



## ORIGINAL

# Estudio epidemiológico de infección por *Clostridium difficile* en pacientes críticos ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos



F. Alvarez-Lerma<sup>a,\*</sup>, M. Palomar<sup>b</sup>, A. Villasboa<sup>a</sup>, J. Amador<sup>c</sup>, J. Almirall<sup>d</sup>, M.P. Posada<sup>e</sup>, M. Catalan<sup>f</sup>, C. Pascual<sup>g</sup> y Grupo de Estudio ENVIN-UCI<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Parc de Salut Mar, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Xeral Cies, Vigo, Pontevedra, España

<sup>f</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>g</sup> Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

Recibido el 14 de junio de 2013; aceptado el 4 de noviembre de 2013

Disponible en Internet el 3 de febrero de 2014

### PALABRAS CLAVE

*Clostridium difficile*;  
Unidad de Cuidados  
Intensivos;  
Paciente crítico;  
ENVIN-UCI

**Resumen** La epidemiología de las infecciones por *Clostridium difficile* (ICD) en pacientes críticos es escasa y centrada en estudios limitados en tiempo y/o en brotes epidémicos.

**Objetivo:** Describir las características y los factores de riesgo de pacientes críticos ingresados en UCI con ICD, así como los tratamientos utilizados para su control.

**Material y método:** Análisis retrospectivo de pacientes incluidos en el registro ENVIN-UCI con ICD en el año 2012. Los pacientes se han seguido hasta 72 h después de su alta de UCI. Se ha cumplimentado un cuaderno de recogida de datos, en el que se incluyen variables demográficas, factores de riesgo relacionados con *Clostridium difficile*, tratamiento y evolución. Los aislamientos se han clasificado por su origen en comunitarios, nosocomiales extra-UCI y nosocomiales intra-UCI en función del día de aislamiento. Se presentan las tasas por episodios por 10.000 días de estancia en UCI. Se describe la mortalidad global intra-UCI y hospitalaria.

**Resultados:** Se han detectado 68 episodios de ICD en 33 (19,1%) UCI de las 173 participantes en el registro (2,1 episodios por 10.000 días de estancia-UCI). En 45 (66,2%) casos eran hombres, con edad media de 63,4 (16,4) años, APACHE II al ingreso de 19,9 (7,4) y enfermedad de base médica 44 (64,7%). En 62 (91,2%) ocasiones presentaron más de 3 deposiciones líquidas/día y en 40 (58,8%) se asoció con sepsis severa o shock séptico. En 13 (19,1%) ocasiones fue de origen comunitario, en 13 (19,1%) de origen nosocomial extra-UCI y en 42 (61,8%) de origen intra-UCI. Factores de riesgo: edad > 64 años 39 (57,4%), ingreso previo hospital (3 meses) 32 (45,6%),

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Falvarez@parcdesalutmar.cat](mailto:Falvarez@parcdesalutmar.cat) (F. Alvarez-Lerma).

◇ En el anexo se incluyen los investigadores que han aportado casos en este estudio.

antimicrobianos (7 días previos) 57 (83,8%), nutrición enteral 23 (33,8%) e inhibidores H<sub>2</sub> 39 (57,4%). Siguieron tratamiento inicial combinado 18 (26,5%) casos y se ha utilizado metronidazol en 60 (88,2%) y vancomicina en 31 (45,6%) casos. Hubo mortalidad global intra-UCI en 17 (25,0%) casos y hospitalaria de 19 (27,9%).

**Conclusiones:** La tasa de ICD en pacientes ingresados en UCI es baja y afecta a pacientes con elevada gravedad y mortalidad. La presencia de ICD es un marcador de mal pronóstico.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

*Clostridium difficile*;  
Intensive Care Unit;  
Critically ill patients;  
ENVIN-UCI

## Epidemiological study of *Clostridium difficile* infection in critical patients admitted to the Intensive Care Unit

**Abstract** Data on the epidemiology of infections caused by *Clostridium difficile* (CDI) in critically ill patients are scarce and center on studies with a limited time framework and/or epidemic outbreaks.

**Objective:** To describe the characteristics and risk factors of critically ill patients admitted to the ICU with CDI, as well as the treatments used for the control of such infections.

**Material and methods:** A retrospective study was made of patients included in the ENVIN-ICU registry with CDI in 2012. Patients were followed up to 72 h after discharge from the ICU. A case report form was used to record the following data: demographic variables, risk factors related to CDI, treatment and outcome. Infections were classified as community-acquired, nosocomial out-ICU and nosocomial in-ICU, according to the day on which *Clostridium difficile* isolates were obtained. Infection rates as episodes per 10,000 days of ICU stay are presented. The global in-ICU and hospital mortality rates were calculated.

**Results:** Sixty-eight episodes of CDI in 33 out of a total of 173 ICUs participating in the registry were recorded (19.1%) (2.1 episodes per 10,000 days of ICU stay). Forty-five patients were men (66.2%), with a mean (SD) age of 63.4 (16.4) years, a mean APACHE II score on ICU admission of 19.9 (7.4), and an underlying medical condition in 44 (64.7%). Sixty-two patients (91.2%) presented more than 3 liquid depositions/day, 40 (58.8%) in association with severe sepsis or septic shock. Community-acquired infection occurred in 13 patients (19.1%), nosocomial out-ICU infection in 13 (19.1%), and in-ICU infection in 42 (61.8%). Risk factors included age > 64 years in 39 cases (57.4%), previous hospital admission (3 months) in 32 (45.6%), use of antimicrobials (previous 7 days) in 57 (83.8%), enteral nutrition in 23 (33.8%), and the use of H<sub>2</sub> inhibitors in 39 (57.4%). Initial combined treatment was administered to 18 patients (26.5%). Metronidazole was used in 60 (88.2%) and vancomycin in 31 (45.6%). The in-ICU mortality rate was 25.0% (n = 17), with a hospital mortality 27.9% (n = 19).

**Conclusions:** The rate of ICD in ICU patients is low, the infection affects severely ill patients, and is associated with high mortality. The presence of CDI is a marker of poor prognosis.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

## Introducción

Las infecciones por *Clostridium difficile* (*C. difficile*) (ICD) se diagnostican generalmente por la presencia de diarreas líquidas persistentes en las que se identifica *C. difficile* en una muestra de heces mediante la aplicación de alguna de las diferentes técnicas diagnósticas disponibles, y en menos ocasiones por hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que evidencian la presencia de colitis pseudomembranosa<sup>1</sup>. Su importancia radica en que *C. difficile* puede estar presente en el 20-30% de los casos de diarrea asociada al empleo de antimicrobianos<sup>2</sup>. Existen pocos datos epidemiológicos sobre su prevalencia en pacientes hospitalizados, y menos aún en pacientes críticos ingresados en servicios o unidades de cuidados intensivos (UCI). Un estudio realizado entre 1997 y 2005 en hospitales canadienses identificó una incidencia entre 3,4 y 8,4 casos por 1.000 admisiones en hospitales de agudos y de 3,8 a 9,5 casos por cada 10.000 pacientes-día<sup>3,4</sup>. La mortalidad atribuida a la ICD es baja (menos del 2%)<sup>4,5</sup>, aunque el exceso de coste anual estimado en

hospitales americanos entre el año 2000 y el 2002 fue de 3.200 millones de dólares/año<sup>6</sup>.

Los factores de riesgo que se han descrito en relación con las ICD incluyen la edad avanzada (> 64 años)<sup>7,8</sup>, la duración de la hospitalización<sup>9</sup>, la exposición a agentes antimicrobianos<sup>10</sup>, la quimioterapia contra el cáncer<sup>11,12</sup>, la inmunodepresión relacionada con la infección por VIH<sup>13</sup>, la cirugía gastrointestinal<sup>14</sup>, la administración de dieta enteral por sonda nasogástrica<sup>15</sup> y la administración de fármacos que suprimen el ácido (bloqueadores de la histamina e inhibidores de la bomba de protones)<sup>16</sup>. Muchos de estos factores están presentes en los pacientes críticos ingresados en UCI. Sin embargo, los registros de infecciones en dichos servicios se han centrado en las infecciones relacionadas con dispositivos invasivos<sup>17</sup>, por lo que la información sobre las ICD es escasa y limitada a la descripción de brotes epidémicos, y estimaciones de incremento de mortalidad o de costes<sup>18-23</sup>. El objetivo de este estudio es determinar las características de los pacientes críticos ingresados en UCI españolas, en el año 2012, con ICD, independientemente del

origen de la misma, así como describir los factores relacionados con su aparición y las pautas terapéuticas utilizadas para su tratamiento.

## Metodología

### Diseño

Estudio retrospectivo, observacional, no intervencionista y multicéntrico en el que han participado de forma voluntaria UCI que colaboran de forma habitual en el registro ENVIN-UCI. Este registro controla anualmente, desde el año 1994, la evolución de las infecciones relacionadas con dispositivos invasivos, su etiología, los marcadores de resistencia y los antimicrobianos utilizados en las UCI españolas (disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>).

### Definición de caso

Se ha definido como caso cualquier paciente ingresados en UCI o en una unidad de pacientes críticos en el que se ha identificado la presencia de *C. difficile*.

### Periodo de análisis

Se han incluido todos los pacientes con aislamientos por *C. difficile* ingresados en las UCI participantes en el registro en el año 2012. Los pacientes fueron seguidos durante toda su estancia en UCI y en las 72 h posteriores a su alta de dicho servicio.

### Técnicas de detección de *Clostridium difficile*

Para su identificación se han utilizado los métodos habituales de cada laboratorio de Microbiología de los hospitales participantes, que incluyen uno o varios de los siguientes: cultivo de heces, determinación de la enzima glutamato deshidrogenasa, prueba de inmunoanálisis enzimático para las toxinas A y B, estudios de citotoxinas celulares o cultivos toxigénicos, y la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa.

### Recogida de información

Para cada caso se ha cumplimentado un cuaderno de registro de datos en el que se incluyen datos de filiación, fechas de ingreso y alta en el hospital y en la UCI, diagnóstico de ingreso, nivel de gravedad valorado por la escala APACHE II<sup>24</sup> y necesidad de cirugía urgente durante el ingreso. Los enfermos fueron clasificados, de acuerdo con el diagnóstico de ingreso, en coronarios, quirúrgicos, traumáticos y médicos<sup>17</sup>. Los pacientes coronarios fueron aquellos cuyo motivo de ingreso fue un síndrome coronario agudo o crónico con o sin elevación del segmento ST. Los pacientes traumáticos incluían aquellos cuyo motivo de ingreso eran lesiones agudas producidas por un traumatismo. Se incluyeron como pacientes quirúrgicos aquellos cuyo motivo de ingreso fue el control posoperatorio de una intervención programada. Los pacientes

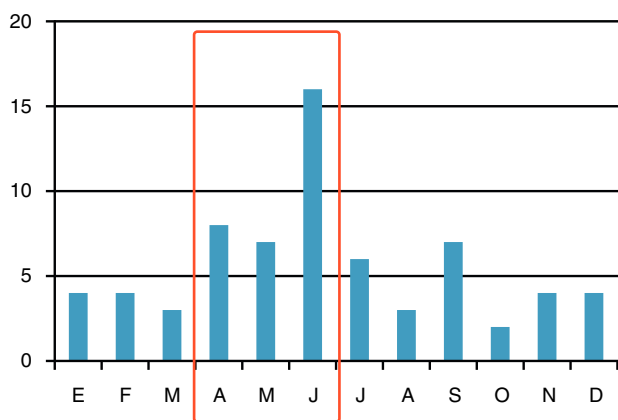
médicos eran aquellos cuyo motivo de ingreso no era ninguno de los anteriores, incluyéndose aquellos pacientes que ingresaron después de una intervención quirúrgica no programada.

Así mismo se han registrado las comorbilidades, los dispositivos invasivos, las técnicas y los tratamientos utilizados el día del aislamiento de *C. difficile*, y los antibióticos utilizados previamente y la duración de los mismos. Las comorbilidades evaluadas han sido inmunodepresión, inmunosupresión, neutropenia y trasplante de órgano sólido. Las instrumentaciones y técnicas controladas han sido ventilación mecánica, sondaje uretral, catéteres venosos centrales, técnicas de depuración extrarrenal, catéter de derivación ventricular, nutrición parenteral, nutrición enteral y cirugía previa. Se han utilizado las siguientes definiciones<sup>17</sup>: inmunosupresión cuando el paciente ha recibido un tratamiento que disminuye la resistencia a la infección (quimioterapia, radiación, esteroides durante un período largo de tiempo y esteroides a altas dosis, o si tiene una enfermedad lo suficientemente avanzada como para suprimir las defensas contra la infección); neutropenia cuando la presencia de neutrófilos es  $< 500/\text{mm}^3$ , e inmunodepresión cuando el paciente ha sido diagnosticado de infección por VIH u otra inmunodeficiencia congénita o adquirida.

El origen de la ICD se ha clasificado como *comunitario* cuando el paciente presentaba diarreas líquidas e identificación positiva de *C. difficile* en el momento del ingreso o en las primeras 48 h de ingreso en el hospital; *nosocomial extra-UCI* cuando la clínica y el diagnóstico de ICD se realizó a partir de las 48 h de ingreso en el hospital y en las primeras 48 h de ingreso en UCI, y *nosocomial intra-UCI* cuando el diagnóstico se realizó a partir de las 48 h de estancia en UCI o en las primeras 72 h posteriores a su alta de dicho servicio.

Los factores específicos de riesgo para infección por *C. difficile* que se han considerado para su análisis han sido: edad superior a 64 años, utilización previa de antimicrobianos durante más de 7 días, hospitalización previa en los 3 meses anteriores, antecedentes de enfermedad por VIH, cirugía gastroduodenal, utilización de quimioterapia en los 3 meses previos, y empleo actual de nutrición enteral y/o inhibidores H<sub>2</sub>.

Se ha registrado la respuesta sistémica frente a la infección, definida como la presencia de sepsis, sepsis grave o shock séptico no atribuible a otra causa infecciosa. El tratamiento específico administrado para la ICD se ha clasificado como monoterapia cuando el paciente recibió solo un antibiótico para dicha infección (independientemente de que utilizara otros antibióticos para el tratamiento de otras infecciones), y biterapia cuando se administraron 2 de forma simultánea. La respuesta clínica se ha clasificado como curación, mejoría, sin cambios y exitus relacionado con la infección, y la respuesta microbiológica como negativización de cultivos, persistencia, aparición de otro microorganismo en heces y no seguimiento. Los pacientes fueron seguidos hasta el alta del hospital para identificar reinfecciones. Para la clasificación de reinfección se exigió la existencia de curación o mejoría del episodio previo y/o un estudio de heces negativo. La mortalidad global se definió como aquella que se produjo durante la estancia en la UCI o en el hospital por cualquier motivo.



**Figura 1** Distribución de los casos de infección por *Clostridium difficile* detectados en la Unidad de Cuidados Intensivos a lo largo de los meses del año. (31 pacientes en el periodo de vigilancia nacional).

### Cálculo de tasas

La frecuencia de ICD se ha definido por el número de episodios registrados en pacientes ingresados en la UCI (independientemente del origen de la misma) por 1.000 pacientes ingresados en la UCI y por 10.000 días de estancia en la UCI. Para el cálculo de las tasas se han considerado solo los pacientes incluidos en el registro ENVIN-UCI en el periodo de vigilancia nacional (meses de abril a junio) ya que se dispone, en dichos meses, del número de pacientes y días de estancia en la UCI a nivel nacional (19.521 pacientes y 150.832 días de estancia en UCI).

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describen con el porcentaje de distribución de cada una de las categorías. Las variables cuantitativas se describen con la media y desviación estándar cuando siguen una distribución normal, y con la mediana y rango, en caso contrario.

### Resultados

Se han incluido 68 pacientes con ICD en 33 (19,1%) UCI de las 173 participantes en el registro ENVIN-UCI (2,1 pacientes por UCI con ICD; mínimo 1, máximo 6). La distribución de los casos a lo largo de los meses se incluye en la [figura 1](#). Las tasas de episodios de ICD referidas al periodo de participación nacional en dicho registro (abril-junio) fueron de 1,59 por 1.000 pacientes ingresados en UCI, y de 2,06 episodios por 10.000 días de estancia en UCI (pacientes-día). En 45 (66,2%) casos eran hombres, con una edad media de 63,4 (16,4) años, APACHE II al ingreso de 19,9 (7,4) y enfermedad de base predominantemente médica en 44 (64,7%) ([tabla 1](#)).

En 62 (91,2%) ocasiones la ICD se asoció con la presencia de un cuadro clínico de deposiciones líquidas, y en 40 (58,8%) existía una respuesta inflamatoria sistémica de sepsis severa o shock séptico. En un caso la ICD evolucionó hasta un cuadro clínico de megacolon tóxico en el que fue necesario un procedimiento quirúrgico de urgencia para su control y tratamiento. En 13 (19,1%) ocasiones la ICD se clasificó

**Tabla 1** Características de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos

Características de los pacientes	n = 68
Edad en años, media (DE) (mín.-máx.)	63,4 (16,4) (24-87)
Sexo, hombre, n (%)	45 (66,2)
APACHE II, media (DE) (mín.-máx.)	19,9 (7,4) (2-36)
Tipo de paciente, n (%)	
Médico	44 (64,7)
Quirúrgico	22 (32,4)
Traumático	2 (2,9)
Cirugía urgente, n (%)	20 (29,4)
Procedencia del paciente, n (%)	
Domicilio	30 (44,1)
Unidad de hospitalización	34 (50,0)
Otro centro asistencial	4 (5,9)
Días de estancia en el hospital, media (DE) (mín.-máx.)	40,2 (38,0) (3-179)
Días de estancia en UCI, media (DE) (mín.-máx.)	17,4 (19,9) (1-73)
Días de ingreso hospital-aislamiento CD, media (mín.-máx.)	14,1 (19,9) (0-77)
Días ingreso UCI-aislamiento CD, media (mín.-máx.)	6,5 (13,3) (0-52)
Mortalidad intra-UCI global, n (%)	17 (25,0)
Mortalidad hospitalaria global, n (%)	19 (27,9)

CD: *Clostridium difficile*; DE: desviación estándar.

como de origen comunitario, en otras 13 (19,1%), de origen nosocomial extra-UCI, y en 42 (61,8%), de origen intra-UCI ([tabla 2](#)).

En la [tabla 3](#) se incluyen las comorbilidades y los dispositivos invasivos presentes en los pacientes con ICD, destacando la elevada necesidad de técnicas de monitorización ([tabla 4](#)). Los factores específicos relacionados con ICD han sido la edad > 64 años en 39 (57,4%) pacientes, el ingreso previo en un hospital (3 meses) en 31 (45,6%), la utilización de antimicrobianos en los 7 días previos al diagnóstico de ICD en 57 (83,8%), y la utilización de nutrición enteral en 23 (33,8%) y de inhibidores H<sub>2</sub> en 39 (57,4%) casos, siendo mucho menos frecuentes la quimioterapia (7 pacientes, 10,3%) y la cirugía gastroduodenal (5 pacientes, 7,4%). En 44 (64,8%) pacientes con ICD se identificaron 3 o más factores específicos para desarrollar esta infección. Entre las familias de antimicrobianos utilizados previamente al diagnóstico de ICD destacan los betalactámicos asociados con inhibidores de betalactamasas (36,8%), los carbapenémicos (33,8%) y las cefalosporina (23,5%).

Se ha indicado tratamiento específico para la ICD en 66 (97,1%) pacientes ([tabla 5](#)), utilizando un antibiótico en 42 (61,8%) casos y 2 o más en 24 (35,3%), aunque solo en 18 ocasiones fueron simultáneos. Ha predominado la prescripción de metronidazol en 60 (88,2%) casos y de vancomicina en 31 (45,6%). La utilización de estos antibióticos, específicos para el tratamiento de la ICD, se ha acompañado del empleo de otros antimicrobianos para el tratamiento de otras infecciones en 24 (35,3%) ocasiones. Se han



**Tabla 2** Características de la infección por *Clostridium difficile* y metodología diagnóstica

Características de la infección por <i>Clostridium difficile</i>	n = 68
<b>Forma de presentación, n (%)</b>	
Heces líquidas	62 (91,1)
Tres o más deposiciones/día	53 (77,9)
<b>Respuesta inflamatoria sistémica, n (%)</b>	
Sepsis grave o shock séptico	40 (58,8)
<b>Origen de la ICD, n (%)</b>	
Comunidad	13 (19,1)
Adquirida en el hospital (fuera de UCI)	13 (19,1)
Adquirida en UCI	42 (61,8)
<b>Metodología de estudio, n (%)</b>	
Cultivo de heces	25 (36,8)
Estudios enzimáticos (GDH)	36 (52,9)
Pruebas de detección de toxinas (EIA)	17 (25,0)
Técnicas de PCR	6 (8,8)
<b>Número de pruebas por muestra, n (%)</b>	
Una	50 (73,5)
Dos	10 (14,7)
Tres	4 (5,9)
Desconocido	4 (5,9)

EIA: inmunoanálisis enzimático; ICD: infección por *Clostridium difficile*; GDH: glutamato deshidrogenasa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla 3** Antecedentes patológicos, dispositivos invasivos y tratamientos complementarios de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos

	n = 68
<b>Antecedentes patológicos, n (%)</b>	
Diabetes mellitus	17 (25,0)
EPOC	12 (17,6)
Neoplasia sólida	8 (11,8)
Neoplasia hematológica	8 (11,8)
Cirrosis hepática	5 (7,4)
Insuficiencia renal crónica	13 (19,1)
Trasplante de órgano sólido	4 (5,9)
Trasplante de médula ósea	1 (1,5)
Radioterapia	2 (3,0)
Quimioterapia	9 (13,2)
Neutropenia	4 (5,9)
Inmunodepresión	12 (17,6)
<b>Dispositivos invasivos, n (%)</b>	
Catéter venoso central	54 (79,4)
Catéter arterial	34 (50,0)
Ventilación mecánica	29 (42,6)
Sonda uretral	56 (82,4)
Nutrición parenteral	23 (33,8)
Depuración extrarrenal	7 (10,3)
Utilización de ATM más de 7 días	46 (67,6)
Utilización de esteroides, n (%)	22 (32,4)
Cirugía durante el ingreso, n (%)	17 (25,0)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Tabla 4** Factores de riesgo relacionados con infección por *Clostridium difficile* en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos

Factores de riesgo específicos para infección por <i>Clostridium difficile</i> , n (%)	n = 68
Edad > 64 años	39 (57,4)
Hospitalización previa en los últimos 3 meses	31 (45,6)
Utilización de ATB en los 7 días anteriores	57 (83,8)
Quimioterapia	7 (10,3)
VIH	1 (1,5)
Cirugía gastroduodenal, n (%)	5 (7,4)
Nutrición enteral, n (%)	23 (33,8)
Empleo de inhibidores H <sub>2</sub>	39 (57,4)
<b>Número de factores específicos por paciente ICD</b>	
0	3 (4,4)
1-2	21 (30,9)
3-4	39 (57,4)
> 4	5 (7,4)

ATB: antibióticos; ICD: infección por *Clostridium difficile*; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

identificado 7 (10,3%) pacientes con efectos adversos probable o posiblemente relacionados con la administración de los antimicrobianos específicos para el tratamiento de la ICD, entre los que destacan la presencia de alteraciones hematólogicas (2 casos) e hidroelectrolíticas (2 casos) en relación con la utilización de metronidazol, y una severa alteración de la función hepática con el empleo simultáneo de metronidazol y vancomicina. En un caso se cambió el tratamiento inicial debido a los efectos adversos.

La respuesta clínica se consideró satisfactoria (curación y/o mejoría) en 51 casos (75,0%), y sin cambios o fracaso en 10 (14,7%), no siendo evaluable en otros 4 (5,9%) casos. Se logró la negativización microbiológica en 37 casos (61,7%), no se realizó seguimiento en 20 (29,4%) y se detectó persistencia en 2 (2,9%). En los pacientes tratados en monoterapia con metronidazol (36) la respuesta satisfactoria fue del 77,8%, con vancomicina (7) del 100% y con ambos antibióticos (18) del 61,1%. Solo se han identificado 2 casos de reinfección. *La mortalidad global intra-UCI afectó a 17 (25,0%) pacientes, y otros 2 casos fallecieron en el hospital después del alta de UCI (mortalidad global hospitalaria de 19 [27,9%]. En ningún caso se ha podido relacionar la mortalidad con la ICD >(tablas 5 y 6).*

## Discusión

La principal aportación de este estudio ha sido describir las características de los pacientes críticos ingresados en UCI españolas con ICD. En general se trata de pacientes con edad elevada, con enfermedad de base médica y numerosas comorbilidades, con un elevado nivel de gravedad en el momento del ingreso en UCI, que precisan de tratamiento con antibióticos de amplio espectro y que presentan diarreas líquidas, abundantes en la primera semana de estancia en

**Tabla 5** Tratamiento específico para la infección por *Clostridium difficile* en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos

Tratamiento específico para la infección por <i>Clostridium difficile</i>	n = 68
Pacientes con ATB previos, n (%)	57 (83,8)
Pacientes con ATB, según cantidad de ATB administrados, n (%)	
Ninguno/no constan	8 (11,8)
Uno	17 (25,0)
Dos	16 (23,5)
Tres o más	27 (39,7)
ATB administrados previamente, n	130
Penicilinas semisintéticas, n (%)	7 (10,3)
Betalactámicos más inhibidores de betalactamasas, n (%)	25 (36,8)
Cefalosporinas, n (%)	16 (23,5)
Primera generación	2 (2,9)
Segunda generación	2 (2,9)
Tercera generación	9 (13,2)
Cuarta generación	3 (4,4)
Carbapenémicos, n (%)	23 (33,8)
Aminoglucósidos, n (%)	6 (8,8)
Quinolonas, n (%)	10 (14,7)
Clindamicina, n (%)	1 (1,5)
Glucopéptidos, n (%)	6 (8,8)
Cotrimoxazol, n (%)	1 (1,5)
Linezolid, n (%)	11 (16,2)
Antimicrobianos específicos para la ICD, n (%)	
Metronidazol	60 (88,2)
Vancomicina	31 (45,6)
Vancomicina y metronidazol	18 (26,5)
Antimicrobianos simultáneos a los administrados para tratar la ICD, n (%)	24 (35,3)
Pacientes con efectos adversos relacionadas con ATB específicos, n (%)	7 (10,3)
Alteración hidroelectrolítica (hipocalemia, hipomagnesemia)	2
Alteraciones hematológicas	2
Alteración de la función hepática	1
Otras	3

ATB: antibióticos; ICD: infección por *Clostridium difficile*.

la UCI. En el 62% de los casos se ha identificado su origen en dicha unidad.

Las tasas estimadas de ICD en los meses de abril a junio han sido de 1,6 por 1.000 pacientes ingresados en UCI y de 2,1 episodios por 10.000 estancias en UCI (pacientes-día). La mayoría de los estudios en pacientes de UCI hacen referencia a brotes epidémicos o endemias en uno o varios centros, o a análisis del impacto en la estancia, costes o mortalidad de la presencia de la ICD en una UCI en la que existía una alta proporción de pacientes con esta infección. Recientemente Bouza et al.<sup>18</sup> han presentado en el European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (abril

**Tabla 6** Respuesta clínica y microbiológica al tratamiento específico para la infección por *Clostridium difficile* en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos

	n = 68
Respuesta clínica, n (%)	
Curación	44 (64,7)
Mejoría	7 (10,3)
Sin cambios (fallo)	10 (14,7)
No evaluable	4 (5,9)
Respuesta microbiológica, n (%)	
Negativización	37 (61,7)
Persistencia	2 (2,9)
Aparición de otros microorganismos	1 (1,5)
No seguimiento	20 (29,4)
Reinfección	2 (2,9)

de 2013, Berlín, Alemania) la tasa de ICD correspondiente a los últimos 10 años en las 4 UCI de un hospital general. La incidencia global de ICD fue de 13,2 casos por 10.000 días de estancia en UCI, con una clara tendencia a disminuir en los últimos años (de 15,9 en 2003 a 8,8 en 2012). Así mismo han demostrado la existencia de importantes diferencias en las tasas dependiendo de las características de las UCI, siendo las más altas las observadas en las UCI médicas y en la UCI de posoperados de cirugía cardíaca. Zahar et al.<sup>19</sup> publicaron un estudio retrospectivo en el que valoran el impacto clínico de la ICD en pacientes ingresados en 3 UCI. Las tasas en su medio fueron de 13,1 casos por 1.000 pacientes (dato calculado) y de 3,6 casos de ICD adquirida en UCI por 1.000 pacientes-día. Lawrence et al.<sup>22</sup> analizan de forma retrospectiva el impacto de la presión de colonización del *C. difficile* como factor de riesgo para desarrollar ICD. Identificaron una tasa de 35,3 nuevos casos por 1.000 pacientes ingresados más de 24 h en UCI (dato calculado). En ambos estudios las tasas fueron superiores a las identificadas en nuestro registro. Ello puede ser debido a que en nuestro estudio se incluyen UCI con características y riesgos muy diferentes entre ellas y en las que no existía endemia por este patógeno. De hecho, solo una de cada 5 UCI (19%) que aportan datos al registro ha identificado casos de ICD.

Una posible causa de la disminución del diagnóstico de la ICD en nuestro medio puede ser la ausencia de una metodología de estudio preestablecida. En un estudio en un hospital español se ha demostrado que la aplicación de un programa de control y vigilancia ha duplicado la tasa de ICD<sup>25</sup>. En ese sentido se ha propuesto a nivel europeo y americano uniformizar la metodología de estudio ante la sospecha de una ICD, proponiéndose su búsqueda en todos los pacientes ingresados en UCI con diarreas consecutivas líquidas definidas como la presencia de 3 o más evacuaciones de heces no formadas en 24 h consecutivas (o menos)<sup>26,27</sup>. Las muestras fecales acuosas, líquidas o no formadas deben ser enviadas con rapidez al Laboratorio de Microbiología para su estudio rutinario, en el que se incluirá la investigación del *C. difficile*.

En nuestro estudio las pruebas utilizadas para el diagnóstico de ICD han sido las habituales en cada Laboratorio de Microbiología, en las que han predominado los cultivos de heces, la determinación de la enzima glutamato

deshidrogenasa, las pruebas de inmunoanálisis enzimático para las toxinas A y B, y, en menos ocasiones, la prueba de reacción en cadena de la polimerasa. Con la intención de homogeneizar la identificación de ICD se ha propuesto una metodología diagnóstica (algoritmo en 2 pasos) que debe adaptarse a las posibilidades de cada laboratorio<sup>26,27</sup>. Consiste, en primer lugar, en la determinación de la enzima glutamato deshidrogenasa, seguida, cuando es positiva, de la determinación mediante prueba de inmunoanálisis enzimático de las toxinas A y B. Solo cuando estas 2 son negativas se propone una tercera técnica más específica (reacción en cadena de la polimerasa o cultivos toxigénicos) o, como alternativa (más económica), el cultivo de heces y, en caso de positividad, la determinación directa de las toxinas en los aislados.

El tratamiento utilizado ha sido predominantemente en monoterapia con metronidazol y, en menos ocasiones, con vancomicina. La elección de metronidazol de forma preferente evidencia que la forma de presentación de la ICD es valorada como leve o moderada por los clínicos, ya que en las formas graves o complicadas se recomienda el tratamiento con vancomicina oral (o administrada a través del recto, si existe íleo), con o sin metronidazol de forma simultánea<sup>1</sup>. En una reciente revisión<sup>28</sup> se han analizado los estudios que han valorado de forma comparativa la eficacia de los distintos antimicrobianos utilizados para tratar ICD. Todos ellos eran estudios de baja o moderada potencia y ninguno demostró diferencias entre ellos. Hay que destacar que hasta una cuarta parte de los tratamientos utilizados en nuestro estudio se ha realizado en combinación con ambos antibióticos, a pesar de que no existe ninguna evidencia de su efectividad. En 7 (10%) de los casos se han observado reacciones adversas que han sido atribuidas a los antibióticos administrados para el tratamiento de la ICD.

La respuesta clínica a los tratamientos instaurados ha sido valorada de forma satisfactoria (curación o mejoría) en el 75% de los casos. En el resto de las ocasiones no ha sido posible su evaluación o no se han observado cambios en pacientes que han fallecido por progresión de sus enfermedades de base. La mortalidad global intra-UCI ha sido del 25%, y en ningún caso se ha podido relacionar con la ICD. Diferentes estudios han analizado el impacto de la presencia de la ICD en la mortalidad de pacientes críticos. En la mayoría de ellos se demuestra que la presencia de ICD se asocia con una elevada mortalidad global intra-UCI y hospitalaria<sup>19-22,29</sup>, aunque cuando se realizan estudios comparativos (con pacientes con diarrea sin ICD o casos-control) no se observa ninguna relación entre la presencia de ICD y la mortalidad<sup>19,29</sup>.

La frecuencia de episodios de recurrencia de ICD se sitúa entre el 6 y el 25%<sup>1</sup>. La tasa de recurrencia en nuestro estudio ha sido baja, y ello puede ser debido a que una cuarta parte de los enfermos han fallecido, y solo se ha realizado el seguimiento de los pacientes hasta su alta del hospital.

Este estudio presenta importantes limitaciones, como es el hecho de que sea un estudio retrospectivo basado en el análisis de los casos reportados en un registro nacional de participación voluntaria. El registro de la ICD se ha incluido por primera vez en el año 2012, y ello puede haber motivado omisiones en registrar esta infección. Por otro lado, no se ha seguido un protocolo común para solicitar los estudios

microbiológicos en pacientes de riesgo, y las pruebas aplicadas a las muestras de heces han variado entre los diferentes hospitales. Así mismo no se ha podido establecer ninguna relación entre la presencia de la ICD y la evolución.

En resumen, el estudio aporta información sobre las características de los pacientes con ICD ingresados en UCI españolas, así como de los tratamientos utilizados, en donde llama la atención que en una cuarta parte de los casos se utilizan 2 antibióticos de forma simultánea. Las tasas calculadas, inferiores a las publicadas por otros autores y a las esperadas atendiendo a los factores de riesgo específicos de ICD en estos enfermos, evidencian que esta infección está infradiagnosticada en los pacientes críticos ingresados en UCI. Es necesario consensuar una metodología de estudio (recogida y traslado de muestras y pruebas específicas en los laboratorios de Microbiología) ante la presencia de pacientes con heces líquidas en nuestro medio.

## Financiación

M Palomar ha recibido una beca internacional de Pfizer para el mantenimiento del registro ENVIN-UCI. F Alvarez-Lerma ha recibido una beca de Astella-Farma para la recogida y análisis de los datos referentes a la infección por *Clostridium difficile*.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

El ENVIN-UCI es un registro promovido por el Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (GTEI-SEMICYUC), cuyo mantenimiento en el año 2012 se ha realizado gracias a una beca internacional de Pfizer S. A. El listado de centros participantes y los colaboradores en el registro están disponibles en el informe del año 2012, de libre acceso en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>. El análisis de los casos de *C. difficile* se ha realizado en parte con el apoyo de Astella-Farma. Debemos agradecer la colaboración de Sergio Mojal, del Instituto Municipal de Investigación del Hospital del Mar, por su asesoramiento metodológico y análisis estadísticos.

## Anexo. Grupo de estudio ENVIN-UCI

Listado de los médicos responsables de las UCI que han cumplimentando los cuadernos de recogida de datos de los pacientes con ICD: A. Bonet, L. Saló (Clínica Girona); G. Aguilar, C. García Márquez (Hospital Clínico Universitario de Valencia); M.L. Mora, M. Lequona (Complejo Hospitalario Universitario de Canarias); A. Díaz, L. Pita, R. Arrojo (Complejo Hospitalario Universitario A Coruña); J.C. Montejo, M. Catalán (Hospital 12 de Octubre, Madrid); M.J. Castro, F.J. Rodríguez (Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol, A Coruña); F. Esteve (Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona); D. Fontaneda Lopez, S. Gutierrez (Hospital de León); E. Antón (Hospital de Manacor); I. Catalán

(Hospital de Manresa Altaya, Barcelona); J. Almirall, M. de la Torre (Hospital de Mataró, Barcelona); J.L. Antón, C. Dolera (Hospital de Sant Joan, Alacant); M.B. López, M.B. Estévez (Hospital del Tajo, Aranjuez, Madrid); J. Amador, M.T. Jurado (Hospital de Terrassa, Barcelona); A. Villasboas, A. Rey (Hospital del Mar, Barcelona); R. Reig (Hospital General de Castellón); A.M. Rodríguez, M. Sánchez Palacios (Hospital Insular de las Palmas, Canarias); B. Gil, N. Llamas (Hospital Morales Massaguer, Murcia); J.A. Cambroner, M. Daguerre (Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid); A. Blanco (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo); J.R. Iruretagoyena, M. Domezaín (Hospital Universitario de Cruces, Vizcaya); A. Abella, F. Gordo (Hospital Universitario de Henares, Madrid); P. Albert de la Cruz, E. García (Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid); S. Alcántara, I. Fernández Simón (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid); A.J. Pontes, J.C. Pozo (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba); Á. López, C. Susarte (Hospital Universitario Reina Sofía, Murcia); M. Palomar, C. Laborda (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); A. Martínez Pellús, E. Andreu (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia); M.P. Posada (Hospital Xeral de Vigo); R. Ferrer (Mútua de Terrassa, Barcelona); J.M. Quiroga, M. Sadaba (Hospital de Cabueñes, Gijón); A.M. Mendía Gorostidi (Hospital de Donostia Ntra. Sra. de Aranzazu, San Sebastián); A. Rovira (Hospital General de Hospitalet, Barcelona); H. Abdel-Hadi (Hospital General, Ciudad Real).

## Bibliografía

- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al., Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for Healthcare epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:431-55.
- Bartlett JG. Antibiotic-associated colitis. *Dis Mon*. 1984;30:1-54.
- Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M, Canadian Hospital Epidemiology Committee. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Morbidity, mortality and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:137-40.
- Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis*. 2010;50:194-201.
- Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care cost and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2002;34:346-56.
- O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, Davidson DM. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: Clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:1219-27.
- McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:409-15.
- Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: A changing pattern of disease severity. *CMAJ*. 2004;171:466-72.
- McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989;320:204-10.
- Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyras D, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med*. 1999;341:1645-51.
- Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: A review. *Clin Infect Dis*. 1993;17:109-13.
- Morales Chamorro R, Serrano Blanch R, Mendez Vidal MJ, Gómez España MA, Rubio Pérez MJ, de la Haba Rodríguez JR, et al. Pseudomembranous colitis associated with chemotherapy with 5-fluorouracil. *Clin Transl Oncol*. 2005;7:258-61.
- Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhász M, Mintz E, Dworkin MS, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infections. United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1621-7.
- Thibault A, Miller MA, Gaese C, et al. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:345-8.
- Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med*. 1998;129:1012-9.
- Cummingham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhea. *J Hosp Infect*. 2003;54:243-5.
- Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-HELICS). [consultado 10 Ene 2014]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
- Bouza E, Rodríguez-Créixems M, Reigadas E, Alcalá L, Marín M, Muñoz García P. Ten years of *Clostridium difficile* infection in adult intensive care units. 23rd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Berlin, Germany, 2013. Abstract P 2501.
- Zahar JR, Schwebel C, Adrie C, Garrouste-Orgeas M, François A, Vesin A, et al. Outcome of ICU patients with *Clostridium difficile* infection. *Crit Care*. 2012;16: R215.
- Ang CW, Heyes G, Morrison P, Carr B. The acquisition and outcome of ICU-acquired *Clostridium difficile* infection in a single centre in the UK. *J Infect*. 2008;57:435-40.
- Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, Doherty JA, Hollands JM, Martinez E, et al. Analysis of 30-day mortality for *Clostridium difficile*-associated disease in the ICI setting. *Chest*. 2007;132:418-24.
- Lawrence SJ, Puzniak LA, Shadel BN, Gillespie KN, Kollef MH, Mundy LM. *Clostridium difficile* in the intensive care unit: Epidemiology, costs and colonization pressure. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28: 123-30.
- Dodek PM, Norena M, Ayas NT, Romney M, Wong H. Length of stay and mortality due to *Clostridium difficile* infection acquired in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2013;28: 335-40.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II. A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-29.
- Guzmán A, del Mar Portillo M, López-Cerero L, García-Ortega L, Lupión C, González CA, et al. Comprehensive surveillance, control and management programme for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2010;74:91-3.
- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Treatment



- guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1067–79.
27. Gerding DN, Muto CA, Owens Jr RC. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 1:S43–9.
  28. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, et al. Comparative effectiveness of *Clostridium difficile* treatments: A systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;155:839–47.
  29. Gasperino J, Gartata M, Cohen HW, Kvetan V, Currie B. Investigation of critical care unit utilization and mortality in patients infected with *Clostridium difficile*. *J Crit Care.* 2010;25: 282–6.