancia hospitalaria (RM 1.10, IC95% 1.05-1.16, $p < 0.001$) o de empleo de antibióticos antes del diagnóstico (RM 1.05, IC95% 1.01-1.09, $p = 0.010$). Describimos un brote de 12 casos ocurridos en agosto de 2005 (tasa de 29.5 casos por 1,000 egresos). Observamos un número mayor de casos durante el verano a lo largo del estudio. **Conclusiones.** El uso empleo de bloqueadores H2, la edad menor de 65 años, la hospitaliza-

cephalosporins or fluoroquinolones, as well as stay at the ICU were independent risk factor for CDAD.

Key words. *Clostridium difficile. Colitis due to antibiotics. Toxin A.*

INTRODUCCIÓN

En numerosos estudios se ha encontrado una clara asociación entre *Clostridium difficile* y diarrea relacionada con antibióticos en uno de cada cuatro casos, así como en casi todos los casos de colitis vinculada con antimicrobianos.¹ El daño e inflamación de la mucosa colónica se han relacionado con los efectos nocivos directos de las toxinas A y B producidas por este microorganismo, cuya detección en heces es fundamental para definir el diagnóstico enfermedad asociada a *C. difficile* (EACD). La EACD fue descrita por Bartlett, en 1977,² posteriormente la enfermedad fue considerada una entidad relativamente inofensiva y con poco impacto en la supervivencia de los pacientes afectados. Sin embargo, durante la última década, se ha observado un aumento exponencial en el número de casos en hospitales de todo el mundo; con un incremento concomitante en la gravedad de muchos de los enfermos, es decir, en la necesidad de colectomía como tratamiento, en los costos y en las tasas de mortalidad.³⁻⁵ Este hallazgo se ha relacionado claramente con el aumento en el consumo de cefalosporinas de amplio espectro y fluoroquinolonas en los hospitales en diversas regiones del mundo. Igualmente, se han reconocido como factores de riesgo para el desarrollo de EACD el consumo de antibióticos (clindamicina, cefalosporinas de amplio espectro y, más recientemente, fluoroquinolonas) en los hospitales, hospitalización prolongada, estancia en las unidades de terapia intensiva y edad mayor de 65 años, entre otros. Así, uno de los brotes más impactantes de esta pandemia ha sido el ocurrido en Québec,⁶ donde la mortalidad atribuible alcanzó casi 20% en personas mayores de 75 años durante los primeros 30 días y 17.4% durante el primer año después del diagnóstico.

Por otro lado, recientemente se ha descrito una cepa asociada con brotes nosocomiales, con tasas elevadas de mortalidad y con complicaciones graves como choque (19%), ileo (3.7%), colitis pseudomembranosa (4%) y megacolon tóxico. Estos casos se han descrito en varios países de los cuales destacan Estados Unidos,⁵ Canadá,⁶ y el Reino Unido.⁷ Esta cepa epidémica posee características de mayor viru-

ción previa o el uso de cefalosporinas o fluoroquinolonas, así como la estancia en la UTI fueron factores independientes asociados con EACD.

Palabras clave. *Clostridium difficile. Colitis por antibióticos. Toxina A.*

lencia como la delección del gen *tcdC*, lo que favorece una hiperproducción de toxina A y B, este fenómeno le confiere una tasa de ataque más elevada con un agravamiento del curso clínico.⁸

En América Latina se han descrito casos de EACD de manera aislada y algunos brotes en hospitales de tercer nivel;^{9,10} sin embargo, la información parece ser insuficiente para conocer la epidemiología y los factores asociados a EACD en esta región. Por ello, decidimos hacer este estudio retrospectivo de casos y controles con el propósito de conocer los factores relacionados con la EACD y, eventualmente, la mortalidad asociada en un hospital de tercer nivel del Sistema de Salud Mexicano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes y sitio

El estudio se basó en los resultados de laboratorio, para ello se revisaron los resultados de las pruebas hechas para detección de toxina A de *C. difficile* (la única que se determinaba durante el periodo del estudio) en muestras de heces de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán (hospital de tercer nivel de 200 camas) de enero de 2003 a diciembre de 2007. Se incluyeron todos los pacientes con resultado positivo en el ensayo para la determinación de toxina A de *C. difficile*. Las pruebas repetidas en el mismo paciente, durante las ocho semanas subsecuentes a la primera determinación de toxina A, fueron eliminadas para análisis posterior. Todo paciente con una segunda prueba positiva después de este lapso fue considerado como un caso nuevo. Aquellos casos con información insuficiente en el expediente clínico fueron eliminados. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos.

Estudio de casos y controles

Se diseñó un estudio comparativo de casos y controles, en una relación de 1 a 2, respectivamente, para determinar los factores asociados con el desarrollo de EACD. Los casos fueron los pacientes con

diarrea (heces que se amoldaban a un contenedor o más de 200 mL de materia fecal de consistencia líquida o semiliquida en una o más evacuaciones durante 24 h) y con prueba de toxina A de *C. difficile* positiva en heces. De definió como EACD el caso con diarrea o con megacolon tóxico asociado a por lo menos una de las siguientes condiciones: toxina A detectada en heces o colitis pseudomembranosa diagnosticada por colonoscopia, por cirugía o por histopatología. Se registraron los antibióticos empleados por vía enteral o parenteral "(intramuscular (IM) o intravenosa (IV)) durante las seis semanas previas al diagnóstico de EACD. Se clasificaron los motivos de hospitalización como quirúrgico en quienes presentaron cualquier enfermedad que requirió cirugía durante la hospitalización, y como no quirúrgico al resto de los pacientes. Los controles fueron pacientes sin diarrea hospitalizados por motivos diversos en el mismo piso de internación, durante el mismo lapso que los casos y egresaron durante una fecha cercana a uno de los casos, más/menos siete días.

Determinación de toxina A de *Clostridium difficile*

Las muestras de heces fueron tomadas a partir de una deposición del paciente. La muestra se transportó en un frasco estéril. La toxina se determinó por el método Toxina A de VIDAS II (CDA2, BioMerieux®, Durham, Reino Unido) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Este método ha sido validado previamente con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 80.6%, 96.8%, 96.7%, y 81.1%, respectivamente.¹¹

Métodos estadísticos

En el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva, medias e intervalos, así como frecuencias y porcentajes. Para describir la frecuencia del número de casos por año, se calculó la incidencia acumulada, utilizando para la estimación de la población en riesgo el número de egresos.

En el estudio de casos y controles se realizó un análisis univariado utilizando la razón de momios (RM) y su intervalo de confianza de 95% para determinar la fuerza de asociación, así como las pruebas t de Student para contrastar las variables con distribución normal, U de Mann-Whitney para rangos, Ji cuadrada para proporciones y prueba exacta de Fisher para con algún número esperado menor de 5. Posteriormente, se incluyeron las variables con un

valor de $p < 0.09$ en un modelo de regresión logística como análisis multivariado.

RESULTADOS

Identificamos 3,171 resultados de muestras con determinación de toxina A, 211 de los cuales fueron positivas (6.6%); los casos con muestra repetida durante el lapso de ocho semanas ($n = 41$) fueron excluidos. Así, quedaron 170 casos entre 3,130 muestras evaluables para una tasa de resultados positivos de 5.43%, con la siguiente distribución en el tiempo: 24 casos en 2003, 54 en 2004, 51 en 2005, 15 en 2006 y 26 en 2007. Encontramos un número mayor de casos durante los meses de verano (julio, agosto y septiembre), en relación con el resto del año (Figura 1). Las tasas más elevadas ocurrieron durante los meses de agosto de 2004 y 2005, con 24.4 y 29.5 casos por 1,000 egresos hospitalarios, respectivamente. En tanto que la tasa promedio anual fue de 14.3 casos por 1,000 egresos en 2004 y de 14.2 en 2005. Otros 57 casos con información incompleta fueron eliminados, de manera que sólo incluimos 113 casos de EACD y 226 controles para el análisis posterior. No hubo diferencias entre los grupos con respecto a género, edad y el diagnóstico de ingreso. Encontramos que los pacientes con una estancia hospitalaria prolongada, un mayor número y días de empleo de antibióticos antes del diagnóstico tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EACD. Además, se encontró que una albúmina plasmática < 3 g/dL, ingreso y estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos también fueron factores asociados con la EACD ($p < 0.001$). El empleo de

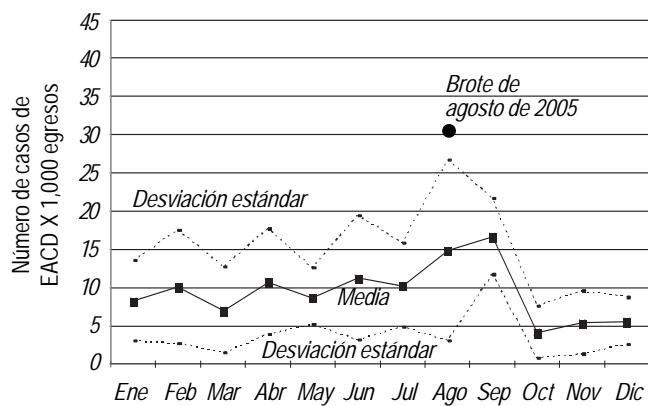


Figura 1. Canal epidemiológico de los casos de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* de 2003 a 2007. El punto negro representa el brote de casos registrados en agosto de 2005. La incidencia global durante el estudio fue de 5.04 casos x 1000 egresos. El número total de casos durante el brote de agosto de 2005 fue de 12 ($p < 0.001$).

Cuadro 1. Características clínicas y demográficas de los casos de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* y de los controles seleccionados.

Característica	Casos n = 113 (%)	Controles n = 226 (%)	RM ¹	IC 95% ²	p
Género femenino	70 (61.9)	114 (56.1)	1.6	1.01-2.54	0.045
Edad (intervalo)	53 (17-88)	51 (17-92)			0.710
Mayor a 64 años	33 (29.2)	60 (26.5)	1.14	0.69-1.88	0.606
Diagnóstico principal no quirúrgico	77 (68.1)	160 (70.7)	0.882	0.54-1.43	0.252
VIH/SIDA	6 (5.3)	1 (0.4)	12.61	1.05-106.11	0.003
Diabetes mellitus	41 (36.3)	71 (31.4)	1.24	0.77-2.00	0.36
Enfermedad autoimmune	9 (8.0)	26 (11.5)	0.66	0.30-1.47	0.31
Hipertensión arterial	9 (8.0)	17 (7.5)	1.06	0.45-2.46	0.88
Cirrosis hepática	8 (7.1)	15 (6.6)	1.07	0.44-2.06	0.87
Leucemia	6 (5.3)	8 (3.5)	1.52	0.51-4.51	0.56
Linfoma	7 (6.2)	6 (2.7)	2.42	0.79-7.38	0.13
Tumor sólido	10 (8.8)	40 (17.7)	0.45	0.21-0.94	0.03
Neumonía	13 (11.5)	20 (8.8)	1.33	0.64-2.80	0.43
Pancreatitis	3 (2.7)	2 (0.9)	3.0	0.50-18.54	0.20
Cirugía abdominal	11 (9.7)	37 (16.4)	0.55	0.27-1.12	0.09
Otros	26 (23.0)	53 (23.5)	1.0	0.58-1.71	0.55
Tiempo de estancia hospitalaria ³	25.5 (2-201)	9 (1-90)	–	–	<0.001
Tiempo de uso de antibióticos antes del diagnóstico ³	15 (0-115)	2 (0-82)	–	–	<0.001
Número de antibióticos empleados previo al diagnóstico	3 (0-11)	1 (0-8)	–	–	<0.001
Número de evacuaciones diarias	3 (0-12)	1 (0-4)	–	–	<0.0001
Más de 7 días de EIH ⁴	105 (92.9)	143 (63.3)	7.61	3.53-16.42	0.000
Hospitalización en las últimas 12 semanas	47 (41.6)	36 (15.9)	3.75	2.24-6.30	0.000
Estancia en UTI ⁵ (%)	40 (35.4)	28 (12.4)	3.87	2.23-6.73	0.000
Más de 5 días en UTI	30 (26.5)	12 (5.3)	6.44	3.15-13.18	0.000
Más de 5 días de AB's ⁶	84 (74.3)	71 (31.4)	6.32	3.80-10.49	0.000
Albúmina menor a 3.0 g/dL ⁷	41 (53.9)	31 (18.7)	5.10	2.80-9.26	0.000
Quimioterapia en las últimas 6 semanas	7 (6.1)	12 (5.3)	1.17	0.45-3.07	0.112
Bloqueadores H2	68 (60.2)	106 (49.6)	1.71	1.08-2.70	0.021
Bloqueadores de bomba de protones	68 (60.2)	127 (56.2)	1.17	0.74-1.86	0.484
Uso de inmunosupresores	29 (25.6)	62 (27.4)	1.00	0.50-2.02	0.546
Clindamicina	31 (27.4)	19 (8.4)	4.11	2.20-7.70	0.000
Claritromicina	13 (11.5)	5 (2.2)	5.70	1.99-16.55	0.000
Vancomicina	26 (23.0)	18 (8.0)	3.40	1.80-6.62	0.000
Metronidazol	31 (27.4)	33 (14.6)	2.21	1.27-3.84	0.004
Ceftriaxona	50 (44.2)	48 (21.6)	2.94	1.80-4.80	0.000
Ceftazidima	17 (7.5)	32 (9.4)	1.88	0.90-3.92	0.088
Cefepime	47 (41.6)	21 (9.3)	6.95	3.87-12.47	0.000
Meropenem	21 (18.6)	14 (6.2)	345	1.68-7.09	0.000
Amikacina	46 (40.7)	33 (14.6)	4.01	2.37-6.79	0.000
Oflloxacino	20 (17.7)	14 (6.2)	3.25	1.57-6.72	0.001
Moxifloxacino	2 (1.8)	0	1.01	0.99-1.04	0.045
Trimetoprim/sulfametoazol	9 (8.0)	5 (2.2)	3.82	1.25-11.69	0.012
Anfotericina B	7 (6.2)	3 (1.3)	4.90	1.24-19.35	0.013
Ampicilina	5 (4.4)	2 (0.9)	5.18	0.99-27.15	0.031
Otros	22 (19.5)	12 (5.3)	4.31	2.04-9.08	0.000
Mortalidad intrahospitalaria	5 (4.4)	6 (2.7)	1.69	0.50-5.68	0.386
Mortalidad a 12 meses de II diagnóstico de EACD	10 (8.8)	16 (7.0)	1.27	0.55-2.90	0.333

¹ Razón de momios. ² Intervalos de confianza de 95%. ³ Expresado en días. ⁴ Estancia intrahospitalaria. ⁵ Unidad de terapia intensiva. ⁶ Más de cinco días de tratamiento con antibióticos. ⁷ Sólo se analizaron aquellos pacientes con medición de albúmina \pm 72 h a la fecha de toma de muestra para toxina (76 casos y 166 controles). VIH/SIDA: Virus de inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida. EACD: Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*. Se incluyeron los tres diagnósticos más importantes de cada paciente por lo que la suma es mayor a 113 y 226 en los casos y controles, respectivamente. Los pacientes con neumonía tuvieron otras comorbilidades.

bloqueadores H2 se asoció a EACD; sin embargo, no fue así con los bloqueadores de bomba. Una mayor proporción de pacientes con infección por VIH/SIDA pertenecieron al grupo de casos (Cuadro 1). Los antibióticos con mayor asociación a EACD en el análisis univariado fueron ceftriaxona, cefepime, clindamicina y meropenem (Cuadro 1).

El tiempo de estancia promedio de los pacientes con EACD previo al diagnóstico fue de 38 días (2-201) y de 14.7 días (0-131) el tiempo de estancia después de establecido el diagnóstico. Más de la mitad (58.4%) de los casos presentaron fiebre y solamente dos desarrollaron megacolon tóxico, uno de los cuales requirió colectomía terapéutica. Once casos presentaron síntomas antes de cumplir 48 horas de internamiento; siete habían sido hospitalizados durante las 12 semanas previas al inicio de los síntomas y fueron clasificados como EACD asociada con los cuidados de salud de inicio comunitario y solamente cuatro cumplieron estrictamente con la definición de EACD de origen comunitario. La tasa de mortalidad intrahospitalaria y la tasa de muerte a un año después del diagnóstico fue similar ($p = 0.38$ y $p = 0.33$, respectivamente) y ningún paciente falleció a consecuencia de la EACD.

Entre los 41 casos con muestras repetidas (durante las primeras ocho semanas) encontramos siete casos recurrentes (cinco hombres y dos mujeres), quienes presentaron síntomas de recaída en un lapso de siete a 51 días con una mediana de 20 días. Todos ellos presentaron la recurrencia de EACD durante la misma hospitalización y con persistencia de los mismos factores. Durante el primer evento, todos ellos fueron tratados con metronidazol (500 mg cada 8 horas) por vía oral por siete a 10 días, de igual manera recibieron metronidazol por vía oral (500 mg cada ocho horas) en el segundo episodio, y con curación en todos ellos.

En relación con el brote de EACD ocurrido (12 casos) en agosto de 2005, éste apareció en todo el hospital y no en un área específica del hospital. Al comparar las características de los casos del brote con el resto de los casos de EACD encontramos que ninguno de los casos del brote estuvo hospitalizado en la UTI y no se observó predominio de alguno de los factores asociados enlistados en el cuadro 1.

Para el análisis multivariado los antibióticos fueron agrupados en fluoroquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino y moxifloxacino), cefalosporinas (ceftriaxona, ceftazidima, cefepime y cefuroxima), carbapenémicos (meropenem, ertapenem e imipenem), aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina/ácido clavulánico), glucopéptidos (vancomicina),

ureidopenicilinas (piperacilina/tazobactam) y lincomasidas (clindamicina). De modo que después de este análisis, se encontraron como factores asociados significativos: el uso de bloqueadores H2 (RM 21.73, IC95% 7.14-66.67, $p < 0.001$), la edad menor de 65 años (RM 10.21, IC95% 2.74-38.0, $p < 0.001$), la hospitalización durante las 12 semanas previas al diagnóstico (RM 4.39, IC95% 1.81-40.64, $p < 0.001$), el uso previo de cefalosporinas (RM 3.41, IC95% 1.56-7.46, $p = 0.002$), el uso previo de fluoroquinolonas (RM 3.11, IC95% 1.12-8.62, $p = 0.029$), y la estancia en la UTI (RM 2.76, IC95% 1.38-5.49, $p = 0.004$); además se encontró asociación creciente por cada día de estancia hospitalaria (RM 1.10, IC95% 1.05-1.16, $p < 0.001$) o de empleo de antibióticos antes del diagnóstico de EACD (RM 1.05, IC95% 1.01-1.09, $p = 0.010$).

DISCUSIÓN

En este estudio describimos que, después del análisis multivariado, los factores asociados más relevantes para el desarrollo de EACD entre los pacientes atendidos en un centro de tercer nivel de atención en la ciudad de México fueron: el uso de bloqueadores H2 (RM 21.7), edad menor a 65 años (10.2), hospitalización durante las 12 semanas previas (4.4), uso previo de cefalosporinas (3.4), uso previo de fluoroquinolonas (3.1), estancia en UTI (2.7), tiempo de empleo de antibióticos antes del diagnóstico (1.05 por día de exposición) y tiempo de estancia en el hospital (1.1 por día de estancia hospitalaria). En términos generales, se observaron tasas bajas de complicaciones y de mortalidad en relación con esta enfermedad durante el periodo del estudio. Además, describimos la aparición de un brote de casos en los años 2004 y 2005. También, observamos un número mayor de casos durante el verano, tendencia no descrita en la literatura médica en relación a la EACD, en tanto que si se han descrito brotes estacionales clásicos por otros microorganismos como norovirus y *Escherichia coli* enteropatogena.^{11,12}

Es preocupante la asociación entre el consumo de los bloqueadores H2 con el desarrollo de EACD, dado que esta práctica es muy común en los hospitales modernos con el propósito de disminuir el riesgo de gastritis y de sangrado de tubo digestivo entre los pacientes hospitalizados graves, de hecho Chávez-Tapia, *et al.*¹³ describieron recientemente el sobreuso de los inhibidores de protones en pacientes con cirrosis hepática en este mismo hospital. Además, en estudios recientes se ha definido que el empleo de

inhibidores de la secreción gástrica guarda relación clara con el desarrollo de EACD.¹⁴

Interesantemente, la edad menor de 65 años resultó ser un factor asociado que seguramente guarda relación con el predominio de los pacientes con VIH entre los casos, de hecho se ha observado un número creciente de casos de infección por *C. difficile* y de EACD entre los pacientes con VIH.¹⁵

Por otro lado, los pacientes atendidos en esta institución fueron en general más jóvenes que los descritos en estudios de casos y controles realizados en Argentina,⁹ Canadá,^{6,8} Chile,¹⁶ Estados Unidos^{3,4} y Europa.^{7,17} La explicación más probable para este hallazgo es la proporción grande de pacientes con VIH entre los casos, y de enfermedades autoinmunes y leucemias en ambos grupos (casos y controles). Los otros factores asociados definidos señalan en realidad la exposición sostenida común entre los pacientes con enfermedades graves que requieren mayor tiempo de hospitalización y maniobras terapéuticas entre ellas, administración de antibióticos en general, y de cefalosporinas o de fluoroquinolonas en particular, como ha sido extensamente señalado en la literatura médica.²⁻⁶ Estas condiciones surgieron como factores de riesgo a pesar de que en esta institución se ha llevado un programa estricto de control de infecciones además de una supervisión y control en el uso de los antibióticos por más de 20 años¹⁸ muy especialmente de fluoroquinolonas, vancomicina y carbapenémicos. En algunos estudios recientes se ha observado que la restricción de fluoroquinolonas en los formularios farmacéuticos favorece una reducción significativa en el número de casos de gastroenteritis en una población susceptible, como en las personas de edad avanzada.^{19,20}

El desenlace de nuestros pacientes fue de menor gravedad que en otros estudios,^{2-6,20,21} no observamos muertes relacionadas con EACD y solamente un caso requirió de colectomía. Este fenómeno pudiera estar en relación con el tipo de cepas de *C. difficile* circulantes en nuestro hospital y, posiblemente, a la inexistencia de las cepas asociadas a brotes epidémicos (cepa NAP1/Ribotipo 027) descrita en hospitales de tercer nivel en otras naciones. Por otro lado, 11 de los casos (9.7%) presentaron síntomas durante las primeras 48 horas de su hospitalización, siete habían sido hospitalizados durante las 12 semanas previas al inicio de los síntomas por lo que se clasificaron como EACD asociado a los cuidados de salud de inicio comunitario y solamente los cuatro casos restantes fueron definidos como episodios de EACD adquirido en la comunidad.^{16,21}

Reconocemos las limitaciones de este estudio. En primer lugar, aunque confiamos que las asociaciones se encuentran bien determinadas, los resultados positivos de laboratorio son sólo un subalterno de la incidencia o de la prevalencia, debido a que dependen de la solicitud del médico. Aun así, consideramos que los datos de este estudio nos permiten conocer la epidemiología del fenómeno, o al menos de los casos serios que llaman la atención de los médicos tratantes. En segundo lugar, no tenemos una explicación clara para la aparición de brotes durante el verano de 2004 y 2005, dado que no hubo cambio significativo en el formulario en la institución. En tercer lugar, en nuestro estudio se determinó sólo toxina A. A pesar de que la proporción de cepas productoras de toxina B es de alrededor de 5%²² no las habríamos detectado con este procedimiento.

En conclusión, los factores asociados con el desarrollo de EACD en los pacientes atendidos en este hospital de tercer nivel de atención médica son coincidentes con los descritos en otros centros, sin embargo fue claro que el factor de mayor asociación fue el empleo de los bloqueadores de la secreción gástrica, además de la administración de antibióticos, la hospitalización prolongada y la estancia en la unidad de terapia intensiva. Asimismo, la tasa de complicaciones y la tasa de mortalidad atribuible a EACD fueron bajas como suele ocurrir en condiciones habituales sin brotes epidémicos en los Estados Unidos²³ (tasa de mortalidad de 1-2.5%).

REFERENCIAS

1. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002; 346: 334-9.
2. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL. Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. *J Infect Dis* 1977; 136: 701-5.
3. 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.
4. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. Clostridium difficile infection patients discharged from short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 409-15.
5. Muto CA, Blank MK, Marsh JW, Vergis EN, O'Leary MM, Shutt KA, 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.
6. Pepin 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.
7. Morgan OW, Rodrigues B, Elston T, Verlander NQ, Brown DFJ, Brazier J, et al. Clinical severity of Clostridium difficile PCR ribotype 027: A case-case study. *PLoS ONE* 3(3):e1812. doi:10.1371/journal.pone.0001812.
8. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional out-

- break of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353: 2442-9.
- Fernandez-Canigia L, Nazar J, Arce M, Dadamio J, Smayevsky J, Bianchini H. *Clostridium difficile* diarrhea: frequency of detection in a medical center in Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2001; 33: 101-7.
 - Marcon AP, Gamba MA, Vianna LA. Nosocomial diarrhea in the intensive care unit. *Braz J Infect Dis* 2006; 10: 384-9.
 - McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK, Ad Hoc Clostridium difficile Surveillance Working Group. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 140-5.
 - Lipson SM, Tortora G, Tempone A, Fedorko DP, Spitzer ED. Rapid detection of *Clostridium difficile* in stool using the VIDAS R C. difficile Toxin A II assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 117-21.
 - Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Garcia-Leiva J, Valdovinos MA. Use and overuse of proton pump inhibitors in cirrhotic patients. *Med Sci Monit* 2008; 14: 468-72.
 - 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.
 - Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhasz M, Mintz E, Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Study Group. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1621-7.
 - Gardilcic M, Fica A, Chang M, Llanos C, Luzoro A. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de adultos. Estudio descriptivo. *Rev Chil Infect* 2000; 17: 307-12.
 - Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 388-96.
 - Ponce de León S, Rangel-Frausto MS, Elías-López JI, Romero-Oliveros C, Huertas-Jiménez M. Infecciones nosocomiales: tendencias seculares de un programa de control en México. *Salud Pública Mex* 1999; 41(Suppl. 1): S5-S11.
 - Nakajima H, Nakagomi T, Kamisawa T, Sakaki N, Muramoto K, Mikami T, et al. Winter seasonality and rotavirus diarrhoea in adults. *Lancet* 2001; 357: 1950.
 - McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a Veterans Administration health care system. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1141-51.
 - Price MF, Dao-Tran T, Garey KW, Graham G, Gentry LO, Dhungana L, et al. Epidemiology and incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea diagnosed upon admission to a university hospital. *J Hosp Infect* 2007; 65: 42-6.
 - Kato H, Kato N, Watanabe K, Iwai N, Nakamura H, Yamamoto T, et al. Identification of toxin A-negative, toxin B-positive *Clostridium difficile* by PCR. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2178-82.
 - Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 929-31.

Reimpresos:

Dr. José Sifuentes-Osornio

Laboratorio de Microbiología Clínica,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán,
Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan,
14000, México, D.F.
Tel.: (55) 5487-0900, Ext. 2174.
Fax: (55) 5513-3945.
Correo electrónico: sifuentesosornio@gmail.com

Recibido el 2 de diciembre de 2008.

Aceptado el 22 de julio de 2009.