



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA CRÍTICA

**FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN PARA *CLOSTRIDIUM
DIFFICILE* EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL
ESPAÑOL.**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA**

**PRESENTA:
FEDERICO ANTONIO DÍAZ CORONADO.**

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Santa López Márquez.
Medico adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español
de México.

ASESOR:

Dr. Ricardo Martínez Zubieta
Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital
Español de México

MÉXICO, D.F. Marzo 2016



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.

INDICE.

I.	MARCO TEORICO	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
III.	JUSTIFICACION	12
IV.	OBJETIVOS	13
V.	HIPOTESIS	14
VI.	METODOLOGIA	15
	DISEÑO DEL ESTUDIO	15
	DESCRIPCION DE LAS VARIABLES	16
	ANALISIS ESTADISTICO	19
VII.	RESULTADOS	21
VIII.	DISCUSION DE RESULTADOS	25
IX.	COCLUSIONES	26
X.	BIBLIOGRAFIA	27

I. MARCO TEÓRICO

Generalidades.

Originalmente llamado *Bacillus difficilis*, el microorganismo ahora conocido como *C. difficile* fue descrito por primera vez en 1935¹. Es un bacilo grampositivo formador de esporas, que crece en condiciones anaerobias estrictas formando colonias que son circulares a irregulares², con un olor característico que recuerda a las heces de los caballos (un olor “*como un establo de caballos*”)³.

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 terapia⁴. Como otras esporas bacterianas, son metabólicamente inertes y sobreviven largos períodos de tiempo resistiendo a condiciones ambientales extremas y a tratamientos químicos.

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, aunque cada vez hay más datos en relación a su adquisición en la comunidad y en pacientes sin factores de riesgo conocidos en los que esta alteración no parece tan clave.

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). Ambas pertenecen al grupo de las grandes toxinas clostridiales (*large clostridial toxins- LCTs*) debido a sus altos pesos moleculares, 308 kDa para la toxina A y 269,6 kDa para la toxina B⁵. Ambas son monoglucosiltransferasas que catalizan la glucosilación y la consecuente inactivación de Rho-GTPasas (Rho, Rac y Cdc42- pequeñas proteínas reguladoras del citoesqueleto de actina de las células eucariotas), llevando a la desorganización del citoesqueleto y a la muerte celular. Para producir estos efectos citotóxicos, TcdA y TcdB deben internalizarse en las células diana, vía

endocitosis, siendo la unión al receptor celular el primer paso esencial en el proceso de entrada en la célula. El receptor para TcdA es un carbohidrato Gal- β -(1,4)-GlcNac mientras que para TcdB este receptor aún no está definido, aunque se cree que puede ser ubicuo o bien que la toxina B utilice diferentes receptores debido a que puede intoxicar un amplio rango de tipos celulares⁶.

Las toxinas A y B están codificadas por los genes *tca* y *tcB*, que están localizados en un locus de 19,6 kb conocido como PaLoc (*pathogenic locus*), y se expresan eficientemente durante la fase logarítmica tardía y estacionaria de crecimiento en respuesta a una variedad de estímulos externos. Hay otros tres genes en el PaLoc que codifican un regulador positivo (*TcdR*), un regulador negativo (*TcdC*) y (*TcdE*) que codifica una proteína que facilita la secreción de estas toxinas permitiendo su paso a través de la pared celular de la bacteria⁷. Además de estas exotoxinas, algunas cepas de *C. difficile* producen una ADP-ribosiltransferasa toxina binaria (CDT), codificada en un locus independiente al PaLoc, consistente en dos componentes independientes: un componente enzimático (CDTa) y el componente de transporte (CDTb) que facilita la traslocación de CDTa en las células diana⁸.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la toxina A es enterotóxica y la toxina B citotóxica, ambas son citotóxicas para diversos tipos celulares, inducen un aumento de la permeabilidad vascular y causan hemorragia. Además, las dos toxinas actúan sinérgicamente en la destrucción de las células del tubo digestivo⁹. Numerosos estudios sugieren que, a diferencia de lo que se pensaba inicialmente, es la toxina B la fundamental para la patogenicidad, mientras que el papel de la toxina A está menos claro. Esto se refleja en el aislamiento de cepas de *C. difficile* que son toxina A negativa/ toxina B positiva y que han sido responsables de brotes nosocomiales¹⁰. Sin embargo, un reciente estudio sugiere que la toxina A es capaz de causar enfermedad en ausencia de la toxina B por lo que existe una gran incertidumbre sobre el papel individual de cada una de las toxinas en la patogénesis. En cuanto a la toxina binaria, un estudio reciente ha sugerido un papel en el aumento de la adherencia de la bacteria a las células diana por la formación de protusiones microtubulares¹¹. Como muchas de las cepas hipervirulentas de *C. difficile* producen CDT añadido a las LCTs, cabe resolver la pregunta del papel que juega esta toxina en la mayor gravedad de la enfermedad.

La alteración de los genes que codifican todos estos factores de virulencia, y no sólo los que codifican las toxinas (es decir también adhesinas, proteasas...), son importantes para explicar la variación en la enfermedad debida a distintas cepas de *C. difficile*¹ y la aparición de cepas hipervirulentas, como la causante de brotes de ICD durante 2002 hasta 2006 en hospitales de E.U.A., Canadá y algunos países europeos, la cepa NAP1/BI/027. Esta cepa presenta una patogenicidad elevada, una capacidad de diseminación mayor y un perfil de resistencia a antimicrobianos característico (resistencia a determinadas fluoroquinolonas). Es hiperproductora de toxinas, presentando un incremento en la producción de toxinas A y B de 16 a 20 veces superior al resto de cepas debido a una delección en el gen regulador de la toxina *TcdC*¹¹

Factores de riesgo

La identificación de factores de riesgo para adquirir ICD tiene interés por diversos motivos: por si fuera posible eliminarlos o reducirlos y disminuir así la incidencia; 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; teniendo en cuenta la variación local de factores de riesgo, permitiría la comparación de tasas de infección entre hospitales⁸.

Para desarrollar colonización o ICD uno debe primero estar expuesto al microorganismo. Aunque esta exposición puede ocurrir en la comunidad⁹, 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 antimicrobianos⁸. 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 fallo renal crónico, malignidad, enfermedad inflamatoria intestinal, malnutrición y la gravedad de la enfermedad subyacente⁹.

Factores de riesgo intrínsecos

A mayor edad, mayor es el riesgo, en particular por encima de 65 años^{8,10-13}. La mayoría de las muertes debidas a *C. difficile* también ocurren entre los individuos mayores. Esta asociación es probablemente multifactorial incluyendo mayor prevalencia de enfermedades crónicas subyacentes, mayor exposición a centros de asistencia sanitaria y 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 innata¹⁰.

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. Sin embargo, no está claro si los profundos cambios inmunológicos debidos al cáncer (sin quimioterapia, antimicrobianos, hospitalizaciones), puede conducir a ICD⁹. 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 neoantígenos¹². Un recuento de CD4 de $< 50/\text{mm}^3$ se asoció con colitis por *C. difficile* en pacientes infectados por VIH.

El aumento de la comorbilidad también se ha 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.

Un estudio retrospectivo en pacientes con colectomía abdominal total, con o sin proctomía, mostró que la edad, la raza blanca y la cirugía urgente son factores de riesgo para enteritis por *C. difficile*, mientras que los factores de riesgo conocidos para colitis por *C. difficile* y el tipo de

cirugía de colon parecen no influir¹². Diversos estudios indican que la gravedad de la enfermedad subyacente es un predictor independiente de diarrea por *C. difficile* nosocomial. Los trabajos de Kyne y cols¹³, sugieren que el empeoramiento de la inmunidad asociado a la gravedad de la enfermedad subyacente puede ser un factor relevante en la susceptibilidad a la ICD.

Factores de riesgo extrínsecos

El factor de mayor riesgo de colonización e ICD es el tratamiento antimicrobiano. 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 fluoroquinolonas¹⁴. No puede excluirse la posibilidad de que, dentro de estos grupos, fármacos individuales puedan asociarse a riesgos sustancialmente diferentes⁸.

El estudio de Barthram y cols.¹⁵, da una idea de por qué antimicrobianos diferentes se asocian con riesgos diferentes de *C. difficile*: el espectro de actividad de cada antimicrobiano se encontró que tenía una asociación estadísticamente significativa con la diarrea por *C. difficile* tanto en el análisis univariado como tras ajustar por la edad. Otras características de los antimicrobianos que pueden explicar las diferencias de riesgo pueden incluir la biodisponibilidad y la excreción biliar¹⁶ pero la importancia de estos parámetros no ha sido adecuadamente estudiada. Puede haber importantes diferencias de riesgo entre la administración oral y parenteral de un mismo antimicrobiano pero pocos estudios aportan información acerca de la ruta de administración. De modo similar, la dosis puede ser importante pero tampoco hay datos a este respecto. Los antimicrobianos son a menudo utilizados de forma combinada, y algunos casi exclusivamente en combinaciones específicas y raramente solos por lo que se requiere un análisis multivariado que supere los estudios de riesgos asociados a antimicrobianos administrados de manera concomitante⁸.

La inmunosupresión está asociada con mayor riesgo de ICD^{11,14}. Pacientes receptores de trasplante de órganos y pacientes con quimioterapia pueden tener mayor riesgo.

En relación a los fármacos supresores de ácido gástrico y el riesgo de ICD, ha habido resultados controvertidos. Múltiples estudios han sugerido que particularmente los inhibidores de la bomba de protones (IBP) podrían incrementar el riesgo, a través de un mecanismo no bien conocido, pero otros estudios no han podido confirmar este hallazgo. Un estudio de 4.143 pacientes mostró que los IBP se asocian significativamente con la infección nosocomial por *C. difficile*¹². En un metanálisis¹⁵ el tratamiento con IBP duplica el riesgo para ICD, y en un estudio de cohortes, niveles crecientes de supresión farmacológica de ácido se asocian con un mayor riesgo de infección nosocomial por *C. difficile*¹⁶. En un meta-análisis reciente el uso de IBP incrementó el riesgo de ICD significativamente. No hay datos en cuanto al riesgo de ICD y dosis de IBP y duración del tratamiento.

Los sujetos que precisan atención sanitaria son probablemente mayores, es más frecuente que reciban antimicrobianos y que tengan mayor morbilidad. *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 microorganismo¹⁷. Muchos de estos factores se encuentran a menudo en pacientes críticos que ingresan en las Unidades de Cuidados Intensivos (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. 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.

Clasificación en función de la gravedad

En función de la gravedad, distinguimos tres grados que condicionarán el manejo terapéutico:

- *Colitis leve-moderada*: esta es la forma más frecuente. El número de deposiciones suele ser menos de 6 al día, puede existir discreta leucocitosis ($< 15.000/\text{mm}^3$) y afectación renal con elevación de la creatinina menor de 1,5 veces el nivel basal, sin otros síntomas sistémicos.
- *Colitis grave*: la diarrea es profusa (más de 6 deposiciones al día) y es frecuente la presencia de dolor abdominal y fiebre. Se observan cifras más elevadas de leucocitos ($\geq 15.000/\text{mm}^3$), mayor afectación renal con cifras de creatinina mayores de 1,5 veces el valor basal, pudiendo observarse disfunción de más órganos.
- *Colitis grave con complicaciones*: cuadros de diarrea grave acompañados de íleo paralítico, megacolon tóxico y peritonitis¹⁸.

Técnicas microbiológicas.

Métodos de cultivo para la detección de Clostridium difficile: cultivo toxigénico. Requiere la inoculación de la muestra en un medio selectivo en anaerobiosis donde se recuperarán tanto cepas toxigénicas como no toxigénicas y otras especies de *Clostridium*, por lo que se puede utilizar un medio selectivo que además sea diferencial. Existe un medio comercial cromogénico en el que las cepas de *C. difficile* toxigénico y no toxigénico se vuelven de color negro. Tras el aislamiento debe realizarse la detección de la producción de toxinas.

El cultivo toxigénico ha demostrado en estos últimos años ser la técnica de diagnóstico más sensible de las disponibles hasta el momento, incluso más que las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos. Además, permite caracterizar el microorganismo aislado para estudios epidemiológicos, realizar el perfil de sensibilidad antimicrobiana y es muy útil para el manejo de pacientes complicados con enfermedad recurrente/ refractaria. A pesar de ser el método más sensible, el cultivo toxigénico genera una demora de dos a tres días, y podría demorar hasta nueve días la obtención de un resultado positivo; además no está al alcance de todos los laboratorios clínicos¹⁹.

Técnicas que detectan productos de *Clostridium difficile*; GDH (glutamato deshidrogenasa) o toxinas A y B

La glutamato deshidrogenasa (GDH) es una enzima metabólica expresada en elevados niveles por todas las cepas de *C. difficile*. La GDH está presente tanto en cepas toxigénicas como no toxigénicas, por lo que un resultado positivo debe completarse con un ensayo que detecte también toxinas. Actualmente se utiliza como técnica de tamizaje inicial debido a su alto valor predictor negativo.

Los enzimoimmunoensayos (EIAs) para detección de toxinas A y B utilizan anticuerpos policlonales o monoclonales frente a TcdA sola o frente a ambas TcdA y TcdB. Debido a la emergencia de cepas virulentas TcdA negativo, TcdB positivo sólo tienen cabida en los laboratorios de microbiología clínica los test que detectan ambas toxinas¹⁷.

Tratamiento

Medidas generales. Ante la confirmación clínica de infección por *C. difficile* la primera medida y la más eficaz para el control de dicha infección y la no progresión de la misma, es el retiro, en lo posible, de todo tratamiento antimicrobiano que tenga el paciente. Se ha demostrado en estudios que, aún administrando un tratamiento correcto con metronidazol, la enfermedad evoluciona a cuadros más graves en hasta 40% de los casos en presencia de otros antimicrobianos concomitantes¹⁹.

Se deberán suspender las medicaciones prescindibles y que por su mecanismo de acción puedan incrementar el riesgo de desarrollo de ICD o propiciar fracasos de la terapia adecuada. Así, se deben evitar fármacos que incrementen el pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones u otros antiácidos) y fármacos que enlentezcan el movimiento intestinal (opiáceos, loperamida).

Medidas de soporte y monitorización. Ante la evolución de la enfermedad a cuadros más graves se deberán instaurar las medidas de soporte necesarias, individualizando en cada caso. Es importante, en caso de inestabilidad hemodinámica, definir a qué tipo de cuadro se debe dicha situación.

Monitorización de parámetros que cuantifiquen la volemia y la respuesta a la administración del volumen: presión venosa central (PVC), variación de la presión de pulso (VPP), variación del volumen sistólico (VVS), ecocardiografía bidimensional con medición de diámetro de VCI y

estimación de volemia intracardíaca, estimación del gasto cardíaco (GC), etc.

Una vez obtenidos estos datos debemos identificar ante qué tipo de *shock* nos encontramos:

Shock hipovolémico, generalmente secundario a diarrea abundante y deshidratación grave secundaria. En esta situación la instauración de una sueroterapia agresiva en inicio resolvería la situación. Como consecuencia de la diarrea acuosa, en muchos casos se produce importante deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas que han de ir solventándose y es prioridad clínica adelantarse a situaciones de deshidratación grave para prevenir así el fracaso de órganos importantes, principalmente el desarrollo de insuficiencia renal pre-renal.

Shock distributivo, en relación con cuadro séptico secundario a ICD. En esta situación debemos estimar volemia y resistencias vasculares sistémicas, ya que precisaría en su manejo de sueroterapia y uso de vasopresores.

En la evolución de cuadros más graves de ICD es frecuente el desarrollo de distensión abdominal en relación con megacolon tóxico, colitis o peritonitis. En estos pacientes la medición de la presión intrabdominal (PIA) nos puede aportar datos de la gravedad del cuadro y ofrecer una guía en el manejo terapéutico y en la toma de decisiones. El aumento de presión en la cavidad abdominal puede comprometer seriamente la perfusión orgánica y conducir a cuadros de fracaso multiorgánico con alta tasa de mortalidad asociada.

Antimicrobiano

El tratamiento antimicrobiano de la ICD se basa en tres agentes clásicos, metronidazol, vancomicina y teicoplanina, y en la aportación de un agente de reciente incorporación: fidaxomicina.

El planteamiento inicial para el manejo de la ICD es considerar la retirada del tratamiento antimicrobiano causal y, si no es posible, dar preferencia a los que menos se asocian a ICD como macrólidos, tetraciclinas (incluyendo tigeciclina), aminoglucósidos, sulfamidas y glucopéptidos. En algunos casos, la diarrea se resuelve sin la administración de tratamiento específico al retirar el antimicrobiano y desplazar la microbiota comensal.

Trasplante fecal. Dado que la alteración de la microbiota gastrointestinal constituye uno de los principales factores predisponentes para el desarrollo de infección por *C. difficile*, se plantean

medidas cuyo objetivo es restablecer cuánto antes dicha microbiota. En pacientes con infección recurrente el re-establecimiento de la microbiota colónica parece ser una terapia altamente efectiva, simple y de bajo coste. Se sabe que tras el trasplante de heces de donantes sanos se produce una modificación de la microbiota colónica, con desaparición de la diarrea en la mayoría de los casos de manera inmediata¹⁹.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores asociados a la infección por *Clostridium difficile*, que se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español?

III. JUSTIFICACIÓN

Dado el aumento de la frecuencia y mortalidad para este tipo de pacientes, estudios como éste buscan abrir camino a nuevas investigaciones que permitan conocer la incidencia y permitir una adecuada vigilancia epidemiológica en el contexto del ámbito hospitalario.

IV. OBJETIVOS

Objetivo General:

Describir los factores asociados a la infección por *Clostridium difficile* que con mayor frecuencia se presentan en pacientes ingresados en la *Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español durante el año 2015*.

Objetivos Específicos:

- 1)** Identificar los antecedentes patológicos asociadas en la población de estudio.
- 2)** Cuantificar el tiempo de hospitalización previo al diagnóstico por ICD.
- 3)** Determinar el tiempo de manejo antibiótico previo al diagnóstico.
- 4)** Conocer las complicaciones asociadas a la infección.

V. HIPOTESIS.

Los factores asociados, que se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* , en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español son uso de IBP y de antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado, pacientes con edad superior a los 60 años y estancia hospitalaria prolongada.

VI. METODOLOGÍA

Tipo de estudio:

Estudio descriptivo, retrospectivo de tipo serie de casos.

Definición de caso: paciente con diagnóstico por toxina A-B y/o perfil molecular positivo para infección por *Clostridium difficile*.

Población y Muestra:

Población: Pacientes atendidos en la unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*.

Muestra: Se realizó una muestra por conveniencia de los pacientes que cumplían los criterios de selección

Criterios de Inclusión:

Pacientes con infección por *Clostridium difficile* cuyo diagnóstico se realizó durante su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.

Pacientes con edad mayor o igual a 18 años

Criterios de Exclusión:

Pacientes que ingresaron con diagnóstico previo de ICD.

Variables

Definición y operacionalización de las variables:

Variable	Definición operativa	Codificación / Unidad de la medida	Nivel de medición
Edad	Tiempo desde el nacimiento en años cumplidos	18 a 99	Cuantitativa Razón
Género	Género al que pertenece	1. masculino 2. femenino	Cualitativa Nominal
Estancia hospitalaria	Tiempo en días	1. 1 a 7 días 2. 8 a 14 días 3. 15 a 21 días 4. más de 21 días	Cuantitativa Razón
Factores	Tipo de enfermedad o factores	1. IBP 2. Anti H2	Cualitativa Nominal

	asociados a la presentación de la infección .	<ul style="list-style-type: none"> 3. Inmunosupresores 4. Diabetes mellitus 5. Enfermedad Renal Crónica. 6. TA 7. ICC 8. Neoplasia 9. Quimioterapia 10. HIV 	
Antibiótico previo	Recibió antibiótico previo a la infección	<ul style="list-style-type: none"> 1. si 2. no 	Cualitativa Nominal
Tipo de antibiótico	Antibiótico recibido	<ul style="list-style-type: none"> 1. Penicilina 2. Piperacilina tazobactam 3. Cefalosporinas 4. Fluoroquinolonas 5. Carbapenémicos 6. Metronidazol 7. Clindamicina 	Cualitativa Nominal

		8. Vancomicina 9. otro	
Tiempo antes de la infección	Tiempo en días de uso de antibióticos antes de la infección	1. menos de 15 días 2. 15 a 30 días 3. 30 a 60 días	Catagórica Nominal
Complicación	Tipo de complicación asociada a la infección	I. Choque refractario II. Perforación Intestinal III. Muerte IV. Ninguna	Cualitativa Nominal

6.4 Recolección de la Información

Se realizó la recolección de la información mediante un instrumento donde se incluyeron las variables del estudio a partir de la información de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con infección por *Clostridium difficile* en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español durante el año 2015.

Procesamiento de la información: se generó una base de datos en Excel ®, que incluyó el registro de pacientes, edad, género, estancia hospitalaria, factores asociados, antibióticos recibidos y demás variables presentadas en la Tabla 1.

El procesamiento de la información se realizó utilizando el programa de análisis estadístico SPSS Statistics 22.

Plan de análisis:

En la descripción de las variables de tipo cualitativo se utilizaron distribuciones de frecuencias, distribuciones porcentuales y en las variables de tipo cuantitativo medidas de tendencia central como el promedio, la mediana, además de medidas de variabilidad.

Ventajas y Desventajas.

En cuanto a las desventajas de este tipo de estudio se encuentra la imposibilidad de probar relación causal, tiene una validez externa limitada, al solo describir la experiencia en nuestro hospital, sin posibilidad de generalizar nuestros resultados.

Las ventajas de nuestro estudio es poder describir y caracterizar la población, de esta manera poder generar hipótesis, evaluar nuestro manejo y dar cabida a nuevos estudios, así como una línea de investigación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este estudio sigue los lineamientos éticos y jurídicos, mundiales y locales, contemplados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”).

Teniendo en cuenta que este trabajo solo incluye información de pacientes de los datos consignados en la historia clínica, sin realizar intervención clínica directa sobre el paciente, los

datos serán manejados y analizados, garantizando la confidencialidad y la dignidad del paciente.

VII. RESULTADOS

Se recolectaron datos correspondientes a 18 pacientes que cumplieron los criterios de selección, en cuanto a la edad promedio fue de 63 años con un rango entre 38 y 83 años, siendo el 52% de los pacientes mayores de 60 años, el porcentaje más alto. Respecto al género 10 pacientes (55%) fueron hombres y 8 pacientes (45%) mujeres.

Respecto a la estancia hospitalaria previa al desarrollo de la ICD en la unidad de terapia intensiva fue entre 1 y 7 días para el 30% (n=5), 60% (n=11) para una estancia entre 8 a 14 días, un 5% entre 15 a 21 días, 5% mayor a 21 días de estancia. (Gráfico 1).

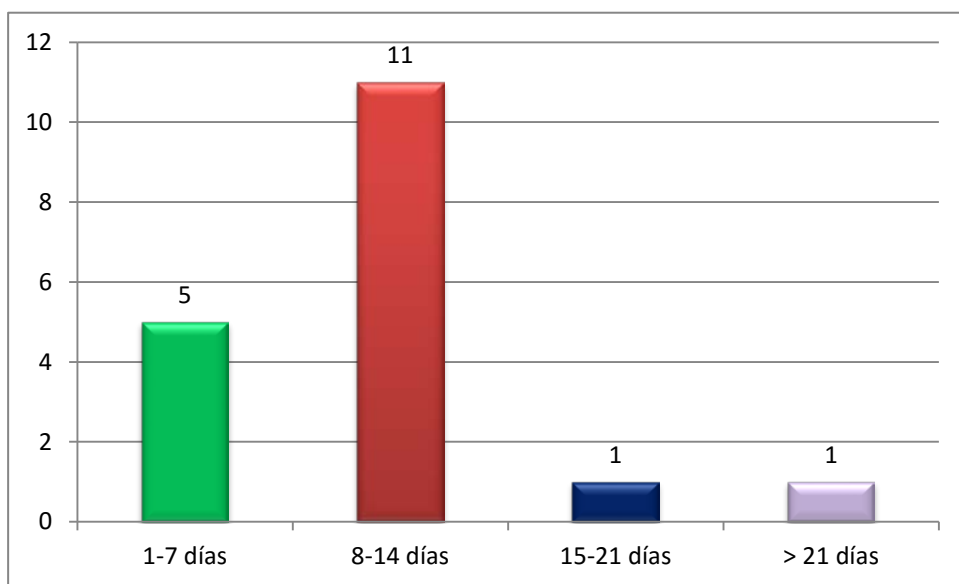


Gráfico 1. Estancia hospitalaria previo al diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*.

En cuanto a los factores asociados a la infección descritos se encontró que 17 pacientes presentaban al menos 1 factor asociado, solamente 1 paciente no tenía ninguno. De los 17 pacientes con algún factor asociado, presentaban un mínimo de un factor y un máximo de 5.

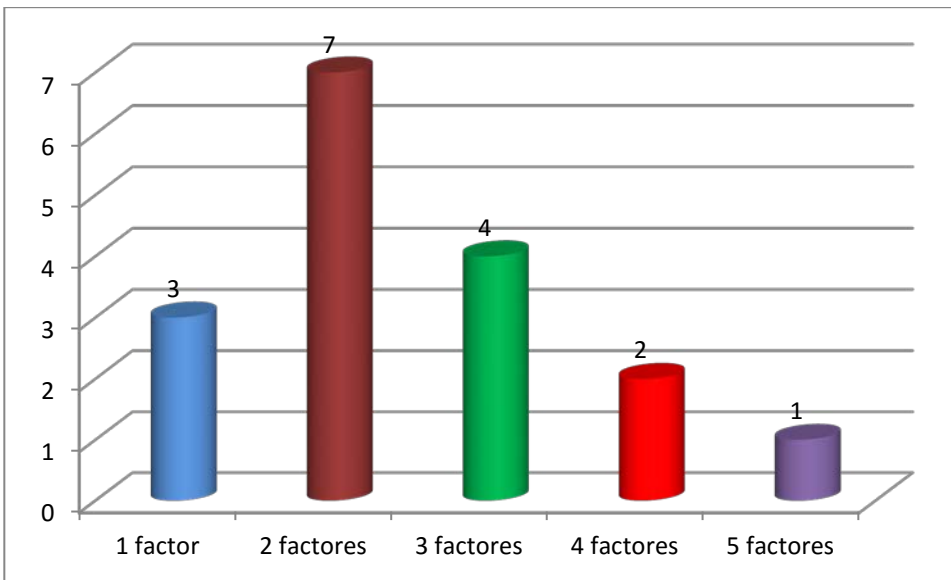


Grafico 2. Número de factores de riesgo presentes antes de la realización del diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile*

El factor asociado a la infección por *C. Difficile* más frecuentemente encontrado fue el uso de inhibidores de bomba de protones con 80% (n=14) y dentro de los antecedentes se evidenció la presencia de Hipertensión Arterial 40 % (n=7), seguido de Diabetes Mellitus 20% (n=3).

Todos los pacientes recibieron antibiótico en los últimos 3 meses, el 70% (n=13) de estos lo recibió en los 15 días previos al cuadro, 4 pacientes (22%) entre 15 días y un mes antes y (18%) 1 paciente entre uno y dos meses antes. (Gráfico 3)

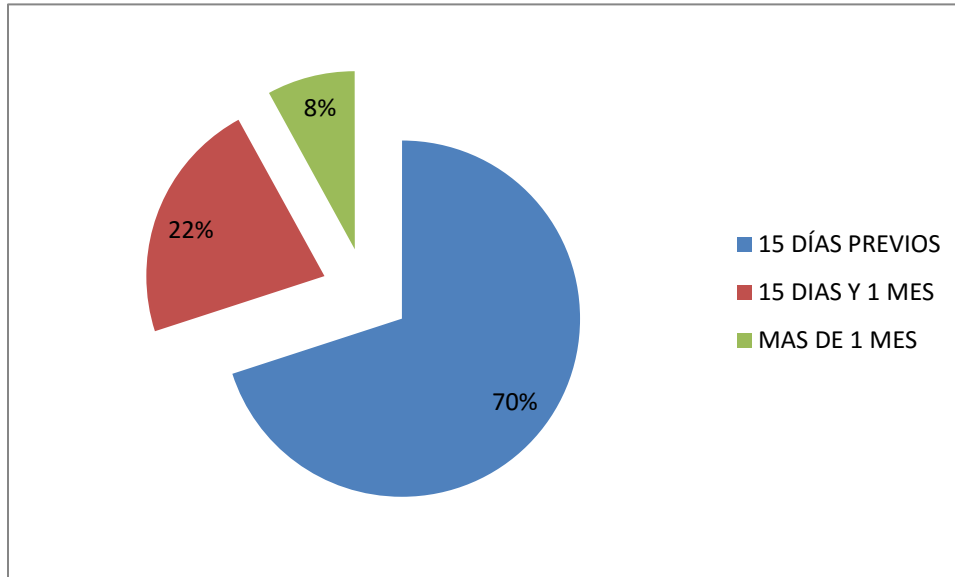


Gráfico 3. Tiempo transcurrido entre tratamiento antibiótico y diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*.

El tipo de antibiótico que más se recibió fueron las cefalosporinas durante los 3 meses previos al cuadro siendo 12 pacientes (66%), y de ellos con mayor frecuencia las de tercera generación hasta en 83%, 4 pacientes (22%) carbapenémicos y 2 pacientes (12%) clindamicina. (Gráfico 4).

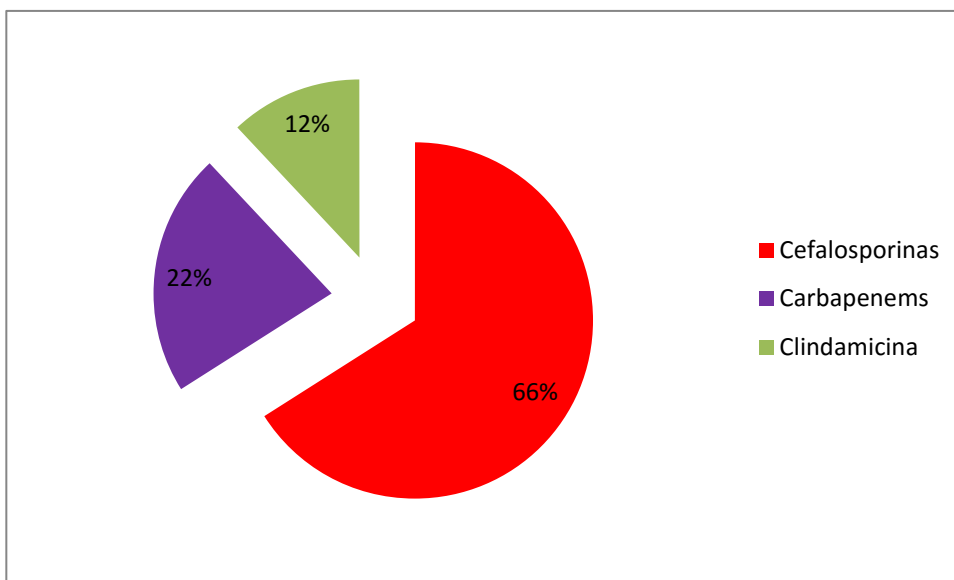


Gráfico 4. Tratamiento antibiótico más frecuentemente identificado antes del diagnóstico de enfermedades asociadas a la infección por *Clostridium difficile*.

Cinco pacientes presentaron complicaciones asociadas a la infección por *Clostridium difficile* desarrollando choque séptico (27%), 4 de los cuales fue refractario por lo que fallecieron (22%).

VIII. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Se han descrito varios factores asociados para el desarrollo de la infección por *Clostridium difficile*, que se han relacionado con el aumento de su incidencia y mortalidad, dentro de los que se encuentran los factores dependientes del huésped y la mayor virulencia de algunas cepas.^{17,18,19}

En la presente investigación, dentro de los factores asociados a la infección, se evidenció que el más frecuente (70%) fue el manejo antibiótico previo, lo cual correlaciona con la literatura mundial^{14,11,19}, además se demostró la relación fisiopatológica en cuanto a la exposición a la terapia antimicrobiana de medicamentos con metabolismo hepático como las cefalosporinas y el huésped (edad y antecedente de hospitalización)^{20,21}.

En cuanto al tipo de antimicrobianos al comparar los resultados de nuestra serie de casos cabe destacar la poca asociación de la infección con el uso de clindamicina, que en otras series ha sido el principal antibiótico relacionado, debido a la baja prescripción de este fármaco en los pacientes en estudio, siendo el que mayor se prescribió cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona).

Durante los últimos 3 meses la mayoría de los pacientes tuvo un régimen de antibióticos de amplio espectro asociando más de 1 fármaco para la patología diagnosticada al ingreso, lo que constituye otro factor de riesgo descrito para el desarrollo de ICD.

El factor asociado que con mayor frecuencia se halló en esta investigación fue el uso de Inhibidores de la bomba de protones el cual se observó en 80% de los pacientes, tal como se describe en la literatura.

La mortalidad fue de 22% secundario a la complicación más frecuente que consistió en choque séptico refractario en pacientes con ICD.

IX. CONCLUSIONES

La edad de la mayoría de los pacientes en estudio fué superior a los 60 años. El antecedente patológico que predominó fue la Hipertensión arterial.

En nuestra serie de casos, el factor asociado que más se presentó fue el uso de antimicrobianos en los quince días previos al inicio del cuadro, en el 70% de los pacientes, asimismo las cefalosporinas fueron el antibiótico con mayor prescripción en los pacientes previo a la ICD.

En la mayoría de los pacientes se presentó más de 1 factor de riesgo para el desarrollo de la ICD siendo el más frecuente la administración de Inhibidor de bomba de protones y uso de antibioticoterapia de amplio espectro por tiempo prolongado, sin que podamos afirmar una asociación causal del a ICD, en nuestro ámbito.

La complicación que más frecuente fue choque séptico refractario lo que determinó una mortalidad del 22%.

Conocer los factores asociados a esta patología en nuestro medio, nos ayudan a identificar pacientes que estén en riesgo de desarrollar la infección por *Clostridium difficile*, y de esta manera, elaborar e implementar estrategias de prevención, por parte de las instituciones prestadoras de salud, con el objetivo de disminuir la morbimortalidad.

X. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Cohen S H, Gerding D N, Johnson S, Kelly C P, Loo V G, McDonald L C, 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). 2010; 31 (5): 431-55.

- 2.- Marta Pérez, Ana I. Hurtado, Ignacio Couto. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. Rev Chilena Infectol 2013; 30 (2): 165-185

- 3.- McDonald L C, Owings M, Jernigan D B. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short stay hospitals, 1996- 2003. Emerg Infect Dis 2006; 12 (3): 409-15.

- 4.- Daniel A. Leffler, M.D., and J. Thomas Lamont, M.D. *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2015;372:1539-48.

- 5.- Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. Int J Antimicrob Agents 2009; 33.

- 6.- Ananthakrishnan A N. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 8 (1): 17-26.

- 7.- Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. Int J Antimicrob Agents 2009; 33 Suppl 1: S42-5 PubMed PMID: 19303569.

- 8.- Ananthakrishnan A N. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011; 8 (1): 17-26.

- 9.-Bartlett J G. Clinical practice. Antibiotic- associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346 (5): 334-9.

10. Gerding D N, Johnson S, Peterson L R, Mulligan M E, Silva J. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16 (8): 459-77.
- 11.- Chopra T, Chandrasekar P, Salimnia H, Heilbrun L K, Smith D, Alangaden G J. Recent epidemiology of *Clostridium difficile* infection during hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25 (1): E82-7.
12. Tsiouris A, Neale J A, Reickert C A, Times M. *Clostridium difficile* of the ileum following total abdominal colectomy, with or without proctectomy: who is at risk? *Dis Colon Rectum*. 2012; 55 (4): 424-8.
- 13 Kyne L, Sougioultzis S, McFarland L V, Kelly C P. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23 (11): 653-9.
14. - Pépin J, Saheb N, Coulombe M A, Alary M E, Corriveau M P, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (9): 1254-60.
15. Barthram J D D F, Hill D, Hosein I K, Pippen C A R. *Clostridium difficile*: the association between antibiotic therapy and the incidence of infection in the elderly. *Pharmaceut J* 1995; 255: 276-8.
16. NS A. The effects of single doses of antibiotics on faecal flora with reference to their mode of excretion. *J Drug Dev* 1989; 1: 233-41.
15. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston D D, Jain A, Deshpande N, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10 (3): 225-33.

16. Howell M D, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. Arch Intern Med 2010; 170 (9): 784-90.
17. Debast S B, Vaessen N, Choudry A, Wiegers- Ligtvoet E A, van den Berg R J, Kuijper E J. Successful combat of an outbreak due to *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 and recognition of specific risk factors. Clin Microbiol Infect 2009; 15 (5): 427-34.
18. Riddle D J, Dubberke E R. *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. Infect Dis Clin North Am 2009; 23 (3): 727-43.
19. Vaishnavi C. *Clostridium difficile* infection: clinical spectrum and approach to management. Indian J Gastroenterol 2011; 30 (6): 245-54.
20. Cloud J, Kelly C. Update on *Clostridium difficile* associated disease. Curr Opin Gastroenterol. 2007;23:4-9
21. Kuntz J, Chrischilles E, Pendergast J, et al. BMC Infectious Diseases. 2011;11:194- 201.
22. Peterson L, Robicsek A. Does my patient have clostridium difficile infection?. Ann Intern Med. 2009;151:176-179.