

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS DELEGACION SUR DEL D.F.

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA
INFECCION POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPULVEDA" CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI**

TESIS QUE PRESENTA

DR. OSCAR ANTONIO GOMEZ SANCHEZ

PARA OBTENER EL GRADO

DE ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL

ASESOR:

DR. TEODORO ROMERO HERNANDEZ

MÉXICO D.F.

FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

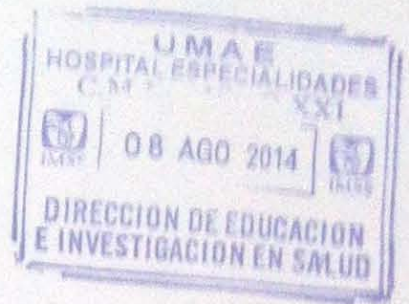


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



DOCTORA
DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR
ROBERTO BLANCO BENAVIDES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CIRUGÍA GENERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BERNARDO SEPÚLVEDA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DOCTOR
TEODORO ROMERO HERNANDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES BERNARDO SEPÚLVEDA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 02/06/2014

DR.(A). TEODORO ROMERO HERNÁNDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Factores de riesgo para la infección por Clostridium difficile en un hospital de tercer nivel

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-98

ATENTAMENTE

DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES, POR SER UNA FUENTE DE INSPIRACION Y EJEMPLO

A MIS HERMANOS, POR SU APOYO INCONDICIONAL

A MIS MAESTROS, POR LA ENSEÑANZA PROFESIONAL Y DE VIDA

A MIS AMIGOS, POR COMPARTIR TODO ESTE CAMINO JUNTOS

PERO SOBRE TODO A DIOS, POR ESTAR SIEMPRE A MI LADO.

INDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEORICO.....	8
JUSTIFICACION	28
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	31
OBJETIVOS	32
HIPOTESIS	33
MATERIAL Y METODOS.....	34
DISEÑO DE ESTUDIO.....	34
UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL.....	34
UNIVERSO DE TRABAJO	34
DEFINICION DE LA POBLACION	34
CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y ELIMINACION	35
TAMAÑO DE LA MUESTRA	35
TECNICA DE MUESTREO	35
DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	36
PLAN DE RECOLECCION DE LA INFORMACION	38
ANALISIS ESTADÍSTICO	38
CONSIDERACIONES ETICAS	39
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION.....	40
RESULTADOS	42
DISCUSION.....	49
CONCLUSIONES.....	53
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	54
ANEXOS.....	56

RESUMEN

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCION POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

Gómez-Sánchez Oscar Antonio¹, Romero-Hernández Teodoro².

¹Residente de Cirugía General, CMN SXXI, ²Médico Adscrito del Servicio de Gastrocirugía CMN SXXI.

INTRODUCCIÓN: La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es una patología frecuente en los pacientes hospitalizados, relacionada principalmente con el uso de antibióticos, pero existen muchos otros factores de riesgo descritos en la literatura.

OBJETIVO: Analizar los factores de riesgo presentes en un hospital de tercer nivel.

METODOLOGÍA: Estudio descriptivo retrospectivo y observacional. Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico probable de ICD en el periodo comprendido del 1 de enero al 31 de diciembre 2013. Se consideró caso cualquier paciente con diagnóstico de ICD por cualquier método descrito en la literatura (tomografía, colonoscopia, inmunoensayo, cultivo, etc.) Y control a pacientes que contaban con las características clínicas pero en el cual no se pudo confirmar dicho diagnóstico por ninguno de los métodos antes descritos. El tamaño de muestra fue un total de 144 de los cuales 74 fueron casos y 70 controles.

RESULTADOS: La edad promedio fue de 55.2 vs 53.6 años en los grupos de casos y controles respectivamente, siendo 36 pacientes del grupo de casos mayores de 60 años (48%). La proporción fue mayor en hombres en el grupo de casos 55% vs a 50% en los controles. Se presentaron 3 pacientes con recidiva (4%), por debajo de lo descrito en la literatura. La mortalidad fue similar en ambos grupos con un 13% para los casos y 10% para los controles, y únicamente se presentaron 4 muertes relacionadas directamente con la ICD, lo que representa un 5% de nuestra muestra, similar a la descrita en la literatura. Requirieron tratamiento quirúrgico 4 pacientes con ICD (5.4%), a los cuales se les realizó proctocolectomía subtotal, con una mortalidad del 0%. Se observó la presencia del uso de antibiótico en 74 pacientes del grupo de casos (100%) y sólo en 56 pacientes en el grupo control (80%). La hospitalización se encontró presente en el 100% de los casos y únicamente en 85% de los controles. Se presentó un número considerable de casos en pacientes a cargo del servicio de nefrología con un total de 29 (39%) en comparación con 13 (18%) del grupo control. Por orden de casos nefrología fue el servicio con mayor número 29 (39%), seguido por gastrocirugía 13 (18%), medicina interna 11 (15%) y neurocirugía 6 (8%). El 89% de los pacientes con diagnóstico de ICD presentaron comorbilidades, comparado con el 74% del grupo control, y entre las cuales destaca HAS, IRC y DM-II como las más frecuentes. La presencia de sonda de alimentación fue menor en el grupo de casos con 29 (39%) vs 34 (48%) en los controles. El uso de inhibidores de la secreción gástrica fue mayor en el grupo de casos con 70 (95%) contra 57 (81%) de los controles. La presencia de procedimiento quirúrgico se vio relacionada en mayor número con los casos en un 70% vs 51% de los controles, siendo el retiro o colocación de catéter de diálisis peritoneal la causa más frecuente con un 32%. Además se observó en los casos una incidencia mayor de infecciones asociadas hasta de un 70%, la mayoría relacionada con peritonitis bacteriana secundario a diálisis peritoneal (32%), además de infección de vías urinarias, neumonía nosocomial, meningitis y sepsis abdominal.

CONCLUSIONES: La ICD en nuestro hospital presenta factores de riesgo similares a los descritos en la literatura (uso de antibiótico, hospitalización previa, edad, inhibidores de secreción gástrica, etc), observándose un incremento de dichos casos en pacientes con comorbilidades (principalmente insuficiencia renal crónica, diabetes e hipertensión), así como con infecciones asociadas (peritonitis bacteriana relacionada a diálisis peritoneal, infección de vías urinarias y neumonía nosocomial) y que además presentaban antecedentes quirúrgicos (retiro y colocación de catéter de diálisis peritoneal en la gran mayoría de casos).

1.DATOS DEL ALUMNO	1.DATOS DEL ALUMNO
(AUTOR)	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTADO O ESCUELA CARRERA N° DE CUENTA	GOMEZ SANCHEZ OSCAR ANTONIO 4423431392 UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA MEDICO ESPECIALISTA EN CIRUGIA 512233002
2.DATOS DEL ASESOR	2.DATOS DEL ASESOR
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE	ROMERO HERNANDEZ TEODORO
3.DATOS DE LA TESIS	3.DATOS DE LA TESIS
TITULO N° DE PAGINAS AÑO NUMERO DE REGISTRO	FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCION POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL 57 2015 R-2014-3601-98

MARCO TEORICO

Clostridium difficile representa entre 20 y 30% de los casos de diarrea asociados al uso de antimicrobianos, y es la causa más común de diarrea infecciosa en instituciones sanitarias(1, 2). En E.U.A. los datos del CDC muestran que los pacientes con diagnóstico de infección por *C. difficile* (ICD) han aumentado de forma significativa, pasando de 31/100.000 casos en 1996 a 61/100.000 en el año 2003(3). En Europa se observa una infra estimación debido a la ausencia de estrategias estandarizadas y de supervisión, aunque en determinados países, como el Reino Unido, el número de casos comunicados ha aumentado de forma llamativa(2). En España la incidencia promedio de ICD fue de 41,2 casos/100.000 para el período 1997-2005 con tendencia creciente(4). Los estudios de prevalencia que se vienen realizando en España de forma anual (EPINE), muestran un incremento significativo en la prevalencia de ICD entre el período 1999-2007: de 3,9 a 12,2 casos/10.000 pacientes hospitalizados(5). La incidencia de infecciones asociadas a *C. difficile*, incluido Chile, varía entre 0,6 y 2,1% del total de pacientes hospitalizados(6, 7). En América Latina existen pocos trabajos en relación a ésta patología, en una revisión bibliográfica de los países latinoamericanos, se encontraron solo siete artículos recientes(8). En México la información en relación a la ICD es escasa, Camacho Ortiz en un estudio retrospectivo de casos y controles encuentra una incidencia de 5.04 casos x 1,000 egresos(9).

La tasa de mortalidad de las ICD a nivel mundial es de 1 a 5%(6, 10). La mortalidad por ICD en España, según datos de registro de mortalidad del Instituto

Nacional de Estadística, se incrementó de 0,1 a 0,69 defunciones por millón (con un riesgo cinco veces superior sobre 65 años de edad)(11). La mortalidad en América latina atribuible a ICD fue menor (4%) a la informada en países desarrollados(8).

Las ICD también poseen una elevada tasa de recurrencia, desde 20% después de un primer episodio de ICD, hasta 40 y 60% después de la primera y segunda recurrencia, respectivamente (12).

Durante la última década, ha resurgido el interés por las ICD, debido a la aparición de brotes masivos hospitalarios y cepas con mayor virulencia en Norteamérica y Europa tipificadas como NAP1/B1/027(13-15). En general, estos brotes tienen menor respuesta a la terapia estándar y una mayor frecuencia de recurrencia(16). Así como con tasas elevadas de mortalidad y con complicaciones graves como choque (19%), íleo (3.7%), colitis pseudomembranosa (4%) y megacolon tóxico(9). Estos cambios en la ICD constituyen un reto, ya que se deberán emplear estrategias para lograr un diagnóstico precoz, tratamiento efectivo y medidas de prevención de una patología que actualmente presenta un incremento de casos y estos cada vez se presentan con cuadros graves y/o fulminantes. Por ello el investigar sobre los factores de riesgo para desarrollar dicha enfermedad permitirá lograr un impacto en las políticas de salud.

CONTEXTO HISTORICO

En 1893 se realiza la primera descripción de colitis pseudomembranosa por Finney, sin relacionarla con etiología infecciosa. En 1935 Hall y O'Tool realizan la primera descripción de *Clostridium difficile* como una bacteria esporulada difícil de

aislar y de lento crecimiento en el cultivo. En 1954 se publican varias series de casos de CPM sin relacionarlos con el consumo de antibióticos. Desde el decenio de los 60 se observa la relación de pacientes con colitis pseudomembranosa asociada a tratamiento con antibióticos de amplio espectro, especialmente lincomicina y clindamicina. Se creía que la colitis pseudomembranosa era producto de una isquemia. En 1974 Tedesco asocia la colitis pseudomembranosa al uso de clindamicina. Es entre 1977-1978 cuando mediante los postulados de Koch se realizan varias publicaciones en que se establece que la acción de las toxinas de *C. difficile* es la responsable de la colitis pseudomembranosa. Durante la década de los 80 y 90 se confirma esta relación de los antimicrobianos de amplio espectro y la infección por *Clostridium difficile*. Pero no es hasta 2000-2002 cuando surge una epidemia con una cepa más virulenta denominada "NAP1/B1/027" que vuelve a recolocar esta enfermedad en el interés del ámbito médico, posterior a lo cual se autoriza por la FDA un nuevo medicamento específico para la ICD: la Fidaxomicina. (9, 17-21)

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente la ICD es la causa más común de diarrea aguda, responsable de aproximadamente 30% de los casos. (17) Los grupos humanos afectados más comúnmente por *C. difficile* son las poblaciones de pacientes hospitalizados, en especial quienes sufren deterioro inmunológico, como los ancianos, y enfermos crónicos o graves, mujeres atendidas de parto en forma empírica, y con sus hijos recién nacidos.(18)

El *C. difficile* es miembro de la flora intestinal normal de <3% de los adultos. (18)

Se dice que 7% (5-15%) de los adultos son portadores asintomáticos y 13-21% de los pacientes adultos hospitalizados son portadores asintomáticos. Los neonatos menores a 6 meses presentan 40-60% de portadores asintomáticos y los recién nacidos hasta 87%. (22, 23)

La enfermedad es más común en mujeres en una proporción 2:1 y la mortalidad oscila entre 2-4%.(24). En los pacientes mayores de 70 años con más de 5 días de antibiótico hasta el 34% presentaran ICD. (24)

El incremento en la severidad de los casos de ICD es en parte atribuido a las cepas hipervirulentas NAP1/B1/027, pero además estos casos tienden a ser más agresivos, incluso hasta un 40% de las infecciones por *Clostridium difficile* adquiridas en la comunidad requirieron hospitalización y en 20% se consideró como severa (4.4% severa complicada).(17)

Las cepas que producen toxinas A y B son las patógenas. Las recaídas pueden ser tan altas como del 20% y están asociados a uso de antibióticos de amplio espectro e hipoalbuminemia.(25)

ETIOPATOGENIA

Originalmente llamado *Bacillus difficilis*, el microorganismo ahora conocido como *C. difficile* fue descrito por primera vez en 19351. Es un bacilo gram positivo, formador de esporas, que crece en condiciones anaerobias estrictas formando colonias que son circulares a irregulares, con un olor característico que recuerda a las heces de los caballos (un olor “como un establo de caballos”)(26)

Las esporas de *C. difficile* son la forma de transmisión, contribuyen a la supervivencia del microorganismo en el hospedero y son las responsables de la

enfermedad recurrente tras la terminación de la terapia (metabólicamente inertes y sobreviven en condiciones ambientales extremas).(18, 26)

El proceso patogénico se inicia con la germinación de las esporas de *C. difficile* y la multiplicación de las formas vegetativas, el microorganismo se adhiere a la mucosa mediante sus múltiples adhesinas y penetra ayudado por sus flagelos y la secreción de proteasas; se inicia así la primera fase del proceso llamada colonización. Entre los factores fisiológicos que permiten la colonización se incluyen la ausencia o alteración de la microbiota como punto clave. En los niños se cree que los enterocitos no están completamente desarrollados y son deficientes en los carbohidratos que funcionan como receptores de superficie para las toxinas de *C. difficile*. El grado de colonización va disminuyendo con la edad del niño, siendo en aquellos sobre dos años de edad similar al de los adultos sanos, en torno a 3%.(18, 26)

La segunda fase del proceso patogénico es la producción de toxinas. Las cepas de interés clínico son las productoras de toxinas: toxina A (TcdA) y/o B (TcdB). Las cepas toxigénicas tienen una isla genómica de patogenicidad llamada locus de patogenicidad (PaLoc). La mayoría de las PaLoc contiene cinco genes, donde uno de ellos codifica la enterotoxina TcdA (309 kDa) y otro la citotoxina TcdB (267 kDa). Ambas toxinas ingresan a las células epiteliales donde producen la glucosilación de las proteínas Rho, causando la disgregación de los microfilamentos de actina y una redistribución de las proteínas de las uniones estrechas ("tight-junction") tales como la ocludina, con los consecuentes efectos citotóxicos y alteración de la barrera epitelial. Sin embargo, ambas toxinas poseen diferentes roles durante el mecanismo de patogénesis de *C. difficile*. TcdA se

adhiera eficientemente a la superficie apical del epitelio colónico, específicamente a la glicoproteína gp9637 y luego es translocada hacia el citoplasma celular, provocando la liberación de varias citoquinas pro-inflamatorias tales como leucotrieno, PGE2, y factor de necrosis tumoral alfa (FNT α). Además, activa la liberación de IL-1 y IL-6 por parte de monocitos, los cuales incrementan la migración de neutrófilos, in vitro. En contraste, una vez que las uniones estrechas son alteradas, TcdB cruza hacia el lado basolateral de las células y se adhiere a un receptor aún no identificado. Adicionalmente, ambas toxinas activan los nervios entéricos provocando una elevada producción de varios neuropéptidos, incluyendo la Sustancia P (SP) y neurotensina, y producen una elevada secreción de cloruro en células epiteliales del intestino con la consecuente secreción de fluidos y diarrea. Además, ambas toxinas al inactivar las proteínas Rho también bloquearían la fagocitosis de células vegetativas de *C. difficile*, contribuyendo a su persistencia en el hospedero. Colectivamente, estos efectos contribuyen a la muerte de células epiteliales, degradación del tejido conectivo, lo que asociado al mucus y a una masiva presencia de células inflamatorias resulta en las pseudomembranas, hallazgo prácticamente patognomónico de ICD.(27, 28)

La importancia de cada toxina durante el cuadro de ICD no está aclarada y probablemente dependa de los niveles individuales de cada toxina y de otros factores de virulencia auxiliares. Ambas toxinas son expresadas durante la fase estacionaria, en el que los niveles del represor de transcripción de estas toxinas (TcdC) disminuyen permitiendo la expresión de ambas toxinas.(27, 28)

Curiosamente, las cepas hipervirulentas NAP1/027 poseen una delección de ~12 a 39 pares de bases (pb) en el represor TcdC produciendo un incremento de entre

3-5 veces en los niveles de producción de toxinas durante la fase estacionaria, factor que podría estar contribuyendo a la elevada virulencia de las cepas NAP1. Otro factor de virulencia, presente en aproximadamente el 35% de cepas clínicas, es la toxina binaria formada por dos subunidades codificadas por *cdtA* y *cdtB*, donde la subunidad CdtB es responsable de la unión y translocación, facilitada por ciclofilina A y Hsp90, hacia el citoplasma de células. Se ha observado que la toxina binaria por sí sola no es toxigénica.(27, 28)

FACTORES DE RIESGO

La identificación de factores de riesgo para adquirir ICD tiene interés ya que al eliminarlos o reducirlos, se disminuiría la incidencia. Además en pacientes con factores de alto riesgo pueden ser monitorizados más estrechamente para permitir la detección precoz de la infección y la puesta en marcha a tiempo de las medidas de tratamiento y control de infección.(29)

Existen factores de riesgo principales para la infección por *Clostridium difficile*, entre los cuales se encuentra la edad mayor a 65 años, el uso de antibióticos dentro de los últimos 3 meses y hospitalización. También hay factores de riesgo secundarios como género femenino, cuartos de hospitalización compartidos, admisión a UCI, sondas de alimentación postquirúrgicas, inhibidores de la producción de ácido gástrico, hipoalbuminemia, enfermedades inflamatorias intestinales, admisión a centros de cuidados en salud de larga estancia, pacientes inmunodeprimidos (postransplantados, VIH, etc.), enfermedades autoinmunes, cáncer, quimioterapia, procedimientos gastrointestinales, enfermedad renal, tabaquismo, etc.(15, 17, 27)

Para desarrollar colonización o ICD uno debe primero estar expuesto al microorganismo. Aunque esta exposición puede ocurrir en la comunidad, los centros sanitarios están asociados con mayor riesgo de adquirir *C. difficile*. Un número de factores asociados al paciente y a la atención sanitaria contribuyen a establecer la colonización y en algunos casos la posterior progresión a enfermedad sintomática tras la exposición a *C. difficile*. El factor de riesgo más importante para desarrollar ICD en el entorno hospitalario es la exposición a antimicrobianos. También han sido asociadas con ICD la quimioterapia citotóxica y los supresores de ácido gástrico. Otros factores relacionados con la asistencia son el tiempo de estancia hospitalaria, el ingreso en UCI, el sondaje nasogástrico, la gastrostomía, los procedimientos quirúrgicos gastrointestinales y el uso de enemas. Factores relacionados con el hospedero incluyen la edad avanzada, una respuesta inmune inadecuada y la presencia de condiciones médicas como insuficiencia renal crónica, malignidad, enfermedad inflamatoria intestinal, malnutrición y la gravedad de la enfermedad subyacente. (17, 27, 29, 30)

Factores de riesgo intrínsecos

- Edad: A mayor edad, mayor es el riesgo de ICD, en particular después de 65 años. La mortalidad también es mayor en los ancianos. Esta asociación es probablemente multifactorial incluyendo mayor prevalencia de enfermedades crónicas subyacentes, mayor exposición a centros de asistencia sanitaria, a antimicrobianos y un descenso relacionado con la edad en las defensas del hospedero incluyendo la producción de ácido gástrico y la respuesta inmune humoral e innata.(17, 26, 29)

- Inmunodeficiencias: El sistema inmunológico humano innato y adquirido parece jugar un papel en la ICD. La respuesta inmune adquirida especialmente contra toxinas A y B se sabe que influye en la expresión de la enfermedad y su curso. Por el contrario, la respuesta inmune innata a la ICD con intensa infiltración de neutrófilos parece exacerbar la lesión intestinal mediada por toxinas. Defectos específicos en la fagocitosis de los polimorfonucleares se han observado en la vejez y en pacientes postoperados de cáncer. Los pacientes infectados por VIH, en particular, pueden tener un menor número de células B de memoria, dando como resultado la reducción en los títulos de IgG frente a antígenos de recuerdo y neo-antígenos. Un recuento de CD4 de $< 50/\text{mm}^3$ se asoció con colitis por *C.*

difficile en pacientes infectados por VIH.(15, 17, 26)

- Comorbilidades: Se han asociado con la ICD, en parte a través de su asociación con un mayor contacto con la asistencia sanitaria y la necesidad de hospitalización. En pacientes con enfermedad renal crónica, la necesidad de hemodiálisis se ha identificado como factor de riesgo de ICD. Diversos estudios indican que la gravedad de la enfermedad subyacente es un predictor independiente de diarrea por *C. difficile* nosocomial.(17, 26)

- Procedimientos quirúrgicos: Un estudio retrospectivo en pacientes con colectomía abdominal total, con o sin proctectomía, mostró que la edad, la raza blanca y la cirugía urgente son factores de riesgo para enteritis por *C. difficile*.(17, 26)

Factores de riesgo extrínsecos

- **Tratamiento antimicrobiano:** Es el factor de mayor riesgo de colonización e ICD. Los metaanálisis sobre el uso de antimicrobianos mostraron una asociación estadísticamente significativa, tanto con la diarrea como con el estado de portador. La independencia de esta asociación fue confirmada por todos los estudios en los que se añadió el uso de antimicrobianos para el modelo de análisis multivariado y, tanto la duración como el uso de múltiples antimicrobianos parecen tener una asociación estadísticamente significativa con la diarrea por *C. difficile*. Históricamente, clindamicina, penicilinas y cefalosporinas han sido más comúnmente asociadas con ICD pero también el uso de fluoroquinolonas. No puede excluirse la posibilidad de que, dentro de estos grupos, fármacos individuales puedan asociarse a riesgos sustancialmente diferentes. Otras características de los antimicrobianos como la biodisponibilidad, la vía de excreción biliar, la vía de administración oral y/o parenteral de un mismo antimicrobiano, etc., no se han estudiado como factores de riesgo específicos asociados a ICD.(15, 17, 26, 27, 29)
- **Inmunosupresión:** Está asociada con mayor riesgo de ICD. Pacientes receptores de trasplante de órganos y pacientes con quimioterapia tienen mayor riesgo.(26)
- **Fármacos inhibidores de ácido gástrico:** Ha habido resultados controvertidos. Aunque múltiples estudios han sugerido que particularmente los inhibidores de la bomba de protones (IBP) podrían incrementar el riesgo.(15, 26, 29)
- **Hospitalización o estancia en instituciones de cuidados crónicos:** Son también factores de riesgo para el desarrollo de ICD. Los sujetos que precisan atención sanitaria son probablemente mayores, es más frecuente que reciban

antimicrobianos y que tengan mayor comorbilidades. *Clostridium difficile* frecuentemente contamina la piel de personas con ICD, así como superficies y equipos de asistencia. Los trabajadores sanitarios juegan también un papel importante en la transmisión de *C. difficile*. Esta contaminación no está limitada a pacientes con infección sintomática, los portadores asintomáticos presentan altas tasas de contaminación cutánea y del entorno y transmiten fácilmente el microorganismo por contacto. Por tanto, tener un compañero de habitación con *C. difficile*, estar expuesto a plantas hospitalarias con una alta prevalencia de *C. difficile* y el tiempo de estancia se asocian con un incremento de riesgo para adquirir el microorganismo.(15, 26, 29)

- Sondas de alimentación o derivación: Varios factores asociados con la alimentación por sonda se cree que aumentan el riesgo de infección incluyendo la manipulación de la fórmula o del equipo, o una alteración del medio colónico asociada con fórmulas especiales. En un estudio prospectivo, la NE aumentó el riesgo de adquisición de *C. difficile* desde 8 a 20% y el riesgo de desarrollar ICD desde 1 a 9%. El riesgo parece ser mayor cuando los pacientes fueron alimentados con un tubo post-pilórico.(17, 26)

- Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI): Muchos de estos factores se encuentran a menudo en pacientes críticos que ingresan a la UCI. La exposición a antimicrobianos es el factor de riesgo más importante. En las UCI la supresión de ácido gástrico es una intervención rutinaria debido a la elevada incidencia de daño de mucosa por estrés. La nutrición enteral (NE) es otra práctica común en UCI y ha sido identificada como un posible factor que contribuye a la ICD. (26)

- Cepas hipervirulentas NAP1/BI/027: Se considera un factor de riesgo independiente para la infección nosocomial por *C. difficile*, ya que se han asociado con mayor gravedad y recurrencia, probablemente no sea el factor más importante en el desarrollo del cuadro en la mayoría de los casos no epidémicos.(15, 26)

Poblaciones especiales

- Trasplante de órgano sólido y trasplante de precursores hematopoyéticos. Aunque la administración antimicrobiana previa se ha demostrado en más de 95% de los pacientes inmunocompetentes con ICD, esta asociación se reduce a 80% en receptores de trasplante de órgano sólido. La reducción en la relación con exposición antimicrobiana puede ser secundaria a alteraciones en la microbiota normal y al deterioro de la inmunidad debido a inmunosupresores, enfermedad pretrasplante grave e intervención quirúrgica. La disfunción del sistema inmune es también un importante factor de riesgo en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido. La importancia de la respuesta inmune humoral está demostrada por una incidencia cuatro veces mayor de enfermedad sintomática en pacientes que se han infectado recientemente y carecen de una inmunidad pre-existente. Una respuesta humoral enérgica frente a toxina de *C. difficile* tras la infección reduce la probabilidad de enfermedad sintomática. La hipogammaglobulinemia, comúnmente asociada a trasplante de hígado, pulmón o corazón, puede resultar en una respuesta inmune deficiente y aumentar cinco veces la incidencia de ICD.
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En particular aquellos con colitis subyacente. El incremento de la edad en pacientes con EII es un factor de riesgo para ICD aunque pacientes con EII e ICD tienden a ser más jóvenes que aquellos

con ICD en la población general. Aunque la exposición a antimicrobianos es un importante factor de riesgo para ICD en EII, no es un pre-requisito para la infección. La inmunosupresión también es un importante factor de riesgo. En un estudio reciente, el tratamiento con corticoesteroides se ha asociado con ICD en pacientes con EII. La asociación de ICD con aminosalicilatos, agentes biológicos (infliximab) o de inmunomoduladores (azatioprina o 6-mercaptopurina) no está bien documentada. En cuanto a la extensión de la enfermedad, se ha observado que pacientes con colitis ulcerosa extensa o de predominio del lado izquierdo parecen tener mayor riesgo que aquellos con enfermedad más distal. La colectomía previa se asocia con infección de intestino delgado. (26, 29)

Factores de riesgo para colitis fulminante.

Factores de riesgo para colitis fulminante Greenstein y cols., encontraron cuatro factores de riesgo independientes para el desarrollo de colitis fulminante por *C. difficile*. Sus resultados indican que la leucocitosis, intervención quirúrgica reciente, historia de EII y tratamiento con inmunoglobulina iv son indicadores de mal pronóstico. La inmunoglobulina iv ha sido recomendada para pacientes con infección por CD refractaria o recurrente, por lo que pacientes tratados previamente podrían portar las formas más agresivas y resistentes de *C. difficile* y predisponer al desarrollo de un cuadro fulminante cuando su enfermedad latente se reactiva. Girotra y cols. Identificaron que pacientes con edad avanzada y con antecedente previo de ICD que se presentan con una tríada de dolor abdominal, distensión y diarrea, junto con leucocitosis, tienen alto riesgo de desarrollar colitis fulminante. La inestabilidad hemodinámica en estos pacientes aumenta aún más

la posibilidad de un cuadro fulminante. El uso de medicación antiperistáltica es posible que empeore la situación clínica precipitando un megacolon tóxico y perforación. La enfermedad renal se ha asociado con mayor mortalidad en pacientes con ICD. Los pacientes inmunocomprometidos con trasplante de órgano sólido y aquellos con alteración de la respuesta inmune mediada por anticuerpos frente a toxina de *C. difficile* tienen mayor riesgo de ICD fulminante.(26)

Factores de riesgo para colitis recurrente.

La incapacidad del paciente para desarrollar una adecuada respuesta inmune puede ser una de las razones principales para desarrollar ICD recurrente, así como la persistente disrupción de la microbiota colónica. Otros predictores independientes de recurrencia incluyen la edad mayor de 65 años, la adquisición de ICD durante la estancia hospitalaria, el tiempo de la estancia hospitalaria, el uso continuado de antimicrobianos después del primer episodio y la administración concomitante de medicación antiácida. La gravedad de la infección recurrente no aumenta progresivamente con el número de episodios.(26)

Factores de riesgo en la comunidad.

La ICD se clasifica como de origen comunitario cuando los síntomas se inician en la comunidad o en las primeras 48 h tras el ingreso hospitalario siempre que el inicio de la manifestación clínica sea más de 12 semanas después de la última alta hospitalaria. La ICD adquirida en la comunidad ha sido descrita en poblaciones antes consideradas de bajo riesgo incluyendo mujeres en período perinatal, niños

y adultos jóvenes. Muchos de estos pacientes no presentan los factores de riesgo tradicionales tales como exposición a antimicrobianos u hospitalización reciente. El uso de medicación supresora de ácido gástrico es probable que incremente el riesgo. Con la aparición de la infección en poblaciones de bajo riesgo, surge la preocupación de que podría haber fuentes en la comunidad que conduzcan a la propagación alimentaria de *C. difficile*. Sin embargo, no está claro si la ingesta de esporas por contaminación de productos animales y comida conduce a la colonización o puede causar ICD. (26)

PRESENTACION CLINICA

Las manifestaciones de las ICD varían desde cuadros de diarrea leve, sin manifestaciones sistémicas, hasta cuadros caracterizados por una presentación tipo colitis fulminante con megacolon tóxico y perforaciones en el tracto colónico. Fiebre, dolor abdominal, generalmente hipogástrico y leucocitosis periférica son frecuentes, pero se encuentran en menos de 50% de los pacientes.(18, 27)

Los cuadros leves y moderados se manifiestan como diarrea acuosa de volumen variable, con o sin mucosidad y dolor abdominal. En general, estos pacientes no presentan compromiso sistémico o lo tienen con carácter leve. Los cuadros graves se caracterizan por cualquiera de las siguientes manifestaciones: fiebre o escalofríos, leucocitosis (i.e., mayor de 15.000 céls/mm³), aumento de la creatinemia (i.e., \geq al 50%) o el hallazgo de colitis pseudomembranosa en la colonoscopia con colitis en la tomografía axial computada. (26, 27, 30)

Se considera un cuadro grave complicado si además de los criterios mencionados, se acompaña de: aumento del lactato sérico, hipotensión arterial, íleo o megacolon.(27)

La estratificación según gravedad permite definir el tratamiento más adecuado para cada paciente como se verá en la sección de tratamiento. La diarrea de la ICD se puede acompañar de moco y sangre oculta en deposiciones; sin embargo, la presencia de melena o hematoquezia es infrecuente. Han sido comunicadas ileítis o reservoritis secundaria a *C. difficile* en pacientes con antecedente de colectomía. Dada la existencia de individuos hospitalizados portadores asintomáticos de cepas de *C. difficile* toxigénicas y no toxigénicas, es importante tener consideraciones clínicas mínimas para definir un caso sospechoso de ICD, esto es la presencia de al menos tres deposiciones diarreicas durante 24 h durante o después de la administración de antimicrobianos. Casos excepcionales lo constituyen pacientes con íleo o megacolon secundarios a ICD que pueden presentarse con escasa o sin diarrea. En este caso se puede considerar la búsqueda de *C. difficile* en deposiciones formadas o en hisopado rectal. Tratar pacientes con diarrea nosocomial, sin confirmar la presencia de *C. difficile* toxigénico, no es adecuado, dado que incluso en escenarios epidémicos, *C. difficile* produce no más de 30% de las diarreas asociadas a antimicrobianos.(27)

DIAGNOSTICO

Métodos de detección de Clostridium difficile Para diagnosticar IACD, existe una amplia variedad de métodos tales como cultivo de heces, ensayo de neutralización de citotoxina, inmunoensayo para glutamato deshidrogenasa (GDH),

inmunoensayo para toxina A y/o B, ensayos moleculares para los genes codificantes de ambas toxinas (i.e., tcdA y tcdB) y tcdC o una combinación de algunas de las anteriores para formar un algoritmo de detección rápido, con elevada sensibilidad y especificidad. Sin embargo, lo más importante para poder diagnosticar las ICD de forma eficiente es que haya una combinación entre un adecuado análisis clínico y el diagnóstico de laboratorio de *C. difficile* puesto que no todos los pacientes portadores de cepas toxigénicas de *C. difficile* son sintomáticos. (27)

La tomografía es útil para el diagnóstico de colitis secundaria a *Clostridium difficile*, los hallazgos incluyen engrosamiento de la pared, dilatación, estriación pericolónica, signo de acordeón (alta atenuación con el contraste oral del lumen colónico, con baja atenuación de la mucosa inflamada), signo del doble halo (contraste intravenoso mostrando diferentes grados de atenuación causado por la inflamación e hiperemia de la submucosa) y ascitis. Los datos más característicos de severidad son pancolitis, ascitis, megacolon, aire libre y absceso abdominal. La tomografía tiene buena capacidad diagnóstica, con alta sensibilidad y deberá ser empleada como método diagnóstico de la colitis severa o fulminante. A pesar de que algunos pacientes con colitis fulminante no presentan cambios por tomografía en colon, se ha observado que la tomografía tiene correlación con la severidad de la colitis y que los pacientes diagnosticados inicialmente por tomografía tienen mayor tasa de éxito postquirúrgica, que los diagnosticados por endoscopia o toxinas.(31)

El diagnóstico también puede hacerse con estudio endoscópico, ya sea colonoscopia o rectosigmoidoscopia, observando las clásicas pseudomembranas

en la pared del colon, pero este hallazgo se presenta aproximadamente en el 49% de los paciente con estudio positivo en laboratorio, por lo que nos da una baja sensibilidad, aunque especificidad del 100%. A esto le agregamos que la rectosigmoidoscopia que es un estudio donde solo se aprecian los 25cm distales del recto y colon sigmoides, omitiendo el diagnóstico de colitis pseudomembranosa en aproximadamente una tercera parte, la cual se confina únicamente al colon derecho. Habitualmente usada para confirmar diagnóstico o cuando hay sospecha clínica de alguna otra enfermedad, además de estadificar la severidad de la colitis y en ocasiones puede resultar terapéutica.(17)

TRATAMIENTO

La evaluación inicial debe incluir la suspensión de antibióticos, el ayuno y la hidratación con la reposición de electrolitos, así como estadificar gravedad de la enfermedad. El diagnóstico descansa en el examen de heces, pero como los resultados pueden no estar disponibles en un período de 24 a 48 horas, es necesario iniciar un tratamiento empírico. En los pacientes hospitalizados se debe dar tratamiento cuando el paciente desarrolle diarrea, en los casos que ésta sea crónica, cuando los síntomas empeoran o mejoran, cuando hay colitis o en cualquiera que tenga antecedentes de infección por *C. difficile*. No se deben omitir los cuidados especiales que requieren, como son el aislamiento, disposición de excretas, lavado de manos.(1, 18)

En varios hospitales se notó un aumento en el número de casos de diarrea por *C. difficile* cuando se relajaron las restricciones sobre el uso de antibióticos. El uso de

cefalosporinas de segunda y tercera generación, clindamicina, ampicilina y amoxicilina se asocia con un alto riesgo de diarrea por *C. Difficile*.(18)

El tratamiento de elección para enfermedad leve-moderada es Metronidazol 500mg vía oral cada 8 hrs por 10 días. El tratamiento de elección en embarazadas/lactancia, así como enfermedad grave es Vancomicina vía oral 125mg cada 6hrs por 10 días. La Vancomicina vía rectal por enemas se podrá dar en pacientes con íleo, distensión abdominal y cuando por vía oral no se logre efecto en colon. La primera recidiva se deberá tratar como un nuevo evento de ICD, si persiste se dará manejo con Vancomicina por 35 días en dosis de reducción mediante pulsos extendidos. Recientemente la FDA autorizó el uso de la Fidaxomicina como tratamiento de la ICD. Es un antibiótico macrocíclico con potente actividad contra *Clostridium difficile*. Además es activo contra otros organismos gram positivos (enterococos, estafilococos y otras especies *Clostridium*), pero menos que la Vancomicina. Tiene escasa actividad contra flora gram negativa. Se ha observado respuesta clínica equiparable a la Vancomicina (88vs 86%). El inconveniente es el elevado costo de este medicamento, por lo cual emplea principalmente en las recidivas o en los casos severos. (29)

El trasplante de microbiota fecal actualmente ha presentado un creciente interés en el tratamiento de la recurrencia por considerarse un tratamiento de bajo costo, con buena tasa de curación y fácil de aplicar. Continúa en fase de estudio, pero promete resultados promisorios.(32-36)

Indicaciones de cirugía

La más importante indicación de la cirugía es la evolución tórpida con falta de respuesta al tratamiento médico. Así mismo la insuficiencia orgánica, el abdomen agudo, la peritonitis o posible perforación, el megacolon tóxico y la hemorragia son indicaciones quirúrgicas. La enfermedad progresiva puede documentarse por medio de tomografía computarizada; la pared colónica muy engrosada y la presencia de ascitis son indicativas de un pobre pronóstico. La colitis fulminante se presenta en 3-5% de los casos y tiene una mortalidad hasta del 34-80%. El procedimiento quirúrgico de elección es la colectomía subtotal con ileostomía.

Aunque la mortalidad es alta permite estabilizar al paciente y preserva la opción de reconstrucción. La colectomía segmentaria, la ileostomía únicamente, así como colostomía terminal y la laparotomía no terapéutica han mostrado mayor mortalidad. Existen otras técnicas como ileostomía en asa con lavados colónicos con polietilenglicol y Vancomicina que son promisorios. (18, 25, 31, 37)

PREVENCION

Se han buscado estrategias para disminuir los cuadros de ICD, dentro de las cuales se encuentra el uso de juicioso de antibióticos de amplio espectro. El lavarse manos con alcohol no es efectivo ya que las esporas no son eliminadas con este método. Por lo que el lavado de manos se deberá realizar con jabón o clorhexidina. El uso de guantes disminuye las tasas de infección, así como el uso de desinfectantes de superficies. En cuanto a los probióticos, *Lactobacillus* y *Saccharomyces boulardii* son efectivos en la reducción hasta del 66%. (29)

JUSTIFICACION

El conocer los principales factores de riesgo para la infección por *Clostridium difficile* nos brinda la oportunidad de predecir su curso, actuar de forma preventiva y tomar decisiones oportunamente.

Existen factores de riesgo principales para la infección por *Clostridium difficile*, entre los cuales se encuentra la edad mayor a 65 años, el uso de antibióticos dentro de los últimos 3 meses y hospitalización. Estos 3 factores de riesgo se presentan en la mayoría de los pacientes de nuestro hospital y comúnmente se encuentran juntos, lo que nos indica que la susceptibilidad de nuestra población para adquirir dicha enfermedad es alta.

También hay factores de riesgo secundarios como género femenino, cuartos de hospitalización compartidos, admisión a UCI, sondas de alimentación postquirúrgicas, inhibidores de la producción de ácido gástrico, hipoalbuminemia, enfermedades inflamatorias intestinales, admisión a centros de cuidados en salud de larga estancia, pacientes inmunodeprimidos (postransplantados, VIH, etc.), enfermedades autoinmunes, cáncer, quimioterapia, procedimientos gastrointestinales, enfermedad renal, tabaquismo, etc. Estos factores de riesgo nos permiten identificar a los pacientes que tendrán mayor probabilidad de presentar la enfermedad, además de servir como guía para llevar a cabo medidas preventivas y así disminuir la tasa de infección por *Clostridium difficile*.

Las políticas de salud pública tanto en Estados Unidos como en Europa se han intensificado en cuanto a la infección por *Clostridium difficile* se refiere, ya que dicha patología ha presentado un incremento en su prevalencia en los últimos años. Pero además se han encontrado cepas más virulentas y con menor respuesta al tratamiento médico.

Por ello es importante saber cómo se comportan ciertas enfermedades, tanto en su etiología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico, para poder responder de una forma integral y oportuna ante ellas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Clostridium difficile representa entre 20 y 30% de los casos de diarrea asociados al uso de antimicrobianos, y es la causa más común de diarrea infecciosa en instituciones sanitarias(1, 2). En E.U.A. los datos del CDC muestran que los pacientes con diagnóstico de infección por *C. difficile* (ICD) han aumentado de forma significativa, pasando de 31/100.000 casos en 1996 a 61/100.000 en el año 2003(3). En Europa se observa una infra estimación debido a la ausencia de estrategias estandarizadas y de supervisión, aunque en determinados países, como el Reino Unido, el número de casos comunicados ha aumentado de forma llamativa(2). En España la incidencia promedio de ICD fue de 41,2 casos/100.000 para el período 1997-2005 con tendencia creciente(4). Los estudios de prevalencia que se vienen realizando en España de forma anual (EPINE), muestran un incremento significativo en la prevalencia de ICD entre el período 1999-2007: de 3,9 a 12,2 casos/10.000 pacientes hospitalizados(5). La incidencia de infecciones asociadas a *C. difficile*, incluido Chile, varía entre 0,6 y 2,1% del total de pacientes hospitalizados(6, 7). En América latina existen pocos trabajos en relación a esta patología, en una revisión bibliográfica de los países latinoamericanos, se encontraron solo siete artículos recientes(8). En México la información en relación a la ICD es escasa, Camacho Ortiz en un estudio retrospectivo de casos y controles encuentra una incidencia de 5.04 casos x 1,000 egresos(9).

La tasa de mortalidad de las ICD a nivel mundial es de 1 a 5%(6, 10). La mortalidad por ICD en España, según datos de registro de mortalidad del Instituto

Nacional de Estadística, se incrementó de 0,1 a 0,69 defunciones por millón (con un riesgo cinco veces superior sobre 65 años de edad)(11). La mortalidad en América latina atribuible a ICD fue menor (4%) a la informada en países desarrollados(8).

Las ICD también poseen una elevada tasa de recurrencia, desde 20% después de un primer episodio de ICD, hasta 40 y 60% después de la primera y segunda recurrencia, respectivamente (12).

Durante la última década, ha resurgido el interés por las ICD, debido a la aparición de brotes masivos hospitalarios y cepas con mayor virulencia en Norteamérica y Europa tipificadas como NAP1/B1/027(13, 14). En general, estos brotes tienen menor respuesta a la terapia estándar y una mayor frecuencia de recurrencia(16). Así como con tasas elevadas de mortalidad y con complicaciones graves como choque (19%), íleo (3.7%), colitis pseudomembranosa (4%) y megacolon tóxico(9). Estos cambios en la ICD constituyen un reto, ya que se deberán emplear estrategias para lograr un diagnóstico precoz, tratamiento efectivo y medidas de prevención de una patología que actualmente presenta un incremento de casos y estos cada vez se presentan con cuadros graves y/o fulminantes. Por ello el investigar sobre los factores de riesgo para desarrollar dicha enfermedad permitirá lograr un impacto en las políticas de salud.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son los factores de riesgo relacionados a la infección por Clostridium difficile en pacientes del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Analizar los factores de riesgo presentes en los pacientes con infección por *Clostridium difficile* en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2013.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar edad, género, servicio tratante, albúmina sérica en los pacientes diagnosticados con ICD.
- Determinar antecedentes de hospitalización, uso de sonda de alimentación y/o derivación, tabaquismo reciente y cáncer en los pacientes con ICD.
- Determinar el uso o no de antibiótico 3 meses previos al diagnóstico de ICD. Así como el o los tipos de antibióticos empleados.
- Determinar el uso o no de inhibidores de la producción de ácido gástrico y el tipo (IBP, anti H2),
- Determinar si existe o no antecedente quirúrgico menor a 3 meses previos al diagnóstico de ICD y el tipo de procedimiento realizado.
- Determinar las comorbilidades presentes en los pacientes con ICD (EEI, DM-II, HAS, CI, ICC, IRC, VIH, Postransplantados, Inmunocompromiso, enfermedad autoinmune, etc).

HIPOTESIS

Los factores de riesgo para la infección por *Clostridium difficile* en los pacientes del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI son similares a los descritos en la literatura.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Estudio de tipo observacional, retrospectivo.

UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

Se realizará en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI del 1 de Enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013.

UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes que cuenten con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* entre el periodo del 1 de Enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI.

DEFINICION DE LA POBLACION

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* entre el periodo del 1 de Enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI.

CRITERIOS DE INCLUSION

Expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* entre el periodo del 1 de Enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Expedientes clínicos de pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Expedientes clínicos de pacientes con antecedente de colectomía subtotal o proctocolectomía. Expedientes clínicos de pacientes menores a 16 años.

CRITERIOS DE ELIMINACION

Expediente clínico incompleto

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Incluirá la totalidad de casos reportados por infección por *Clostridium difficile*

TECNICA DE MUESTREO

Por cuota

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Genero	Características determinadas genéticamente que diferencian a un hombre de una mujer	Femenino o masculino.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Edad	Número de años desde el nacimiento.	Número de años cumplidos al momento del estudio.	Cuantitativa	Ordinal	Años
Servicio tratante	Nombre del servicio tratante escrito en la hoja de ingreso	Servicio al cual ingresa el paciente para su valoración o tratamiento	Cualitativa	Nominal	Medicina Interna Cirugía Nefrología
Albumina sérica	Valor obtenido de la medición de dicha proteína en suero	Principal proteína en plasma, sintetizada por el hígado de 67KDa	Cuantitativa	Ordinal	g/dl
Hospitalización	Internamiento hospitalario 3 meses previos al diagnóstico de infección por Clostridium difficile	Hecho o acción de internar o ingresar una persona en un hospital	Cualitativa	Nominal	Si / No
Uso de sonda de alimentación / derivación	Colocación de sondas para alimentación o derivación en el tracto gastrointestinal	Aparato alargado, delgado y liso que sirve para explorar partes del organismo o para introducir y sacar sustancias de él.	Cualitativa	Nominal	Si / No
Tabaquismo reciente	Tabaquismo presente 3 meses previos al diagnóstico de infección por Clostridium difficile	Practica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas y posibilidades. Acto o acción de fumar	Cualitativa	Nominal	Si / No
Presencia de Cáncer	Diagnóstico de cualquier tipo de cáncer	Proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células.	Cualitativa	Nominal	Si / No

Uso de antibiótico	Aplicación de antibiótico 3 meses previos al diagnóstico de infección por Clostridium difficile	Sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles.	Cualitativa	Nominal	Si / No
Uso de inhibidores de la producción de ácido gástrico	Aplicación de IBP/antiH2 1 mes previos al diagnóstico de infección por Clostridium difficile	Sustancia que por cualquier mecanismo inhiba la producción de ácido gástrico	Cualitativa	Nominal	Si / No
Antecedente de cirugía o procedimiento quirúrgico	Cualquier procedimiento quirúrgico realizado 3 meses previos al diagnóstico de infección por Clostridium difficile	Parte de la medicina que se ocupa de curar las enfermedades, malformaciones, traumatismos, etc., mediante operaciones manuales o instrumentales.	Cualitativa	Nominal	Si / No
Comorbilidades	Comorbilidades registradas en el expediente clínico	Presencia de uno o más trastornos o enfermedades además de la enfermedad o trastorno primario.	Cualitativa	Nominal	DM-II, HAS, ICC, CI, IRC, EII, VIH

PLAN DE RECOLECCION DE LA INFORMACION

La fuente de información será indirecta, recabada de los expedientes clínicos de los pacientes que hayan cursado con infección por *Clostridium difficile* entre el periodo del 1 de Enero del 2013 al 31 de diciembre del 2013 en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se solicitará un censo de estos pacientes mediante la base de información de interconsultas recabadas por el servicio de Colon y Recto, por el censo reportado por el servicio de infectología del hospital, así como por el censo reportado al SISTEMA DE INFORMACION MEDICO OPERATIVO (SIMO). Se buscará en el departamento de archivo clínico, expediente por expediente y se analizará cada uno, llenando una hoja de recolección de información por cada expediente solicitado. Dicha hoja de recolección presenta las variables a medir tanto ordinales, como nominales.

ANALISIS ESTADÍSTICO

En el análisis de resultados, se considerará utilizar estadística descriptiva en base a la operacionalización de variables.

Se elaborará una base de datos de la hoja de recolección de datos en el programa SPSS.

El análisis estadístico se realizará con apoyo del programa SPSS.

Se empleara estadística descriptiva, mediante análisis de tendencia central, desviación estándar cuando se requiera, así como frecuencia simple en números absolutos y relativos así como intervalos de confianza

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo a la Ley General de Salud se trata de un estudio sin riesgo, retrospectivo, no se requiere carta de consentimiento informado. Con la investigación propuesta, los pacientes analizados no obtendrán un beneficio directo, tampoco corren algún riesgo; sin embargo, es posible que conociendo la evolución clínica, el tratamiento quirúrgico que recibieron, y la evolución clínica, otros pacientes se puedan beneficiar.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION

RECURSOS HUMANOS

Dr. Oscar Antonio Gómez Sánchez

Residente de Cirugía General del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI

gomezoscar@hotmail.com

Matricula: 99234342

Dr. Teodoro Romero Hernández

Investigador y Médico Adscrito del Servicio de Gastrocirugía del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI

drteoromero@yahoo.com.mx

Matrícula: 8582181

RECURSOS FÍSICOS

Archivo Clínico del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como computadora, impresora, carpetas, hojas de papel, lápices, plumas.

RECURSOS FINANCIEROS

Los gastos que se generen los absorberá el propio investigador, con un aproximado de 5000 pesos en papelería, impresiones, transporte, etc.

FACTIBILIDAD

La recolección de datos es factible de ser realizada en los días establecidos. Se cuenta con el apoyo de archivo clínico del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI y del personal directivo de este hospital

RESULTADOS

El tamaño de la muestra fue de 144 pacientes, de los cuales 74 corresponden al grupo de casos y 70 al grupo control. En cuanto a la edad el promedio fue de 55.2 vs 53.6 años en los grupos de casos y controles respectivamente (Ver Tabla 1), siendo 36 pacientes del grupo de casos mayores de 60 años (48%) (Ver Tabla 2).

Tabla 1. Edad promedio de la población

	CASOS (n=74)	CONTROLES (n=70)
EDAD	55.2	53.6

Tabla 2. Grupos de edad de la población

	CASOS (n=74)	CONTROLES (n=70)
0-30 AÑOS	12 (16%)	12 (17%)
31-60 AÑOS	34 (46%)	34 (49%)
>61 AÑOS	28 (38%)	24 (34%)

La proporción fue mayor en hombres en el grupo de casos 55% vs a 50% en los controles.

Tabla 3. Género de la población

	CASOS (n=74)	CONTROLES (n=70)
MUJERES	33 (45%)	35 (50%)
HOMBRES	41 (55%)	35 (50%)

Se presentaron 3 pacientes con recidiva (4%), por debajo de lo descrito en la literatura (Ver tabla 4).

Tabla 4. Recidiva en pacientes con infección por Clostridium difficile

RECIDIVA	CASOS (n=74)
SI	3 (4%)
NO	71 (96%)

La mortalidad fue similar en ambos grupos con un 13% para los casos y 10% para los controles, y únicamente se presentaron 4 muertes relacionadas directamente con la ICD, lo que representa un 5% de nuestra muestra, similar a la descrita en la literatura. (Ver tabla 5)

Tabla 5. Mortalidad en paciente con infección por Clostridium difficile

MORTALIDAD	CASOS (n=74)	CONTROLES (n=70)
RELACIONADA ICD	4 (5%)	-----
OTRAS CAUSAS	6 (8%)	7 (10%)
TOTAL	10 (13%)	7 (10%)

Requirieron tratamiento médico el 100% de los pacientes con ICD y tratamiento quirúrgico 4 pacientes (5.4%) que no evolucionaron de forma satisfactoria y en los cuales se sospechaba complicación de la ICD. A estos pacientes se les realizó proctocolectomía subtotal con ileostomía terminal, con una mortalidad del 0%. (Ver Tabla 6).

Tabla 6. Tratamiento en paciente con infección por Clostridium difficile

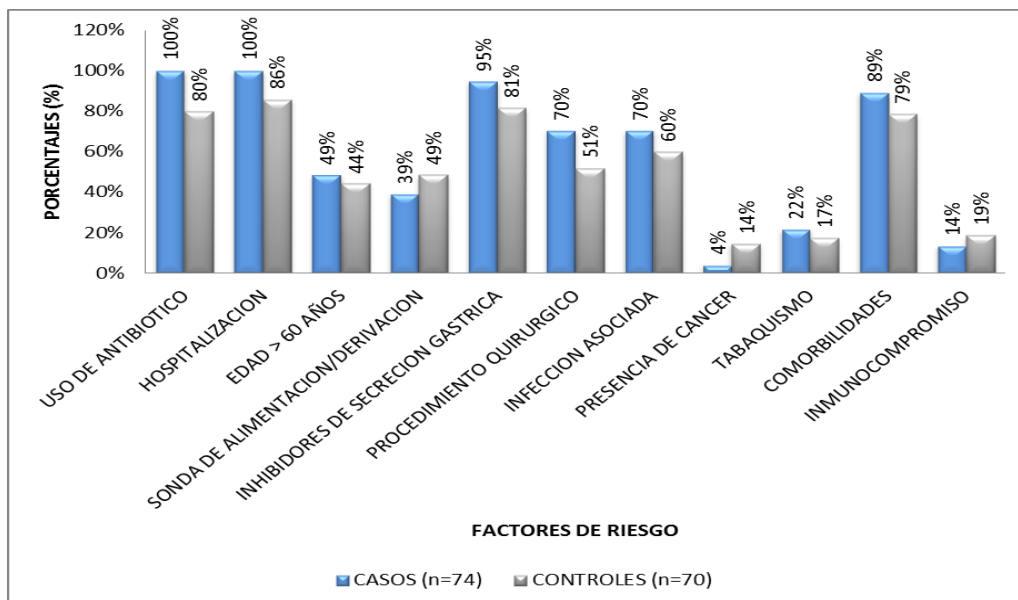
TIPO DE TRATAMIENTO	CASOS (n=74)
SIN TRATAMIENTO	0 (0%)
MEDICO	70 (94.6%)
MEDICO + QUIRURGICO	4 (5.4%)
TOTAL	74 (100%)

En cuanto a los factores de riesgo se observó la presencia del uso de antibiótico en 74 pacientes del grupo de casos (100%) y sólo en 56 pacientes en el grupo control (80%). La hospitalización se encontró presente en el 100% de los casos y únicamente en 85% de los controles (Ver Tabla 7 y Gráfica 1). La edad > 60 años representó el 38% de la población con ICD y el rango de edad de 31-60 años fue del 46% (Ver tabla 2).

Tabla 7. Factores de Riesgo

FACTORES DE RIESGO	CASOS (n=74)	CONTROLES (n=70)
USO DE ANTIBIOTICO	74 (100%)	56 (80%)
HOSPITALIZACION	74 (100%)	60 (85%)
EDAD > 60 AÑOS	36 (48%)	31 (44%)
SONDA DE ALIMENTACION/DERIVACION	29 (39%)	34 (48%)
INHIBIDORES DE SECRECION GASTRICA	70 (95%)	57 (81%)
PROCEDIMIENTO QUIRURGICO	52 (70%)	36 (51%)
INFECCION ASOCIADA	52 (70%)	32 (46%)
PRESENCIA DE CANCER	3 (4%)	10 (14%)
TABAQUISMO	16 (21%)	12 (17%)
COMORBILIDADES	66 (89%)	52 (74%)
INMUNOCOMPROMISO	10 (13%)	13 (18%)

Gráfica 1. Factores de Riesgo



La presencia de sonda nasogástrica fue menor en el grupo de casos con 29 (39%) vs 34 (48%) en los controles. El uso de inhibidores de la secreción gástrica fue mayor en el grupo de casos con 70 (95%) contra 57 (81%) de los controles (Ver tabla 7 y Gráfica 1).

El antecedente de procedimiento quirúrgico 3 meses previos al diagnóstico de ICD se vio relacionada en mayor número con los casos 52 (70%) vs 36 (51%) de los controles, siendo el retiro o colocación de catéter de diálisis peritoneal la causa más frecuente con 23 pacientes (44.2%) (Ver tabla 7 y Gráfica 1).

Además se observó en los casos una incidencia mayor de infecciones asociadas hasta de un 70%, la mayoría relacionada con peritonitis bacteriana secundario a diálisis peritoneal (32%), además de infección de vías urinarias, neumonía nosocomial, meningitis, entre otras (Ver tabla 7 y 8).

Tabla 8. Infecciones asociadas en pacientes con infección por Clostridium difficile

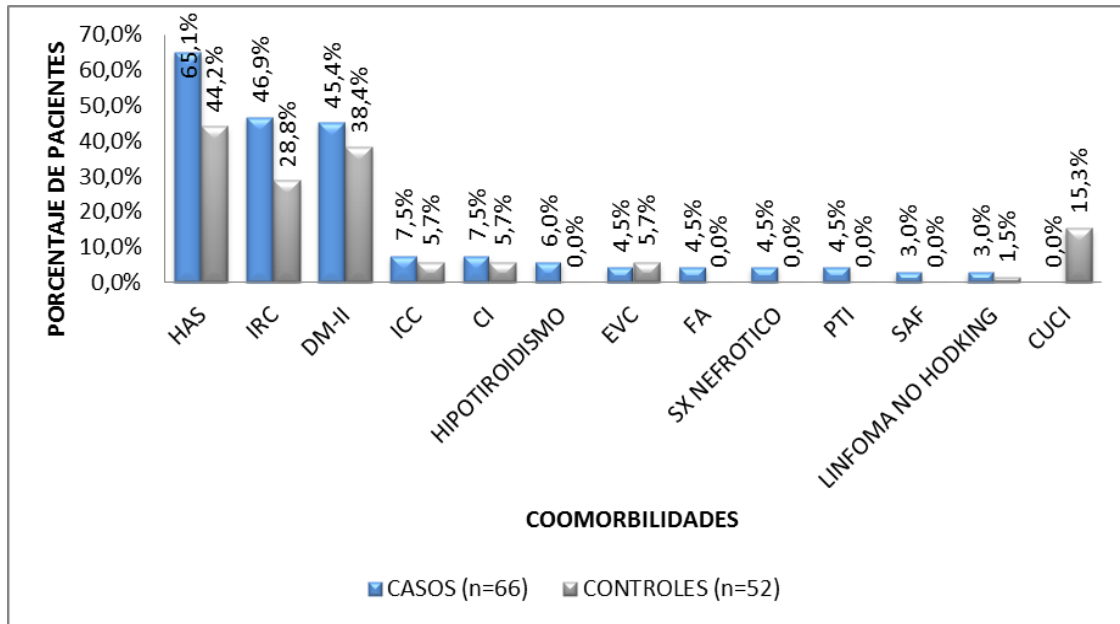
TIPO DE INFECCION	CASOS (n=52)	CONTROLES (n=32)
PERITONITIS BACTERIANA ASOCIADA A CATETER DE DIALISIS PERITONEAL	17 (32%)	6 (19%)
INFECCION DE VIAS URINARIAS	13 (25%)	9 (28%)
NEUMONIA NOSOCOMIAL	12 (23%)	10 (31%)
MENINGITIS	5 (10%)	1 (3%)
OTRAS	5 (10%)	6 (19%)

El 89% de los pacientes con diagnóstico de ICD presentaron comorbilidades, comparado con el 74% del grupo control. Destaca la HAS (65.1%), IRC (46.9%) y DM (45.4%) como las causas más comunes en dichos pacientes (Ver tabla 7 y 9; Gráfica 2).

Tabla 9. Tipo de comorbilidades en pacientes con infección por Clostridium difficile

COMORBILIDADES	CASOS (n=66)	CONTROLES (n=52)
HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	43 (65.1%)	23 (44.2%)
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	31 (46.9%)	15 (28.8%)
DIABETES MELLITUS TIPO II	30 (45.4%)	20 (38.4%)
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA	5 (7.5%)	3 (5.7%)
CARDIOPATIA ISQUEMICA	5 (7.5%)	3 (5.7%)
HIPOTIROIDISMO	4 (6.0%)	0 (0%)
ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL	3 (4.5%)	3 (5.7%)
FIBRILACION AURICULAR	3 (4.5%)	0 (0%)
SINDROME NEFROTICO	3 (4.5%)	0 (0%)
PURPURA TROMBOCITOPENICA	3 (4.5%)	0 (0%)
SINDROME ANTIFOSFOLIPIDOS	2 (3.0%)	0 (0%)
LINFOMA NO HODKING	2 (3.0%)	1 (1.5%)
CUCI	0 (0%)	8 (15.3%)

Gráfica 2. Comorbilidades

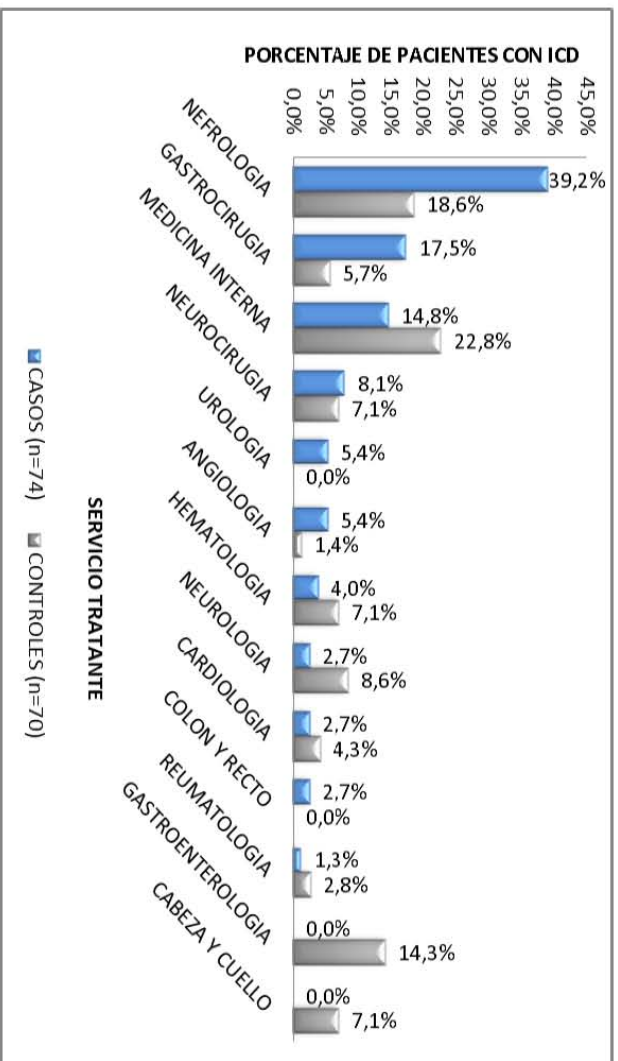


Se presentó un número considerable de casos en pacientes a cargo del servicio de nefrología con un total de 29 (39.2%) en comparación con 13 (18.6%) del grupo control. Siendo el servicio con mayor número, seguido por gastrocirugía 13 (17.5%), medicina interna 11 (14.8%) y neurocirugía 6 (8.1%) (Ver tabla 7 y 10, Gráfica 3).

Tabla 10. Servicio Tratante

SERVICIO	CASOS (n=74)	CONTROLES (n=70)
NEFROLOGIA	29 (39.2%)	13 (18.6%)
GASTROCIRUGIA	13 (17.5%)	4 (5.7%)
MEDICINA INTERNA	11 (14.8%)	16 (22.8%)
NEUROCIRUGIA	6 (8.1%)	5 (7.1%)
UROLOGIA	4 (5.4%)	0 (0%)
ANGIOLOGIA	4 (5.4%)	1 (1.4%)
HEMATOLOGIA	3 (4.0%)	5 (7.1%)
NEUROLOGIA	2 (2.7%)	6 (8.6%)
CARDIOLOGIA	2 (2.7%)	3 (4.3%)
COLON Y RECTO	2 (2.7%)	0 (0%)
REUMATOLOGIA	1 (1.3%)	2 (2.8%)
GASTROENTEROLOGIA	0 (0%)	10 (14.3%)
CABEZA Y CUELLO	0 (0%)	5 (7.1%)

Gráfica 3. Servicio Tratante



DISCUSION

En nuestro estudio se observó una incidencia de 60.4/100.000 la cual se considera similar a la reportada en la literatura mundial, en EUA de 61 casos/100.000 en el año 2003(3). En España la incidencia promedio de ICD fue de 41,2 casos/100.000 para el período 1997-2005(4). La incidencia de infecciones asociadas a *C. difficile*, incluido Chile, varía entre 0,6 y 2,1% del total de pacientes hospitalizados(6, 7). En México la información en relación a la ICD es escasa, Camacho.Ortiz en un estudio retrospectivo de casos y controles encuentra una incidencia de 5.04 casos x 1,000 egresos(9).

Igualmente la mortalidad relacionada con la ICD en nuestra población estudiada fue de 5.4%, la cual es similar a la tasa de mortalidad de las ICD a nivel mundial de 1 a 5%(6, 10) y a la mortalidad de América latina de 4% (8).

Las ICD también poseen una elevada tasa de recurrencia, desde 20% después de un primer episodio de ICD, hasta 40 y 60% después de la primera y segunda recurrencia, respectivamente (12). En nuestro estudio la tasa de recurrencia fue de 4%, muy por debajo de lo descrito en la literatura. Esto puede deberse ya sea a la falta de seguimiento de los pacientes más que a la efectividad del tratamiento establecido, ya que se usan los mismo medicamentos usualmente indicados a nivel internacional.

La enfermedad es más común en mujeres en una proporción 2:1(24). Esto no se observó en nuestro universo de estudio en donde el 55% de los pacientes con diagnóstico de ICD eran masculinos. Así mismo la edad mayor a 60 años como

factor de riesgo para ICD no se asemeja a la reportada (24), ya que la gran mayoría de nuestros pacientes se encontraba en el rango de 31-60 años (46%).

Requirieron tratamiento médico el 100% de los pacientes con ICD y tratamiento quirúrgico 4 pacientes (5.4%) que no evolucionaron de forma satisfactoria y en los cuales se sospechaba complicación de la ICD. A estos pacientes se les realizó proctocolectomía subtotal con ileostomía terminal, con una mortalidad del 0%.

El tratamiento antimicrobiano es el factor de mayor riesgo para colonización e ICD. Los metaanálisis sobre el uso de antimicrobianos mostraron una asociación estadísticamente significativa, tanto con la diarrea como con el estado de portador. La independencia de esta asociación fue confirmada por todos los estudios en los que se añadió el uso de antimicrobianos para el modelo de análisis multivariado y, tanto la duración como el uso de múltiples antimicrobianos parecen tener una asociación estadísticamente significativa con la diarrea por *C. difficile*.(15, 17, 26, 27, 29). Esta asociación se observó en nuestro estudio, ya que se documentó la presencia del uso de antibiótico en 74 pacientes del grupo de casos (100%) y sólo en 56 pacientes en el grupo control (80%).

La hospitalización se encontró presente en el 100% de los casos y únicamente en 85% de los controles, similar a lo publicado, ya que como sabemos el contacto directo con personal de salud, favorece la transmisión del microorganismo, aunado a la inmunosupresión relacionada al padecimiento inicial del paciente. (15, 26, 29)

Como sabemos la edad es uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de ICD. A mayor edad, mayor es el riesgo de ICD, en particular después de 65 años, esto debido a la mayor prevalencia de enfermedades crónicas subyacentes, mayor exposición a centros de asistencia sanitaria, a antimicrobianos y un descenso relacionado con la edad en las defensas del hospedero incluyendo la producción de ácido gástrico y la respuesta inmune humoral e innata.(17, 26, 29) La edad > 60 años representó el 38% de la población con ICD y el rango de edad de 31-60 años fue el que tuvo más casos con 46% del total. Al ser nuestro centro un hospital de tercer nivel, se concentran pacientes con patología compleja y comorbilidades que no son exclusivas de personas mayores, pero que en nuestros pacientes sí están presentes. Esto puede explicar la discrepancia con la literatura mundial en cuanto al grupo de edad más afectado.

La presencia de sonda nasogástrica fue menor en el grupo de casos con 29 (39%) vs 34 (48%) en los controles. El uso de inhibidores de la secreción gástrica fue mayor en el grupo de casos con 70 (95%) contra 57 (81%) de los controles. El antecedente de procedimiento quirúrgico 3 meses previos al diagnóstico de ICD se vio relacionada en mayor número con los casos 52 (70%) vs 36 (51%) de los controles, siendo el retiro o colocación de catéter de diálisis peritoneal la causa más frecuente con 23 pacientes (44.2%).

Además se observó en los casos una incidencia mayor de infecciones asociadas hasta de un 70%, la mayoría relacionada con peritonitis bacteriana secundario a

diálisis peritoneal (32%), además de infección de vías urinarias, neumonía nosocomial, meningitis, entre otras.

El 89% de los pacientes con diagnóstico de ICD presentaron comorbilidades, comparado con el 74% del grupo control. Entre las cuales destaca la HAS (65.1%), IRC (46.9%) y DM (45.4%) como las causas más comunes en dichos pacientes.

Se presentó un número considerable de casos en pacientes a cargo del servicio de nefrología con un total de 29 (39.2%) en comparación con 13 (18.6%) del grupo control. Siendo el servicio con mayor número, seguido por gastrocirugía 13 (17.5%), medicina interna 11 (14.8%) y neurocirugía 6 (8.1%). Esto puede estar en relación a las comorbilidades de los pacientes renales, pero también a la infección de catéteres y el uso de múltiples antibióticos previo a su ingreso a esta unidad, secundario a peritonitis bacteriana relacionada al catéter de diálisis peritoneal.

CONCLUSIONES

La ICD en nuestro hospital presenta factores de riesgo similares a los descritos en la literatura, como son el uso de antibiótico hasta 3 meses previo, antecedente de hospitalización o estancia en casa de asistencia social, la edad mayor a 60 años, el uso de inhibidores de secreción gástrica (específicamente el omeprazol), entre otros.

Los pacientes con comorbilidades (principalmente insuficiencia renal crónica, diabetes e hipertensión), así como con infecciones asociadas (peritonitis bacteriana relacionada a catéter Tenckhoff, IVU, neumonía nosocomial) y que además presentaban antecedentes quirúrgicos (retiro y colocación de catéter de diálisis peritoneal en la gran mayoría de casos) fueron los pacientes con mayor riesgo en desarrollar la infección por *Clostridium difficile*., ya que se observó un incremento en la incidencia de dichos pacientes con tales factores de riesgo.

Por lo tanto, se podría decir, que los pacientes del servicio de nefrología, son pacientes propensos a presentar este tipo de ICD, ya que presentan la mayoría de los factores de riesgo presentados en la literatura, por lo que es una oportunidad para mejorar la detección y manejo de dichos pacientes de una forma eficaz y costo efectiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 May;31(5):431-55.
2. Monaghan T, Boswell T, Mahida YR. Recent advances in *Clostridium difficile*-associated disease. *Postgrad Med J*. 2009 Mar;85(1001):152-62.
3. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis*. 2006 Mar;12(3):409-15.
4. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008 Sep;29(9):887-9.
5. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, Lopez-Fernandez F, Trilla-Garcia A, et al. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill*. 2008 Jul 31;13(31).
6. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis*. 2008 Jun;14(6):929-31.
7. Herrera P, Cotera A, Fica A, Galdo T, Alvo M. [High incidence and complications of *Clostridium difficile* diarrhea among patients with renal diseases]. *Rev Med Chil*. 2003 Apr;131(4):397-403.
8. Camacho-Ortiz A, Ponce-de-Leon A, Sifuentes-Osornio J. [*Clostridium difficile* associated disease in Latin America]. *Gac Med Mex*. 2009 May-Jun;145(3):223-9.
9. Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Rancel-Cordero A, Macias AE, Lamothe-Molina P, Ponce de Leon-Garduno A, et al. [Factors associated with *Clostridium difficile* disease in a tertiary-care medical institution in Mexico: a case-control study]. *Rev Invest Clin*. 2009 Sep-Oct;61(5):371-7.
10. Karas JA, Enoch DA, Aliyu SH. A review of mortality due to *Clostridium difficile* infection. *J Infect*. 2010 Jul;61(1):1-8.
11. Asensio A, Monge D. [Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Spain]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jun;30(6):333-7.
12. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jul;97(7):1769-75.
13. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ*. 2005 Oct 25;173(9):1037-42.
14. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005 Sep 24-30;366(9491):1079-84.
15. Khanna S, Pardi DS. *Clostridium difficile* infection: new insights into management. *Mayo Clin Proc*. 2012 Nov;87(11):1106-17.
16. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med*. 2006 Nov 21;145(10):758-64.
17. Stanley JD, Bartlett JG, Dart BW, Ashcraft JH. *Clostridium difficile* infection. *Curr Probl Surg*. 2013 Jul;50(7):302-37.

18. Portillo-Lopez MI, Castellanos-Urdaibay MA, Cortes-Nava E, Chiprut R. [Clostridium difficile infection]. *Gac Med Mex.* 2002 Jan-Feb;138(1):57-66.
19. Jones AM, Kuijper EJ, Wilcox MH. Clostridium difficile: a European perspective. *J Infect.* 2013 Feb;66(2):115-28.
20. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of Clostridium difficile infection epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2012 Aug;55 Suppl 2:S65-70.
21. Madan R, Jr WA. Immune responses to Clostridium difficile infection. *Trends Mol Med.* 2012 Nov;18(11):658-66.
22. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):478-98; quiz 99.
23. Joshi NM, Macken L, Rampton DS. Inpatient diarrhoea and Clostridium difficile infection. *Clin Med.* 2012 Dec;12(6):583-8.
24. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. *N Engl J Med.* 2011 Nov 3;365(18):1693-703.
25. Seltman AK. Surgical Management of Clostridium difficile Colitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012 Dec;25(4):204-9.
26. Perez M, Hurtado AI, Couto I, Gutierrez JM, Seoane L, Suarez JM, et al. [Multidisciplinary approach of Clostridium difficile infection]. *Rev Chilena Infectol.* 2013 Apr;30(2):165-85.
27. Hernandez-Rocha C, Naour S, Alvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. [Clostridium difficile associated infections: an updated view]. *Rev Chilena Infectol.* 2012 Aug;29(4):434-45.
28. Shen A. Clostridium difficile toxins: mediators of inflammation. *J Innate Immun.* 2012;4(2):149-58.
29. Knight CL, Surawicz CM. Clostridium difficile Infection. *Med Clin North Am.* 2013 Jul;97(4):523-36, ix.
30. Silva Junior M. Recent changes in Clostridium difficile infection. *Einstein (Sao Paulo).* 2012 Jan-Mar;10(1):105-9.
31. Wang MF, Ding Z, Zhao J, Jiang CQ, Liu ZS, Qian Q. Current role of surgery for the treatment of fulminant Clostridium difficile colitis. *Chin Med J (Engl).* 2013 Mar;126(5):949-56.
32. Agito MD, Atreja A, Rizk MK. Fecal microbiota transplantation for recurrent C difficile infection: ready for prime time? *Cleve Clin J Med.* 2013 Feb;80(2):101-8.
33. Paasche S. Fecal microbiota transplantation: an innovative approach to treating Clostridium difficile disease. *JAAPA.* 2013 Aug;26(8):46-9.
34. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Apr;108(4):500-8.
35. Burke KE, Lamont JT. Fecal transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in older adults: a review. *J Am Geriatr Soc.* 2013 Aug;61(8):1394-8.
36. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology.* 2013 Nov;145(5):946-53.
37. Venugopal AA, Johnson S. Current state of Clostridium difficile treatment options. *Clin Infect Dis.* 2012 Aug;55 Suppl 2:S71-6.

ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Lugar y fecha: Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI. México, D.F., a ____ de ____ del 2013.

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: Estudio descriptivo de los factores de riesgo para la infección por Clostridium difficile en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI, en el periodo comprendido de 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre del 2013.

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud o la Comisión Nacional de Investigación Científica con el número: _____.

El objetivo del estudio es: Describir los factores de riesgo presentes en los pacientes con infección por Clostridium difficile en el Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido de enero a diciembre del 2013.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Permitir revisión de expedientes en archivo clínico.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Riesgos Ninguno. Inconvenientes ninguno.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento (en su caso), así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en su caso).

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán tratados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Dr. Oscar Antonio Gómez Sánchez
Mat. 99234342

Nombre y firma del sujeto
Responsable

Nombre, firma y matrícula del Investigador

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Folio Número: _____

Nombre del Paciente: _____

Número de Seguridad Social: _____

Edad: _____ Género: M / F Servicio Tratante: _____

Hospitalización: Si / No Tabaquismo: Si / No

Antibioticoterapia: Si / No Tipo: _____

Sonda de Alimentación/ Derivación: Si / No Tipo: _____

Inhibidores de Ácido Gástrico: Si / No Tipo: _____

Antecedente de Cáncer: Si / No Tipo: _____

Antecedente Quirúrgico: Si / No Tipo: _____

Comorbilidades: Si / No Tipo: _____

Inmunocompromiso: Si / No Tipo: _____

Albúmina: _____