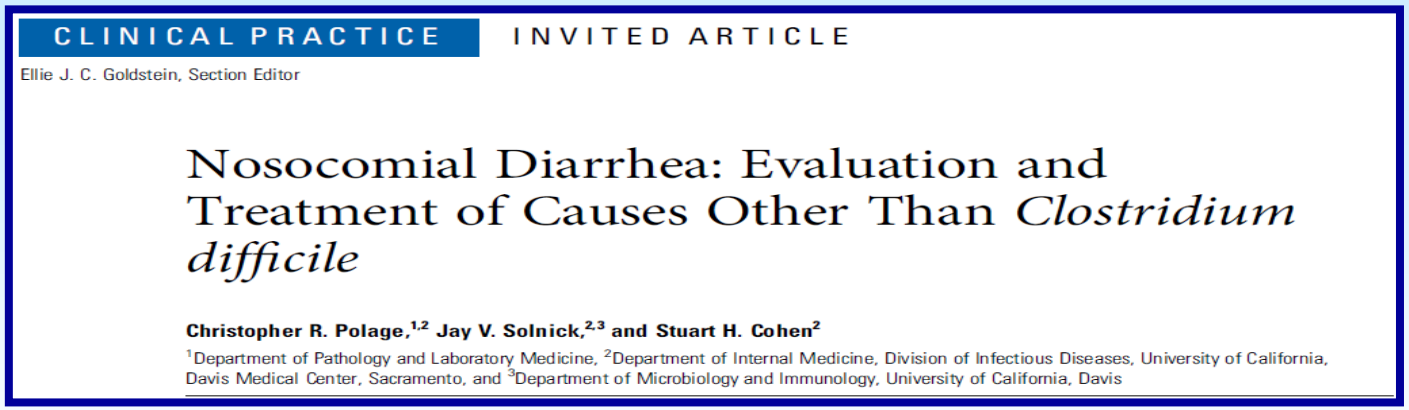
MUJER CON DIARREA NOSOCOMIAL: ¿EN QUÉ PATÓGENO DEBEMOS PENSAR?

María Aznar R3 Microbiología

Rafael León R3 Medicina Interna

Definición diarrea nosocomial

- Inicio de la clínica de diarrea:
  - Después de las primeras 48 horas tras su ingreso.
  - En las primeras 48 horas, con antecedente de ingreso hospitalario en las cuatro semanas previas.



CLINICAL PRACTICE INVITED ARTICLE

Ellie J. C. Goldstein, Section Editor

Nosocomial Diarrhea: Evaluation and Treatment of Causes Other Than *Clostridium difficile*

Christopher R. Polage,[1,2] Jay V. Solnick,[2,3] and Stuart H. Cohen[2]

[1]Department of Pathology and Laboratory Medicine, [2]Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, Davis Medical Center, Sacramento, and [3]Department of Microbiology and Immunology, University of California, Davis

- Diarrea asociada a fármacos, especialmente a antibióticos (AAD) → 25%
- Diarrea asociada a microorganismos seleccionados por el uso de antibióticos:
  - *Clostridium difficile* → 10-20%
  - *Clostridium perfringens* →1-3%
  - *Klebsiella oxytoca* → colitis hemorrágica
  - *S. aureus* → 0.02-4%
  - *Salmonella* → muy raro
- Diarrea nosocomial por otras causas:
  - Norovirus → vómitos, peor pronóstico en transplantados.
  - Rotavirus, Adenovirus, Astrovirus → niños
- Diarrea nosocomial en pacientes inmunocomprometidos: *Giardia, Cryptosporidium, Strongyloides, Campylobacter*

Motivo de Consulta

- Mujer de 60 años que acude por fiebre y dolor abdominal

Antecedentes Personales

- NO RAM
- NO DM. NO HTA. NO DLP.
- No hábitos tóxicos
- **No antecedente médicos de interés**
- Intervenciones quirúrgicas: amigdalectomía
- No tratamiento habitual

-6 semanas

-3 semanas

0

Consulta actual

INGRESO

❑Fiebre y dolor en FII

❑Dx de diverticulitis aguda

❑Tto: Ertapenem. Al alta metronidazol + ciprofloxacino

INGRESO

❑Diarrea 10 deposiciones/día, restos hemáticos y fiebre.

❑Presencia de Ag Clostridium difficile. Toxina A/B: Ausencia.

❑Colonoscopia mucosa eritematosa y edematosa a nivel de sigma

❑Tratamiento : ciprofloxacino y metronidazol

Enfermedad Actual

- 4-5 días tras finalización del tratamiento antibiótico reinicia diarrea de 8-10deposiciones/día con abundante moco y algún resto hemático
- Dolor abdominal difuso, sin náuseas ni vómitos asociados.
- Fiebre de 38ºC

Valoración en Urgencias

EXAMEN FISICO:

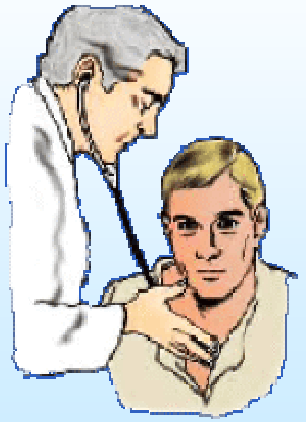
✓Temp: 38,4. TA: 110/85 mmHg. FC: 90 lpm.

✓Abdomen: dolor en FII sin signos de irritación peritoneal

ANALITICA SANGUINEA

➢ *BIOQUÍMICA*: PCR 4,43. Resto normal

➢ *HEMOGRAMA*: Leucocitos 11000 (Neutrófilos 88%)



INGRESO

Valoración en Planta

- ✓ TAC ABDOMINO PÉLVICO: sin zonas engrosadas en colon, ni otros hallazgos patológicos

- ✓ COLONOSOCOPIA: mucosa de recto e inicio de sigma con signos típicos de colitis pseudomembranosa con focos amarillentos.

- ✓ BACTERIOLOGÍA
  - *Hemocultivos:* negativos.
  - *Coprocultivo:* negativo. Presencia de Ag C. difficile y **PCR de toxina de Clostridium positiva**

TRATAMIENTO

Vancomicina oral

No mejoría clínica

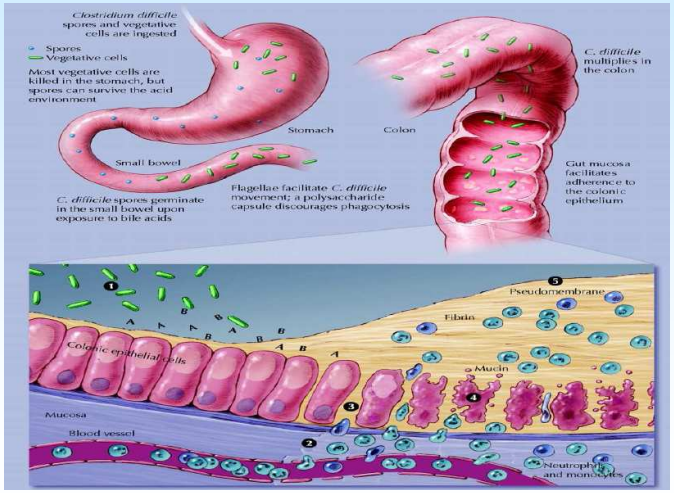
Fidaxomicina

Buena respuesta

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR *Clostridium difficile*

- **OBJETIVO DE LA SESIÓN**:
  - Describir las características microbiológicas de la ICD
  - Comunicar el cambio del método diagnóstico
  - Incidir sobre la elevada prevalencia del patógeno
  - Recomendaciones prácticas

Clostridium difficile



- Bacilo grampositivo
- Anaerobio estricto, formador de esporas
- No se aísla en coprocultivo de gérmenes habituales.
- Principal agente causante de diarreas nosocomiales asociadas al uso de antibióticos
- Patogenicidad: 90% (B+/A+), 10% (B+/A-)

  - » Toxina A (enterotoxina)
  - » Toxina B (citotoxina)
  - » Toxina binaria CTD (4%) mayor adhesión, afecta al citoesqueleto celular

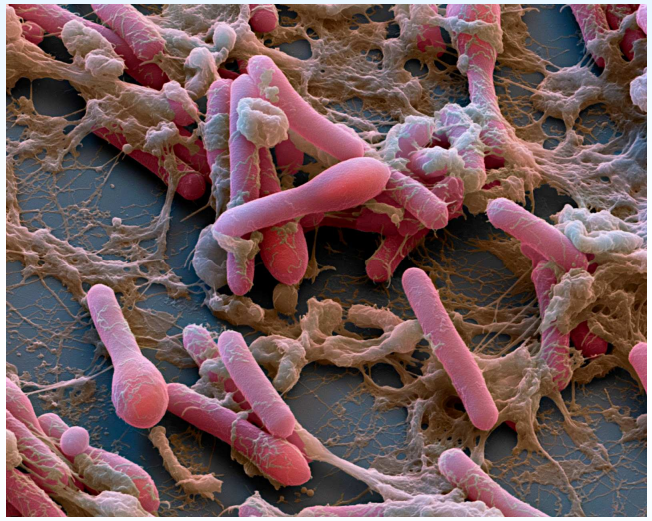
CEPA HIPERVIRULENTA B1/NAP1/027

Toxina A

Toxina B

Toxina binaria

Delección gen represor tcdC



- Hiperproducción de toxinas
- Mayor patogenicidad → infecciones más graves
- Se han descrito brotes nosocomiales importantes

Exposición a antibióticos de amplio espectro
Colonización por ingestión de esporas o formas vegetativas
Alteración microbiota intestinal
Sobrecrecimiento C.difficile y germinación esporas
Buena respuesta inmunitaria
Sin respuesta inmunitaria
PORTADOR ASINTOMÁTICO
PRODUCCIÓN TOXINAS A Y B
ENFERMEDAD CLÍNICA

TÉCNICAS PARA LA DETECCIÓN DE INFECCIÓN POR *C. difficile:*

	CRIBADO: DETECCIÓN ANTÍGENO (GDH)	CONFIRMACIÓN POR TOXINA:		CULTIVO	ENSAYOS CITOTOXICIDAD
		TOXINA (EIA)	PCR		
SENSIBILIDAD	60-90%	50-85%	>90%	>90%	65-85%
ESPECIFICIDAD	85-95%	90-95%	>97%	80-90%	>97%
TIEMPO DE RESPUESTA	15MIN	15MIN	<1 HORA	2-3 DÍAS	2-3 DÍAS
OBSERVACIONES	Alto valor predictivo negativo	Baja sensibilidad	Técnica rápida y sencilla	No implica que la cepa sea toxigénica	Personal experimentado, proceso laborioso

MÉTODO ANTIGUO: TÉCNICAS EIA GDH / TOXINA

- Baja sensibilidad (toxina)→ 50-85%
- Toxina lábil, se inactiva con el tiempo → falsos negativos
- Necesaria prueba adicional confirmatoria en el caso de GDH+/TOX-
- Gasto innecesario por las repeticiones.

TECHLAB C. difficile QUIK CHEK COMPLETE

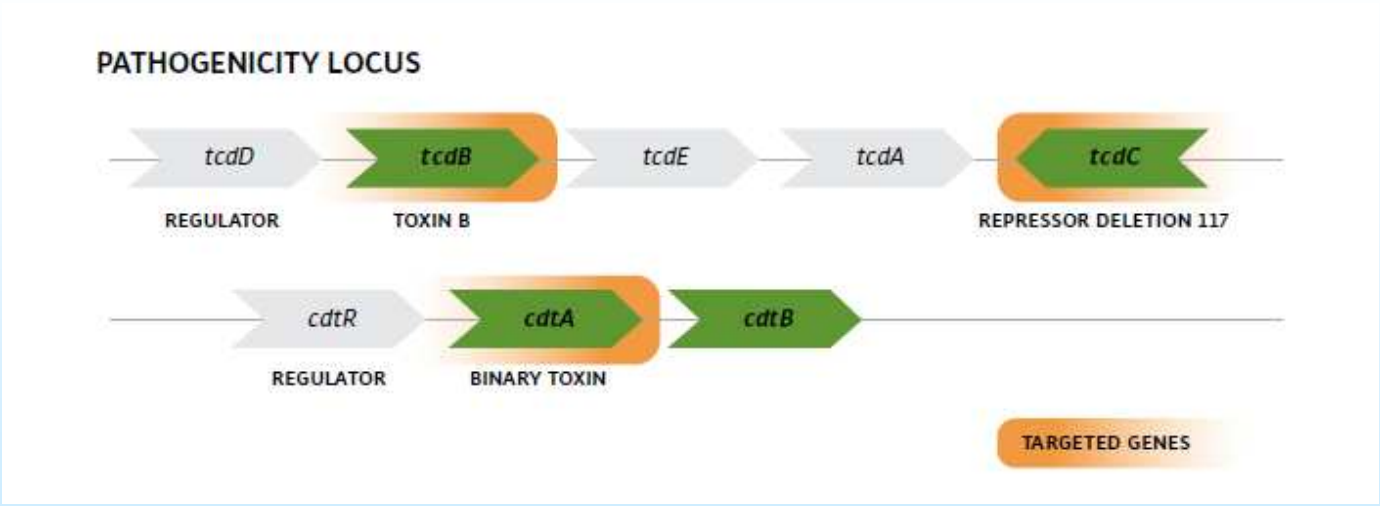
Clostridium difficile
NEGATIVO

Clostridium difficile
POSITIVO

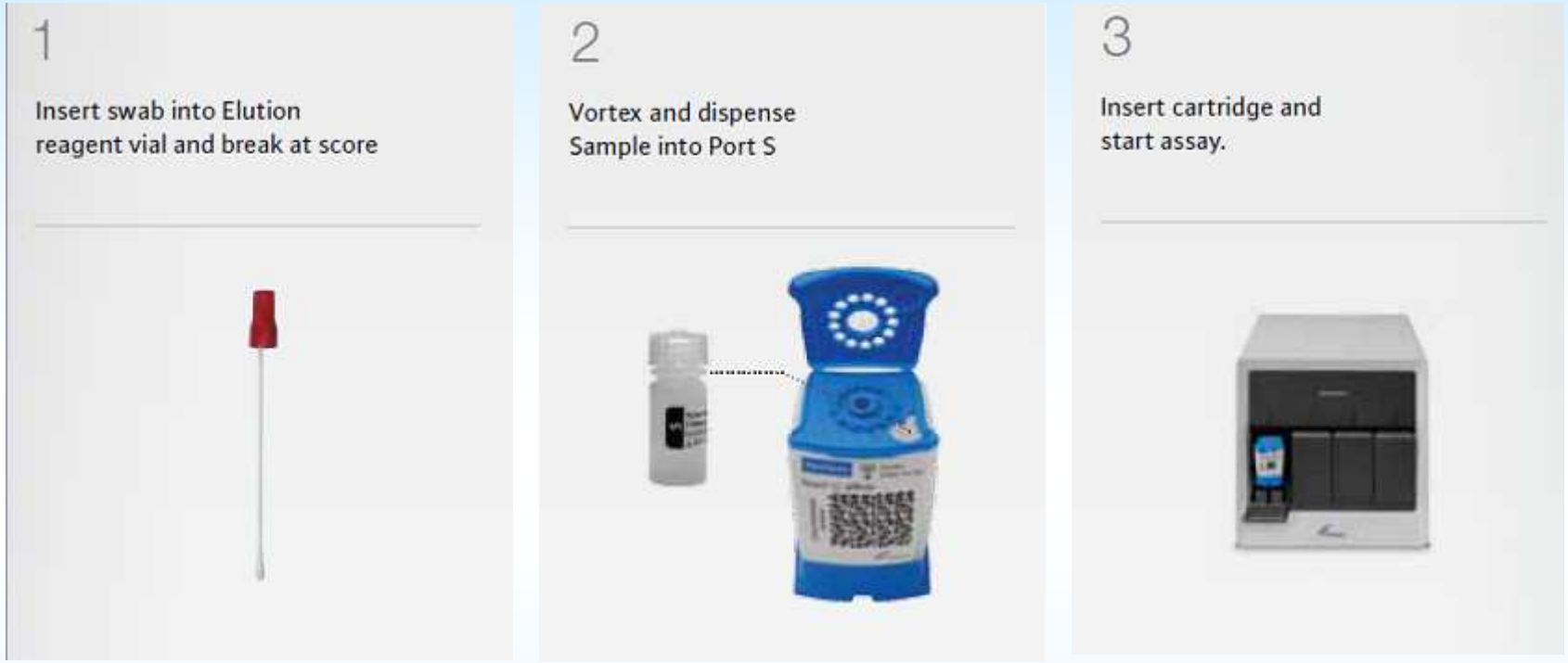
???

MÉTODO ACTUAL: Técnicas moleculares PCR
Clostridium difficile

- Elevada sensibilidad y especificidad
- Tiempo de respuesta < 1hora
- Detecta:
  - Toxina B (gen tcdB)
  - Toxina binaria (cdt)
  - Cepa hipervirulenta B1/NAP1/027



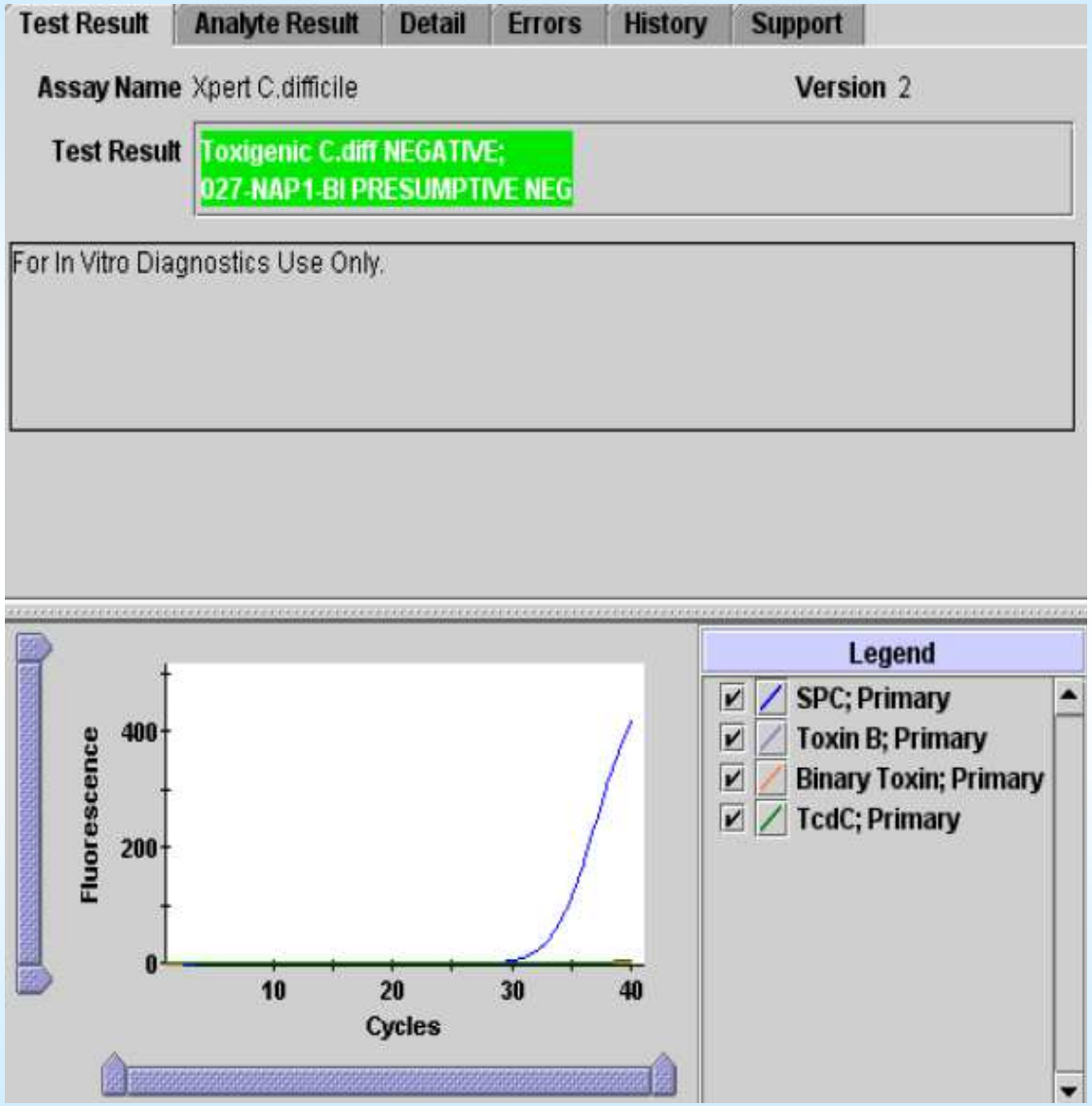
GeneXpert® *C. difficile*

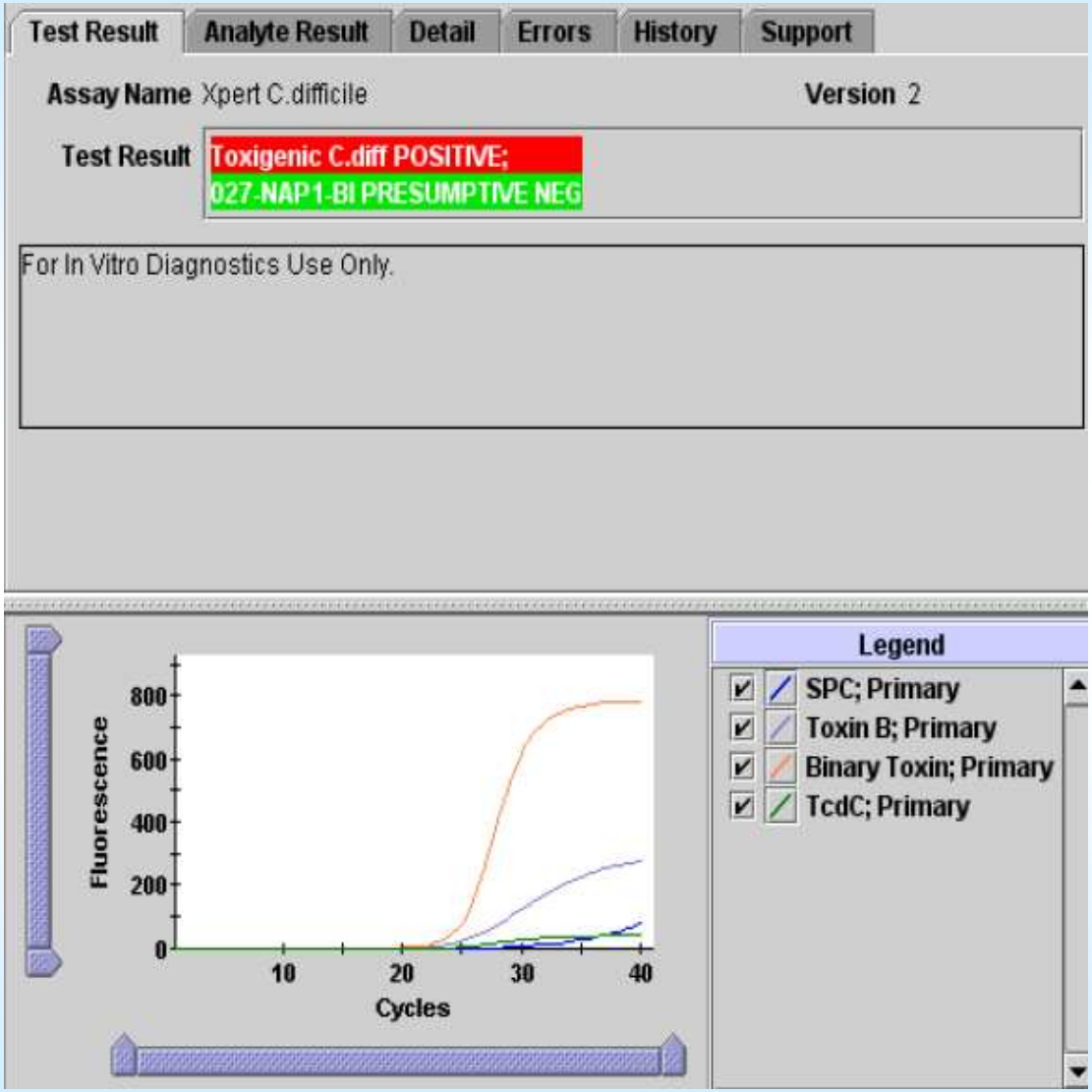


- Altamente sensible y específico
- Resultados en ~ 45 minutos
- Mínimo trabajo manual
- Sistema cerrado minimizando contaminación

- TOXINA B **NEGATIVA**
- TOXINA BINARIA **NEGATIVA**
- TcdC **NEGATIVO**

PCR NEGATIVA



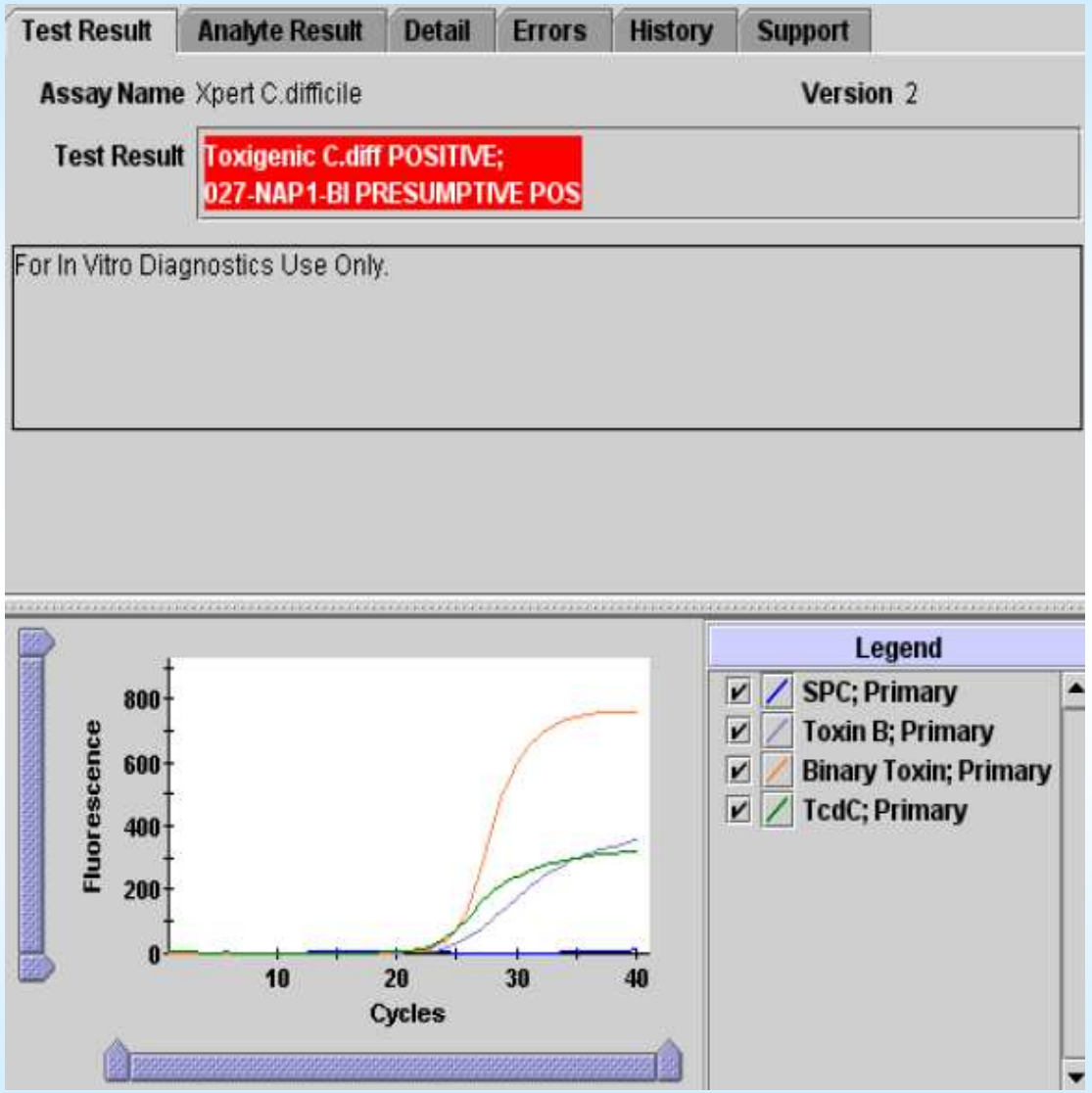


- TOXINA B POSITIVA
- TOXINA BINARIA POSITIVA
- TcdC NEGATIVA

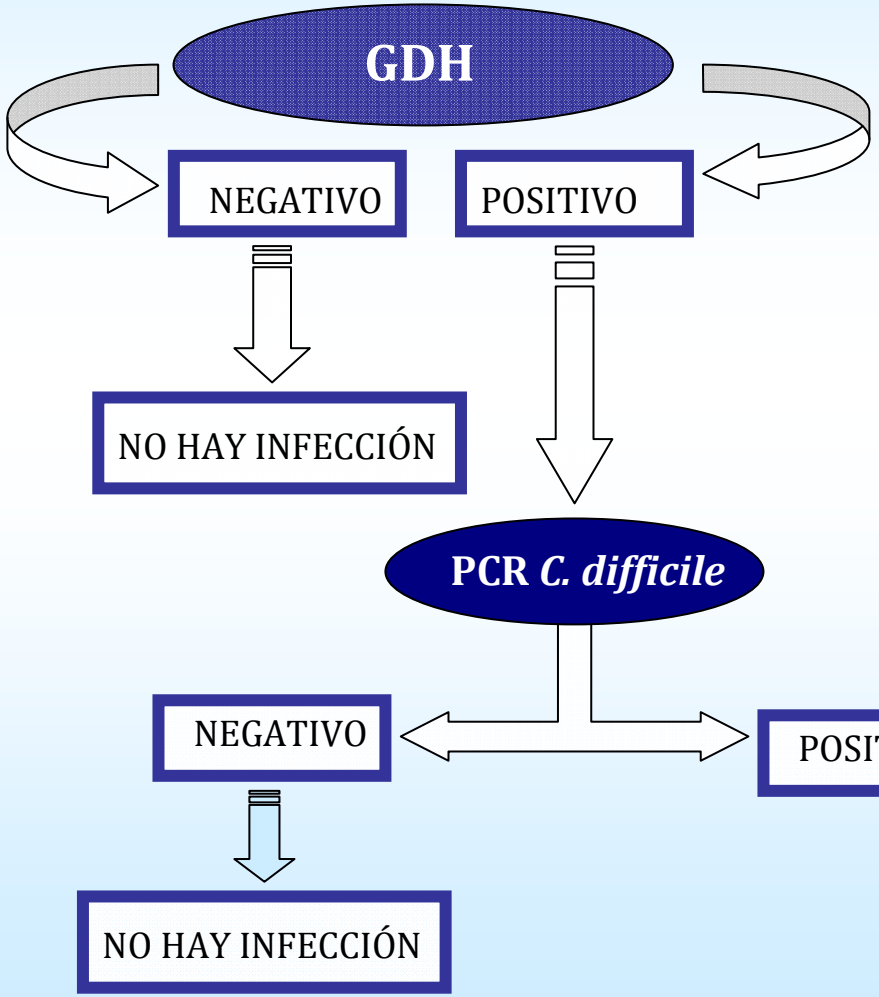
***C. difficile* POSITIVO**

- TOXINA B POSITIVA
- TOXINA BINARIA POSITIVA
- TcdC POSITIVA

***C. difficile* POSITIVO**
CEPA HIPERVIRULENTA

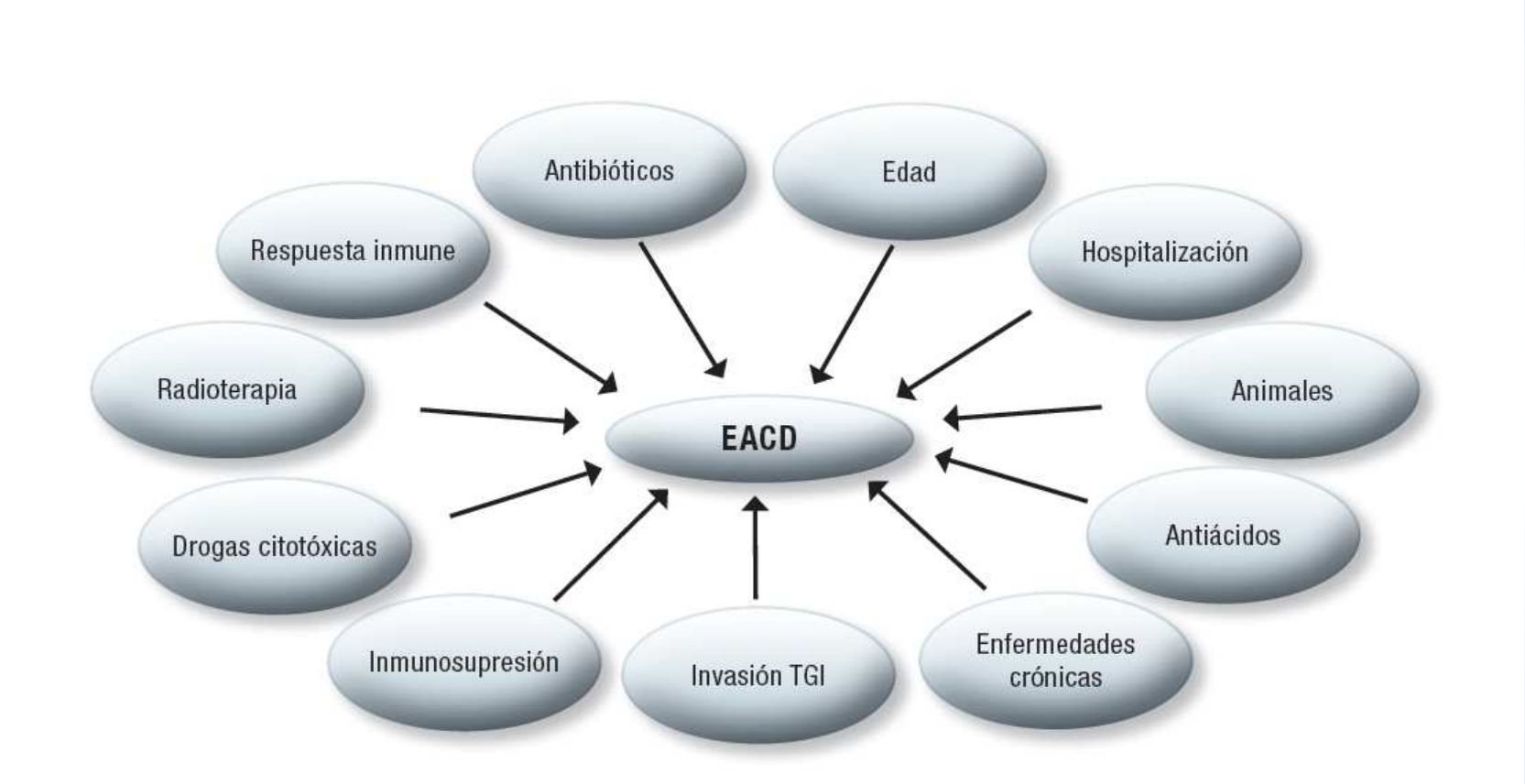


ALGORITMO DIAGNÓSTICO:



FACTORES DE RIESGO IACD

(infección asociada a *Clostridium difficile*)

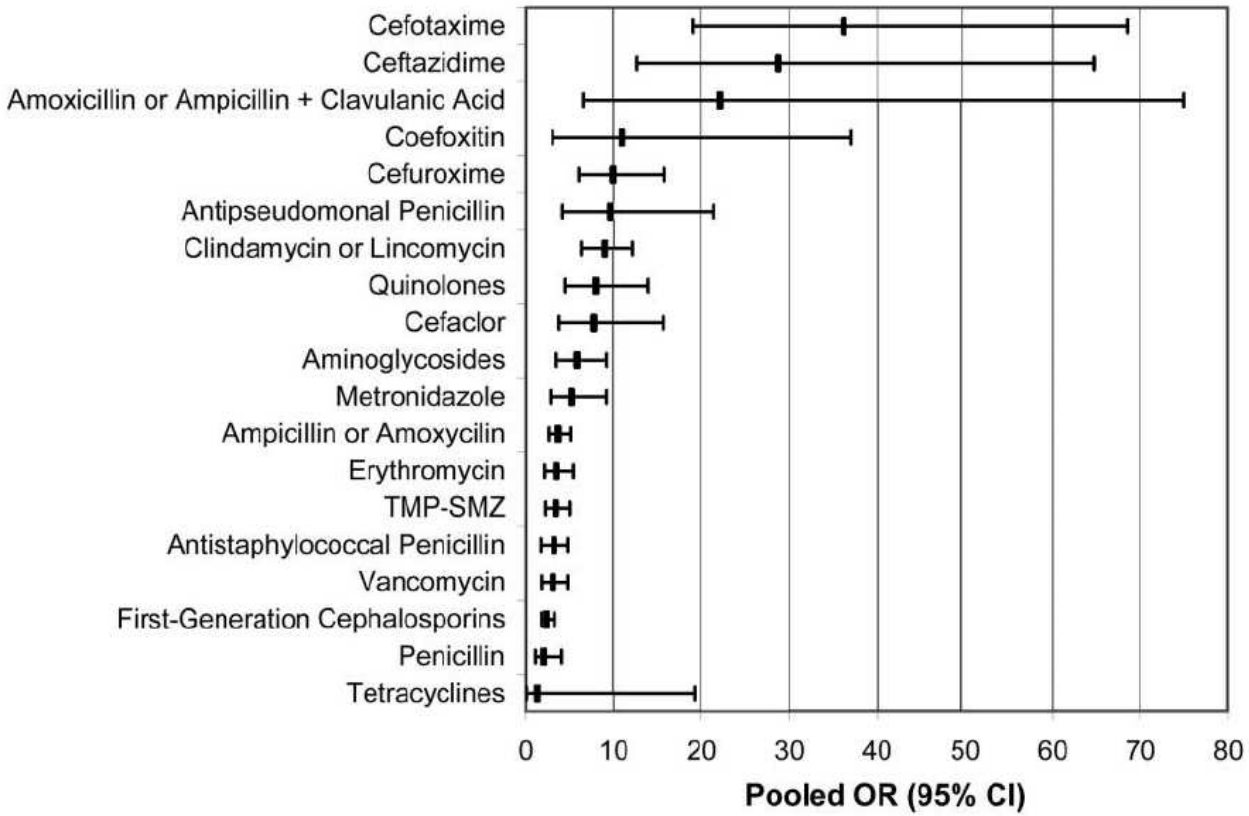


Antibióticos asociados a diarrea por *Clostridium difficile*

Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection

Robert C. Owens, Jr.,[1,2] Curtis J. Donskey,[3] Robert P. Gaynes,[4,5] Vivian G. Loo,[6] and Carlene A. Muto[7]

[1]Maine Medical Center, Portland; [2]University of Vermont College of Medicine, Burlington; [3]Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio; [4]Emory University School of Medicine and [5]Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; [6]McGill University Health Centre, Montreal, Canada; [7]University of Pittsburgh Medical Center–Presbyterian Campus, Pittsburgh, Pennsylvania



Estudio diarrea nosocomial en el HGUA

- Servicios implicados: **Infecciosas, Medicina preventiva, Microbiología**
- Recogida de muestras en dos períodos: verano (sept2014)- invierno (?)
- Muestras: heces de los pacientes ingresados con diarrea.
- Pruebas: coprocultivo, *Clostridium difficile*, Rotavirus, Adenovirus, Antígenos Crypto/Giardia.

INFECCIONES INFRADIAGNOSTICADAS

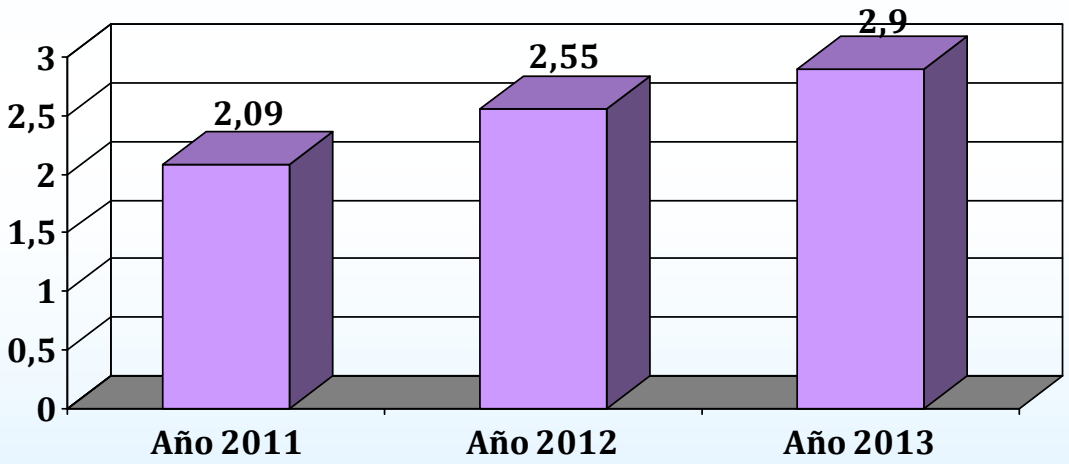
- TOTAL MUESTRAS: 73
  - ***Clostridium difficile* positivo : 11 (15%)**
  - **MÁS DEL 50% NO TENÍAN PETICIÓN DEL MÉDICO.**

Programa de vigilancia prevención y control de las infecciones por *Clostridium difficile*

- **Medidas de control:**
  - Habitación individual
  - Higiene de manos: agua y jabón o solución alcohólica.
  - Métodos de barrera
  - Limpieza y desinfección de superfícies con hipoclorito sódico.

Programa de vigilancia prevención y control de las infecciones por *Clostridium difficile*

INCIDENCIA DE CASOS EN EL HGUA:



INCREMENTO DE ICD EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

RECOMENDACIONES DE LA GUÍA IDSA PARA EL DIAGNÓSTICO

A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America **(IDSA)** and the American Society for Microbiology (ASM)

- Técnicas moleculares por su elevada sensibilidad y especificidad.

- MUESTRA:
  - Heces diarreicas.
  - Heces formes: únicamente en caso de posible megacolon tóxico o íleo, y siempre que sea comunicado previamente al laboratorio.

¡LAS HECES FORMES QUE NO PROCEDAN SERÁN RECHAZADAS PARA EL ESTUDIO!

NO SE RECOMIENDA REPETIR EL ESTUDIO EN PACIENTES CON RESULTADO NEGATIVO EN LOS SIGUIENTES 6 DÍAS

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2013) 32:97–99
DOI 10.1007/s10096-012-1719-2

ARTICLE

Unnecessary repeat *Clostridium difficile* PCR testing in hospitalized adults with *C. difficile*-negative diarrhea

J. A. Nistico · J. E. Hage · P. E. Schoch · B. A. Cunha

0.05% de las pruebas repetidas se positivizaron

Table 1 *Clostridium difficile* stool polymerase chain reaction (PCR) assays[a] in hospitalized adults with acute diarrhea (2009–2011)

Total *C. difficile* stool PCRs	5,027					
Total *C. difficile* stool PCRs positive	814					
Total *C. difficile* stool PCRs negative	4,213					
	PCR ×1	PCR ×2	PCR ×3	PCR ×4	PCR ×5	PCR ×6
Total no. of repeatedly negative *C. difficile* PCRs	4116	68	16	9	3	1
Interval days (range)[b]	1	1–28	1–27	1–55	1–59	1–30
Days negative (mean) (PCR ×1)	1 day	1 day	1 day	1 day	1 day	1 day
Days negative (mean) (PCR ×2)		8 days	6 days	12 days	10 days	2 days
Days negative (mean) (PCR ×3)			15 days	22 days	17 days	3 days
Days negative (mean) (PCR ×4)				35 days	29 days	15 days
Days negative (mean) (PCR ×5)					47 days	22 days
Days negative (mean) (PCR ×6)						30 days
Number of repeat *C. difficile* PCRs by subset		136	48	36	15	6
Cost of repeat *C. difficile* PCRs by subset		$18,768	$6,624	$4,968	$2,070	$828

[a] Cost of *C. difficile* stool PCR=$138/test

[b] Days between initial and subsequent PCR negative tests

Total cost of all repeat negative PCRs=$32,658

NO SE RECOMIENDA REPETIR PCR DE UN PACIENTE COMO TEST DE CURACIÓN

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Oct. 2010, p. 3738–3741 Vol. 48, No. 10
0095-1137/10/$12.00 doi:10.1128/JCM.00722-10
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Is Repeat PCR Needed for Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection?[▽]

Robert F. Luo[1]* and Niaz Banaei[1,2,3]

Departments of Pathology[1] and Medicine (Infectious Diseases),[2] Stanford University School of Medicine, Stanford, California 94305, and Clinical Microbiology Laboratory, Stanford Hospital and Clinics, Palo Alto, California 94304[3]

A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America **(IDSA)** and the American Society for Microbiology (ASM)

testing of patients previously positive as a "test of cure" is not appropriate. Repeat testing of patients negative by NAATs should not be performed for at least 6 days [111].

CONCLUSIONES:

- Infección por *Clostridium difficile* infradiagnosticada

- NUEVO PROTOCOLO DIAGNÓSTICO *Clostridium difficile:*

  - CRIBADO: ANTÍGENO
  - SI POSITIVO → SE REALIZA AUTOMÁTICAMENTE PCR TOXINA

- DIAGNÓSTICO INFECCIÓN POR Clostridium difficile:

ANTÍGENO + / PCR+

RECOMENDACIONES:

- COPROCULTIVO: no incluye la determinación de Clostridium difficile

- Solicitudes a Microbiología ante diarrea nosocomial
  - Coprocultivo
  - Estudio *Clostridium difficile*
  - Valorar estudio Rotavirus/ Adenovirus

- Solo en heces diarreicas (salvo casos excepcionales)

Agradecimientos:

- S. Medicina Preventiva
- U. Enfermedades Infecciosas
- S. Microbiología

¡GRACIAS POR SU ATENCIÓN!

http://microbiologia-alicante.umh.es