

Brote de infección intrahospitalaria por *Clostridium difficile*

Alberto Fica C⁽¹⁾, Amaranta Luzoro V⁽²⁾, Carolina Llanos M⁽²⁾, Claudia Defilippi G⁽³⁾, Dan Oksenberg R⁽³⁾, Mayling Chang R⁽⁴⁾, Mario Luppi N⁽¹⁾.

Resumen

Un brote de infección nosocomial por *Clostridium difficile* afectó a tres pacientes de sexo femenino admitidas a una misma sala de hospitalización en un plazo no superior a 15 días. Los 3 casos (65 a 84 años) tenían antecedentes de uso de antibióticos (ciprofloxacina en dos de ellas) o habían sufrido procedimientos gastrointestinales (en dos casos). Los 3 casos se presentaron con diarrea acuosa con leucocitos fecales positivos y fueron tratados con metronidazol con bue-

na respuesta. Un caso falleció por causas no claramente relacionadas a una infección por este agente. Las infecciones en el servicio respectivo desaparecieron luego de un programa de capacitación al personal profesional y no profesional y de la aplicación de un aislamiento de contacto.

Clostridium difficile es el principal agente de diarreas infecciosas nosocomiales⁽¹⁾. Las infecciones por esta bacteria pueden presentarse como casos endémicos o en brotes intrahospitalarios bien definidos. La participación de *C. difficile* como causa de diarrea a nivel hospitalario es explicada por la existencia de pacientes susceptibles y por la alta transmisibilidad de este agente. Diversos factores de riesgo están asociados a la susceptibilidad que presentan algunos pacientes a desarrollar diarreas por este microorganismo esporulado, y ellas incluyen el uso previo de antibióticos, la edad y procedimientos o medicamentos que alteran la microbiota colónica normal⁽¹⁾.

Numerosas publicaciones han sido reportadas sobre brotes nosocomiales provocados por esta bacteria,

*Comité de Confecciones
Intrahospitalarias⁽³⁾,
Unidad de Infectología⁽²⁾,
Internas de Medicina²
Unidad de
Gastroenterología⁽³⁾, y
Laboratorio Central⁽⁴⁾.
Hospital Clínico
Universidad de Chile.*

que han afectado a diferentes tipos de pacientes. El propósito de este trabajo, es comunicar y analizar un brote ligado a este agente, el que se presentó poco después de incorporar en el laboratorio técnicas de detección para esta bacteria.

Descripción del brote

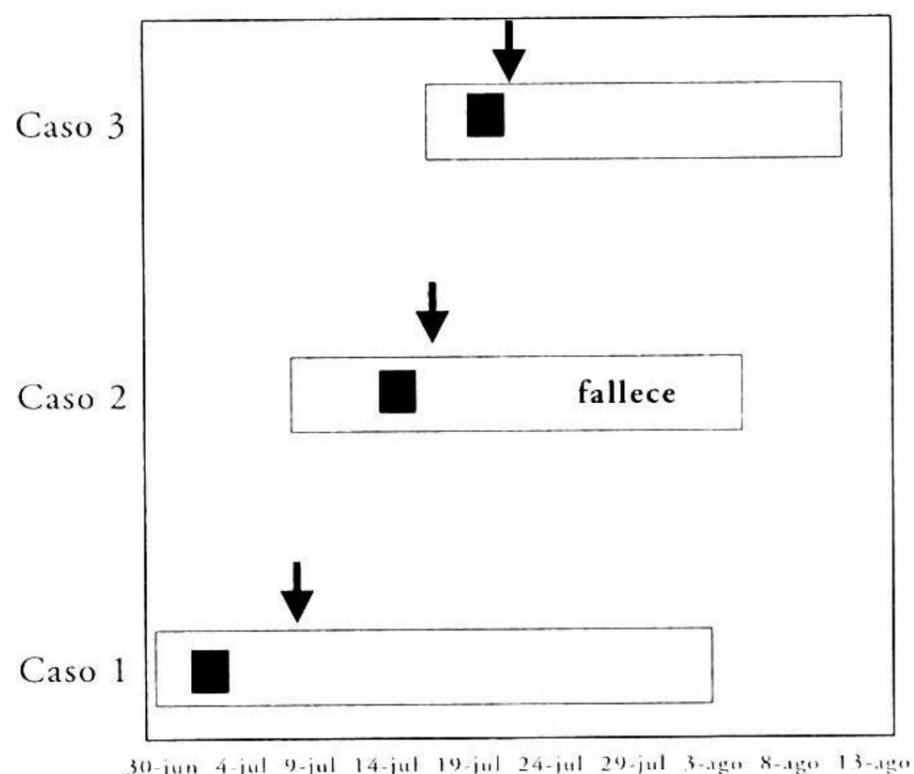
Una paciente de sexo femenino de 65 años ingresó a una de las salas del Departamento de Medicina de nuestro Hospital el día 3 de julio de 1999 (Figura 1). La paciente fue trasladada desde la Unidad de Emergencia, donde permaneció 72 horas antes del traslado. El ingreso fue motivado por una caída y compromiso de conciencia. La paciente tenía antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, pie diabético derecho y vejiga neurogénica. No tenía antecedentes de hospitalización previa y no había recibido antibióticos antes del ingreso. Al día siguiente, se prescribió ciprofloxacino por una infección urinaria detectada (ITU) al ingreso en dosis de 500 mg cada 12 horas oral. Cinco días más tarde inicia un cuadro diarreico agudo (4 veces al día) con fiebre (38,8°C) y dolor abdominal leve (Figura 1). Sólo 10 días después del inicio de las deposiciones diarreicas se sospechó la posibilidad de una infección por *C. difficile*, que se confirmó por la presencia de leucocitos fecales y la detección positiva de citotoxina A de *C. difficile*. No se detectaron patógenos entéricos en el coprocultivo. El retraso diagnóstico fue explicado en parte por el uso concomitante de lactulosa para el tratamiento de una encefalopatía hepática por cirrosis de etiología no precisada, que se detectó poco después del ingreso. Entre los procedimientos realizados destaca la realización de una endoscopia digestiva alta antes del inicio de los síntomas (Tabla 1). La paciente respondió favorablemente a metronidazol oral y fue dada de alta sin diarrea a fines de julio.

Un día antes del diagnóstico de la presencia de *C. difficile* en el caso anterior y del inicio del tratamiento respectivo (Figura 1), ingresó a la misma sala una pa-

ciente de 84 años, portadora de un cuadro demencial y cardiopatía hipertensiva y coronaria. Ingresó por un traumatismo encéfalo craneano no complicado, siendo referida desde la Unidad de Emergencia, habiendo permanecido allí sólo 24 horas. A los 3 días de ingreso inició un cuadro febril y se prescribió

Figura 1

Casos de Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en una sala de hospitalización compartida en Medicina Julio-Agosto, 1999



Distribución de los 3 casos de diarrea por Clostridium difficile. Los rectángulos representan la estadía de cada paciente en la sala compartida desde su traslado hasta el alta o fallecimiento. Los cuadrados indican el inicio de la diarrea y las flechas el comienzo del tratamiento con metronidazol oral.

ceftriaxona por la sospecha de ITU. Desde el día siguiente presentó deposiciones diarreicas (15 veces al día) y un día después se confirmó el diagnóstico de diarrea por *C. difficile* por la presencia de leucocitos fecales y la detección de citotoxina A en deposiciones. No se detectaron otros patógenos entéricos en el coprocultivo. A pesar de recibir tratamiento con

metronidazol oral 500 mg por 3 veces al día, la paciente evolucionó en malas condiciones falleciendo a comienzos de agosto, luego de 19 días de hospitalización y a los 15 días de haberse iniciado la infección nosocomial por *C. difficile*.

La causa de muerte no quedó claramente establecida pero no correspondió a megacolon tóxico o un cuadro séptico establecido. No se realizaron procedimientos gastrointestinales antes del inicio de la infección entérica. (Tabla 1)

Intermedios de Cirugía, no fue contacto de ningún caso conocido de diarrea por *C. difficile*. Dos días después de su ingreso, comienza a recibir ciprofloxacina como profilaxis de peritonitis bacteriana espontánea, junto a lactulosa. El 2 de agosto (Figura 1) inicia un cuadro de diarrea debido a *C. difficile*, habiendo sido sometida a procedimientos radiológicos y endoscópicos gastrointestinales antes del inicio de la diarrea (Tabla 1).

Tabla 1

Antecedentes clínicos en 3 casos asociados a un brote nosocomial por C. difficile.

Caso	Edad (años)	Diagnóstico al Ingreso	Antibióticos previos	Diagnóstico de <i>C. difficile</i>	Forma de Ingreso	Procedimientos medicamentos gastrointestinales
1	65	Diabetes Mellitus, Pie diabético Vejiga neurogénica Sd. Edematoso, Cirrosis hepática	Ciprofloxacino	diarrea, leucocitos fecales, citotoxina A	traslado desde U. Emergencia	Endoscopia digestiva alta Lactulosa
2	84	Demencia. TEC cerrado Cardiopatía	Ceftriaxona	diarrea, leucocitos fecales, citotoxina A	traslado desde U. Emergencia	Ausentes
3	67	Diabetes Mellitus Cirrosis hepática Hemorragia digestiva alta	Ciprofloxacino	diarrea, leucocitos fecales, citotoxina A	traslado desde Unidad Intermedia	Endoscopia digestiva alta, Scanner abdominal con medio de contraste intestinal Lactulosa

El tercer caso ingresó a la misma sala tan sólo un día después del inicio del tratamiento con metronidazol para el primer caso (Figura 1).

Se trataba de una paciente de 67 años que fue referida desde una Unidad de Cuidados Intermedios del mismo Hospital con los diagnósticos de Diabetes Mellitus tipo 2 descompensada, hemorragia digestiva alta por varices esofágicas, cirrosis hepática alcohólica e infección crónica por el virus C de la hepatitis. Antes de su traslado desde la Unidad de Cuidados

Respondió favorablemente a metronidazol oral y fue dada de alta a los 9 días de inicio del cuadro diarreico. Otros dos pacientes estuvieron hospitalizados en la misma sala con anterioridad al segundo y tercer caso y no presentaron diarrea.

Discusión

Los 3 casos descritos de infección intestinal por *C. difficile* en esta publicación configuran claramente un brote nosocomial. En primer lugar se presentan en una estrecha relación espacial y afectando a todos

los pacientes de una sala compartida de tres camas. En segundo lugar, se presentan en un corto período de tiempo con no más de 15 días transcurridos entre el inicio de los síntomas del primer y último caso reportado, respectivamente. En tercer lugar, los dos primeros casos se presentan corto tiempo después de su ingreso al Hospital, descartando la presentación simultánea de pacientes colonizados en diferentes lugares del Hospital luego de estadías prolongadas. Finalmente, la ausencia de nuevos casos en la sección afectada, luego de la adopción de medidas de control ambiental y en el personal, sugiere una fuente común de contagio en la génesis del brote.

La aparición de los primeros dos casos en pacientes trasladadas desde una unidad de recepción ambulatoria de pacientes (U. De Emergencia) y sin antecedentes de hospitalización reciente o uso de antibióticos, establece que la adquisición de *C. difficile* fue nosocomial. El segundo caso inicia sus síntomas un día antes y el tercer caso, un día después de que el caso inicial comenzara el tratamiento antibiótico específico, lo que sugiere una fuente común de contagio y por ende una relación clonal entre los aislamientos de haber sido posible su estudio.

Los cuadros de diarrea asociados a *C. difficile*, se presentan luego de la colonización entérica inicial de pacientes que ingresan al Hospital y especialmente si se ha alterado la microbiota por el uso de antibióticos⁽²⁾. Los antecedentes recolectados en este brote sugieren la exposición de los pacientes a *C. difficile* en su lugar de hospitalización ya sea a nivel ambiental (ropas, termómetros, inodoros, lavachatas) o por transmisión a través del personal. Estudios previos han logrado demostrar el alto nivel de contaminación ambiental por este agente y las dificultades para controlar brotes. La capacidad de esporular por parte de *C. difficile*, un bacilo Gram positivo anaerobio, explica este fenómeno.

Es posible también que el último caso observado, estuviera colonizado por *C. difficile* antes de llegar a la

sala compartida, debido a su estadía previa en una unidad de cuidados intermedios. Sin embargo, no se registraron casos de diarrea por este agente en esa Unidad antes de su traslado, haciendo menos probable esta alternativa.

El diagnóstico de diarrea asociada a *C. difficile* en los 3 casos presentados, estuvo objetivada por el cuadro clínico compatible, la presencia de una diarrea inflamatoria asociada a leucocitos fecales y por la detección de la citotoxina A, propia de *C. difficile*. Más aún, para el primer y segundo caso fueron además descartadas causas alternativas de diarrea infecciosa. La detección de citotoxina A fue realizada por un procedimiento aceptado de enzima inmunoensayo (Culturette toxin CD, Becton Dickinson) que tiene una sensibilidad de un 85% y una especificidad de un 98%⁽³⁾.

Idealmente, estos brotes pueden ser mejor documentados demostrando una similitud estricta entre aislamientos usando diferentes metodologías bioquímicas, microbiológicas o moleculares, luego del aislamiento adecuado de *C. difficile* desde deposiciones⁽⁴⁻⁷⁾. A pesar de que estos estudios no pudieron ser realizados, la estrecha asociación temporal y espacial de los casos presentados, indica inequívocamente su asociación epidemiológica. Las diferentes metodologías señaladas, han logrado demostrar la estrecha relación clonal existente entre diferentes aislamientos cuando brotes epidemiológicamente bien definidos han sido parte del estudio⁽⁴⁻⁷⁾. Por otra parte, no existe una metodología estándar aprobada para realizar estos estudios, más aún, es necesario incorporar al menos dos estrategias diferentes de comparación^(5,7).

Diversas características han sido identificadas en análisis multivariados y señaladas como factores de riesgo para adquirir infecciones por este agente^(1,8). Entre los factores identificados destacan en general la edad mayor a 65 años, el uso previo de antibióticos, la realización de procedimientos que alteran la microbiota colónica normal y la estadía prolongada

en unidades intensivas. De esta manera, la edad de los pacientes, el uso previo de antibióticos y los procedimientos diagnósticos o medicamentos de acción gastrointestinal son concordantes con factores de riesgo conocidos⁽¹⁾. La serie presentada destaca además por su asociación con ciprofloxacino (2 de 3 casos), a pesar de su baja frecuencia reportada⁽⁸⁾. Uno de los pacientes falleció por causas no claramente relacionadas a la infección por *C. difficile*. La letalidad de estas infecciones es variable y especialmente importante en los pacientes más vulnerables y seniles. La infección por *C. difficile* aumenta el riesgo de morir 2 a 3 veces en los pacientes afectados⁽¹⁾. Además del impacto en mortalidad, los casos presentados en este brote prolongaron su estadía hospitalaria aumentando los costos de su hospitalización. Este brote corresponde al primero de este tipo reportado en nuestro hospital y coincide con la reciente capacidad de detectar la presencia de la citotoxina de *C. difficile*. La existencia de diarreas asociadas a *C. difficile* en nuestro hospital y especialmente de brotes nosocomiales, implica un grave problema de infecciones intrahospitalarias por este agente que previamente no había sido detectado. El brote fue manejado a través del comité de IHH en conjunto con la enfermera a cargo y el médico jefe de sala. Las medidas específicas incluyeron creación de una cohorte (suspensión de nuevos ingresos a la sala), aislamiento de contacto, educación del personal y desinfección ambiental⁽¹⁾. El seguimiento no ha revelado nuevos casos en el servicio afectado. La capacidad de erradicar las infecciones nosocomiales por *C. difficile* es difícil y habitualmente estos logran establecerse en forma endémica⁽⁹⁾. Las estrategias de control han incluido también la regulación del uso de clindamicina⁽¹⁾.

Referencias

1. McFarland LV. 1996. Nosocomial acquisition and risk factors for *Clostridium difficile* disease. En: Rambaud JC, Lamont T. (eds). *Updates on Clostridium difficile*, Springer-Verlag, Francia.
2. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, et al. Nosocomial *Clostridium difficile* colonization and disease. *Lancet* 1990;336: 97-100.
3. Barbut F, Petit JC. 1996. Laboratory methods for detecting the toxins of *Clostridium difficile*. En: Rambaud JC, Lamont T. (eds). *Updates on Clostridium difficile*, Springer-Verlag, Francia.
4. Killgore GE, Kato H. Use of arbitrary primer PCR to type *Clostridium difficile* and comparison of results with those by immunoblot typing. *J Clin Microbiol.* 1994; 32:1591-93.
5. Kristjansson M, Samore MH, Gerding DN, DeGirolami PC, Bettin KM, et al. Comparison of restriction endonuclease analysis, ribotyping, and pulsed-field gel electrophoresis for molecular differentiation of *Clostridium difficile* strains. *J Clin Microbiol* 1994; 32:1963-69.
6. Poxton IR, Aronsson B, Mollby R, Nord CE, Collee JG. Immunochemical fingerprinting of *Clostridium difficile* strains isolated from an outbreak of antibiotic-associated colitis and diarrhoea. *J Med Microbiol* 1984;17:317-24.
7. Samore M, Killgore G, Johnson S, Goodman R, Shim J, et al. Multicenter typing comparison of sporadic and outbreak *Clostridium difficile* isolates from geographically diverse hospitals. *J Infect Dis* 1997;176:1233-38.
8. Wolff MJ. Diarrea asociada a antibióticos: ¿un mal inevitable? *Rev Chil Infect* 1996;13:69-74.
9. Clabots CR, Peterson LR, Gerding DN. Characterization of a nosocomial *Clostridium difficile* outbreak by using plasmid profile typing and clindamycin susceptibility testing. *J Infect Dis* 1988; 158:731-36.