

INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN POR
*CLOSTRIDIODES DIFFICILE*LAURA JORGE¹, NATALIA AZULA², JORGELINA SMAYEVSKY², FABIÁN HERRERA¹,
ELENA TEMPORITI¹, PABLO BONVEHÍ¹

¹Sección Infectología, Departamento de Medicina Interna, ²Laboratorio de Bacteriología, Micología y Parasitología, Departamento de Análisis Clínicos, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno - CEMIC, Buenos Aires, Argentina

Resumen La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es una de las más importantes infecciones intrahospitalarias. Se realizó un estudio observacional que describe la incidencia, las características epidemiológicas y la evolución clínica de la ICD en un hospital universitario de la Ciudad de Buenos Aires. Los episodios, diagnosticados en 117 pacientes adultos consecutivos entre el 01/01/2017 y el 01/04/2020, fueron clasificados en ICD intrahospitalaria (IH) en 63 (53.9%), de inicio comunitario y asociada al ámbito de la salud (ICAAS) en 25 (21.4%) y comunitaria (CO) en 29 (24.8%) pacientes. La incidencia de ICD IH fue 3.1, 5.2 y 2.8 cada 10 000 días paciente en 2017, 2018 y 2019, respectivamente. El diagnóstico microbiológico se realizó mediante inmunocromatografía con glutamato deshidrogenasa y toxina positivas en 51 (43.6%) y mediante glutamato deshidrogenasa positiva, toxina negativa y PCR positiva en 66 (56.4%). Los pacientes con ICD IH e ICAAS presentaron mayor edad ($p = 0.018$), mayor frecuencia de insuficiencia renal crónica ($p = 0.013$) e inmunosupresión ($p = 0.021$) y mayor puntaje en índice Charlson de comorbilidad ($p = 0.001$). No hubo diferencia significativa en la forma de presentación clínica entre los tres grupos. Durante la evolución de la ICD, 13 (11.1%) pacientes requirieron internación en terapia intensiva. Se registraron 10 recurrencias, que correspondieron al 8.5% de los episodios de ICD. La mortalidad a los 90 días fue 19.8%, significativamente mayor en los pacientes con ICD IH e ICAAS ($p = 0.014$). Estos hallazgos destacan la considerable carga de morbilidad de la ICD y la necesidad de implementar estrategias preventivas.

Palabras clave: *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile*, diarrea, epidemiología, evolución

Abstract *Incidence, clinical characteristic and evolution of Clostridioides difficile infection.* *Clostridioides difficile* infection (CDi) is one of the foremost hospital-acquired infections. We present an observational study aimed to describe the incidence, epidemiology, and clinical outcome of CDi in a tertiary university hospital in Buenos Aires. The episodes, diagnosed in 117 consecutive adult patients in the period 01/01/2017 to 01/04/2020, were distributed in three groups: 63 (53.9%) were classified as hospital-acquired infections (HA), 25 (21.4%) as community onset-health care-associated infections (CO-HCA) and 29 (24.8%) as community-associated infections (CA). The incidence of HA CDi infections was 3.1, 5.2 and 2.8 every 10 000 patient days in 2017, 2018 and 2019, respectively. The microbiological diagnosis was made by immunochromatography with antigen GDH and *C. difficile* toxin positive in 51 episodes (43.6%) and by GDH positive, toxin negative and PCR positive in 66 episodes (56.4%). Older age ($p = 0.018$), chronic kidney disease ($p = 0.013$), immunosuppression ($p = 0.021$), and higher comorbidity Charlson score ($p = 0.001$) were observed in patients with IH and CA-HCA infections. No significant differences in clinical features were found among groups. During the hospital stay, 13 patients (11.1%) required admission to the intensive care unit. Ten recurrences occurred, representing 8.5% of CDI episodes. The 90-day mortality was 19.8%, being significantly higher in HA and CO-HCA infections ($p = 0.014$). Our findings highlight both the local burden of CDi morbidity and mortality and the need for the implementation of preventive strategies.

Key words: *Clostridioides difficile*, *Clostridium difficile*, diarrhea, epidemiology, outcome

PUNTOS CLAVE

- La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es una de las más importantes infecciones asociadas al sistema de salud. Su epidemiología varía año a año en cada región y en cada centro.
- En 117 casos consecutivos de ICD diagnosticados en un hospital universitario de la Ciudad de Buenos Aires, la incidencia intrahospitalaria fue 3.1, 5.2 y 2.8 cada 10 000 días paciente en 2017, 2018 y 2019 respectivamente. La mortalidad a los 90 días fue 19.8%. Comparados con los pacientes con ICD comunitaria, aquellos con ICD intrahospitalaria y con ICD asociada al ámbito de la salud presentaron mayor edad, y mayor frecuencia de insuficiencia renal crónica, inmunosupresión, puntaje en índice de Charlson y mortalidad a los 90 días.
- Las medidas apropiadas de control de infecciones y los programas de optimización de uso de antimicrobianos son mandatorios para prevenir su diseminación en el ámbito hospitalario.

La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) emerge en los últimos años como una de las principales infecciones intrahospitalarias¹⁻³. Es causa de importante morbilidad y mortalidad, así como del aumento de los costos asistenciales. La mayoría de las ICD son hospitalarias, pero las infecciones adquiridas en la comunidad han aumentado dramáticamente en los últimos años, y actualmente representan un tercio de los casos³⁻⁶.

La epidemiología de la ICD varía año a año en cada región y en cada centro. Los datos sobre la frecuencia y el impacto de las infecciones por *C. difficile* en Argentina son escasos y muy diversos en su forma de recolección y presentación, lo que hace difícil estimar la carga real en nuestro país.

La exposición a antibióticos (ATB) es el factor de riesgo más importante para desarrollar ICD. Ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, carbapenemes, clindamicina y fluoroquinolonas son los antibióticos que con mayor frecuencia se asocian a la enfermedad, pero casi todos los antibióticos disponibles han mostrado ser factores de riesgo para la ICD^{1,4-6}. Otros factores de riesgo descriptos son la edad avanzada⁷⁻⁹, la presencia de comorbilidades como la diabetes y la insuficiencia renal y hepática^{1, 10}, las enfermedades oncológicas y oncohematológicas en tratamiento quimioterápico¹¹⁻¹³, la enfermedad inflamatoria intestinal, el uso de antiácidos^{10, 14}, la cirugía gastrointestinal previa y la alimentación parenteral^{18, 19}.

La presentación clínica puede variar desde portación asintomática o diarrea leve hasta enfermedad fulminante con sepsis, *shock* séptico, perforación intestinal o megacolon. La mortalidad en pacientes hospitalizados es 4.5-5.7% en períodos endémicos y llega hasta 16.7% en brotes epidémicos²⁰. La mortalidad está determinada fundamentalmente por la virulencia de la cepa de *C. difficile* y la capacidad de respuesta inmune del paciente.

Cuando se diagnostica ICD en un paciente, se impone la implementación inmediata de medidas apropiadas de control de infecciones para prevenir su diseminación en el ámbito hospitalario. Esto incluye el diagnóstico rápido, la vigilancia, la educación del personal, el uso apropiado de medidas de aislamiento, la higiene y desinfección hospitalaria, contar con un Programa de Optimización del uso de Antimicrobianos y medidas específicas si se producen brotes²¹.

El objetivo de este trabajo es estimar la incidencia, describir las características epidemiológicas y la evolución clínica de la ICD en un hospital universitario de la Ciudad de Buenos Aires.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional por revisión de historias clínicas. Fueron incluidos de manera consecutiva todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ICD realizado entre el 1 de enero de 2017 y el 1 de abril de 2020. Fueron excluidos los pacientes con ICD recurrente y duplicada. Se realizó seguimiento hasta los 90 días. La revisión de historias clínicas de los episodios de ICD ocurridos entre enero de 2017 y diciembre de 2018 se realizó en forma retrospectiva y a partir de enero de 2019 los episodios fueron incluidos en forma prospectiva. Para el diagnóstico microbiológico se realizó un algoritmo en dos pasos²². Inicialmente, se investigó mediante inmunocromatografía la presencia de antígeno glutamato deshidrogenasa (GDH) y de las toxinas A y B utilizando el equipo comercial *C. Diff Quick Check Complete* TECHLAB®. Aquellas muestras con GDH positivo y toxinas negativas fueron analizadas por PCR *real time* (PCR-RT), usando el LightMix® Kit *Clostridium difficile* EC en el equipo Light Cycler 2.0 (LC, Roche Diagnostics)^{1,20}. En algunos casos, según criterio del médico tratante, se realizó ecografía abdominal o tomografía computarizada de abdomen. Se evaluaron las siguientes variables: edad, sexo, clasificación del episodio como ICD de acuerdo con el sitio de adquisición, antecedentes clínicos y comorbilidades (diabetes, insuficiencia renal crónica, uso de antibióticos en los tres meses previos, tipo de antibiótico y duración del tratamiento, inmunosupresión, índice de comorbilidad de Charlson, uso de inhibidores de la bomba de protones, condición clínica del paciente en el diagnóstico de la ICD, *índice* APACHE II, presentación clínica (leve/moderada, grave y complicada²²), estudios complementarios de imágenes, tratamiento de la ICD, evolución, admisión a unidad de terapia intensiva, mortalidad hospitalaria, recurrencias y mortalidad a los 90 días.

Se definió la ICD²⁰ con la presencia de síntomas, usualmente diarrea o evidencia de megacolon tóxico o íleo severo más una prueba de materia fecal positiva para cepas toxigénicas de *C. difficile* cumpliendo el algoritmo en dos pasos²². Los episodios fueron clasificados como: ICD intrahospitalaria (ICD IH): paciente que desarrolla diarrea entre las 72 horas posterior al ingreso al hospital y el alta; ICD de inicio comunitario asociado a los cuidados de la salud (ICD AAS): paciente que desarrolla diarrea dentro de los 28 días luego del alta hospitalaria, e ICD comunitaria (ICD CO): paciente que no estuvo internado en las últimas 4 semanas o tiene diarrea durante las primeras 72 horas de internación²⁰. Se clasificó el cuadro clínico como: a) Leve/moderada: cuando no cumplía ninguno de los criterios de grave o complicada; b) Grave: recuento de glóbulos blancos >15 000 mm³ o creatinina plasmática > 1 mg/dl. El valor pico de glóbulos blancos

y creatinina plasmática a las 72 horas del diagnóstico se utilizó para definir gravedad, y c) Complicada: presencia de hipotensión o *shock*, íleo o megacolon²².

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar la población de estudio. Para las variables continuas se utilizaron medidas de centralidad (media o mediana) y dispersión (desvío estándar o rango intercuartílico) adecuadas según la distribución de las variables. Las variables categóricas se informaron mediante frecuencia absoluta y porcentaje. Se estimó la incidencia del primer episodio de ICD IH, se expresó como número de casos de ICD/10 000 días paciente²⁰. Para comparar la presentación clínica de las ICD IH, AAS y CO, así como la evolución y frecuencia de recurrencias se utilizó el test de Chi cuadrado o el de Fisher (variables categóricas), y el test de Kruskal-Wallis (variables continuas) según cumplimiento de supuestos. Para el análisis multivariado se realizó una regresión logística. Las asociaciones se expresaron mediante *odds ratios* (OR) e intervalos de confianza 95%. Para todos los análisis se considerará un nivel de significancia estadística del 95%. Todos los test se realizaron a dos colas. Se utilizó el *software* Stata v15.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de CEMIC, de acuerdo a la legislación vigente, y se llevó a cabo con respeto a los principios enunciados en la declaración de Helsinki y a las normas de buena práctica clínica.

Resultados

Entre enero de 2017 y abril de 2020, 117 pacientes tuvieron episodios de ICD. Setenta y dos eran (61.5%) mujeres y 45 (38.5%) hombres. La edad promedio fue 64.1 años (DE 18.1). Fueron atendidos en forma ambulatoria 16 (13.7%) y requirieron internación 101 (86.3%).

Los episodios fueron clasificados como ICD IH en 63 (53.9%), ICD ICAAS en 25 (21.4%) e ICD CO en 29 (24.8%) pacientes. La Tabla 1 muestra las características de los pacientes en los tres grupos. La incidencia de ICD

TABLA 1.– Características y factores de riesgo de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* (ICD). N = 117

	Infección por <i>Clostridium difficile</i>			p
	Intra-hospitalaria n = 63	Asociada al ámbito de la salud n = 25	Comunitaria n = 29	
Edad, media (DE)	64.4 (16.2)	70.7 (18.7)	57.4 (19.8)	0.018
Sexo femenino, n (%)	39 (61.9)	16 (64.0)	17 (58.6)	0.935
Comorbilidades, n (%)				
Diabetes	9 (14.3)	3 (12.0)	2 (6.9)	0.691
Insuficiencia renal crónica	24 (38.1)	5 (20.0)	3 (10.3)	0.013
Inmunosupresión	39 (61.9)	12 (48.0)	9 (31.3)	0.021
Trasplante renal	10	3	5	
Enfermedad OH/oncológica	21	7	2	
LMA	6	1	0	
LLA	1	2	0	
LLC	1	1	0	
Linfoma	2	3	0	
SMD	2	0	0	
MM	3	0	0	
Tumor sólido	6	0	2	
TCPH	4	0	1	
EII	3	2	0	
Otros	1*	0	1**	
Uso de ATB en tres meses previos, n (%)	59 (93.7)	25 (100)	29 (100)	0.621
Uso de IBP, n (%)	60 (98.4)	18 (78.3)	9 (36.0)	0.001
Índice de Charlson, media (DE)	3.1 (2.2)	2.1 (1.7)	1 (1.4)	0.0001
Presentación, n (%)				
No grave	47 (74.6)	17 (68.0)	24 (82.8)	
Grave	12 (19.1)	6 (24.0)	3 (10.3)	0.706
Fulminante	4 (6.4)	2 (8.0)	2 (6.9)	

DE: desvío estándar; OH: oncohematológica, LMA: leucemia mieloide aguda, LLA: leucemia linfocítica aguda, LLC: leucemia linfocítica crónica, SMD: síndrome mielodisplásico, MM: mieloma múltiple, TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; EII: enfermedad inflamatoria intestinal, ATB: antibióticos; IBP: inhibidores de la bomba de protones
*infección por HIV, **inmunodeficiencia común variable

IH fue 3.1, 5.2 y 2.8 cada 10 000 días paciente en 2017, 2018 y 2019, respectivamente.

Las comorbilidades más frecuentes fueron: insuficiencia renal crónica en 32 (27.3%) e inmunosupresión en 60 (51.3%) pacientes. Las causas de inmunosupresión fueron: enfermedades oncológicas/oncohematológicas en 30 (50%), trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en 4 (6.7%), trasplante renal en 18 (30%), enfermedad inflamatoria intestinal en 6 (10%), infección por HIV en 1 (1.7%) e inmunodeficiencia común variable en 1 (1.7%). Ochenta y seis (73.5%) recibían inhibidores de la bomba de protones como medicación habitual. La presentación clínica fue leve/moderada en 88 (75.2%), grave en 21 (17.9%) y complicada en 8 (6.8%).

Se registró el uso de antibióticos en los tres meses previos al episodio en 110 (94%) pacientes. En la Tabla 2 se describe la frecuencia de cada uno de los antibióticos prescritos. Los más frecuentes fueron los betalactámicos,

TABLA 2.— *Tratamientos antibióticos utilizados en los tres meses previos a la ICD*

Tratamientos antibióticos n = 196	n (%)
Cefalosporinas	34 (17.4)
Beta lactámicos	84 (42.9)
Quinolonas	23 (11.7)
Clindamicina	4 (2.0)
Macrólidos	7 (3.6)
Trimetoprima-sulfametoxazol	8 (4.0)
Colistin	11 (5.6)
Tigeciclina	5 (2.6)
Daptomicina	6 (3.0)
Glicopéptidos	7 (3.6)
Aminoglucósidos	7 (3.6)

cos, las cefalosporinas y las quinolonas. La mediana de duración de los tratamientos antibióticos fue 13 días.

Se realizaron estudios complementarios de imágenes en 52 (44.4%) pacientes, mediante ecografía abdominal en 37 y tomografía computarizada de abdomen en 27. Se evidenció engrosamiento colónico en 22 (59.5%) de las ecografías y en 19 (70%) de las tomografías computarizadas realizadas.

El diagnóstico microbiológico de la ICD se realizó mediante presencia de GDH y toxina en 51 (43.6%) de los pacientes y en 66 (56.4%) fue mediante presencia de GDH, ausencia de toxina y PCR positiva.

En el caso de la ICD IH, el promedio de días de internación al diagnóstico de la infección fue 11.5 días (DE 19.0).

Realizaron tratamiento antibiótico dirigido para la ICD 99 (84.6%) pacientes. El tratamiento más utilizado fue vancomicina vía oral en 47 (47.5%) pacientes, luego metronidazol vía oral en 27 (27.3%) y en tercer lugar la combinación de metronidazol endovenoso y vancomicina vía oral en 25 (25.3%). Recibieron tratamientos antibióticos concomitantes 68 (58.1%) pacientes.

Durante la evolución de la ICD requirieron internación en terapia intensiva 13 (11.1%) pacientes. La mortalidad hospitalaria fue 11.1% (10 de los 13 pacientes en terapia intensiva y otros 3 pacientes que no estuvieron en las unidades de cuidados críticos). Se registraron 10 recurrencias, correspondiendo al 8.5% de los episodios de ICD. Hubo 6 pérdidas de seguimiento y 22 muertes. La mortalidad a los 90 días fue 19.8%. La Tabla 3 describe estas variables en la ICD IH, IC AAS y CO.

La mortalidad a 90 días fue significativamente mayor en la ICD IH y la IC AAS. En el análisis multivariado (Tabla 4), la única variable independientemente asociada con mortalidad fue el aumento de la edad, con un $p = 0.012$. La presencia de ICD IH, IC AAS, inmunosupresión, mayor índice de Charlson y presentación grave y fulminante presentaron un riesgo aumentado, pero sin alcanzar la significancia estadística.

TABLA 3.— *Evolución y recurrencias en las ICD*

	Infección por <i>Clostridium difficile</i>			p
	Intra-hospitalaria n = 63	Asociada al ámbito de la salud n = 25	Comunitaria n = 29	
Pase a terapia intensiva, n (%)	7 (11.1)	3 (12.0)	3 (10.3)	1
Muerte hospitalaria, n (%)				
Definitivamente relacionada	2 (3.1)	1 (4.0)	0	0.657
Probablemente relacionada	2 (3.1)	2 (8.0)	1 (3.4)	
No relacionada	4 (6.3)	1 (4.0)	0	
Muerte a 90 días, n (%)	16 (28.4)	5 (20.0)	1 (3.5)	0.014
Recurrencia, n (%)	5 (7.9)	3 (12.0)	2 (6.9)	0.821

TABLA 4.– Análisis multivariado de predictores de mortalidad a 90 días de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD)

	OR (IC 95%)	p
ICD intrahospitalaria	7.20 (0.73-70.96)	0.091
ICD asociada al ámbito de la salud	3.49 (0.31-38.21)	0.306
Edad avanzada	1.05 (1.01-1.1)	0.012
Índice de Charlson	1.13 (0.87-1.47)	0.338
Inmunosupresión	2.35 (0.65-8.35)	0.188
Insuficiencia renal	1.07 (0.33-3.47)	0.905
Presentación grave	1.26 (0.31-5.26)	0.742
Presentación fulminante	3.43 (0.49-24.08)	0.216

Discusión

La ICD es una de las causas más importantes de infecciones intrahospitalarias a nivel mundial y está asociada con una creciente morbilidad, mortalidad y carga económica^{3, 6, 23, 24}.

Nuestro estudio describe una incidencia de ICD IH de 3.1, 5.2 y 2.8 cada 10 000 días paciente en 2017, 2018 y 2019, respectivamente, sin haberse registrado brotes. Los datos descriptos sobre la incidencia de ICD en el resto del mundo son muy variables. En EE.UU., la incidencia entre 2000 y 2019 fue 8.3 por 10 000 días paciente²⁵. En Europa, un estudio de vigilancia realizado en 2016 reveló una incidencia de 2.6 por 10 000 días paciente, con un rango entre 1.6 y 12.9 en los distintos países participantes²⁶.

En nuestro país hay estudios epidemiológicos realizados desde el laboratorio sobre muestras de materia fecal que describen una frecuencia de positividad del 6.5 al 38.5%, diferencias que pueden corresponder a los criterios utilizados a la hora de definir un caso sospechoso o diferencias en la metodología diagnóstica y representan un sesgo de selección de los pacientes a los cuales se le realizó el estudio²⁷⁻²⁹. En otro estudio retrospectivo, realizado por la Red de Bacteriología del GCABA, la incidencia global en las instituciones participantes fue 26.5/10 000 admisiones. Solo hay dos estudios publicados que describen la incidencia de diarrea por *C. difficile* en pacientes de riesgo en nuestro país. Un estudio epidemiológico prospectivo realizado en Argentina describió una incidencia de 6.4 por 1000 días/paciente durante la internación y de 2.6 por 1000 días/paciente durante el seguimiento a 30 días³⁰. Otro trabajo que estudia la expansión clonal de *C. difficile* toxina A negativo describe una incidencia anual cada 10 000 admisiones de 37, 84, 67, 43, 48 y 42 entre los años 2000 y 2005, respectivamente³¹.

En nuestro estudio, poco más de la mitad de los casos fue de ICD hospitalaria, y la otra mitad se dividió entre

ICAAS y CO. Estos hallazgos concuerdan con lo descrito en la literatura, donde los casos de ICD CO han aumentado en los últimos 10 a 20 años, particularmente en poblaciones antes consideradas de menor riesgo, incluidos los pacientes más jóvenes, con menos comorbilidades y sin exposición a antibióticos³⁻⁵.

El 54% de los pacientes con ICD fueron inmunocomprometidos; las causas más frecuentes de inmunocompromiso fueron el trasplante renal y las enfermedades oncohematológicas. Si bien el estudio se realizó en un hospital de alta complejidad, donde se realiza trasplante de órgano sólido y de células progenitoras hematopoyéticas, está descrito que la incidencia de ICD en pacientes oncohematológicos es mayor a la de la población general, con frecuencias entre 6% y 33% y es más frecuente en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el período postrasplante³². La incidencia de ICD en receptores de trasplantes de órganos sólidos varía según el tipo de órgano trasplantado: los receptores de trasplante renal muestran una incidencia más baja (0.8%-11.3%) que los receptores de trasplante de hígado y pulmón^{33, 34}.

La influencia de la supresión ácida del estómago por el uso de inhibidores de la bomba de protones en la ICD es controvertida y no existen estudios aleatorizados. Algunos trabajos apoyan esta asociación y otros atribuyen la asociación a la presencia de confundidores^{13, 17, 35, 36}. En nuestra cohorte, este factor está significativamente asociado a ICD hospitalario y AAS, que pueden actuar como confundidores debido a la alta frecuencia de la prescripción de estas drogas en pacientes hospitalizados o dados de alta recientemente^{37, 38}.

Menos de la mitad de los episodios fue confirmada con el primer paso del algoritmo de laboratorio. Los pacientes restantes tuvieron GDH positiva y toxinas A/B negativas y fueron confirmados por un resultado positivo en la PCR. Si bien el uso de técnicas moleculares presenta mayor

sensibilidad, podría detectar infecciones con significancia clínica incierta. Todavía existe controversia sobre la necesidad de tratar a los pacientes con ICD con toxinas negativas, ya que podrían tener tanto un CDI genuino con un falso negativo en la toxina como una colonización. Existen varios estudios en donde los pacientes diagnosticados mediante PCR no mostraron diferencias en presentación clínica con los pacientes con resultado positivo de toxina^{39, 40}. Uno de estos trabajos describe que hasta un 37% de los pacientes con toxinas negativas desarrollaron una ICD grave³⁹. Por otro lado, otro trabajo mostró que el grupo de los pacientes con toxina A/B negativa presentó formas menos graves y menor tasa de recurrencias⁴¹.

No hubo diferencia en la presentación clínica de los tres grupos, con similar frecuencia en las formas leves/moderadas, graves y complicadas. Tampoco en el requerimiento de internación en terapia intensiva ni en la mortalidad hospitalaria. Las guías de recomendaciones de diagnóstico y tratamiento utilizan el recuento de glóbulos blancos como uno de los factores para definir la gravedad de los episodios^{20, 22}. Teniendo en cuenta que la mitad de nuestros pacientes presentaron algún tipo de inmunosupresión, y en estos la respuesta leucocitaria puede ser variable o incluso ausente, este marcador de gravedad puede ser difícil de interpretar^{6, 42}. Aun así, no hay guías específicas que definan la gravedad de los episodios en pacientes inmunocomprometidos.

El tratamiento de elección para la ICD es la vancomicina²², que ha demostrado superioridad al metronidazol^{43, 44}. En nuestro trabajo, un cuarto de los pacientes recibió tratamiento con metronidazol, que si bien es un tratamiento alternativo²², se utilizó en los que fueron atendidos en forma ambulatoria. Como otras opciones de tratamiento, en los últimos años el trasplante de microbiota fecal ha surgido como una opción terapéutica para formas refractarias o recurrentes de la enfermedad. Esta práctica no se realizó en nuestro centro, pero hay experiencias locales que han demostrado una alta eficacia con escasos y leves efectos adversos⁴⁵.

La mortalidad a 90 días fue significativamente mayor en los pacientes con ICD IH y AAS, pero podría estar asociada a la mayor prevalencia y gravedad de las comorbilidades. Al ajustar la mortalidad a 90 días en la ICD IH por edad, *índice* de Charlson, enfermedades subyacentes (inmunosupresión, insuficiencia renal crónica) y gravedad de la presentación clínica, solo encontramos asociación significativa con la edad. Publicaciones previas muestran que los factores de riesgo asociados a mortalidad son la mayor edad, las comorbilidades y la presentación clínica fulminante²⁰. En nuestro estudio, si bien los demás factores presentaron un considerable aumento de riesgo, no alcanzaron la significancia estadística. Esto podría deberse al tamaño de la muestra.

Describimos una tasa de recurrencias del 8.5%, sin diferencias significativas entre las formas IH, ICAAS y CO. El 94% de los pacientes fue seguido hasta el día 90. La tasa general es levemente menor a la descrita en otros trabajos, donde se indica que, luego del diagnóstico de ICD, un 10-30% de los pacientes desarrollaron una recurrencia de la infección, y el riesgo aumentó luego de cada nuevo episodio, llegando hasta el 60%^{1, 20}. Un estudio de casos y controles realizado en Argentina, Brasil, Chile y México publicado recientemente describe una tasa de recurrencia del 4.4%⁴⁶.

Todos estos hallazgos destacan la considerable carga de morbilidad y la importancia clínica de la ICD, incluso en ausencia de brotes, y enfatizan la necesidad de implementar estrategias preventivas en todo paciente con diarrea y sospecha de ICD. Estas estrategias comprenden el aislamiento de los pacientes en habitaciones individuales o cohortes, los programas de higiene de manos, la limpieza hospitalaria con auditorías de los procesos de limpieza y desinfección y la implementación de programas de optimización de uso de antimicrobianos²². Prevenir la ICD es una acción de amplia efectividad y genera un número considerable de beneficios: bienestar para el paciente, el entorno hospitalario y el ámbito salud en general, seguridad del paciente, reducción del número de internaciones y los tiempos de internación y ahorros monetarios significativos en lo referente a tratamientos antimicrobianos y medidas de aislamiento, como efectos directos más significativos.

Agradecimientos: Agradecemos en forma especial a Alex Kostianovsky por la ayuda en la redacción del manuscrito, a Juan Gili del Departamento de Investigación de CEMIC y a la colaboración de todo el servicio de Infectología y Bacteriología.

Investigación financiada por la Beca Emilio Cecchini de la Sociedad Argentina de Infectología.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Leffler DA, Lamont JT, Longo DL. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1539-48.
2. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 388-96.
3. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 89-95.
4. Ofori E, Ramai D, Dhawan M, Mustafa F, Gasperino J, Reddy M. Community-acquired *Clostridium difficile*: epidemiology, ribotype, risk factors, hospital and intensive care unit outcomes, and current and emerging therapies. *J Hosp Infect* 2018; 99: 436-42.

5. Guh AY, Mu Y, Winston LG, et al. Trends in U.S. Burden of Clostridioides difficile infection and outcomes. *N Engl J Med* 2020; 382: 1320-30.
6. Kampouri E, Croxatto A, Prod'hom G, Guery B. Clostridioides difficile infection, still a long way to go. *J Clin Med* 2021; 10: 389.
7. Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 742-48.
8. Pepin J, Saheb N, Coulombe M-A, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: A cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1254-60.
9. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 2008; 6: e280.
10. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365: 1693-703.
11. 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.
12. Pepin J, Valiquette L, Alary M-E, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Can Med Assoc J* 2004; 171: 466-72.
13. Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 653-59.
14. Anand A, Glatt AE. Clostridium difficile infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 109-13.
15. Morales Chamorro R, Serrano Blanch R, Méndez Vidal MJ, et al. Pseudomembranous colitis associated with chemotherapy with 5-fluorouracil. *Clin Transl Oncol* 2005; 7: 258-61.
16. Bilgrami S, Feingold J, Dorsky D, et al. Incidence and outcome of Clostridium difficile infection following autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 1039-42.
17. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA* 2005; 294: 2989-95.
18. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1359-67.
19. 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: 1012-19.
20. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1-48.
21. Guía ESCMID: Clostridium difficile. En: <http://www.infectologia.edu.uy/publicaciones/guias-clinicas/agente-causal/guia-ecsmid-clostridium-difficile>; consultado marzo 2019.
22. Barcán L, Ducatenzeiler L, Bangher MDC, et al. Recomendaciones intersociedades para el diagnóstico, tratamiento y prevención de las infecciones por Clostridioides difficile. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 1: 1-32.
23. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile - More difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359: 1932-40.
24. Khanna S, Pardi DS. The growing incidence and severity of Clostridium difficile infection in inpatient and outpatient settings. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4: 409-16.
25. Marra AR, Perencevich EN, Nelson RE, et al. Incidence and outcomes associated with Clostridium difficile infections: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: 1917597.
26. Healthcare-associated infections: Clostridium difficile infections - Annual Epidemiological Report for 2016. En: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/healthcare-associated-infections-clostridium-difficile-infections-annual>; consultado marzo 2021.
27. Fernandez Canigia L, Nazar J, Arce M, Dadamio J, Smayevsky J, Bianchini H. Diarrea asociada a Clostridium difficile: frecuencia de detección en un centro médico de Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 33: 101-7.
28. Legaria M., Lumelsky G, Rosetti S. Clostridium difficile-associated diarrhea from a general hospital in Argentina. *Anaerobe* 2003; 9: 113-16.
29. Trejo FM, Rusconi ME, Guzzetti L, et al. Comparación de métodos diagnósticos de diarreas asociadas a Clostridium difficile. *Rev Argent Microbiol* 42: 165-171.
30. Lopardo G, Morfin-Otero R, Moran-Vazquez II, et al. Epidemiology of Clostridium difficile: a hospital-based descriptive study in Argentina and Mexico. *Brazilian J Infect Dis* 2015; 19: 8-14.
31. Goorhuis A, Legaria MC, van den Berg RJ, et al. Application of multiple-locus variable-number tandem-repeat analysis to determine clonal spread of toxin A-negative Clostridium difficile in a general hospital in Buenos Aires, Argentina. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 1080-86.
32. Revolinski SL, Munoz-Price LS. Clostridium difficile in immunocompromised hosts: A review of epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 2144-53.
33. Boutros M, Al-Shaibi M, Chan G, et al. Clostridium difficile colitis: Increasing incidence, risk factors, and outcomes in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2012; 93: 1051-57.
34. Len O, Rodríguez-Pardo D, Gavaldà J, et al. Outcome of Clostridium difficile-associated disease in solid organ transplant recipients: A prospective and multicentre cohort study. *Transpl Int* 2012; 25: 1275-81.
35. Novack L, Kogan S, Gimpelevich L, et al. Acid suppression therapy does not predispose to Clostridium difficile infection: The case of the potential bias. *PLoS One* 2014; 9: e110790.
36. Inghammar M, Svanström H, Voldstedlund M, et al. Proton pump inhibitor use and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 1084-89.
37. Cook D, Guyatt G. Prophylaxis against upper gastrointestinal bleeding in hospitalized patients. *N Engl J Med* 2018; 378: 2506-16.
38. Buckley MS, Park AS, Anderson CS, et al. Impact of a clinical pharmacist stress ulcer prophylaxis management program on inappropriate use in hospitalized patients. *Am J Med* 2015; 128: 905-13.
39. Humphries RM, Uslan DZ, Rubin Z. Performance of Clostridium difficile toxin enzyme immunoassay and nucleic acid amplification tests stratified by patient disease severity. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 869-73.

40. Guerrero DM, Chou C, Jury LA, Nerandzic MM, Cadnum JC, Donskey CJ. Clinical and infection control implications of clostridium difficile infection with negative enzyme immunoassay for toxin. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 287-90.
41. Origüen J, Corbella L, Orellana M, et al. Comparison of the clinical course of Clostridium difficile infection in glutamate dehydrogenase-positive toxin-negative patients diagnosed by PCR to those with a positive toxin test. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 414-21.
42. Yepez Guevara EA, Aitken SL, Olvera AV, et al. Clostridioides difficile Infection in cancer and immunocompromised patients: Relevance of a two-step diagnostic algorithm and infecting ribotypes on clinical outcomes. *Clin Infect Dis* 2021; 72: 460-65.
43. Nelson RL, Suda KJ, Evans CT. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. *Cochrane database Syst Rev* 2017; 3: CD004610.
44. Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH, Subramanian V. Comparative efficacy of treatments for Clostridium difficile infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 1035-44.
45. Waldbaum C, López F, Antelo P, Sorda J. Trasplante de microbiota fecal en la infección por Clostridioides difficile. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 633-39.
46. Yu H, Flaster N, Casanello AL, Curcio D. Assessing risk factors, mortality, and healthcare utilization associated with Clostridioides difficile infection in four Latin American countries. *Braz J Infect Dis* 2021; 25: 101040.

Así nace el círculo vicioso. Si se oye repetir muchas veces que se es un sabio, cualquiera que no tenga una buena autocrítica, termina creyéndoselo. Después son los discípulos que llegados con pocos conocimientos científicos ratifican el concepto de "maestro" y cuando en el transcurso de los años entrevén un poco la falacia del juicio, los intereses creados y un poco de self-defense contribuyen a que ellos sigan engrosando el coro de alabanzas. De ahí a afirmar que estamos en el mejor de los ambientes científicos, no hay más que un paso. Después llegan las apoteosis.

Alfredo Lanari (1910-1985)

De los homenajes (1940). *El Día Médico* Vol. XII, Nº 38, 1940.

En: *Vocación y convicción*. Fundación Alfredo Lanari; Buenos Aires, 1995, p 23