

ARTÍCULO ORIGINAL

Características de la infección por *Clostridium difficile* en una institución de alta complejidad y reporte de la circulación en Colombia de la cepa hipervirulenta NAP1/027

Sandra Milena Gualtero, Lina Alejandra Abril, Nathalia Camelo, Susi Daniela Sánchez, Gerson Arias, Edwin Silva, Fabián Antonio Dávila, Ingrid Gissel Bustos, Diego Fernando Josa, Isabel Cristina Torres, Luis Carlos Zambrano, María José Pareja

Grupo de Infectología y Laboratorio, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción. *Clostridium difficile* es el principal responsable de la diarrea asociada al uso de antibióticos. En Colombia y en Latinoamérica, el conocimiento sobre el comportamiento epidemiológico de la infección por *C. difficile* todavía es limitado.

Objetivo. Describir las características de una serie de pacientes con infección por *C. difficile*.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio descriptivo de una serie de casos de pacientes con infección por *C. difficile* atendidos en la Fundación Clínica Shaio, entre enero de 2012 y noviembre de 2015.

Resultados. Se estudiaron 36 pacientes con una edad promedio de 65 años. Se determinaron los siguientes factores relacionados con la infección por *C. difficile*: uso previo de antimicrobianos (94,4 %), hospitalización en los últimos tres meses (66,7 %) y uso de inhibidores de la bomba de protones (50 %). Las comorbilidades más comunes fueron la enfermedad renal crónica (41,7 %) y la diabetes mellitus (30,6 %). Los síntomas más frecuentes fueron más de tres deposiciones diarreicas (97,1 %) y dolor abdominal (42,9 %). En cuanto a la gravedad de los casos, 44,4 % se clasificó como leve a moderado, 38,9 % como grave, y 11,1 % como complicado o grave. El método de diagnóstico más utilizado (63,8% de los pacientes) fue la identificación de la toxina mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La mortalidad global durante la hospitalización fue de 8 %. Se identificaron cuatro cepas del serotipo NAP1/027 y nueve muestras fueron positivas para la toxina binaria.

Conclusión. La infección por *C. difficile* debe sospecharse en pacientes con deposiciones diarreicas y factores asociados tradicionalmente a esta enfermedad. Se reportó la circulación de cepas hipervirulentas del serotipo NAP1/027 en Colombia, lo cual debe enfrentarse con la vigilancia epidemiológica y el diagnóstico temprano.

Palabras clave: *Clostridium difficile*; infecciones bacterianas; antiinfecciosos; diarrea; enterocolitis pseudomembranosa; reacción en cadena de la polimerasa.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3244>

Characteristics of *Clostridium difficile* infection in a high complexity hospital and report of the circulation of the NAP1/027 hypervirulent strain in Colombia

Introduction: *Clostridium difficile* is the main pathogen related to healthcare-associated diarrhea and it is the cause of 20 to 30% of diarrhea cases caused by antibiotics. In Colombia and Latin America, the knowledge about the epidemiological behavior of this infection is limited.

Objective: To describe the characteristics of a series of patients with *C. difficile* infection.

Materials and methods: We performed a descriptive case series study of patients with *C. difficile* infection hospitalized in the *Fundación Clínica Shaio* from January, 2012, to November, 2015.

Results: We analyzed 36 patients. The average age was 65 years. The risk factors associated with the infection were: previous use of antibiotics (94.4%), prior hospitalization in the last three months (66.7%) and use of proton pump inhibitors (50%). The most common comorbidities were chronic kidney disease (41.7%) and diabetes mellitus (30.6%). The most frequent symptoms were more than three loose stools per day (97.1%) and abdominal pain (42.9%). According to the severity of the disease, 44.4%

Contribución de los autores:

Sandra Milena Gualtero, Nathalia Camelo, Susi Daniela Sánchez: diseño del estudio y la base de datos, revisión de la literatura y redacción del artículo

Lina Alejandra Abril: introducción a la base de datos de las variables de los pacientes del año 2015 y redacción del artículo

Fabián Antonio Dávila y María José Pareja: análisis estadístico

Gerson Arias y Edwin Silva: revisión de la literatura y redacción del artículo

Ingrid Gissel Bustos, Diego Fernando Josa, Isabel Cristina Torres, Luis Carlos Zambrano: recolección de los datos para la selección de los pacientes incluidos en el estudio

of cases were classified as mild to moderate, 38.9% as severe, and 11.1% as complicated or severe. The detection of the toxin by PCR (GeneXpert) was the most common diagnostic procedure (63.8%). Global mortality during hospitalization was 8%. We identified four strains with serotype NAP1/027 and nine samples positive for binary toxin.

Conclusion: *Clostridium difficile* infection should be suspected in patients with diarrhea and traditional risk factors associated with this disease. We report the circulation of the hypervirulent strain serotype NAP1/027 in Colombia, which should be countered with epidemiological surveillance and a prompt diagnosis.

Key words: *Clostridium difficile*; bacterial infections; anti-infective agents; diarrhea; enterocolitis, pseudomembranous; polymerase chain reaction.

doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v34i2.3244>

Clostridium difficile es el principal agente patógeno responsable de la diarrea asociada al cuidado de la salud, y representa entre 20 y 30 % de los casos de diarrea asociada con el uso de antibióticos. En 2010, se reportó en Estados Unidos una incidencia de 8,2 casos por cada 1.000 pacientes hospitalizados y una mortalidad de 6 a 30 %, con costos anuales para el sistema de salud que excedieron los USD \$1.500 millones.

Desde el 2001, la incidencia de casos de infección por *C. difficile* en Estados Unidos se ha incrementado en 400 %, incremento favorecido por la aparición de cepas hipervirulentas como la NAP1/O27 (*North American PFGE type 1/ribotype O27*), la cual produce de 16 a 23 veces más toxina A y toxina B que los aislamientos previos de *C. difficile*. Otros factores que han contribuido han sido el aumento progresivo de la edad de los pacientes hospitalizados y de sus comorbilidades, la disponibilidad de mejores métodos diagnósticos y, en algunas ocasiones, el uso indiscriminado de los tratamientos antibióticos, los cuales han contribuido al comportamiento epidémico de este microorganismo (1-6).

El cuadro clínico de la infección por *C. difficile* es diverso e incluye, desde los portadores asintomáticos o con diarrea leve, hasta la presentación de colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, sepsis y muerte. La patogenia de la enfermedad responde a múltiples factores y condiciones tales como la adquisición del patógeno, la disrupción de la microbiota intestinal, la producción de toxinas por el microorganismo y una inadecuada reacción inmunitaria del huésped.

Cuando el microorganismo coloniza el intestino, se produce un daño directo en los enterocitos causado por las toxinas bacterianas A y B, y por la toxina binaria. La toxina A es una enterotoxina que rompe las uniones intercelulares de los enterocitos y facilita el ingreso de la toxina B, la cual activa los macrófagos y los mastocitos que, a su vez, generan un aumento de la permeabilidad epitelial, de la producción de citocinas, la infiltración de neutrófilos, la producción de intermediarios de especies reactivas del oxígeno, la activación de mastocitos, la producción de sustancia P y el daño directo en la mucosa. En cuanto a la toxina binaria, su mecanismo patogénico aún no está del todo dilucidado, pero al parecer incrementa la adhesión de las cepas de *C. difficile* y actúa a nivel del citoesqueleto de la célula, provocando una mayor pérdida de líquidos, por lo que las cepas portadoras de dicha toxina se han asociado a una mayor virulencia (4,5,7-9).

En Colombia y en Latinoamérica, el conocimiento sobre el comportamiento epidemiológico de la infección por *C. difficile* se reduce a unas pocas publicaciones que no permiten establecer el impacto real y las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad (10-12), por lo que, muchas veces, se ha hecho necesario extrapolar datos publicados de otras regiones del mundo a la población colombiana.

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y epidemiológicas de una serie de casos de infección por *C. difficile* atendidos en la Fundación Clínica Shaio, determinar los factores relacionados con la enfermedad, y determinar la presencia de la cepa hipervirulenta NAP1/O27 en la población de estudio.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se hizo un estudio descriptivo de una serie de casos de pacientes con infección por *C. difficile* atendidos en la Fundación Clínica Shaio, desde el 1º de enero de 2012 hasta el 30 de noviembre de 2015.

Correspondencia:

Sandra Milena Gualtero, Diagonal 115A N° 70C-75, Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571) 593 8210

sandra.gualtero@gmail.com

Recibido: 21/02/16; aceptado: 07/12/16

La información se recolectó en la base de datos del laboratorio clínico mediante la búsqueda y la revisión de las solicitudes de pruebas diagnósticas de infección por *C. difficile* (toxina A y B mediante ELISA, toxina B y binaria mediante PCR e identificación de la cepa NA1/027 mediante la prueba GeneXpert *C. difficile*), y la revisión de los códigos relacionados de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) en el registro de historias clínicas de la institución durante el periodo de estudio.

Se definió como caso de infección asociada al cuidado de la salud, el de aquellos pacientes con antecedente de hospitalización de, al menos, dos días en los tres meses previos, una estancia mayor de 48 horas, pacientes en hemodiálisis, quimioterapia, tratamiento antibiótico intravenoso en casa, y pacientes atendidos en la clínica por heridas en casa, o internos en un hogar geriátrico o en una institución para el cuidado de condiciones crónicas.

La gravedad del cuadro clínico de infección por *C. difficile* se clasificó según la guía de práctica clínica para la infección por *Clostridium difficile* en adultos, de la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) y la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) en su actualización de 2010, así: leve a moderado, grave y grave o complicado (13).

Crterios de inclusión

Se incluyeron todos los pacientes con más de tres deposiciones líquidas al día en ausencia de laxantes, mayores de 18 años, y con diagnóstico confirmado de infección por *C. difficile* por toxina A o B mediante ELISA, o por toxina B o toxina binaria mediante PCR GeneXpert *Clostridium difficile*, por colonoscopia o biopsia. Se determinó la frecuencia de las estancias hospitalarias previas y prolongadas, el uso previo de antibióticos, la cirugía abdominal reciente y el estado de inmunosupresión, así como la gravedad de las manifestaciones clínicas, la frecuencia de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y el tratamiento.

Dado que se trató de un estudio retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas, no hubo necesidad de consentimiento informado por parte de los pacientes.

Análisis estadístico

Se hizo un análisis estadístico descriptivo de las variables de interés. Se obtuvieron las prevalencias de cada variable para la muestra total. Los resultados se expresaron como porcentajes y, como medida de tendencia central, se calcularon las medianas,

ya que las variables no siguieron una distribución normal. Los datos se ingresaron en una base de datos en el programa Excel y se utilizó el programa estadístico SPSS®, versión 23, para el análisis.

Resultados

Durante el periodo de estudio de cuatro años y diez meses, se detectaron 261 pacientes con sospecha de infección por *C. difficile*, de los cuales se confirmaron 36 (13,8 %). De ellos, el 52,8 % correspondía a mujeres; la mediana de edad del promedio de los pacientes fue de 65 años (rango intercuartílico, RIQ=57,75-76,75); la mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 23,2 kg/m² (RIQ=19,76-25,86 kg/m²).

En el momento del diagnóstico, la mediana de leucocitos fue de 11.100 células/μl (RIQ=8.800-16.700), la de la proteína C reactiva, de 55,08 mg/L (RIQ=13,66-129,7), y la de la creatinina, de 1,0 mg/dl (RIQ=0,7-1,9 mg/dl).

En cuanto a las características clínicas, los síntomas más frecuentes fueron la presencia de más de tres deposiciones diarreicas (34 pacientes; 97,1 %) y de dolor abdominal (15 pacientes; 42,9 %). El 91,6 % (33) de los casos cumplían con los criterios de infección asociada al cuidado de la salud (cuadro 1).

Al explorar en la serie de casos la presencia de factores de riesgo reconocidos para la infección por *C. difficile*, se encontró que el uso previo de antibióticos (94,4 % de los casos), la hospitalización en los tres meses previos (66,7 %) y el uso de inhibidores de la bomba de protones (50 %) fueron las condiciones de riesgo más frecuentes (cuadro 2).

En cuanto al tipo de antimicrobiano empleado, 23 (63,9 %) pacientes habían recibido previamente betalactámicos, siete (19,4 %), metronidazol, y seis (16,7 %), trimetoprim/sulfametoxazol (cuadro 3).

En trece (36,1 %) casos, el diagnóstico se había hecho con base en la detección de toxinas mediante ELISA, y, en 23 casos (63,9 %), mediante PCR GeneXpert *Clostridium difficile*. Con el uso de la técnica de GeneXpert, se detectó la toxina B en el 100 % de las muestras, de la toxina binaria en 9 (39,1 %) de ellas y de la cepa hipervirulenta NAP1/027 en cuatro (17,3 %) muestras (cuadro 4).

La gravedad se clasificó como leve a moderada en 16 (44,4 %) casos, como grave en 14 (38,9 %), y como grave o complicada en cuatro (11,1 %); en dos (5,6 %) casos no se determinó la gravedad.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes en el momento del diagnóstico

Variable	n (%)
Sexo	
Masculino	17 (47,2)
Femenino	19 (52,8)
Mediana de edad (años)	65 (RIQ=57,75-76,75)
Mediana de peso (kg)	62 (RIQ=50-74)
Mediana de la talla (m)	1,61 (RIQ=1,58-1,66)
Mediana del índice de masa corporal	23,18 (RIQ=19,7-25,8)
Recuento de leucocitos	11.100 (RIQ=88,00-167,00)
Niveles de proteína C reactiva (mg/L)	55,08 (RIQ=13,66-129,70)
Niveles de creatinina (mg/dl)	1,0 (RIQ=0,7-1,9)
Más de tres deposiciones	
diarreicas	34 (94,4)
Malestar general	8 (22,2)
Dolor abdominal	15 (41,6)
Náuseas	5 (13,8)
Anorexia	2 (5,5)
Variables asociadas al cuidado de la salud	33 (91,6)

RIQ: rango intercuartílico

Cuadro 2. Antecedentes de los pacientes

Variable	n (%)
Uso previo de antibióticos	34 (94,4)
Hospitalización en los tres meses previos	24 (66,7)
Uso de inhibidores de la bomba de protones	18 (50,0)
Enfermedad renal crónica	15 (41,7)
Tratamiento inmunosupresor	10 (31,3)
Diabetes mellitus	11 (30,6)
Insuficiencia cardíaca congestiva	8 (22,2)
Diálisis	7 (19,4)
Cirugía abdominal	7 (19,4)
Quimioterapia	3 (8,3)
Enfermedad inflamatoria intestinal	2 (5,6)
Nutrición	
Vía oral	35 (97,2)
Sonda nasogástrica	1 (2,8)

Cuadro 3. Antibióticos administrados previamente

Variable	n (%)
Betalactámicos	23 (63,8)
Metronidazol	7 (19,4)
Trimetoprim-sulfametoxazol	6 (16,7)
Fluoroquinolonas	4 (11,1)
Vancomicina	4 (11,1)
Fosfomicina	1 (2,8)
Nitrofurantoína	1 (2,8)

Tres (8,8 %) pacientes fallecieron antes del egreso hospitalario y el tiempo promedio transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta el momento del diagnóstico fue de ocho días (RIQ=1,25-24,5 días).

La mediana de estancia de los diez pacientes atendidos en la unidad de cuidados intensivos fue de 3,5 días (RIQ=2-6,5 días) (cuadro 5).

Discusión

Durante la última década, son pocos los estudios que se han hecho para determinar la prevalencia de infección por *C. difficile* en nuestro medio y, hasta la fecha, no se había reportado la circulación de cepas hipervirulentas en Colombia. En el 2009, Otero, *et al.*, publicaron un estudio observacional en 2.244 pacientes adultos mayores sometidos a colonoscopia, en 15 % de los cuales se había detectado colitis, y en 20 % de ellos de probable origen infeccioso (en 40 % de estos casos se identificó *C. difficile*) (11). En el 2011, Becerra, *et al.*, publicaron un estudio de 22 casos y 44 controles en el Hospital Universitario San Vicente Fundación y determinaron los siguientes factores de riesgo: edad mayor de 65 años (OR=3,4), estancia en la unidad de cuidados intensivos (OR=4,0) y uso de inhibidores de la bomba de protones (OR=5,1) (12).

En el presente estudio, el 13,8 % de las muestras de pacientes con sospecha de infección por *C. difficile* fue positivo. Los datos estimados del porcentaje de positividad de las pruebas contrasta acentuadamente con lo informado en otros países de Latinoamérica, como en Costa Rica, donde se reportó una cercana a 30 % (14). En un hospital general de Argentina, se evidenció que 32 de 87 (36,8 %) pacientes con sospecha de infección por *C. difficile* resultaron positivos para las toxinas de *C. difficile* detectadas mediante ensayo inmunoenzimático o cultivo toxígeno (15). En Río de Janeiro, se reportó un brote de diarrea por *C. difficile* en una unidad de cuidados intensivos en donde se detectó su presencia en 43 de 218 (19,7 %) pacientes (16). En el 2001, se publicó un estudio realizado en el Departamento de Gastroenterología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, en el cual 26 de 92 (28 %) pacientes tuvieron cultivo toxígeno positivo para *C. difficile* (17).

El primer reporte de la cepa NAP1/027 en Latinoamérica provino de Costa Rica, donde esta se detectó en 54 % de los casos clínicos de diarrea en un hospital (18). En la serie de casos del presente estudio, se logró detectar la cepa NAP1/027 en 4 (11,1 %) de los 36 casos y la toxina binaria en 9 (25 %), lo cual evidencia la circulación de cepas hipervirulentas en nuestro territorio. Debido a la escasez de casos con la cepa NAP1/027, no se pudieron establecer diferencias con respecto a los causados por cepas que no son hipervirulentas, pero el hallazgo de los cuatro casos constituye una

Cuadro 4. Diagnóstico

Variable		n (%)	
Método diagnóstico	PCR (GeneXpert)	21 (58,3)	Toxina B: 23 (100)
	PCR más colonoscopia	2 (5,6)	Toxina binaria: 9 (39,1) / Cepa NAP1/027: 4 (17,3)
	ELISA	11 (30,6)	
	ELISA más colonoscopia	2 (5,6)	

Cuadro 5. Clasificación según la gravedad y el tratamiento

Variable	n (%)
Gravedad	
Leve a moderada	16 (44,4)
Grave	14 (38,9)
Grave o complicada	4 (11,1)
No determinada	2 (5,6)
Tratamiento antimicrobiano	
Metronidazol	23 (67,6)
Vancomicina	8 (23,5)
Metronidazol más vancomicina	3 (8,8)
Tiempo hasta el diagnóstico (días)	8 (RIQ=1,25-24,5)
Tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (días)	3,5 (RIQ=2-6,5)
Muerte durante la hospitalización	
No	31 (86,1)
Sí	3 (8,8)

alerta epidemiológica para Colombia, ya que la cepa está asociada a una alta tasa de mortalidad y tiene una gran capacidad para diseminarse con rapidez, como se ha reportado a nivel mundial (19).

En 44,4 % de los pacientes incluidos en el presente estudio, se presentó infección leve a moderada, en 38,9 %, grave, y tan solo en 11,1 % hubo infección grave o complicada, lo cual contrasta con lo encontrado en otros estudios en los que los casos de infección grave o complicada han sido más frecuentes cuando se ha constatado la circulación de cepas hipervirulentas (4,5).

En esta serie de casos, se detectaron factores relacionados con la infección por *C. difficile* como la edad avanzada, el uso de antibióticos, la hospitalización previa, el uso de inhibidores de la bomba de protones y la comorbilidad, lo cual concuerda con lo reportado ampliamente en otros estudios (12, 20-23). En 2001, Fernández-Caniggia, *et al.*, (24) reportaron la edad avanzada, las comorbilidades, la hospitalización, el tratamiento antimicrobiano y la inmunosupresión reciente, como factores asociados a la infección por *C. difficile* en una serie de 245 pacientes en Argentina (25). En México, en un estudio de 113 casos y 226 controles, Camacho-Ortiz, *et al.*, encontraron que la edad de más de 65 años, el uso de inhibidores de la bomba de protones,

la hospitalización durante las 12 semanas previas al diagnóstico, la hospitalización prolongada, la estancia en la unidad de cuidados intensivos y el uso previo de antibióticos, eran factores de riesgo para la infección por *C. difficile* (26).

En la presente serie, el factor más frecuentemente relacionado con la infección por *C. difficile* fue el uso previo de antibióticos, lo cual no sorprende, pues es el factor más mencionado en los estudios. No hubo pacientes que hubieran usado previamente clindamicina, pero sí se encontró uso muy frecuente de betalactámicos antes del diagnóstico de infección por *C. difficile*, lo cual también coincide con lo reportado en otros estudios en Latinoamérica (27).

La técnica de PCR en tiempo real (sistema GeneXpert) fue el método diagnóstico de elección en 63,8 % de los casos. Esta técnica comenzó a emplearse en la institución en 2014 y reemplazó la identificación de toxinas mediante ELISA.

La técnica de referencia para la detección de cepas de *C. difficile* toxígenas es el cultivo de heces, cuya sensibilidad es de 94 a 100 % y su especificidad es de 99% (28,29). Este método requiere de un laboratorio de referencia que haya estandarizado la técnica.

Las técnicas basadas en la amplificación de ácidos nucleicos, incluida la PCR en tiempo real, tienen una sensibilidad de 87 a 94 % y una especificidad de 94 a 97 % para la detección de cepas toxígenas, y una sensibilidad y una especificidad mayores de 95 % para la detección de la cepa NAP1/027 (30,31), en tanto que la ELISA tiene una sensibilidad de 73 a 87 % y una especificidad de 97 a 98 % para la detección de las toxinas A y B (29,32).

Esta menor sensibilidad de la técnica ELISA, así como la incorporación de las técnicas de PCR en tiempo real en el laboratorio clínico (cuyos resultados se obtienen en tres horas), y la capacidad de la prueba GeneXpert para detectar cepas hipervirulentas como la NAP01/027, la han convertido en la técnica de elección en los últimos tres años en nuestra institución.

Su utilización incrementó la detección de la infección por *C. difficile*, con lo cual se pudo optimizar el tratamiento y adoptar las medidas de aislamiento oportunas en el caso de muchos pacientes. Sin embargo, en algunos estudios se ha reportado que puede haber pacientes asintomáticos, cuya infección no se detecta con el uso exclusivo de técnicas basadas en la PCR, por lo cual algunas guías recomiendan el uso de algoritmos de múltiples pasos que incluyen más de un método diagnóstico: PCR y ELISA o el empleo de la glutamato deshidrogenasa (32,33).

En la presente serie, dos de los pacientes presentaron menos de tres deposiciones diarreicas y en ellos se detectó la toxina mediante PCR; se les tuvo en cuenta para el análisis, ya que se hizo el diagnóstico de infección por *C. difficile*, y se les suministró el tratamiento específico. De todas maneras, debe advertirse sobre el riesgo de falsos positivos con la técnica, especialmente en aquellos casos que no cumplen estrictamente con los criterios clínicos. Cuando no es posible combinar diversas pruebas, en nuestra institución se utiliza la prueba GeneXpert únicamente en pacientes con un cuadro clínico compatible con las definiciones ya mencionadas y claros factores de riesgo para la infección por *C. difficile*.

Este reporte presenta algunas limitaciones. Al tratarse de una serie de casos y no de un estudio de corte transversal, no se hizo el cálculo de las tasas de ataque e incidencia de la infección. Tampoco, pudieron establecerse criterios diagnósticos de referencia para evaluar si se había sobrestimado la presencia de infección por *C. difficile* al utilizar la técnica de PCR. Asimismo, dado que no se trató de un estudio analítico, no se pudo evaluar la presencia de factores de riesgo y solo se enumeraron algunos factores clínicos relevantes debido a su frecuencia de aparición en la serie, los cuales se han asociado con el riesgo de infección por *C. difficile* en diversos estudios. No obstante, con base en los resultados es posible concluir que la infección estaba presente en la población de estudio y que las características sociodemográficas y las variables clínicas de la serie eran similares a las reportadas en la literatura sobre el tema.

En el presente estudio, se estableció la circulación de cepas hipervirulentas en el país, lo cual evidencia la necesidad de establecer un sistema de vigilancia para la detección temprana y la adopción de medidas de control, con el fin de evitar la expansión de este patógeno.

Por último, debe aclararse que el diagnóstico de los casos de infección por *C. difficile* correspondientes al primer año considerado en el estudio, se basaba principalmente en la determinación de toxinas mediante ensayo inmunoenzimático, el cual se sustituyó posteriormente por la prueba GeneXpert.

En el futuro, será necesario hacer estudios de corte transversal para evaluar la incidencia y la tasa de ataque de infección por *C. difficile* en esta población, así como implementar sistemas de vigilancia que analicen su comportamiento en el tiempo. Asimismo, se requieren estudios analíticos para evaluar con precisión los factores de riesgo de la infección por la cepa NAP1/027 de *C. difficile* en nuestro medio, con el fin de planear estrategias que contengan o desaceleren su eventual expansión.

Agradecimientos

A la Unidad de Cuidados intensivos y al Departamento Médico de la Fundación Clínica Shaio, responsables de la atención de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

Financiación

El estudio no requirió de financiación. Se llevó a cabo en las instalaciones de la Fundación Clínica Shaio.

Referencias

1. **Elixhauser A, Jung M.** *Clostridium difficile*-associated disease in U.S. hospitals, 1993-2005. Statistical Brief #50. Rockville: Agency for Health Care Policy and Research; 2008.
2. **Reveles KR, Lee GC, Boyd NK, Frei CR.** The rise in *Clostridium difficile* infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001-2010. *Am J Infect Control.* 2014;42:1028-32. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.06.011>
3. **Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, Franz C, Song P, Yamin CK, et al.** Healthcare-associated infections: A meta-analysis of costs and financial impact on the US healthcare system. *JAMA Intern Med.* 2013;173:2039-46. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.9763>
4. **Leffler DA, Lamont JT.** *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2015;372:1539-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1506004>
5. **McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al.** An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2005;353:2433-41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051590>
6. **Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F.** Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:254-63. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.010>

7. Hurley BW, Nguyen CC. The spectrum of pseudomembranous enterocolitis and antibiotic-associated diarrhea. *Arch Intern Med.* 2002;162:2177-84. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.19.2177>
8. Pothoulakis C. Effects of *Clostridium difficile* toxins on epithelial cell barrier. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;915:347-56. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05263.x>
9. Hopkins MJ, Macfarlane GT. Changes in predominant bacterial populations in human faeces with age and with *Clostridium difficile* infection. *J Med Microbiol.* 2002;51:448-54. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-51-5-448>
10. Blanco A, Ruiz O, Otero W, Gómez M. Infección por *Clostridium difficile* en ancianos. *Rev Col Gastroenterol.* 2013;28:53-63.
11. Otero W, González A, Gómez M. Prevalencia de diferentes tipos de colitis en personas adultas mayores. *Rev Col Gastroenterol.* 2009;24:272-8.
12. Becerra MG, Ospina S, Atehortúa SL, Berbesi DY. Factores de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*. *Infectio.* 2011;15:220-6. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(11\)70735-4](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(11)70735-4)
13. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, *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;31:431-55. <https://doi.org/10.1086/651706>
14. Zumbado-Salas R, Gamboa-Coronado MM, Rodríguez-Cavallini E, Chaves-Olarte E. *Clostridium difficile* in adult patients with nosocomial diarrhea in a Costa Rican hospital. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;79:164-5.
15. Legaria MC, Lumelsky G, Rosetti S. *Clostridium difficile*-associated diarrhea from a general hospital in Argentina. *Anaerob.* 2003;9:113-6. [https://doi.org/10.1016/S1075-9964\(03\)00088-X](https://doi.org/10.1016/S1075-9964(03)00088-X)
16. Balassiano IT, Dos Santos-Filho J, de Oliveira MP, Ramos MC, Japiassu AM, Dos Reis AM, *et al.* An outbreak case of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among elderly inpatients of an intensive care unit of a tertiary hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;68:449-55. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2010.07.017>
17. Álvarez M, González R, Briceño I, Cofre C, Labarca J, Vial P, *et al.* Diagnosis of *Clostridium difficile* diarrhea: In search of a more efficient clinical focus. *Rev Med Chil.* 2001;129:620-5.
18. Quesada-Gómez C, Rodríguez C, Gamboa-Coronado M del M, Rodríguez-Cavallini E, Du T, Mulvey MR, *et al.* Emergence of *Clostridium difficile* NAP1 in Latin America. *J Clin Microbiol.* 2010;48:669-70. <https://doi.org/10.1128/JCM.02196-09>
19. Khanna S, Gupta A, Baddour LM, Pardi DS. Epidemiology, outcomes, and predictors of mortality in hospitalized adults with *Clostridium difficile* infection. *Intern Emerg Med.* 2016;11:657-65. <https://doi.org/10.1007/s11739-015-1366-6>
20. Shin JH, High KP, Warren CA. Older is not wiser, immunologically speaking: Effect of aging on host response to *Clostridium difficile* infections. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71:916-22. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv229>
21. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: Cohort and case-control studies. *CMAJ.* 2004;171:33-8. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1040876>
22. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Phatharacharukul P, Edmonds PJ, Kaewpoowat Q, Mahaparn P, *et al.* Chronic kidney disease and end-stage renal disease are risk factors for poor outcomes of *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2015;69:998-1006. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12672>
23. Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: A review. *Clin Infect Dis.* 1993;17:109-13.
24. Fernández-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.
25. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, *et al.* A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:273-80.
26. Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Rancel-Cordero A, Macías AE, Lamothe-Molina P, Ponce de León-Garduño A, *et al.* Factors associated with *Clostridium difficile* disease in a tertiary-care medical institution in Mexico: A case-control study. *Rev Invest Clin.* 2009;61:371-7.
27. Balassiano IT, Yates A, Domingues CP, Ferreira EO. *Clostridium difficile*: A problem of concern in developed countries and still a mystery in Latin America. *J Med Microbiol.* 2012;61:169-79. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.037077-0>
28. Delmée M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:411-6. <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00294.x>
29. Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1053-66. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03098.x>
30. Deshpande A, Pasupuleti V, Rolston DDK, Jain A, Deshpande N, Pant C, *et al.* Diagnostic accuracy of real-time polymerase chain reaction in detection of *Clostridium difficile* in the stool samples of patients with suspected *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53:e81-90. <https://doi.org/10.1093/cid/cir505>
31. O'Horo JC, Jones A, Sternke M, Harper C, Safdar N. Molecular techniques for diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:643-51. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.02.024>
32. Planche T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A, *et al.* Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:777-84. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70233-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70233-0)
33. Bagdasarjan N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: A systematic review. *JAMA.* 2015;313:398-408. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.17103>