

1122



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE MEDICINA

85

AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I. A. P.

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA INFECCION POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA PRESENTA: DR. EDGAR VAZQUEZ BALLESTEROS

ASESOR: DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ



MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

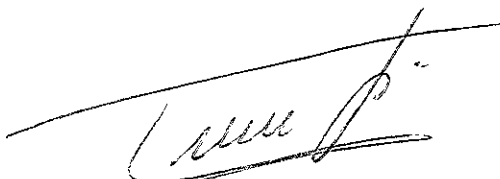


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

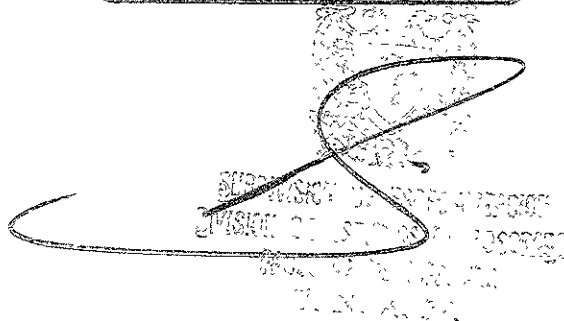
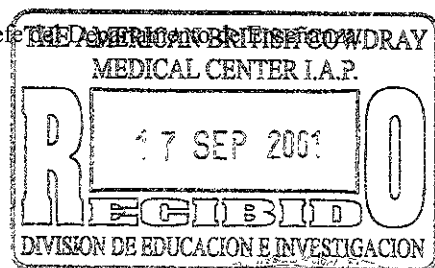


Dr. Francisco Moreno Sánchez
Jefe del Curso de Medicina Interna y
Asesor de Tesis.



Dr. José Javier Elizalde González

Jefe del Departamento de Investigación



SUPERVISOR DE INVESTIGACION
DIVISION DE INVESTIGACION

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos por todo el apoyo incondicional que recibí durante toda mi carrera y especialidad, en especial en los momentos difíciles.

A mis compañeros de generación: Fernando, Fabiola, Gabriel, Pilar, Vanessa y Raúl por compartir los buenos y malos momentos en estos años.

Al Dr. Francisco Moreno por el tiempo, dedicación y aprendizaje que compartió conmigo durante estos años.

A todos los médicos del Hospital ABC por ser parte fundamental de mi preparación como médico.

A mis compañeros de residencia del Hospital ABC.

A todos mis pacientes del Hospital ABC y clínica Brimex por permitirme aprender de ellos.

A todos mis familiares y amigos por estar conmigo todo este tiempo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

◦ INTRODUCCIÓN	5
◦ MARCO TEÓRICO	7
◦ HIPÓTESIS	26
◦ OBJETIVOS GENERALES	26
◦ OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
◦ MATERIAL Y MÉTODOS	27
◦ ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
◦ RESULTADOS	28
◦ DISCUSIÓN	37
◦ CONCLUSIONES	44
◦ BIBLIOGRAFÍA	44

INTRODUCCIÓN

La diarrea es una de las complicaciones más comunes asociadas al uso de antibióticos, y la colitis es una de las más serias. La frecuencia varía dependiendo del antibiótico usado y su capacidad para alterar la microflora intestinal. En general la frecuencia en hospitales varía de un 3.2 al 29%. Se calcula que cerca del 15% de los pacientes hospitalizados que reciben antibióticos beta-lactámicos desarrollan diarrea y en aquellos que reciben clindamicina varía de un 11 al 25%. ⁽¹⁾ Los factores predisponentes del huésped que alteran la frecuencia y la severidad de la enfermedad son edad avanzada, estados patológicos previos, cirugía reciente y administración de medicamentos que alteran la motilidad gastrointestinal.

El *Clostridium difficile* es una bacteria gram positiva, anaerobio obligado y formador de esporas, el cual forma parte de la flora de colon normal en los infantes y en el 5% de los adultos sanos; también se ha encontrado en un 10% o más de los pacientes adultos hospitalizados sin diarrea que han recibido antibióticos o agentes oncológicos quimioterapéuticos, siendo reconocido como una causa frecuente de diarrea y colitis asociada a antibióticos. ⁽²⁾

En 1953, antes de que se considerara al *C. difficile* como un patógeno, Hall y O'Toole aislaron este organismo al realizar un estudio de la flora intestinal en niños. Ellos describieron un anaerobio obligado, productor de esporas, bacilo gram negativo que era toxigénico, y dado que su aislamiento y estudio era muy complicado se llamó inicialmente *Bacillus difficilis*, tres años más adelante se le dio el nombre de *C. difficile*. ⁽³⁾

Existen un gran número de enfermedades, como la diabetes mellitus, neoplasias malignas y enfermedades renales, que se han considerado como factores de riesgo para

desarrollar una infección por *C. difficile*. Los procedimientos quirúrgicos, principalmente a nivel abdominal y vascular, así como otros procedimientos no quirúrgicos que involucran al tracto gastrointestinal, se han relacionado para el desarrollo de una colitis pseudomembranosa en pacientes con uso previo de antibióticos. ⁽⁴⁾ Otro factor importante involucrado en su epidemiología es la contaminación a través del medio ambiente y objetos inanimados, considerándose como el medio de transmisión más frecuente durante las epidemias por *C. difficile*.

El cuadro clínico de la infección por *C. difficile* varía desde una diarrea leve autolimitada, hasta una colitis pseudomembranosa con complicaciones que pueden poner en riesgo la vida como el megacolon tóxico o una perforación intestinal; a diferencia de la diarrea asociada a antibióticos que no es causada por *C. difficile*, la cual se presenta de forma leve, generalmente autolimitada y sin asociarse a lesiones intestinales. El *C. difficile* produce dos toxinas en el lumen del intestino, la toxina A y B, que son las responsables del daño a la mucosa al alterar la composición de la actina, modificando la conformación del citoesqueleto y estructura celular, la lesión se caracteriza por desarrollar pseudomembranas microscópicas o prominentes, las cuales están formadas por placas grandes o nódulos que contienen leucocitos, fibrina, moco y células epiteliales que se adhieren a la superficie necrótica e inflamada de la mucosa del colon. ⁽²⁾

La diarrea se presenta con mayor frecuencia durante la primera semana después de la administración de antibióticos, aunque se han descrito casos en los cuales los síntomas se presentan inmediatamente después del inicio de antibióticos y hasta en un 20% la sintomatología se hace aparente después de las 6 a 8 semanas de haber suspendido el antibiótico. ⁽⁵⁾

El *C. difficile* se ha implicado en un 20 a 30% de los pacientes con diarrea asociada a antibióticos, en un 50 a 75% de colitis asociada a antibióticos y en más del 90% de los pacientes con colitis pseudomembranosa. ⁽³⁾

La etiología de la diarrea y colitis asociada a antibióticos no causada por *C. difficile* es poco clara, llegándose a implicar al *Staphylococcus aureus* en alguna época. En la última década ha tomado mayor importancia la probable asociación con *Candida spp.*, aunque se carece de información suficiente para establecer su patogenicidad.

La morbilidad y el impacto económico de la diarrea asociada a antibióticos son difíciles de establecer, aunque se ha demostrado un aumento en el número de días de hospitalización, una mayor mortalidad y un aumento en los costos de hospitalización en estudios realizados en Estados Unidos e Inglaterra. ⁽⁶⁾

MARCO TEÓRICO

Antecedentes históricos

Finney, en la era preantibiótica, describió el principal hallazgo patológico asociado a la colitis pseudomembranosa, al reportar el caso de una mujer de 22 años, quién después de 10 días de una cirugía gástrica desarrolló una diarrea hemorrágica y falleció, describiéndose en la autopsia una “diarrea diftérica”. En 1948 se relacionó al estafilococo con una enteritis fatal en un niño después de la administración de estreptomina. Posteriormente Bennett y colaboradores en el hospital Johns Hopkins reexaminaron las muestras de patología y encontraron grandes cantidades de cocos gram positivos. En los años 50 y 60 existieron varios reportes de enterocolitis por estafilococo, los cuales eran basados en cultivos de estafilococo de las evacuaciones diarreicas o en muestras de

El *C. difficile* se ha implicado en un 20 a 30% de los pacientes con diarrea asociada a antibióticos, en un 50 a 75% de colitis asociada a antibióticos y en más del 90% de los pacientes con colitis pseudomembranosa. ⁽³⁾

La etiología de la diarrea y colitis asociada a antibióticos no causada por *C. difficile* es poco clara, llegándose a implicar al *Staphylococcus aureus* en alguna época. En la última década ha tomado mayor importancia la probable asociación con *Candida spp*, aunque se carece de información suficiente para establecer su patogenicidad.

La morbilidad y el impacto económico de la diarrea asociada a antibióticos son difíciles de establecer, aunque se ha demostrado un aumento en el número de días de hospitalización, una mayor mortalidad y un aumento en los costos de hospitalización en estudios realizados en Estados Unidos e Inglaterra. ⁽⁶⁾

MARCO TEÓRICO

Antecedentes históricos

Finney, en la era preantibiótica, describió el principal hallazgo patológico asociado a la colitis pseudomembranosa, al reportar el caso de una mujer de 22 años, quién después de 10 días de una cirugía gástrica desarrolló una diarrea hemorrágica y falleció, describiéndose en la autopsia una “diarrea diftérica”. En 1948 se relacionó al estafilococo con una enteritis fatal en un niño después de la administración de estreptomina. Posteriormente Bennett y colaboradores en el hospital Johns Hopkins reexaminaron las muestras de patología y encontraron grandes cantidades de cocos gram positivos. En los años 50 y 60 existieron varios reportes de enterocolitis por estafilococo, los cuales eran basados en cultivos de estafilococo de las evacuaciones diarréicas o en muestras de

patología. En otros reportes el organismo se encontraba en las pseudomembranas o en porciones del tejido intestinal. Estudios realizados por Dearing demostraron la ausencia de *Estafilococo aureus* en 11 de 18 pacientes con enterocolitis pseudomembranosa, por lo que pusieron en duda esta asociación. Desde el descubrimiento en 1977 del *Clostridium difficile* como el principal agente causal de colitis asociada a antibióticos, los reportes de diarrea postantibiótico asociado a estafilococo han disminuido. ⁽⁷⁾

Desde mediados de los años 70 se hizo mayor énfasis a la asociación de antibióticos específicos con la colitis pseudomembranosa. Diversos estudios han reportado la asociación de clindamicina en rangos de un 7 al 21% y para ampicilina del 4 al 17%. En 1979 el Comité para la Seguridad en Medicamentos en Inglaterra recomendó que la clindamicina y la lincomicina se deberían reservar para casos severos o condiciones que pusieran en riesgo la vida, en donde el tratamiento con otros antibióticos fuera poco útil o no deseable. ⁽⁷⁾

A finales de los años 70 se estableció al *C. difficile* toxigénico como la causa de la colitis pseudomembranosa. Larson y colaboradores al estudiar a un paciente con diarrea y exposición previa a penicilina con cultivos negativos y con datos sugestivos de colitis pseudomembranosa en un estudio endoscópico, sugirieron la participación de toxinas de origen bacteriano en el proceso, demostrándose posteriormente los efectos de dichas toxinas en diversos tejidos in vitro. ⁽⁸⁾

Microbiología

A diferencia de otros *Clostridium* toxigénicos, la producción de esporas por este organismo no se asocia con la producción de toxinas. Algunas estirpes producen cápsulas delgadas, y otros producen estructuras similares a fimbrias, las cuales no se ha demostrado sean de forma clara un determinante de virulencia (Figura 1).

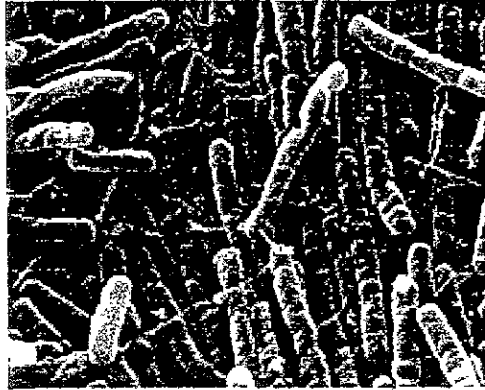


Figura 1. Imagen del *C. difficile* por microscopía electrónica.

El *C. difficile* da un olor característico similar al estiércol de caballo, especialmente cuando crece en agar. Existen equipos comerciales para la identificación del microorganismo cuando la morfología de sus colonias y la tinción de gram no logran identificar al microorganismo.

Epidemiología

La incidencia de diarrea asociada a antibióticos y colitis varía dependiendo de los antibióticos usados, el espectro de actividad y su farmacocinética. El *C. difficile* toxigénico es la causa más común de diarrea nosocomial, asociándose en un 10 al 30% de dichos casos. La frecuencia reportada de colitis asociada a *C. difficile* en pacientes hospitalizados varía de un 1 en 1000, a 10 en 1000 pacientes dados de alta. ⁽⁷⁾

La colonización por *C. difficile* es más frecuente en unidades de cuidados prolongados y en lugares de rehabilitación, pero llama la atención que sólo una minoría de pacientes presenta síntomas. En contraste, la diarrea asociada a *C. difficile* es poco

frecuente en los pacientes externos expuestos a antibióticos, estimándose en 1 caso por cada 10,000 recetas que incluyen antibióticos. ⁽⁹⁾

Medicamentos asociados

Los antibióticos que se han relacionado con mayor frecuencia son clindamicina, penicilinas y cefalosporinas, aunque se han asociado casi todo tipo de antibiótico con esta enfermedad (Tabla 1). Estudios recientes han reportado una mayor incidencia con las cefalosporinas, a diferencia de clindamicina y ampicilina asociados inicialmente. Las cefalosporinas de tercera generación se han asociado con mayor frecuencia a las penicilinas de bajo espectro, como la penicilina V y la penicilina G, y las penicilinas estables a beta-lactamasas. ⁽¹⁰⁾

La ticarcilina con clavulanato se asocia poco con esta enfermedad. En un estudio prospectivo a 2 años con ticarcilina-clavulanato no se logró identificar ningún caso de colitis pseudomembranosa. Existen estudios en donde también se ha implicado a las fluoroquinolonas con la colitis por *C. difficile*. En un modelo de hámster, los siguientes medicamentos se han asociado a colitis hemorrágica por *C. difficile*: ampicilina, carbenicilina, cefamandol, cefaclor, cefazolina, cefoxitina, cefalexina, cefaloridina, cefalotina, clindamicina, gentamicina oral, imipenem, metronidazol, nafclicilina, penicilina y ticarcilina, y raramente tetraciclinas, cloranfenicol, sulfonamidas y trimetoprim con sulfametoxazole. ⁽⁷⁾

Existe un grupo de medicamentos antineoplásicos, en especial aquellos con actividad antibacteriana, que se han asociado a colitis pseudomembranosa, que incluye a la doxirubicina, cisplatino, ciclofosfamida, 5- fluoracilo, clorambucil y metotrexate. ⁽¹¹⁾

Tabla 1. Antibióticos asociados al desarrollo de infección por *C. difficile*.

Riesgo elevado	Riesgo intermedio	Riesgo bajo o ausente
Ampicilina	Tetraciclinas	Aminoglucósidos parenterales
Amoxicilina	TMP/SMX	Bacitracina
Cefalosporinas	Eritromicina	Metronidazol
Clindamicina	Cloranfenicol	Vancomicina
	Quinolonas	

Factores predisponentes

Además del uso de antibióticos, existen factores del huésped y ambientales que predisponen a la infección por *C. difficile*. En un estudio prospectivo de los factores de riesgo en pacientes hospitalizados, McFarland identificó a la edad avanzada y la severidad de las enfermedades de base como factores que incrementaban el riesgo de ser portadores y presentar diarrea asociada a *C. difficile*, también encontró que los medicamentos que alteran la motilidad intestinal normal, en especial los enemas y los estimulantes gastrointestinales, así como los laxantes, contribuyen a un mayor riesgo de presentar esta enfermedad. Otros estudios han identificado a los pacientes con quemaduras severas, uremia, neoplasias hematológicas y aquellos con cirugía gastrointestinal con mayor riesgo para desarrollar colitis por *C. difficile*.^(7,12)

La infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida por sí misma no contribuye a la colonización por *C. difficile*, y los factores de riesgo en pacientes infectados son similares que en las personas seronegativas. Los pacientes con cuentas bajas de linfocitos CD4 presentan mayor riesgo debido a una mayor exposición a antibióticos. Existen reportes que sugieren que la infección por *C. difficile* es más severa en pacientes seropositivos, aunque en otros estudios no se ha encontrado diferencias significativas entre este grupo y pacientes seronegativos.⁽¹³⁾

Reservorios

La fuente del *C. difficile* puede ser endógena o del medio ambiente. Existen estudios que han demostrado una prevalencia de *C. difficile* en materia fecal de neonatos sanos que va del 15 al 70% pero a pesar de la presencia de estos organismos la prevalencia de colitis pseudomembranosa es baja. ⁽³⁾ La variación en la susceptibilidad con respecto a la edad se ha relacionado a un aumento de la respuesta quimiotáctica de los granulocitos a la toxina A en personas mayores y la ausencia de receptores con alta afinidad para la toxina A en neonatos. ⁽⁷⁾

La tasa de portadores asintomáticos de *C. difficile* en adultos sanos es menor del 8%, siendo hasta de un 20% en pacientes hospitalizados, en especial en los que están recibiendo antibióticos. ⁽¹⁾ La prevalencia de la colonización por *C. difficile* se ha descrito en grupos especiales de pacientes, incluyendo un 13% de pacientes que ingresan a un departamento de infectología (70% de los cuales eran seropositivos para el VIH), del 2 al 8% de los pacientes de los asilos para ancianos y de un 7 a un 14% de pacientes hospitalizados con edad avanzada. ⁽¹⁴⁾ Es importante mencionar que a pesar de que la tasa de portadores es elevada en adultos asintomáticos, raramente se producen cantidades elevadas de toxina A o toxina B en las evacuaciones.

La frecuencia de portadores extraintestinales de este organismo no se ha podido especificar, ya que aunque hay estudios que han demostrado su presencia en cultivos de uretra y vagina hasta en un 18%, otros reportes no han podido demostrar colonización urogenital. La existencia de un reservorio endógeno preexistente para *C. difficile* no es un requisito para presentar sintomatología y en la mayoría de los casos el microorganismo es adquirido por vía exógena. Un argumento a favor es el número de epidemias que se ha reportado en hospitales, instalaciones con pacientes crónicos y guarderías. En estas

condiciones el *C. difficile* es cultivado fácilmente de diversas fuentes ambientales inanimadas y de las manos del personal del hospital, reportándose hasta un 59% de cultivos positivos en el personal del hospital. ⁽¹⁵⁾

Adicionalmente el *C. difficile* se encuentra en diversas fuentes fuera del hospital y se ha cultivado en albercas, playas, mar, río y agua entubada, así como en diversos animales. Los perros y gatos domésticos son portadores en un 20 a un 40%, por lo que también se ha propuesto que se clasifique a la infección por *C. difficile* como una zoonosis.

(7)

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas pueden variar desde portador asintomático, en especial en neonatos, hasta una colitis fulminante. El inicio de síntomas es generalmente después de 5 a 10 días de tratamiento con antibióticos, pero incluso la diarrea se puede presentar en el primer día del inicio de la terapia hasta 10 semanas después de haber suspendido el tratamiento. La diarrea por *C. difficile* puede ser leve y autolimitarse o puede ser similar a la infección por *Vibrio cholerae* con más de 20 evacuaciones al día. ⁽²⁾ Se presenta fiebre en un 30 a 50% de los pacientes, leucocitosis de un 50 a un 60% y dolor abdominal del 20 al 33%. En un menor porcentaje se presenta náusea, malestar general, anorexia, hipoalbuminemia, sangre oculta en heces y deshidratación. Ocasionalmente se puede presentar como un síndrome doloroso abdominal o un megacolon tóxico. El megacolon tóxico se sospecha al presentarse una gran dilatación del colon, con un diámetro mayor de 6 cm, síntomas sistémicos y ausencia de obstrucción mecánica, asociándose a una mortalidad hasta del 64%. Otras complicaciones asociadas a la colitis pseudomembranosa son la perforación de colon, volvulus del colon transversal y enteropatía perdedora de proteínas.

(3,7) Las manifestaciones extraintestinales son todavía más raras, como la bacteremia, absceso esplénico, osteomielitis y artritis reactiva. (16)

El diagnóstico diferencial se debe realizar con diarrea causada por otros enteropatógenos, reacciones adversas a medicamentos, colitis isquémica, enfermedad inflamatoria intestinal y absceso intraabdominal.

Patogénesis

El mecanismo de patogénesis de la diarrea asociada a *C. difficile* incluye alteraciones en la flora normal del colon por antibióticos o agentes antineoplásicos con actividad antibacteriana, colonización por *C. difficile*, elaboración de toxina A y B, las cuales alteran el citoesqueleto de las células blanco y producen inflamación a la mucosa del colon. (7)

La transmisión de *C. difficile* es por vía oro-fecal. Se requieren de más de 10^8 unidades formadores de colonias para desarrollar la enfermedad, y su crecimiento se lleva a cabo en el lumen del colon.

El *C. difficile* produce dos toxinas que son las mediadoras de la diarrea y de la colitis. La toxina A, una enterotoxina con 308-kD, y la toxina B, una citotoxina con 269-kD, siendo unas de las toxinas más potentes que se han estudiado y han demostrado tener actividad contra más de 20 líneas celulares y tejidos diferentes. (3) Estas toxinas tiene una similitud mayor del 45% a nivel de aminoácidos. La toxina A se une a receptores de carbohidratos específicos en el epitelio intestinal. Los receptores para la toxina B no se han identificado aún. Una vez que las toxinas entran al citoplasma, ambas toxinas inactivan a las proteínas Rho, que forman parte de una familia de proteínas que se unen al guanosin

trifosfato (GTP) que regula la actina del citoesqueleto y varios procesos de transducción de señales, produciendo una alteración del citoesqueleto, retracción celular y apoptosis. ^(17,18)

En estudios en animales se ha demostrado que la toxina A produce secreción de líquido intestinal, daño a la mucosa e inflamación. A nivel histopatológico se ha observado un infiltrado difuso de linfocitos en la lámina propia, seguido de edema y desprendimiento de la lámina propia en las porciones apicales de las vellosidades, eventualmente produce citolisis y separación de las porciones basales de las células epiteliales apicales. ⁽¹⁹⁾ También existe un proceso inflamatorio agudo con infiltración de polimorfonucleares y mononucleares en la lámina propia. La toxina B sólo ha mostrado efectos al nivel de las uniones celulares de las células epiteliales, siendo 10 veces más potente que la toxina A. Los mediadores implicados en el proceso inflamatorio y en la respuesta secretora de la toxina, incluyen metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas, leucotrienos y factor activador de plaquetas), substancia P, interleucina 8, IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral. ^(20,21)

Patología

El aspecto macroscópico de la colitis pseudomembranosa es característico. La mucosa del colon es invadida por placas blanco-amarillentas adherentes y elevadas, como se observa en la figura 2. Las pseudomembranas se encuentran compuestas por células inflamatorias, epitelio necrótico, neutrófilos y glándulas de mucina por debajo de ellas (Figura 3). Inicialmente las lesiones son pequeñas, discretas y fácilmente desprendibles, mientras que la mucosa esta inflamada y cubierta con moco, aunque en ocasiones parece normal. Al progresar la enfermedad las placas crecen y confluyen, pudiendo existir en todo

el colon, pero generalmente son más frecuentes en el recto sigmoides, y rara vez progresan proximalmente a la válvula ileocecal. (7)

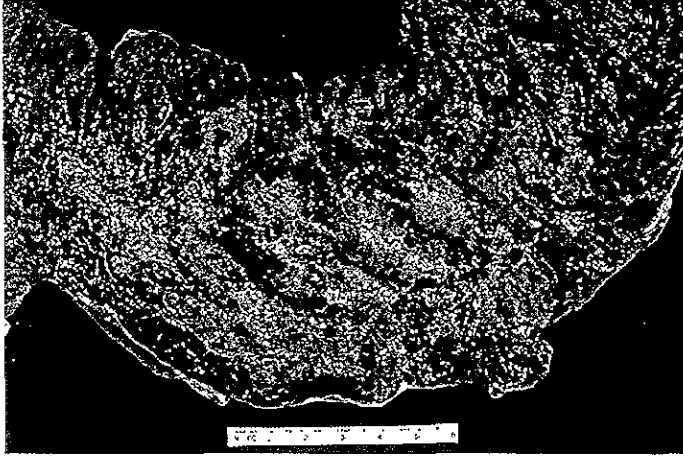


Figura 2. Aspecto macroscópico de las pseudomembranas en un paciente con colitis por *C. difficile*.

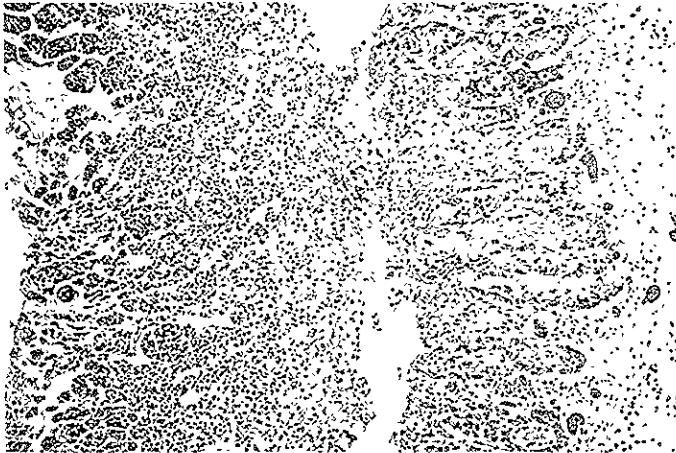


Figura 3. Corte microscópico de una pseudomembrana, observándose a la izquierda su composición por células inflamatorias, principalmente neutrófilos, la mucosa del colon muestra vasos sanguíneos congestivos, pero permanece intacta.

Diagnóstico

La infección por *C. difficile* se debe sospechar en pacientes con diarrea que han recibido antibióticos en los dos meses previos o que empieza 72 horas después del ingreso al hospital. El diagnóstico se puede realizar por medio de la detección en heces de las toxinas o por cultivo, aunque en ocasiones se requiere de colonoscopia para confirmar el diagnóstico.

Detección de toxinas de *C. difficile*.

El método más ampliamente empleado para diagnosticar infección por *C. difficile* es la determinación de las toxinas para *C. difficile* en heces. Las determinaciones iniciales se realizaban con filtrados de heces que se incubaban en cultivos de líneas celulares de tejido de mamíferos con y sin un anticuerpo neutralizador de toxina. Si existía actividad citotóxica por parte de la toxina B las células del cultivo se volvían esféricas en la preparación sin antitoxina, considerándose a la prueba como positiva. Más del 90% de los pacientes con colitis pseudomembranosa tiene actividad citotóxica en las evacuaciones por medio de esta prueba. La sensibilidad puede variar, dependiendo de las diferentes líneas celulares, y por la inactivación de la toxina B al almacenarse y manejar las muestras. Otras desventajas de esta prueba son su costo elevado, ausencia de estandarización y resultados tardíos (2 días). Esta prueba es considerada como la “prueba de oro”, con una especificidad del 99%, pero su sensibilidad ha llegado a ser hasta del 67%.^(2,22)

Actualmente existen varias pruebas comerciales para detección de toxina A y B por medio de inmunofluorescencia (ELISA). Este tipo de pruebas son rápidas y baratas, con una sensibilidad del 63% al 94% y una especificidad del 75% al 100%. Las pruebas que sólo detectan toxina A son menos específicas, ya que el serotipo F de *C. difficile*, que es

poco frecuente, produce sólo toxina B sin producir toxina A, por lo que se recomienda usar pruebas que detecten ambas toxinas para aumentar la sensibilidad de la prueba. ^(23,24)

Cultivo para *C. difficile*.

El cultivo anaeróbico para *C. difficile* continua siendo esencial para los estudios epidemiológicos de epidemias. Actualmente la mayoría de los laboratorios de microbiología no están equipados para distinguir las estirpes toxigénicas de las no toxigénicas, llevando a un gran número de resultados falsos positivos (20 al 25%), por lo que se recomienda realizar de forma simultánea una determinación de toxinas. ⁽⁷⁾

Otros métodos diagnósticos.

La aglutinación en látex es un estudio simple y rápido pero poco sensible y específico, esta prueba detecta la glutamato deshidrogenasa, la cual es una proteína para la cual no se ha establecido un papel en la patogenia de la enfermedad, además otros microorganismos sintetizan antígenos que producen una reacción cruzada con el anticuerpo usado en esta prueba, por lo que actualmente no es recomendable realizarla. ⁽²⁵⁾ La amplificación por medio de reacción en cadena de la polimerasa de la toxina A y B esta en investigación y su uso no esta bien establecido a la fecha.

Endoscopia

El diagnostico de colitis pseudomembranosa se realiza al visualizar las placas exudativas o pseudomembranas en la mucosa del colon. La lesión patognomónica es elevada, de color amarillo y usualmente de 2 a 10 mm de diámetro, con áreas respetadas de mucosa normal, pero en casos severos, las lesiones confluyen y forman placas, como se

muestra en la figura 4. La sigmoidoscopia flexible, como estudio único, no detecta aproximadamente el 10% de los casos. ⁽²⁶⁾ El estudio endoscópico se reserva para casos especiales. Las guías del Colegio Americano de Gastroenterología recomiendan el estudio endoscópico cuando se requiere de un diagnóstico rápido y los resultados de las otras pruebas no están disponibles o son poco sensibles, cuando el paciente presenta un íleo y la muestra de materia fecal no está disponible, y cuando se consideran otras enfermedades del colon que pueden ser diagnosticadas por medio de endoscopia. ⁽²⁾



Figura 5. Aspecto endoscópico de la colitis pseudomembranosa.

Tratamiento

En la tabla 2 se describen las recomendaciones para el manejo de la infección por *C. difficile* preparadas por el Colegio Americano de Gastroenterología y la Sociedad para la Epidemiología en Salud de América. ⁽²⁾

Tabla 2. Recomendaciones para el tratamiento de la diarrea y colitis asociada a *Clostridium difficile*.

1. Si la situación clínica lo permite, discontinuar el antibiótico asociado y/o modificar el esquema de antibióticos a medicamentos menos asociados con la infección por <i>C. difficile</i> .
2. Sustituir las pérdidas de líquidos y electrolitos.
3. Evitar medicamentos que alteren la motilidad intestinal.
4. Si el tratamiento conservador no es efectivo, iniciar tratamiento específico con metronidazol 250 mg cada 4 horas por 10 días.
5. No dar tratamiento a portadores asintomáticos de <i>C. difficile</i> .
6. Repetir el mismo esquema de tratamiento usado para el cuadro inicial en caso de una primera recaída.
7. Evitar el uso de vancomicina si es posible. *
* En general, la vancomicina se debe reservar para pacientes que no respondan o que no puedan tomar metronidazol (intolerancia, co-administración de soluciones que contengan alcohol, embarazo y menores de 10 años), que presenten infección por <i>C. difficile</i> resistente a metronidazol, o que presenten una enfermedad severa asociada a infección por <i>C. difficile</i> .

Metronidazol oral

Aunque el metronidazol y la vancomicina son igualmente efectivos para la infección por *C. difficile*, se considera al metronidazol el medicamento de elección, por su bajo costo y la preocupación de la aparición de enterococos resistentes a vancomicina. ⁽³⁾ La gran mayoría de las cepas de *C. difficile* son susceptibles al metronidazol, con una concentración mínima inhibitoria del 90% (MIC90) en un rango de 0.25 a 1.0 µg/ml. Otro factor importante es que el metronidazol y su hidroximetabolito alcanzan niveles bactericidas en la materia fecal. Al disminuir la diarrea en el paciente los niveles de metronidazol y del hidroximetronidazol bajan, siendo indetectables después de la resolución del cuadro. La disminución en los niveles en materia fecal del metronidazol es simultaneo a la disminución del proceso inflamatorio y se puede explicar por una disminución del proceso exudativo del metronidazol a través de la mucosa menos inflamada. Otra posibilidad es que con la mejoría clínica, disminuya la motilidad intestinal y aumente la velocidad de tránsito del metronidazol, permitiendo una mejor absorción. ⁽²⁷⁾

Este mecanismo es el que se ha propuesto para explicar las recaídas en los pacientes tratados con metronidazol. La tasa de curación con metronidazol varían del 94 al 95% y sus recaídas en un 5 al 16% (Tabla 3).

Vancomicina oral

Se considera a la vancomicina como el medicamento de elección en casos severos, a pesar del costo y de la preocupación de la emergencia de cepas de enterococos resistentes a vancomicina. ⁽²⁸⁾ La mayoría de las cepas son susceptibles con una MIC de 1 µcg/ml, y eventualmente todas son sensibles a 16 µcg/ml. La vancomicina oral no se absorbe y se han reportado niveles en materia fecal de 1000 a 3000 µcg/ml, los cuales, a diferencia del metronidazol, se mantienen durante todo el tratamiento. Las dosis de vancomicina oral varían de 125 mg cada 6 horas por 10 días hasta 500 mg cuatro veces al día, observándose una respuesta clínica favorable en un 86 al 100% y con recaídas de un 15 al 33%. Actualmente la vancomicina sólo se recomienda para casos severos que pongan en riesgo la vida o cuando no exista una buena respuesta al metronidazol. ^(2,29)

Medicamentos de segunda línea.

Se ha usado a la bacitracina oral, aunque su efectividad es baja comparada con metronidazol y vancomicina, además de tener un costo elevado, por lo que sólo se debe considerar en casos en que no sea posible administrar ninguno de los otros medicamentos. La teicoplanina oral y el ácido fusídico han demostrado efectos similares al metronidazol y la vancomicina oral, pero la experiencia con este tratamiento es escasa, ya que en varios países no esta disponible esta presentación de los medicamentos. ^(7,30) La colestiramina y el colestipol son resinas intercambiadoras de aniones, que unen a la citotoxina del *C. difficile*,

y se han propuesto como tratamiento para casos leves, para consolidación del tratamiento con antibióticos, o para las recaídas. En diversos estudios se ha demostrado una falta de respuesta a este tratamiento en un 35%, por lo que no se recomiendan como tratamiento de primera línea. (3,31)

Tabla 3. Comparación del tratamiento con antibióticos para la infección por *C. difficile*.

Tipo y dosis de medicamento	Tasa de respuesta	Tasa de recaída	Promedio de días para la mejoría o resolución del cuadro
Metronidazol 250 mg cada 6 horas a 500 mg cada 8 horas por 10 días	94% al 95 %	5% al 16%	2.4 a 3.2
Vancomicina 125 mg cada 6 horas por 7 días a 500 mg cada 6 horas por 10 días	86% al 100%	15% al 33%	2.6 a 4.2
Bacitracina 20,000 a 25,000 U cada 6 horas por 7 a 10 días	76% al 80%	42%	2.4 a 4.1
Teicoplanina 100 a 400 mg cada 12 horas por 10 días	96% al 98%	8%	2.8 a 3.4
Ácido fusídico 500 mg cada 8 horas por 10 días	93%	28%	3.8

Tratamiento para las pacientes sin vía oral.

No se ha demostrado que ningún tratamiento sea efectivo en los pacientes que no pueden tomar o que presentan intolerancia al metronidazol o a la vancomicina oral por íleo paralítico, aspiración por sonda nasogástrica, obstrucción intestinal o derivación. Existen reportes de buena respuesta clínica en pacientes en tratamiento con metronidazol intravenoso, pero también se han reportado fallas al tratamiento. Con respecto a la vancomicina los resultados han sido menos favorables al administrarse por vía intravenosa

al no detectarse niveles adecuados del medicamento en materia fecal, se ha reportado la administración de vancomicina por medio de enema y catéteres largos colocados por medio de colonoscopia, sin poderse establecer a la fecha su efectividad y seguridad. ⁽³²⁾

Actualmente no existen estudios controlados prospectivos para establecer un tratamiento definitivo en este tipo de pacientes, por lo que en su caso se debe considerar usar metronidazol intravenoso (500 mg cada 6 a 8 horas), vancomicina por vía nasogástrica (500 mg cada 6 horas), o enemas con vancomicina (500 mg cada 4 a 8 horas). ⁽⁷⁾

Medicamentos que alteran la motilidad.

Se deben evitar medicamentos que alteren la motilidad intestinal, como la loperamida y el difenoxilato con atropina. Se ha asociado el uso de estos medicamentos con el desarrollo de megacolon tóxico en pacientes con colitis pseudomembranosa. Se cree que al disminuir la peristalsis normal del colon, se produce estasis, presentándose una exposición mas prolongada a las toxinas del *C. difficile*, aumentando el daño y el proceso inflamatorio, y al mismo tiempo se favorece el crecimiento de otros microorganismos anaerobios. ⁽³⁾

Tratamiento quirúrgico.

Este tipo de tratamiento sólo es útil en casos de megacolon tóxico o perforación colónica, los cuales se reportan de un 0.4% al 3.5% de los casos con infección por *C. difficile*. El tratamiento quirúrgico del megacolon tóxico se realiza al hacer una derivación de la materia fecal por medio de ileostomía, cecostomía, colostomía descompresiva o colectomía total, siendo esta última el procedimiento de elección. Existen dos patrones de perforación: perforaciones múltiples involucrando una porción larga del colon, asociándose

a una mortalidad elevada, y perforaciones simples, con una menor mortalidad. En la perforación simple la resección segmentaria es suficiente. La mortalidad descrita en los casos que requieren de tratamiento quirúrgico en general es del 30 al 35%.⁽³³⁾

Enfermedad recurrente

A pesar de un tratamiento antibiótico adecuado la tasa de recurrencias de la infección por *C. difficile* se ha reportado de 5 al 50%. Se ha presentado un patrón de recaídas múltiples en cinco o más ocasiones después de recibir un tratamiento específico en un 5 a 8% de los pacientes.⁽⁷⁾ Los factores de riesgo identificados para las recaídas incluyen edad avanzada, cirugía abdominal reciente, aumento en el número de episodios de diarrea asociados a *C. difficile*, y de forma rara, presentación de la enfermedad durante primavera. Otros factores de riesgo observados en estudios retrospectivos son leucocitosis, insuficiencia renal crónica, presentación como una enfermedad adquirida en la comunidad, infección con ciertos inmunotipos y sexo femenino.⁽³⁴⁾

La principal explicación para las recaídas es la persistencia de esporas de *C. difficile*, las cuales pueden sobrevivir incluso a elevadas concentraciones de vancomicina y permanecer viables para cultivarse de las heces durante y después del tratamiento. En el caso del metronidazol, la disminución de los niveles del medicamento observados durante la duración del tratamiento permite la germinación de las esporas residuales de *C. difficile*. También existe la posibilidad de que los pacientes con recurrencia se reinfecten con la misma estirpe o adquieran un nuevo serotipo adquirido del medio ambiente, implicándose esta última hasta en un 50% de los casos.⁽³⁵⁾

Los pacientes que presentan recaída generalmente responden a un segundo tratamiento con metronidazol o vancomicina.⁽¹⁾ En estudios recientes se ha evaluado el

tratamiento con la levadura del *Saccharomyces boulardii* para el tratamiento de las recaídas, en donde se observó que el tratamiento por 4 semanas con *S. Boulardii* por vía oral, complementando el tratamiento con antibióticos estándar, mostró un menor número de fallas al tratamiento en las recaídas, pero no en la infección inicial por *C. difficile*.⁽³⁶⁾ Se han reportado diversos esquemas de tratamiento para las recurrencias incluyendo el uso de colestiramina por tiempo prolongado, inmunoglobulina intravenosa, disminución progresiva de la vancomicina seguida de terapia con pulsos, vancomicina con rifampicina, *Lactobacillus GG* (gama globulina) por vía oral, bacterioterapia con tipos de *C. difficile* no toxigénico, inmunoglobulina A oral, irrigación de colon con una solución de polietilenglicol, enemas con bacterias aeróbicas facultativas y anaerobias, e incluso infusión vía rectal de materia fecal normal. Actualmente no existe una recomendación universal, pero los esquemas que más se han recomendado incluyen el uso de vancomicina con rifampicina, vancomicina o metronidazol seguido de colestiramina, lactobacilos o dosis bajas de vancomicina, o dosis progresivas de vancomicina.⁽²⁾

Prevención

La prevención y el control de la diarrea y colitis asociada a *C. difficile* se realizan con medidas para el control de infecciones simples, como el uso de guantes al manejar todo tipo de líquidos corporales, uso de termómetros desechables, lavado de manos y limpieza del medio ambiente.⁽³⁷⁾ Se debe limitar el uso de antibióticos, en especial los asociados a infección por *C. difficile*, para controlar las epidemias. Adicionalmente, la introducción de organismos no patógenos en el tracto intestinal puede ser útil para prevenir la diarrea asociada a antibióticos. Se ha demostrado en estudios que la administración de *S. boulardii* disminuye en general la incidencia de diarrea asociada antibióticos en un 50%, pero sin

afectar de forma significativa la tasa de infección por *C. difficile*. Se han empleado también preparaciones que contienen lactobacilos, *Bifidobacterium* y *Enterococcus faecium* SF68 productor de ácido láctico, sin ser concluyentes, por lo que se requiere de estudios bien diseñados para establecer el papel de estos tratamientos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos. ⁽³⁸⁾

HIPÓTESIS

La infección por *Clostridium difficile* en el American British Medical Center se presenta con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados con patologías previas, antecedente de uso de sondas y de antibióticos.

OBJETIVOS GENERALES

Conocer la epidemiología de la colitis asociada a *C. difficile* en el American British Cowdray Medical Center a partir de Noviembre de 1996 a Agosto del 2001, y determinar cuales son los principales factores de riesgo asociados, así como los principales antibióticos relacionados para el desarrollo de colitis pseudomembranosa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer las enfermedades que se asocian de forma significativa para el desarrollo de colitis pseudomembranosa en pacientes hospitalizados.

Conocer si el tiempo de estancia hospitalaria es un factor de riesgo para desarrollar infección por *C. difficile*.

afectar de forma significativa la tasa de infección por *C. difficile*. Se han empleado también preparaciones que contienen lactobacilos, *Bifidobacterium* y *Enterococcus faecium* SF68 productor de ácido láctico, sin ser concluyentes, por lo que se requiere de estudios bien diseñados para establecer el papel de estos tratamientos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos.⁽³⁸⁾

HIPÓTESIS

La infección por *Clostridium difficile* en el American British Medical Center se presenta con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados con patologías previas, antecedente de uso de sondas y de antibióticos.

OBJETIVOS GENERALES

Conocer la epidemiología de la colitis asociada a *C. difficile* en el American British Cowdray Medical Center a partir de Noviembre de 1996 a Agosto del 2001, y determinar cuales son los principales factores de riesgo asociados, así como los principales antibióticos relacionados para el desarrollo de colitis pseudomembranosa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer las enfermedades que se asocian de forma significativa para el desarrollo de colitis pseudomembranosa en pacientes hospitalizados.

Conocer si el tiempo de estancia hospitalaria es un factor de riesgo para desarrollar infección por *C. difficile*.

afectar de forma significativa la tasa de infección por *C. difficile*. Se han empleado también preparaciones que contienen lactobacilos, *Bifidobacterium* y *Enterococcus faecium* SF68 productor de ácido láctico, sin ser concluyentes, por lo que se requiere de estudios bien diseñados para establecer el papel de estos tratamientos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos.⁽³⁸⁾

HIPÓTESIS

La infección por *Clostridium difficile* en el American British Medical Center se presenta con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados con patologías previas, antecedente de uso de sondas y de antibióticos.

OBJETIVOS GENERALES

Conocer la epidemiología de la colitis asociada a *C. difficile* en el American British Cowdray Medical Center a partir de Noviembre de 1996 a Agosto del 2001, y determinar cuales son los principales factores de riesgo asociados, así como los principales antibióticos relacionados para el desarrollo de colitis pseudomembranosa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer las enfermedades que se asocian de forma significativa para el desarrollo de colitis pseudomembranosa en pacientes hospitalizados.

Conocer si el tiempo de estancia hospitalaria es un factor de riesgo para desarrollar infección por *C. difficile*.

afectar de forma significativa la tasa de infección por *C. difficile*. Se han empleado también preparaciones que contienen lactobacilos, *Bifidobacterium* y *Enterococcus faecium* SF68 productor de ácido láctico, sin ser concluyentes, por lo que se requiere de estudios bien diseñados para establecer el papel de estos tratamientos en la prevención de la diarrea asociada a antibióticos. ⁽³⁸⁾

HIPÓTESIS

La infección por *Clostridium difficile* en el American British Medical Center se presenta con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados con patologías previas, antecedente de uso de sondas y de antibióticos.

OBJETIVOS GENERALES

Conocer la epidemiología de la colitis asociada a *C. difficile* en el American British Cowdray Medical Center a partir de Noviembre de 1996 a Agosto del 2001, y determinar cuales son los principales factores de riesgo asociados, así como los principales antibióticos relacionados para el desarrollo de colitis pseudomembranosa.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer las enfermedades que se asocian de forma significativa para el desarrollo de colitis pseudomembranosa en pacientes hospitalizados.

Conocer si el tiempo de estancia hospitalaria es un factor de riesgo para desarrollar infección por *C. difficile*.

Determinar cuales son los antibióticos que se asocian más frecuentemente para el desarrollo de colitis pseudomembranosa.

Establecer cuales procedimientos médicos y quirúrgicos se asocian al desarrollo de colitis por *C. difficile*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles con expedientes del American British Cowdray Medical Center a partir de Noviembre de 1997 a Agosto del 2001. Los pacientes caso se tomaron a partir de los registros del laboratorio de microbiología que reportaron una toxina A para *Clostridium difficile* positiva. Los criterios de inclusión fueron todos aquellos pacientes hospitalizados durante estas fechas, los cuales presentaron una prueba positiva para la toxina A de *C. difficile*, se excluyeron a todos aquellos pacientes con registro en el laboratorio positivo para la toxina A de *C. difficile*, pero que no estuvieron hospitalizados, o aquellos con expediente incompleto. Los parámetros que se tomaron en cuenta fueron edad, sexo, diagnóstico de ingreso y egreso, servicio donde se realizó el diagnóstico, enfermedades previas, días de internamiento totales hasta el egreso, días de internamiento antes de realizar el diagnóstico, uso y tipos de antibióticos previos al diagnóstico, síntomas asociados a colitis por *C. difficile*, método diagnóstico, tipo de tratamiento específico contra *C. difficile*, procedimientos realizados durante el ingreso, uso y tipo de sondas empleadas durante el internamiento, niveles séricos de albúmina al ingreso y al momento del diagnóstico, tipo de alteración ácido base, tipo de alteraciones en electrolitos séricos y tipo de alteraciones electrocardiográficas. Se selecciono al azar a un paciente control por cada paciente caso, pareando los casos y

Determinar cuales son los antibióticos que se asocian más frecuentemente para el desarrollo de colitis pseudomembranosa.

Establecer cuales procedimientos médicos y quirúrgicos se asocian al desarrollo de colitis por *C. difficile*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles con expedientes del American British Cowdray Medical Center a partir de Noviembre de 1997 a Agosto del 2001. Los pacientes caso se tomaron a partir de los registros del laboratorio de microbiología que reportaron una toxina A para *Clostridium difficile* positiva. Los criterios de inclusión fueron todos aquellos pacientes hospitalizados durante estas fechas, los cuales presentaron una prueba positiva para la toxina A de *C. difficile*, se excluyeron a todos aquellos pacientes con registro en el laboratorio positivo para la toxina A de *C. difficile*, pero que no estuvieron hospitalizados, o aquellos con expediente incompleto. Los parámetros que se tomaron en cuenta fueron edad, sexo, diagnóstico de ingreso y egreso, servicio donde se realizó el diagnóstico, enfermedades previas, días de internamiento totales hasta el egreso, días de internamiento antes de realizar el diagnóstico, uso y tipos de antibióticos previos al diagnóstico, síntomas asociados a colitis por *C. difficile*, método diagnóstico, tipo de tratamiento específico contra *C. difficile*, procedimientos realizados durante el ingreso, uso y tipo de sondas empleadas durante el internamiento, niveles séricos de albúmina al ingreso y al momento del diagnóstico, tipo de alteración ácido base, tipo de alteraciones en electrolitos séricos y tipo de alteraciones electrocardiográficas. Se selecciono al azar a un paciente control por cada paciente caso, pareando los casos y

controles con la edad, más menos 5 años, sexo y con el año de ingreso al hospital. Se considero como parámetro de corte para considerar anemia una hemoglobina sérica menor de 12 mg/dl, y para considerar desnutrición una albúmina sérica menor de 3.0 mg/dl. La diarrea se clasificó en leve si se presentaban menos de tres evacuaciones al día, moderada al presentar de 4 a 6 evacuaciones al día y severa al presentar más de 6 evacuaciones al día.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico para infección por *C. difficile* en pacientes caso y control, donde se estimaron frecuencias simples, análisis univariado y multivariado con su respectiva ANOVA, así como frecuencias, razones de momios y 95% de intervalo de confianza a través del método de Mantel-Haenszel. Por último se realizó un análisis de regresión logística tipo step-wise donde se desarrollaron seis modelos de regresión. Para este análisis se empleó el software SPSS para Windows versión 10.0. En el análisis multivariado, cada variable se codificó como una variable dicotómica, usando un código de 1 para indicar la presencia de la enfermedad y 2 para indicar la ausencia. Las variables se consideraron como variables predictivas sólo si se habían identificado previamente en el análisis univariado.

RESULTADOS

De Noviembre de 1996 a Agosto del 2001 se obtuvieron 46 muestras positivas para *C. difficile* en el laboratorio de microbiología, de las cuales 32 fueron de pacientes hospitalizados, los cuales fueron incluidos en el estudio. La población caso se comparó con 32 pacientes control hospitalizados sin diagnóstico de colitis por *C. difficile*, pareados para edad, sexo y año de ingreso al hospital. Durante el período de observación del estudio, el

controles con la edad, más menos 5 años, sexo y con el año de ingreso al hospital. Se considero como parámetro de corte para considerar anemia una hemoglobina sérica menor de 12 mg/dl, y para considerar desnutrición una albúmina sérica menor de 3.0 mg/dl. La diarrea se clasificó en leve si se presentaban menos de tres evacuaciones al día, moderada al presentar de 4 a 6 evacuaciones al día y severa al presentar más de 6 evacuaciones al día.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico para infección por *C. difficile* en pacientes caso y control, donde se estimaron frecuencias simples, análisis univariado y multivariado con su respectiva ANOVA, así como frecuencias, razones de momios y 95% de intervalo de confianza a través del método de Mantel-Haenszel. Por último se realizó un análisis de regresión logística tipo step-wise donde se desarrollaron seis modelos de regresión. Para este análisis se empleó el software SPSS para Windows versión 10.0. En el análisis multivariado, cada variable se codificó como una variable dicotómica, usando un código de 1 para indicar la presencia de la enfermedad y 2 para indicar la ausencia. Las variables se consideraron como variables predictivas sólo si se habían identificado previamente en el análisis univariado.

RESULTADOS

De Noviembre de 1996 a Agosto del 2001 se obtuvieron 46 muestras positivas para *C. difficile* en el laboratorio de microbiología, de las cuales 32 fueron de pacientes hospitalizados, los cuales fueron incluidos en el estudio. La población caso se comparó con 32 pacientes control hospitalizados sin diagnóstico de colitis por *C. difficile*, pareados para edad, sexo y año de ingreso al hospital. Durante el periodo de observación del estudio, el

controles con la edad, más menos 5 años, sexo y con el año de ingreso al hospital. Se considero como parámetro de corte para considerar anemia una hemoglobina sérica menor de 12 mg/dl, y para considerar desnutrición una albúmina sérica menor de 3.0 mg/dl. La diarrea se clasificó en leve si se presentaban menos de tres evacuaciones al día, moderada al presentar de 4 a 6 evacuaciones al día y severa al presentar más de 6 evacuaciones al día.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico para infección por *C. difficile* en pacientes caso y control, donde se estimaron frecuencias simples, análisis univariado y multivariado con su respectiva ANOVA, así como frecuencias, razones de momios y 95% de intervalo de confianza a través del método de Mantel-Haenszel. Por último se realizó un análisis de regresión logística tipo step-wise donde se desarrollaron seis modelos de regresión. Para este análisis se empleó el software SPSS para Windows versión 10.0. En el análisis multivariado, cada variable se codificó como una variable dicotómica, usando un código de 1 para indicar la presencia de la enfermedad y 2 para indicar la ausencia. Las variables se consideraron como variables predictivas sólo si se habían identificado previamente en el análisis univariado

RESULTADOS

De Noviembre de 1996 a Agosto del 2001 se obtuvieron 46 muestras positivas para *C. difficile* en el laboratorio de microbiología, de las cuales 32 fueron de pacientes hospitalizados, los cuales fueron incluidos en el estudio. La población caso se comparó con 32 pacientes control hospitalizados sin diagnóstico de colitis por *C. difficile*, pareados para edad, sexo y año de ingreso al hospital. Durante el período de observación del estudio, el

número de pacientes con el diagnóstico de colitis por *C. difficile* y el número de ingresos hospitalarios se mantuvieron estables con un promedio de 0.5 ingresos por mes. En la tabla 4 se muestra las características de los pacientes caso y control. La infección por *C. difficile* fue discretamente más frecuente en pacientes del sexo femenino (53.1% vs 46.9%) (Figura 6). El intervalo de edad más frecuente de presentación de colitis pseudomembranosa fue de los 61 a los 70 años (31.3%) (Figura 7). El número de ingresos previos fue mayor en los casos, con una media de 1.38 (DS 2.42), que en los controles, que fue de 0.72 (DS 0.96, p 0.20) (Figura 8). Medicina interna fue el servicio en donde se presentó el mayor número de diagnósticos de colitis pseudomembranosa en un 46.9%, seguido de terapia intensiva con un 31.3%, sólo se presentaron 3 casos (9.4%) en el servicio de pediatría (Figura 9). El diagnóstico de infección por *C. difficile* se realizó con mayor frecuencia durante las primeras 24 horas del internamiento en un 53.1%, y en un 21.9% del sexto al décimo día de internamiento (Figura 10).

Tabla 4. Características de los pacientes caso y control.

Características de los pacientes	Casos (N=32)	Controles (N=32)
Edad (DS)	61-70 (23)	61-70 (23)
Sexo (%)		
Masculino	15 (46.9%)	15 (46.9%)
Femenino	17 (53.1%)	17 (53.1%)
Número de ingresos previos (DS)	1.38 (2.42)	0.72 (0.96)
Servicio del diagnóstico		
Medicina Interna	15 (46.9%)	15 (46.9%)
Cirugía	3 (9.4%)	5 (15.6%)
Ginecología y obstetricia	1 (3.1%)	1 (3.1%)
Ortopedia	0 (0%)	3 (9.4%)
Terapia intensiva	10 (31.3%)	5 (15.6%)
Pediatría	3 (9.4%)	3 (9.4%)
Días de internamiento totales (DS)	11-15 (12)	0-5 (4.5)

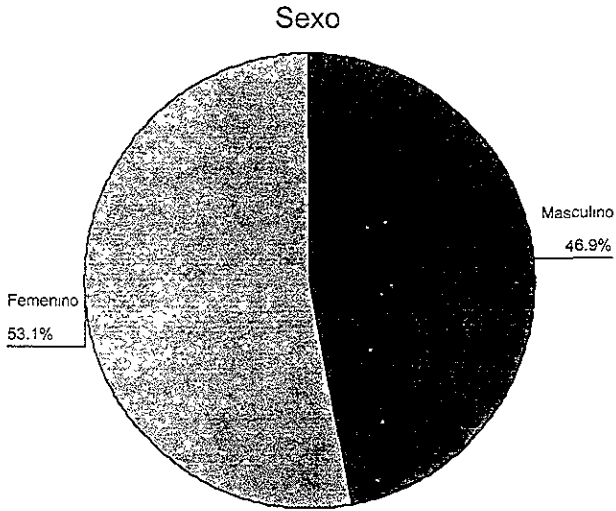


Figura 6. Distribución por sexo de los pacientes con colitis pseudomembranosa

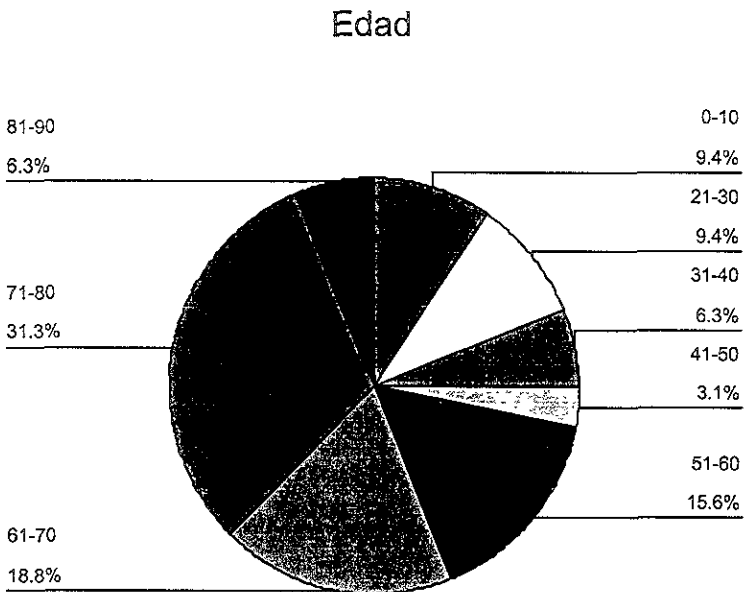


Figura 7. Distribución por edad de los pacientes con infección por *C. difficile*

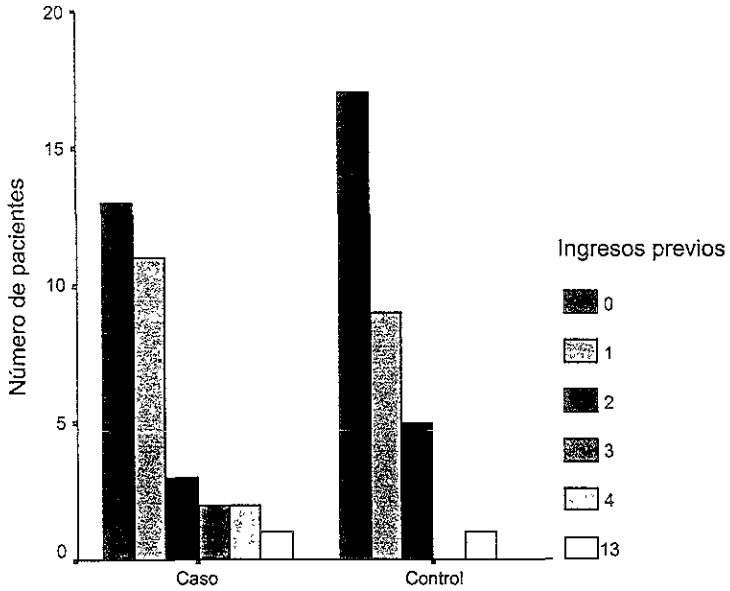


Figura 8. Número de ingresos previos en los pacientes casos y control.

Servicio de Ingreso

Pacientes con colitis pseudomembranosa

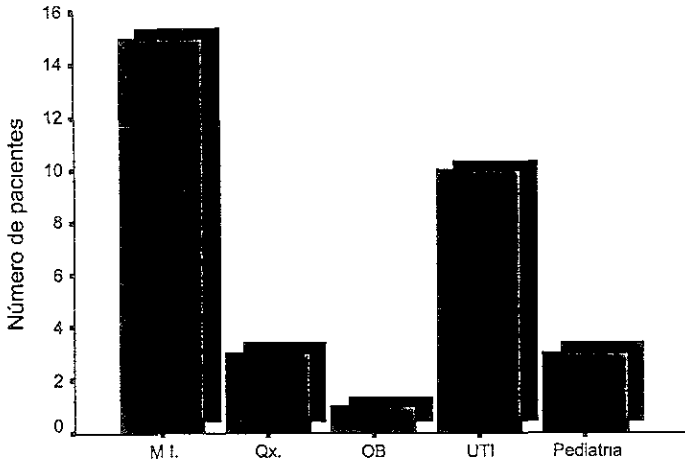


Figura 9. Servicio donde se realizó el diagnóstico de colitis pseudomembranosa.

Días de internamiento previos al diagnóstico

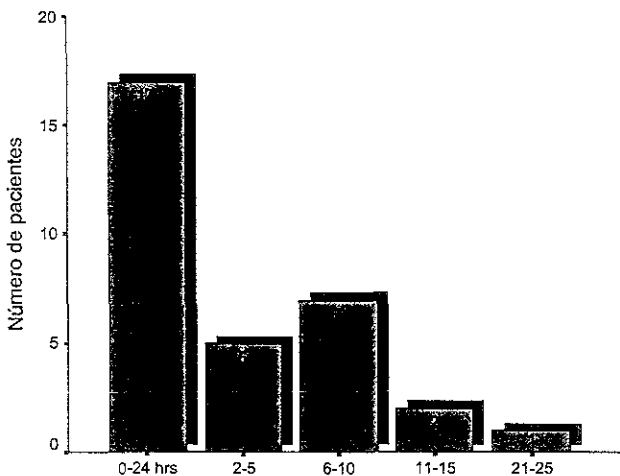


Figura 10. Días de internamiento previos al diagnóstico de colitis pseudomembranosa.

Los días de hospitalización total fueron mayores en el grupo control (Figura 11), con una media de 13.28 días (DS 12.28), contra una media de 7.44 (DS 4.33) del grupo caso (p 0.025, RM 0.916, IC 0.848-0.989).

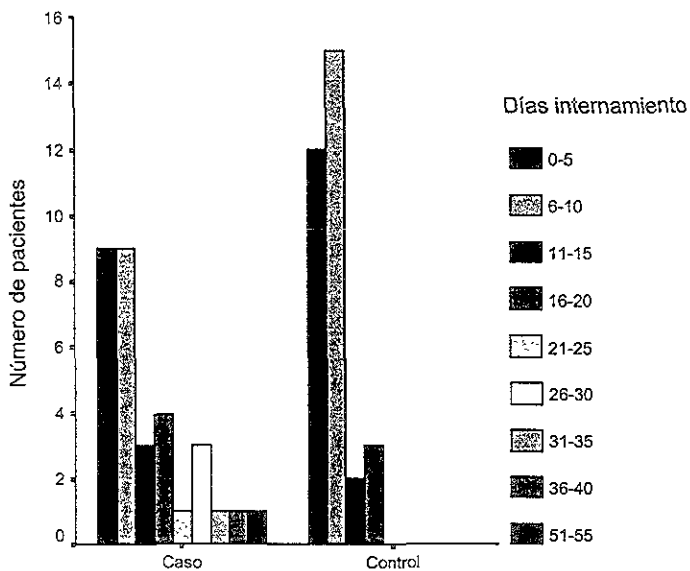


Figura 11. Días de hospitalización totales en la población caso y control.

La tabla 5 contiene la lista de enfermedad previas que se asocian a los pacientes con infección por *C. difficile*, anotando la tasa de prevalencia de cada enfermedad en la población caso y control. De todas las enfermedades, las alteraciones en los electrolitos séricos y estado ácido base, la hipertensión arterial sistémica y las alteraciones en el electrocardiograma fueron las enfermedades más comunes en la población caso, mientras que las alteraciones en electrolitos séricos, las alteraciones en le electrocardiograma, el cáncer y la anemia, fueron las más frecuentes en el grupo control, sin embargo, se presentaron cuatro casos (12.5%) de pacientes con infección por *C. difficile* que no tenían antecedente de enfermedad previa asociada. En los pacientes caso sólo se logró identificar a un paciente en el que existía el antecedente de uso de agentes antineoplásicos (etopósido) asociado al desarrollo de colitis por *C. difficile*.

Tabla 5. Enfermedades previas en pacientes caso y control.

Diagnóstico	Casos (N=32)	Controles (N=32)
Todos los diagnósticos	28 (87.5%)	30 (93.8%)
Gangrena	0 (0%)	1 (3.1%)
Candidiasis	8 (25%)	1 (3.1%)
Cáncer	5 (15.6%)	10 (31.1%)
Quimioterapia	1 (3.1%)	2 (6.3%)
Leucemia	0 (0%)	1 (3.1%)
Desnutrición	8 (25%)	5 (15.6%)
Alteraciones electrolíticas	18 (56%)	16 (50%)
Alteraciones ácido-base	17 (53.1%)	8 (25%)
Anemia	11 (34.4%)	9 (28.1%)
Neumonía	5 (15.6%)	3 (9.4%)
Insuficiencia respiratoria	6 (18.8%)	3 (9.4%)
Broncoaspiración	1 (3.1%)	1 (3.1%)
Obstrucción intestinal	0 (0%)	0 (0%)
Diverticulítis	3 (9.4%)	0 (0%)
Insuficiencia renal	7 (21.9%)	7 (21.9%)
Infección de vías urinarias	3 (9.4%)	1 (3.1%)
Decúbito	9 (28.1%)	3 (9.4%)
Diabetes Mellitus	6 (18.8%)	7 (21.9%)
Hipertensión arterial	13 (40.6)	8 (25%)
Infección por el VIH	0 (0%)	0 (0%)
Alteraciones en el ECG	13 (40.6%)	13 (40.6%)
Otras	13 (40.6%)	8 (25%)

En la tabla 6 se muestran las razones de momios para las enfermedades previas con colitis pseudomembranosa. Las razones de momios y su respectivo intervalo de confianza se obtuvieron a través de un modelo de regresión logística multivariado, tomando en cuenta las variables que fueron más significativas en el estudio bivariado. Se observa que las enfermedades previas (p 0.007, RM 30.17, IC 2.54-357.24), la infección por *Candida* (p 0.009, RM 42.96, IC 2.53-727.75), las alteraciones ácido-base (p 0.007, RM 12.37, IC 1.97-77.45) fueron las únicas enfermedades que mostraron significancia estadística. La alteración ácido-base más frecuente en el grupo de los casos fue la acidosis metabólica (37.5%, p 0.27) y la más frecuente dentro de las alteraciones en electrolitos séricos fue la hipokalemia (37.5%, p 0.42) y la hiponatremia (34.4%, p 0.85). En las alteraciones en el electrocardiograma se observó que las alteraciones del ritmo y los cambios isquémicos fueron los que se presentaron con mayor frecuencia, en un 28% y 25% respectivamente (p 0.37, p 0.32), del grupo con colitis pseudomembranosa.

Tabla 6. Resultados del análisis multivariado para las enfermedades previas.

Diagnóstico	Razón de momios	Intervalo de confianza	Valor de p
Todos los diagnósticos	30.17	2.54-357.24	0.007
Candidiasis	42.96	2.53-727.75	0.009
Desnutrición	0.89	0.16-4.87	0.897
Alteraciones ácido-base	12.37	1.97-77.45	0.007
Diverticulitis	1544.11	0.00-7.50	0.833
Decúbito	0.63	0.09-4.45	0.647
Hipertensión arterial	3.55	0.75-16.65	0.108
Otras	0.136	0.02-0.87	0.035

De los 32 pacientes con infección por *C. difficile*, solamente en 2 pacientes no se encontró disponible la información sobre el uso de previo de antibióticos. De el grupo de antibióticos que se habían administrado previamente a los pacientes, las cefalosporinas

fueron las más frecuentemente asociadas a infección por *C. difficile* (56.6%), seguido de las quinolonas (36.6%) y las penicilinas (21.9%). El uso de clindamicina sólo se asoció en un 6.3% de los pacientes. Del grupo de las cefalosporinas, las de tercera generación se asociaron con mayor frecuencia (28.1%). Llama la atención que la enfermedad se presentó en cinco pacientes que estaban en tratamiento con vancomicina y en un paciente con metronidazol. (Tabla 7)

Tabla 7. Uso de antibióticos en pacientes con colitis pseudomembranosa.

Antibiótico	Número de pacientes (N=30)
Penicilinas	7 (21.9%)
Cefalosporinas	17 (56.6%)
Primera generación	0 (0%)
Segunda generación	4 (12.5%)
Tercera generación	9 (28.1%)
Cuarta generación	5 (15.6%)
Quinolonas	11 (36.6%)
Aminoglucósido	3 (9.4%)
Macrólido	2 (6.3%)
Clindamicina	2 (6.3%)
TMP/SMX	5 (15.6%)
Vancomicina	5 (15.6%)
Metronidazol	1 (3.1%)
Carbapenémicos	2 (6.3%)

El uso de esteroides e inmunosupresores previos no se asoció de forma significativa en los pacientes con colitis pseudomembranosa (p 0.56 y 0.71).

El síntoma que se reportó con mayor frecuencia en los pacientes con colitis pseudomembranosa fue diarrea en el 100% de los casos, siendo la diarrea severa la que se presentó más frecuentemente (56.3%), fiebre se presentó en un 65.6%, dolor abdominal en un 53.1% y náusea y/o vómito en un 37.5% de los casos.

El diagnóstico de infección por *C. difficile* se realizó en un 78.1% de los pacientes exclusivamente con determinación de la toxina A y en un 21.9% de los casos se realizó por

medio de la toxina A y colonoscopia. El tratamiento de los pacientes con colitis pseudomembranosa fue con metronidazol en el 90.6% de los casos, en 11 pacientes (34.4%) hubo necesidad de completar el tratamiento con vancomicina y en 5 pacientes con colestiramina. Dos pacientes no recibieron ningún tipo de tratamiento específico y en un paciente se dio tratamiento exclusivamente con vancomicina.

De los 32 pacientes con evidencia de infección por *C. difficile*, sólo en 20 se incluyó el diagnóstico de colitis pseudomembranosa dentro de los diagnósticos de egreso hospitalario.

En la tabla 8 se muestran la frecuencia de los procedimientos médicos, quirúrgicos y el uso de sondas que se realizaron en los pacientes caso y control, así como los resultados del análisis multivariado, en donde no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa.

Tabla 8. Frecuencia y análisis multivariado de los procedimientos médicos, quirúrgicos y el uso de sondas en los pacientes caso y control.

Procedimientos	Casos (N = 32)	Controles (N = 32)	Valor de p	Razón de Momios	Intervalo de confianza
Procedimientos totales	11 (34.4%)	12 (37.5%)	0.65	0.51	0.28-9.23
Broncoscopia	6 (18.8%)	2 (6.3%)	0.29	4.4	0.27-71.57
Toracocentesis	4 (12.5%)	0 (0%)	0.77	4537	0.00- 4.40
Biospia de médula ósea	0 (0%)	1 (3.1%)	0.90	0.00	0.00-1.45
Gastrostomía	2 (6.3%)	2 (6.3%)	0.74	0.62	0.02-12.36
Cirugía	4 (12.5%)	8 (25%)	0.19	0.38	0.08-1.64
Sondas totales	14 (43.8%)	19 (59.4%)	0.84	8.84	0.74-104.74
Sonda nasogástrica	5 (15.6%)	2 (6.3%)	0.34	3.30	0.27-39.92
Sonda de Foley	14 (43.8%)	16 (50%)	0.66	1.47	0.25-8.46
Catéter central	16 (50%)	15 (46.9%)	0.15	0.17	0.015-1.99
Terapia física	4 (12.5%)	4 (12.5%)	0.41	0.45	0.07-2.98
Fisioterapia respiratoria	10 (31.3%)	6 (18.8%)	0.84	1.18	0.23-6.62
Ventilación mecánica	5 (15.6%)	1 (3.1%)	0.37	3.73	0.21-66.48

En 15 pacientes con colitis pseudomembranosa se pudieron determinar los niveles séricos de albúmina al ingreso y al momento del diagnóstico, y se encontró que 11 pacientes (73.3%) presentaron una albúmina menor de 3 g/dl al momento del realizar el diagnóstico.

DISCUSIÓN

El *Clostridium difficile* es un agente causal importante de la diarrea en el paciente hospitalizado y representa el patógeno mas comúnmente identificado en múltiples estudios. ⁽³⁹⁾ En este estudio se muestra la epidemiología de la infección por *C. difficile* en un hospital privado, así como las principales enfermedades, procedimientos médicos y quirúrgicos asociados con esta enfermedad.

El número de pacientes con diagnóstico de colitis pseudomembranosa es bajo, lo cual probablemente se explique por la baja sospecha de la enfermedad en el medio hospitalario. Esta enfermedad se puede considerar como una infección nosocomial, que se presenta como complicación del uso de antibióticos, por lo que llama la atención que en el estudio se observó que sólo en el 62.5% de los pacientes se consideró a la colitis pseudomembranosa dentro de los diagnósticos de egreso, lo que dificulta el estudio epidemiológico de esta enfermedad y el que no sea considerada, con la importancia requerida, por los médicos en los pacientes que presentan diarrea durante su estancia hospitalaria.

Como se ha reportado en estudios previos, la presentación de la colitis pseudomembranosa es más frecuente en personas con edad avanzada, siendo en este estudio más frecuente de los 61 a los 70 años de edad, ⁽⁴⁰⁾ con ligera preferencia por el sexo femenino, pero sin llegar a ser significativa.

En 15 pacientes con colitis pseudomembranosa se pudieron determinar los niveles séricos de albúmina al ingreso y al momento del diagnóstico, y se encontró que 11 pacientes (73.3%) presentaron una albúmina menor de 3 g/dl al momento del realizar el diagnóstico.

DISCUSIÓN

El *Clostridium difficile* es un agente causal importante de la diarrea en el paciente hospitalizado y representa el patógeno mas comúnmente identificado en múltiples estudios. ⁽³⁹⁾ En este estudio se muestra la epidemiología de la infección por *C. difficile* en un hospital privado, así como las principales enfermedades, procedimientos médicos y quirúrgicos asociados con esta enfermedad.

El número de pacientes con diagnóstico de colitis pseudomembranosa es bajo, lo cual probablemente se explique por la baja sospecha de la enfermedad en el medio hospitalario. Esta enfermedad se puede considerar como una infección nosocomial, que se presenta como complicación del uso de antibióticos, por lo que llama la atención que en el estudio se observó que sólo en el 62.5% de los pacientes se consideró a la colitis pseudomembranosa dentro de los diagnósticos de egreso, lo que dificulta el estudio epidemiológico de esta enfermedad y el que no sea considerada, con la importancia requerida, por los médicos en los pacientes que presentan diarrea durante su estancia hospitalaria.

Como se ha reportado en estudios previos, la presentación de la colitis pseudomembranosa es más frecuente en personas con edad avanzada, siendo en este estudio más frecuente de los 61 a los 70 años de edad, ⁽⁴⁰⁾ con ligera preferencia por el sexo femenino, pero sin llegar a ser significativa.

Los estados patológicos previos se asocian en general a un mayor número de ingresos hospitalarios, lo cual es considerado como un factor de riesgo para desarrollar colitis pseudomembranosa, ⁽²⁾ en este estudio se observó que los pacientes con infección por *C. difficile* presentaron un mayor número de ingresos, pero sin considerarse significativos al compararlo con el grupo control.

Se observó también que los principales servicios donde se realizó el diagnóstico de colitis por *C. difficile* fueron medicina interna y terapia intensiva, en donde es más frecuente la realización de procedimientos médicos y quirúrgicos, así como el ingreso de pacientes con padecimientos asociados a esta enfermedad.

A diferencia de los reportes previos, en donde se describe que la aparición de la diarrea es más frecuente en la segunda semana después del inicio de tratamiento con antibióticos, ⁽⁷⁾ el inicio de la diarrea en nuestra población se presentó con mayor frecuencia durante las primeras 24 horas del inicio de antibióticos. La información respecto al número de pacientes que habían iniciado el uso de antibióticos previo al ingreso al hospital no estuvo disponible en todos los expedientes, por lo que no fue posible incluir y comparar estos datos con lo descrito en otros estudios, en donde se describe una baja incidencia de infección por *C. difficile* en pacientes externos expuestos a antibióticos. ⁽⁹⁾

Como se ha notado en otros estudios, los días de estancia hospitalaria se incrementan al desarrollar colitis asociada a *C. difficile*. ⁽¹⁾ El promedio de estancia hospitalaria para los pacientes con infección por *C. difficile* fue de 13.28 días, comparado contra una media de 7.44 de los pacientes controles, siendo estadísticamente significativo.

La selección de los factores de riesgo que se analizaron en este estudio, se establecieron a partir de los reportes de artículos previos, considerando a los que se relacionaban de forma directa, y eran más significativos. ^(4,40,41,43) Observamos en el estudio

que el tener una patología previa, sin considerar el tipo específico, se asocia de forma significativa para el desarrollo de infección por *C. difficile*, con una razón de momios de 79.56. La presencia de una infección por *Candida* demostró también una asociación importante con la colitis por *C. difficile*. La infección por *Candida* es más frecuente en pacientes inmunosuprimidos y en pacientes con uso previo de antibióticos, por lo que esta asociación puede reflejar una relación causal entre el uso de antibióticos y el desarrollo subsecuente de una infección por *C. difficile*. Los antibióticos alteran el crecimiento de la flora intestinal normal en el lumen del colon y alteran el balance ecológico a favor del *C. difficile*. El sobre-crecimiento del *C. difficile* y la exposición de la mucosa del colon a las toxinas eventualmente progresan para dar el cuadro clínico de la colitis.

En nuestro estudio no fue posible demostrar una relación entre la infección por *C. difficile* y los pacientes con infección por el VIH, neoplasias malignas o con agentes quimioterapéuticos. Estas condiciones caracterizan principalmente a pacientes inmunosuprimidos. Investigadores previos han encontrado un aumento en la frecuencia de colitis por *C. difficile* en pacientes infectados por el VIH. ⁽¹³⁾ Además del estado de inmunosupresión, el uso adicional de inmunosupresores y de antibióticos representan los principales factores de riesgo. En un estudio realizado por Rubin et al en 710 pacientes valorados por un periodo de tres años, observó que los pacientes con cáncer y medicamentos inmunosupresores predisponían de forma significativa para el desarrollo de una colitis por *C. difficile* severa. ⁽⁴²⁾ El uso de varios agentes quimioterapéuticos oncológicos, como el metotrexate, 5-fluoracilo o cisplatino, se ha relacionado con la colitis por *C. difficile*. Los estudios histopatológicos del tracto gastrointestinal de animales han demostrado que estos medicamentos producen una alteración en la mitosis de las células epiteliales intestinales, seguido de necrosis y descamación de la membrana mucosa.

La desnutrición, la anemia, el desequilibrio en electrolitos y en el estado ácido-base se han asociado también al desarrollo de colitis pseudomembranosa,⁽⁴³⁾ sin embargo sólo se encontró una asociación significativa con las alteraciones en el estado ácido-base. Todas estas situaciones pueden estar influidas por la colitis inducida por *C. difficile* y la diarrea severa que la acompaña. La información de los niveles séricos de albúmina no se pudo obtener en todos los casos, pero se observó una disminución en los niveles de albúmina en 11 de 15 pacientes (73.3%), con cifras menores de 3 mg/dl simultáneamente con el diagnóstico de colitis pseudomembranosa. Se ha reportado un aumento de la mortalidad por *C. difficile* cuando se presenta una disminución promedio de 1.1 mg/dl de albúmina al momento del inicio de los síntomas. Las posibles causas de la disminución de los niveles de albúmina son una enteropatía perdedora de proteínas, que refleja la severidad del daño a la mucosa; también puede reflejar un aumento en el catabolismo o una disminución en la síntesis en pacientes con enfermedades severas. Adicionalmente, el mal estado nutricional en los pacientes delicados puede contribuir a las alteraciones en el estado inmunológico e incrementar las infecciones por *C. difficile*.⁽⁴⁰⁾

Se ha documentado también que las enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia respiratoria, fibrilación auricular, enfermedad vascular cerebral, insuficiencia renal y demencia se asocian al desarrollo de infección por *C. difficile*.⁽⁴³⁾ En este estudio las alteraciones en el electrocardiograma no tuvieron un significado estadístico al compararse con el grupo control, aunque se observó que las alteraciones más frecuentes en los pacientes con colitis pseudomembranosa eran las alteraciones del ritmo y los cambios isquémicos. Los pacientes con enfermedades crónicas se encuentran confinados generalmente a la cama y son menos capaces de llevar a cabo los

cuidados básicos de higiene, convirtiéndose en una población con mayores probabilidades de exposición al *C. difficile*.

Se han asociado un gran número de antibióticos al desarrollo de la infección por *C. difficile*, pero no sólo es el uso el que está relacionado, ni el número de antibióticos prescritos, ni la duración del tratamiento, sino el tipo de medicamento. El resultado de diversos estudios ha demostrado que las cefalosporinas de segunda y tercera generación, clindamicina, ampicilina y amoxicilina se asocian con un mayor riesgo para desarrollar colitis pseudomembranosa. Las quinolonas, aminoglucósidos, macrólidos (en especial claritromicina y azitromicina), vancomicina y penicilinas de amplio espectro (ticarcilina, mezlocilina y piperacilina) presentan un riesgo bajo, y que el trimetoprim, tetraciclinas y carbapenémicos conllevan un riesgo intermedio.^(4,11) En este estudio se observó que las cefalosporinas, en especial las de tercera y cuarta generación, eran las que con mayor frecuencia se asociaron a la infección por *C. difficile*, seguido de quinolonas y en tercer lugar penicilinas. El uso previo de vancomicina se asoció en cinco pacientes (15.6%) que desarrollaron infección por *C. difficile*, lo cual probablemente está con relación a una enfermedad de base que ponía en riesgo la vida, además de que, como se ha demostrado previamente, el uso de vancomicina por vía intravenosa no alcanza concentraciones adecuadas en la luz intestinal⁽³²⁾, por lo que la colonización por *C. difficile* es posible en estos pacientes.

Las principales manifestaciones clínicas de la infección por *C. difficile* en los pacientes estudiados fueron diarrea en el 100% de los pacientes, siendo más frecuente la diarrea severa al presentar más de seis evacuaciones por día, aunque solo se reportó dolor abdominal en el 53% de los casos; el 65% de los pacientes presentó fiebre al momento del diagnóstico y sólo una tercera parte de los casos refirió náusea y/o vómito. La fiebre y el

aumento en los leucocitos pueden ser uno de los primeros signos del desarrollo de colitis pseudomembranosa, incluso se ha propuesto en estudios previos, la búsqueda de la toxina para *C. difficile* como parte del estudio del paciente adulto hospitalizado con fiebre sin foco infeccioso identificable. ⁽⁴⁴⁾

Dentro de los procedimientos quirúrgicos que se han relacionado con mayor frecuencia a la colitis por *C. difficile* se encuentran los procedimientos a nivel intestinal, presentándose con mayor frecuencia después de colectomías y cirugías por obstrucción intestinal, así como en pacientes con diverticulitis. ⁽⁴³⁾ La estasis intestinal asociada con estos procedimientos puede predisponer para el sobre-crecimiento del *C. difficile* y a un mayor tiempo de exposición de las toxinas de la bacteria con la mucosa intestinal. Esta observación se basa en que el uso de sondas nasogástricas, que se usan como parte del tratamiento de las obstrucciones anatómicas o mecánicas, se asocian con una mayor incidencia de infección por *C. difficile*, aunque el uso de la sonda nasogástrica no es considerado por sí solo un factor de riesgo independiente. ⁽⁴⁾ En el estudio se observó un mayor número de padecimientos y procedimientos a nivel intestinal en los pacientes con colitis por *C. difficile*, pero sin llegar a ser significativos al compararlos con el grupo control.

En los casos en que sospeche una infección por *C. difficile* se debe realizar estudios de laboratorio con una muestra única que confirmen la presencia del *C. difficile* o de sus toxinas. Las pruebas más comúnmente usadas son a partir de la detección de las toxinas A o B por medio de ELISA, las cuales tienen una especificidad muy alta, pero una sensibilidad en rangos del 70 al 95%, por lo que pueden fallar en un 10%, en promedio, en la detección de las toxinas A y/o B, ^(2,23) una prueba negativa de ELISA para la toxina A o B no excluye el diagnóstico de colitis por *C. difficile*, siendo recomendable enviar más de una muestra de

materia fecal el mismo día para realizar nuevos estudios de ELISA, sólo se debe considerar emplear el estudio endoscópico para los casos severos. El diagnóstico de infección por *C. difficile* en este hospital se realizó, en la mayoría de los casos, con la determinación de la toxina A y sólo se requirió de estudio endoscópico en 7 pacientes.

En este trabajo se demostró que más del 90% de los pacientes recibieron metronidazol como tratamiento para la colitis por *C. difficile*, aunque hubo necesidad de complementar el tratamiento con vancomicina intravenosa o colestiramina en casi la mitad de los casos. La vancomicina oral no está disponible en México, por lo que en estas situaciones se emplea la solución intravenosa disuelta en líquidos para administrarse por vía oral, sin que existan en la literatura estudios que demuestren su efectividad al administrarse de esta forma. Contrariamente a lo descrito en artículos previos, en donde se describe mejoría de la sintomatología de un 15 al 22% de los pacientes al recibir tratamiento sintomático y cambiar el antibiótico que se está administrando, ⁽²⁾ sólo 2 pacientes (6.4%) en nuestro estudio respondieron con este tratamiento. También se encontró que dos pacientes (6.4%) presentaron recurrencia de la colitis pseudomembranosa, los cuales respondieron satisfactoriamente a un segundo ciclo del mismo tratamiento que habían recibido en el primer episodio de la enfermedad, y sólo en uno se complementó con colestiramina. Se reporta en otros estudios que el promedio de recurrencias es del 20%, para lo cual se han propuesto diversos esquemas de tratamiento que incluyen metronidazol, vancomicina, rifampicina, *Lactobacillus GG*, *S. Boulardii* o inmunoglobulina, pero sin existir a la fecha, un tratamiento que haya demostrado eficazmente la disminución de los episodios de colitis por *C. difficile*.

CONCLUSIONES

En este estudio se muestran los datos epidemiológicos asociados a la infección por *C. difficile* encontrados en esta institución. Se observó que la infección por *C. difficile* aumenta de forma significativa el número de días de hospitalización, probablemente asociado a un estado patológico previo que requiere de mayor atención hospitalaria, por la necesidad de administrar antibióticos para esta enfermedad y para mantener un estado hidroelectrolítico adecuado. También se observó que la colitis por *C. difficile* es más frecuente en pacientes que presentan patologías previas, siendo significativas la infección por *Candida* y el desequilibrio en el estado ácido-base. Estas asociaciones reflejan la influencia probablemente de un mismo proceso, asociado a enfermedades crónicas, discapacitantes y con alteraciones en el estado nutricional, que se relacionan con frecuencia a estados de inmunosupresión y a un mayor uso de antibióticos que predisponen a la infección por *C. difficile*. Es importante conocer estas asociaciones que pueden alertar al médico acerca de los factores que significan un mayor riesgo para desarrollar colitis por *C. difficile* en un grupo particular de pacientes hospitalizados susceptibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis. 1992;15:573-581.
2. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 1997;92:739-750.
3. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med. 1994;330:257-262.

CONCLUSIONES

En este estudio se muestran los datos epidemiológicos asociados a la infección por *C. difficile* encontrados en esta institución. Se observó que la infección por *C. difficile* aumenta de forma significativa el número de días de hospitalización, probablemente asociado a un estado patológico previo que requiere de mayor atención hospitalaria, por la necesidad de administrar antibióticos para esta enfermedad y para mantener un estado hidroelectrolítico adecuado. También se observó que la colitis por *C. difficile* es más frecuente en pacientes que presentan patologías previas, siendo significativas la infección por *Candida* y el desequilibrio en el estado ácido-base. Estas asociaciones reflejan la influencia probablemente de un mismo proceso, asociado a enfermedades crónicas, discapacitantes y con alteraciones en el estado nutricional, que se relacionan con frecuencia a estados de inmunosupresión y a un mayor uso de antibióticos que predisponen a la infección por *C. difficile*. Es importante conocer estas asociaciones que pueden alertar al médico acerca de los factores que significan un mayor riesgo para desarrollar colitis por *C. difficile* en un grupo particular de pacientes hospitalizados susceptibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. Clin Infect Dis. 1992;15:573-581.
2. Fekety R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol. 1997;92:739-750.
3. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. N Engl J Med. 1994;330:257-262.

4. Kent KC, Rubin MS, Wroblewski L. et al. The impact of *Clostridium difficile* on a surgical service. A prospective study of 374 patients. *Ann of Surgery* 1998;227(2):296-301.
5. Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis. *Med Clin North Am.* 1982;66:655-664.
6. Kofsky P, Rosen L, Reed J, Tolmie M, Ufberg D. *Clostridium difficile*--a common and costly colitis. *Dis Colon Rectum.* 1991;34:244-248.
7. Mandell GL, Bennett JE, Dolin. et al. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. New York. Churchill Livingstone; 2000: 1111- 1124.
8. Larson HE, Price AB. Pseudomembranous colitis: Presence of clostridial toxin. *Lancet.* 1977;2:1312-1314.
9. Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, et al. Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis.* 1994;169:127-133.
10. Anand A, Bashey B, Mir T, Glatt AE. Epidemiology, clinical manifestations, and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:519-523.
11. Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: A review. *Clin Infect Dis.* 1993;17:109-113.
12. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for *Clostridium difficile* carriage and *C. difficile*-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis.* 1990;162:678-684.
13. Barbut F, Meynard JL, Guiguet M, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in HIV-infected patients: Epidemiology and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997;16:176-181.

14. Hutin Y, Casin I, Lesprit P, et al. Prevalence of and risk factors for *Clostridium difficile* colonization at admission to an infectious diseases ward. Clin Infect Dis. 1997;24:920-924.
15. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 1989;320:204-210.
16. Byl B, Jacobs F, Struelens MJ, Thys JP. Extraintestinal *Clostridium difficile* infections. Clin Infect Dis. 1996;22:712.
17. Just I, Selzer J, Wilm M, et al. Glucosylation of Rho proteins by *Clostridium difficile* toxin B. Nature. 1995;375:500-503.
18. Mahida YR, Makh S, Hyde S, et al. Effect of *Clostridium difficile* toxin A on human intestinal epithelial cells: Induction of interleukin 8 production and apoptosis after cell detachment. Gut. 1996;38:337-347.
19. Triadafilopoulos G, Pothoulakis C, O'Brien MJ, LaMont JT. Differential effects of *Clostridium difficile* toxins A and B on rabbit ileum. Gastroenterology. 1987;93:273-279.
20. Burakoff R, Zhao L, Celifarco AJ, et al. Effects of purified *Clostridium difficile* toxin A on rabbit distal colon. Gastroenterology. 1995;109:348-354.
21. Linevsky JK, Pothoulakis C, Keates S, et al. IL-8 release and neutrophil activation by *Clostridium difficile* toxin-exposed human monocytes. Am J Physiol. 1997;273(6 Pt 1):G1333-G1340.
22. Fekety R, Shah AB. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* colitis. JAMA. 1993;269:71-75.

23. Whittier S, Shapiro DS, Kelly WF, et al. Evaluation of four commercially available enzyme immunoassays for laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diseases. J Clin Microbiol. 1993;31:2861-2865.
24. Depitre C, Delmee M, Avesani V, et al. Serogroup F strains of *Clostridium difficile* produce toxin B but not toxin A. J Med Microbiol. 1993;3:434-441.
25. Lyerly DM, Wilkins TD. Commercial latex test for *Clostridium difficile* toxin A does not detect toxin A. J Clin Microbiol. 1986;23:622-623.
26. Tedesco FJ, Corless JK, Brownstein RE. Rectal sparing in antibiotic-associated pseudomembranous colitis: A prospective study. Gastroenterology. 1982;83:1259-1260.
27. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*. Gut. 1986;27:1169-1172.
28. Morris JG Jr, Shay DK, Hebden JN, et al. Enterococci resistant to multiple antimicrobial agents, including vancomycin. Establishment of endemicity in a university medical center. Ann Intern Med. 1995;123:250-259.
29. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis. Lancet. 1983;2:1043-1046.
30. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis. 1996;22:813-818.
31. Taylor NS, Bartlett JG. Binding of *Clostridium difficile* cytotoxin and vancomycin by anion-exchange resins. J Infect Dis. 1980;141:92-97.

32. Goldman. et al. Cecil textbook of medicine. 21st ed. W. B. Saunders company 2000: 1670-1673.
33. Synnott K, Mealy K, Merry C, et al. Timing of surgery for fulminating pseudomembranous colitis. Br J Surg. 1998;85:229-231.
34. Do AN, Fridkin SK, Yechouron A, et al. Risk factors for early recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Clin Infect Dis. 1998;26:954-959.
35. O'Neill GL, Beaman MH, Riley TV. Relapse versus reinfection with *Clostridium difficile*. Epidemiol Infect. 1991;107:627-635.
36. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA. 1994;271:1913-1918.
37. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol. 1995;16:459-477.
38. Elmer GW. Probiotics: "Living drugs". Am J Health-Syst Pharm 2001; 58(12):1101-1109.
39. Siegel DL, edelstein PH, Nachamkin I. Inappropriate testing for diarrheal diseases in the hospital. JAMA 1990;263:979-82.
40. Ramaswamy R, Groover H, Corpuz M. et al. Prognostic criteria in *Clostridium difficile* colitis. Am J Gastroenterol. 1996;91(3):460-64.
41. Cooper Gs, Lederman MM, Salata RA. A predictive model to identify *Clostridium difficile* toxin in hospitalized patients with diarrhea. Am J Gastroenterol. 1996; 91(1):80-6.
42. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. Dis Colon Rectum 1995;38:350-4.

43. Buchner AM, Sonnenberg A. Medical diagnosis and procedures associated with *Clostridium difficile* colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(3):766-72.
44. Marik PE. et al. Fever in the ICU. *Chest*. 117(3):855-69.