



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRAN**

**INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE Y EXPERIENCIA
EN TRANSPLANTE FECAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGIA

PRESENTA:

DR. HUGO ADOLFO ZULAICA RICHARD

ASESOR DE TESIS

DR. L.ALFREDO PONCE DE LEON GARDUÑO

PROFESOR TITULAR

DR. GUILLERMO RUIZ PALACIOS



CIUDAD DE MÉXICO A ABRIL DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	pg. 5
2. MARCO TEÓRICO	pg. 6
a. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	pg. 24
b. JUSTIFICACION	pg. 25
c. OBJETIVOS	pg. 26
3. DISEÑO Y METODOLOGÍA	
a. TIPO DE ESTUDIO	pg. 27
b. DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	pg. 27
c. DEFINICIÓN, TAMAÑO Y TIPO DE LA MUESTRA	pg. 27
d. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	pg. 27
e. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	pg. 27
f. ASPECTOS ÉTICOS	pg. 28
g. ANALISIS ESTADÍSTICO	pg. 28
4. RESULTADOS	pg. 29
5. DISCUSIÓN	pg. 34
a. CONCLUSIONES	pg. 36
6. BIBLIOGRAFIA	pg. 37

INTRODUCCIÓN

La infección por *Clostridium difficile* se ha convertido en un problema de salud en las última década; existe un incremento del doble de casos por año del 2000 al 2010 en Estados Unidos (1). Se ha visto que es el patógeno nosocomial más común reportado (2). Así como la primera causa de muerte asociada a gastroenteritis (1). El costo aproximado de esta infección es aproximadamente de 1.5 mil millones de dólares al año en Estados Unidos (1,2,3,4).

Así mismo existe un aumento importante en el número de casos de infecciones por *C. difficile* adquirido en la comunidad, sin embargo se desconocen los factores de riesgo con exactitud para adquirir dicha infección (2). En un estudio de vigilancia epidemiológica realizado en el 2011 identificó 453,000 casos y 29,000 muertes asociadas infección por *C.* y un cuarto de estas era asociado a infección adquirido en la comunidad (1).

La incidencia de *C. difficile* en pacientes hospitalizados varia año con año y por diferente localización pero en general ha ido en aumento.

La infección por *C. difficile* fue reconocida principalmente en Europa del Este y en Estados Unidos donde la cepa BI/NAP1/027 se originó. Sin embargo esta infección ahora tiene una repercusión a nivel mundial y cepas de brotes epidemiológicos pueden ser encontrados en diversos hospitales de diversas ciudades del mundo. (5,6).

Se ha visto un cambio a nivel de America latina, en cuanto a la epidemiología del clostridium difficile. Con un aumento significativo de los casos intrahospitalarios en los últimos 10 años (7).

En América Latina los autores Quesada-Gomez et al describieron en el 2010 , por primera vez, el aislamiento de la cepa 027/BI/Siesta-1 de los pacientes con *Clostridium difficile*. La detección de la cepa 027/BI/Siesta-1 en un país de América Latina destaca el problema de la difusión de esta infección alrededor del mundo. (7)

La infección por este microorganismo tiene un amplio espectro, desde pacientes portadores asintomáticos, hasta complicaciones que ponen en peligro la vida como megacolon tóxico y choque séptico de origen abdominal. En este contexto la morbilidad para los pacientes y los costos para los sistemas de salud aumentan de manera exponencial.

La experiencia en trasplante fecal en nuestro país es limitada, son pocos los centros que han realizado dicho procedimiento como medida terapéutica, por tal motivo es importante conocer la evolución y pronóstico de estos pacientes.

MARCO TEÓRICO

Marco Teórico

Clostridium difficile es el agente causal de la colitis asociada a antibióticos. La colonización del tracto intestinal se produce a través de la ruta fecal-oral y se facilita usualmente por la interrupción de la flora intestinal normal debido a la terapia antimicrobiana.

En 1978 se identificó por primera vez al *C. difficile* como un agente patógeno, y este fue atribuido al uso de clindamicina. (1). Entre 1989 y 1992, una cepa de *C. difficile* altamente resistente a la clindamicina "(cepa J)" estuvo implicada en grandes brotes de diarrea en cuatro hospitales en Estados Unidos (8)

Desde 2003 hasta 2006, se reportaron infecciones de *C. difficile* más frecuentes, más graves y más refractarias a la terapia estándar. (1) Esto se atribuye principalmente a nuevas cepas resistentes.

Se estima un total de 453,000 casos en el 2011 en Estados Unidos, con 83,000 episodios de primera recurrencia, y con 29,300 muertes (1) La incidencia fue mayor en hombres que en mujeres y más en caucásicos, con una edad promedio >65 años. Un estimado 159.700 casos fueron asociados a la comunidad y 293.000 asociados a los cuidados de la salud. La cepa NAP1 se identificó más a menudo en casos asociados a los cuidados de la salud que adquiridos en la comunidad (30.7 contra 18,8 por ciento). (1,2)

Microbiología

El *Clostridium difficile* es una bacilo anaerobia gram positivo, formador de esporas, productor de toxinas. (10)

El *C. difficile* libera dos exotoxinas que median la colitis y diarrea: toxina A o enterotoxigénica y toxina B o citotóxica. Este microorganismo no es invasivo. Las toxinas de *C. difficile* contienen una serie de unidades repetidas contiguas en el terminal carboxilo. Para la toxina A, esta región es importante para facilitar el transporte intracelular, así como para la Unión de anticuerpos en los análisis de ELISA (9). En cuanto a los receptores de la toxina B aún no se conocen.

De manera intracelular, las toxinas A y B producen una alteración que conduce a la apoptosis y retracción de la célula. Además las toxinas alteran las uniones intercelulares. (11,12)

In vivo, los niveles de la toxina correlacionan con la severidad de la enfermedad. La Toxina A causa inflamación que lleva a la secreción de líquido intestinal, lo que lleva a lesión de la mucosa e inflamación (10,11,12) Mediadores en estas vías son metabolitos del ácido araquidónico, sustancia P, factor de necrosis tumoral e interleucinas (IL) -8, IL-6 e IL-1. (12) La toxina activa directamente neutrófilos, y pueden promover la quimiotaxis del neutrófilo en pseudomembranas y la capa mucosa intestinal subyacente (10).

La toxina B es la más virulenta. Por lo que inclusive cepas con solo toxina B son igual de virulentas que con A y B.

Existen cepas que pueden colonizar el intestino y no producen toxinas, y crecen en los cultivos lo que puede llegar a dar un falso positivo. (13)

Fisiopatología

Los factores del patógeno como los factores del huésped tienen un papel importante en la patogénesis de la infección y epidemiología.

Se han visto niveles más elevados de IgG contra toxina A en portadores asintomáticos, a diferencia de los pacientes que presentan infección clínica. (14)

Los niveles séricos de IL-8 elevados, correlacionan con una respuesta humoral baja a la toxina A del *C. Difficile*. (15)

Transmisión

El *C. difficile* es altamente contagioso por la vía fecal-oral, al ingerir las esporas. Esta bacteria se puede aislar en el ambiente diario del hospital, se dice en estetoscopios, batas, ropa y las manos del paciente o de los trabajadores de la salud; por lo que se puede contagiar de cuarto a cuarto (1,10).

Infecciones nosocomiales

A partir del siglo 21 se ha visto un aumento en la incidencia y severidad de la infección por *C. difficile* asociado a los cuidados de la salud. (16)

Se ha visto inclusive de un 30-50% de portadores en pacientes hospitalizados, y en casas-hogar. (16, 17). Aproximadamente un 20% de los pacientes que se hospitalizan con un cultivo negativo, se infectan. La mayoría son asintomáticos, sin embargo son capaces de transmitir las esporas a otros pacientes que tengan susceptibilidad de adquirir la infección y manifestarla clínicamente. (16)

Cabe mencionar que los pacientes que se exponen por primera vez al *C. difficile* tienden a tener una infección clínica más severa, a diferencia de los pacientes colonizados que se exponen a una nueva cepa o que por alguna razón expresan la infección clínica. (18)

Infección Adquirida en la comunidad

Se ha visto un aumento en las infecciones por *C. difficile* adquirida en la comunidad, está definida como infección en un paciente que no haya sido

hospitalizado en el último año. Se ha visto en estudios que estos pacientes son más jóvenes y sin factores de riesgo. (19)

Este tipo de infecciones se ha visto inclusive en ausencia de uso de antibióticos y se ha propuesto contaminación de alimentos o mascotas. (20)

Factores de Riesgo

El uso de antibióticos es el factor de riesgo más reconocido para infección por *C. difficile*. Otros factores de riesgo que se han probado son hospitalizaciones, edad avanzada, enfermedades graves, el uso de inhibidores de bomba de protones, obesidad, quimioterapia, y el trasplante de celular hematopoyéticas. (1,2)

Antibióticos:

- a. Alteraran la barrera funcional de la biota habitual clónica. (21)
- b. El antibiótico más asociado es para *C. difficile* es clindamicina o fluoroquinolonas, otros antibióticos comúnmente relacionados son las penicilinas y cefalosporinas, sin embargo cualquier antibiótico puede predisponer a esta infección.

El uso de antibióticos de amplio espectro, múltiples antibióticos y el tiempo de uso, contribuyen a la incidencia de *C. difficile*. (2)

Se ha visto que las fluoroquinolonas son un factor de riesgo independiente para cepas virulentas de *C. difficile* como NAP1/BI/027 (22).

El tiempo de duración del cese de antibióticos para factor de riesgo de *clostridium* no está bien definido, se ha visto inclusive hasta 3 meses posterior. (23)

Otro factor de riesgo es la edad avanzada. Esto probablemente de manera multifactorial, por disminución de la respuesta inmunológica. Además de otras comorbilidades.

Anti-ácidos tanto inhibidores de bomba de protones como bloqueadores de receptores de histamina; se han asociado a infección por *C. difficile*. Sin embargo no se ha descrito la dosis, ni la duración para desarrollar la patología. (24)

Los pacientes con neoplasias tanto solidas como hematológicas, tiene mayor riesgo de presentar infección por este microorganismo, tanto por la misma enfermedad de base como por el uso de quimioterapia.

Manifestaciones Clínicas

El espectro de infección del *C. difficile* puede ir desde portadores asintomáticos hasta enfermedad severa, con choque séptico y megacolon tóxico; esto depende de los factores tanto del huésped como del patógeno. (1,2,10)

Las manifestaciones asociadas con diarrea, incluyen evacuaciones líquidas de 10-15 por día con dolor abdominal tipo cólico, leucocitosis, y fiebre de bajo grado. La fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ se asocia a infección severa. Esta sintomatología se puede presentar durante el uso de antibiótico o 5 a 10 posterior al término de este. (2)

Hay que tomar en cuenta que la leucocitosis inexplicable en pacientes hospitalizados (incluso en ausencia de diarrea) pueden reflejar infección de *C. difficile* subyacente. En un estudio prospectivo de 60 pacientes hospitalizados con leucocitosis inexplicable tuvieron toxinas positivas en 58 por ciento de casos en comparación con el 12 por ciento en los pacientes control. (25)

Los pacientes con pseudomembranosa generalmente se presentan con manifestaciones clínicas importantes. Por lo que en una colonoscopia, la presencia de pseudomembranas es suficiente para un diagnóstico presuntivo.

Endoscopia

En cuanto a la endoscopia se pueden observar distintos patrones. La Formación de la úlcera se debe al daño del citoesqueleto y de las uniones intercelulares, esto permite la liberación de proteínas de suero, moco y células inflamatorias, que se manifiestan en la superficie de la mucosa colorrectal como pseudomembranas. Estas se manifiestan como placas elevadas de color amarillo o grisáceo, hasta de 2 cm de diámetro, dispersas en la mucosa colorrectal. Además se puede observar la presencia de eritema, inflamación y friabilidad de la mucosa.

Recurrencia

La recurrencia puede verse en un porcentaje considerable de los pacientes con *C. Difficile*, y puede ir de un 10% en infección primaria hasta 60% en recurrencias posteriores. (2)

Factores de riesgo para infección por *C. difficile* recurrente incluyen edad ≥ 75 años, ≥ 10 y ≥ 1.2 de la creatinina sérica mg/dL en el primer episodio. (26)

De un 10 a 25% de pacientes con tratamiento inicial exitoso, tendrán una recurrencia ya sea por la misma cepa o por una nueva. Esta recurrencia se puede presentar en días o semanas posterior al tratamiento y la presentación inicial es similar o más grave a la primera infección. (26)

Complicaciones

Dentro del espectro clínico de la infección por *C. difficile*, las complicaciones más graves son la colitis fulminante y el megacolon tóxico.

Las manifestaciones de colitis fulminante incluyen dolor abdominal severo, diarrea, distensión abdominal, fiebre, hipotensión, acidosis láctica, hipoalbuminemia y leucocitosis importante (27). La diarrea puede ser menos prominente en pacientes con íleo prolongado debido a la acumulación de secreciones en el colon dilatado, atónico. En cuanto al megacolon tóxico, este es un diagnóstico basado en el hallazgo de la dilatación colónica (> 7 cm en su diámetro mayor) acompañada de severa toxicidad sistémica. Cualquiera de estos escenarios clínicos puede llevar a la perforación intestinal, en las cuales las radiografías de abdomen pueden mostrar aire libre subdiafragmático.

Existen algunas complicaciones de pacientes con diarrea recurrente por este microorganismo, como síndrome de intestino irritable postinfeccioso, colitis colagenosa o microscópica, enfermedad celiaca e inclusive se ha visto asociación en Crohn y CUCI.

Otras presentaciones de la infección por *C. difficile* incluyen:

- a) Enteropatía perdedora de proteína, caracterizada por hipoalbuminemia secundario a inflamación intestinal y fuga de proteínas, por lo que se presentan con ascitis y edema de miembros inferiores. Esta alteración responde al manejo de la infección (10).

- b) Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): el *C. difficile* puede alterar el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal e inclusive aumentar las recaídas. (10). La asociación entre EII y *C. difficile* puede estar dado por una variedad de factores, incluyendo el uso de antibióticos para el tratamiento de otros patógenos gastrointestinales y hospitalización frecuente, por la misma enfermedad. Se debe de hacer un diagnóstico de manera temprana, ya que cambia el pronóstico y manejo. La colonoscopia y endoscopia no suele ser útil porque los pacientes de EII generalmente desarrollan pseudomembranas. Teniendo en cuenta la patología colónica preexistente, pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que desarrollan con más frecuencia *C. difficile* colitis pueden requerir colectomía inclusive hasta un 20%. (30).

c) Manifestaciones extracolónicas. (28,29)

- a. Apendicitis solo 3 casos descritos
- b. Enteritis por *C. difficile* es inusual y tienen mayor riesgo de complicaciones y alta tasa de mortalidad.
- c. Celulitis
- d. Infección de tejidos blandos
- e. Artritis reactiva.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por *C. difficile* requiere de diarrea leve a moderada o ileo más: (2,10)

- Toxinas A y B de *C. difficile* en una evacuación
- Hallazgos endoscópicos de pseudomembranas
- Cultivo positivo

Se debe de valorar, el solicitar toxinas en las evacuaciones, de los pacientes con diarrea clínicamente significativa, en ausencia de laxantes o procinéticos, sobre todo si son más de 10 evacuaciones al día o está asociado a fiebre.

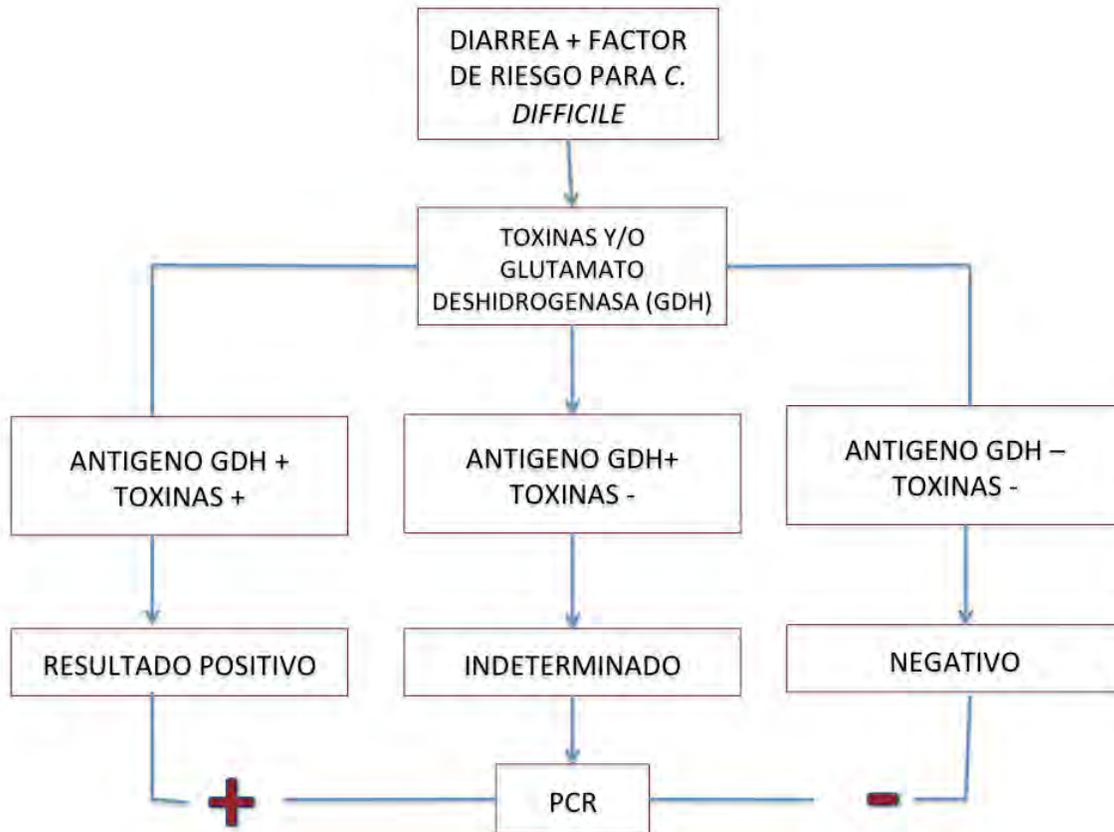
Hay que tomar en cuenta que solo las evacuaciones semilíquidas, deben de ser analizadas. Se puede utilizar un diagnóstico por raspado rectal en pacientes con sospecha y que presentan ileo. Siempre hay que tomar en cuenta que las toxinas del *C. difficile* se degradan en temperatura ambiente a las 2 horas. (31, 32)

Se pueden utilizar los siguientes métodos diagnósticos:

- Cadenas de proteína de polimerasa (PCR): detecta los genes de las toxinas A y B y es altamente sensible y específico. Es un método rápido inclusive puede obtenerse en una hora. Por su sensibilidad y especificidad podría tener un rango de falsos positivos, por lo que se ha sugerido utilizar este método en un algoritmo. La alta sensibilidad y especificidad de PCR, junto con un corto tiempo de obtención, permite que el aislamiento y el tratamiento de pacientes con infección por *C. difficile*, sea efectivo así reduciendo la oportunidad para la propagación nosocomial y mejorar la morbi-mortalidad del paciente. (33)

- Antígeno de glutamato deshidrogenasa (GDH) es una enzima producida por el *C. difficile* y que se conserva en los ribosomas. No se puede diferenciar entre cepas productoras de toxinas y las no toxigénicas. Se puede utilizar como inicio de los algoritmos para diagnosticar *C. difficile*, y posteriormente confirmar con otros métodos para distinguir las cepas toxigénicas. Es muy sensible y es una prueba rápida de obtener. (34)
- Inmunoensayo para las toxinas A y B de *C. Difficile*. La sensibilidad es aproximadamente del 75% con una especificidad del 99%. Debe de existir una mínima cantidad de toxinas (100-1000pg) para evitar los falsos negativos. Es relativamente rápido y se pueden obtener en horas. Se ha visto que repetir un test de inmunoensayo si el primero fue negativo, es de poco valor. (35,36)
- Cultivo citotóxico celular: Los ensayos de citotoxicidad en cultivo celular es la prueba de oro para el diagnóstico de *C. difficile* y es el estándar contra el cual deben compararse otras pruebas. Se realiza mediante la adición de una muestra de taburete preparada a una mono capa de células cultivadas, si está presente la toxina de *C. difficile*, ejerce un efecto citopático caracterizado por el redondeo de los fibroblastos en cultivo de tejidos. El ensayo de citotoxicidad es más sensible que enzimo- inmunoensayo pero toma aproximadamente dos días .(37)
- Cultivo: en medio selectivo *C. difficile* es el método diagnóstico más sensible, aunque no puede distinguir cepas productoras de toxina de cepas no productoras. Es útil para estudios epidemiológicos, pero suele ser demasiado lento para uso clínico [(38).
- Un número de algoritmos se han desarrollado en un intento de mejorar la precisión de pruebas diagnósticas para la infección de *C. difficile* (39)

Algoritmo diagnóstico:



Algoritmo 1. UpToDate 2015

Repetir pruebas para valorar curación no están aprobadas.

El algoritmo diagnóstico de sospecha de *C. difficile* recurrente es el mismo que el enfoque de la infección inicial. Hay que tomar en cuenta que no hay ningún papel para diagnóstico de laboratorio entre los pacientes asintomáticos o entre los pacientes en tratamiento para la enfermedad aguda, ya que las muestras de heces pueden permanecer positivas durante o después de la recuperación clínica.

Endoscopia, Colonoscopia o sigmoidoscopia y biopsia pueden ser una herramienta útil como coadyuvante para el diagnóstico de *C. difficile* en los siguientes valores:

- Alta sospecha clínica de *C. difficile* con estudios de laboratorio negativos.
- Diagnóstico y tratamiento urgente ante de que se pueden obtener resultados de laboratorio.
- Fracaso de tratamiento antibiótico para *C. difficile*
- Presentación anormal con íleo o diarrea mínima

Una colonoscopia con pseudomembranas en un paciente con cuadro clínico compatible con *C.difficile* casi siempre refleja una infección por este microorganismo. Sin embargo, inclusive de un 10 a 20 por ciento de los pacientes con infección por esta entidad no presentan pseudomembranas, por lo que en estos caso es recomendado realizar una toma de biopsia. (10). No se recomienda realizar una colonoscopia en pacientes con cuadro compatible con colitis fulminante o megacolon tóxico.

Existen diferentes diagnóstico diferenciales de *C. difficile*. Siempre hay que tener en cuenta los diferentes diagnósticos para una diarrea tanto aguda como crónica. Existen causas infecciosas y no infecciosas. Dentro de las primeras, *Estafilococo auerus* fue previamente implicado como una causa importante de colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos. Otros patógenos potenciales incluyen *Salmonella*, *Clostridium perfringens*, *Cándida spp* y *Klebsiella oxytoca* (40)

Entre las causas no infecciosas, la diarrea asociada a antibióticos puede ser atribuible a un tipo osmótico en lugar de infeccioso por *C. difficile*. La remisión del cuadro diarreico y del resto de los síntomas con el ayuno es un rasgo distintivo de la diarrea osmótica. Tomar en cuenta que la presencia de fiebre y leucocitosis habla más de un cuadro de *C. difficile* o de otra etiología infecciosa.

El síndrome del intestino irritable postinfeccioso ocurre en aproximadamente el 10 por ciento de los pacientes que han sido tratados con éxito para *C. difficile*. Estos pacientes pueden tener heces acuosas hasta 10 al día y esto debe ser distinguido de una recaída de la infección original de *C. difficile*.

Tratamiento

Uno de los principales manejos en el paciente con infección por *C. difficile* es el cese de antibióticos, ya que estos se asocian a exacerbación y prolongación de la diarrea, así como mayor índice de recurrencia. Si los antibióticos son esenciales para el tratamiento de la infección primaria, puede ser prudente, si es posible seleccionar el tratamiento antibiótico que suele ser menos implicado en *C. difficile*, como los aminoglucósidos parenterales, sulfonamidas, macrólidos, vancomicina y tetraciclinas. (41).

Un aspecto vital para el inicio del manejo de esta infección son las políticas de control, es decir de epidemiología. Pacientes con sospecha o infección comprobada de *C. difficile* deben tener precauciones de contacto, y los trabajadores de la salud deben lavarse las manos antes y después del contacto con el paciente.

Por otro lado se sugiere el uso limitado de agentes antiespasmódicos como loperamida ya que en teoría puede disminuir la tasa de curación sin embargo no hay estudios con nivel alto de evidencia que comprueben esto y se pueden utilizar

en infecciones de leve a moderada .(42) También es importante en el manejo inicial el ajuste de soluciones de base y reposición de electrolitos séricos. Los pacientes pueden tener una dieta astringente siempre y cuando la toleren y no se planee alguna cirugía u otro procedimiento.

La tercera parte del manejo es el uso de antibióticos para *C. difficile*.

Los pacientes con manifestaciones de *C. difficile* y una prueba de diagnóstica positiva deben recibir antibióticos para el tratamiento de *C. Difficile*. La terapia empírica es apropiada en espera de resultados de pruebas de laboratorio si la sospecha clínica es alta. No está indicado el tratamiento de *C. difficile* en pacientes que tienen un ensayo de toxina positiva pero son asintomáticos, es decir probablemente portadores. (43)

Terapia inicial para un *C. Difficile* se debe de basar en la gravedad y si es primera infección o recurrencia.

Gravedad:

Leve- Moderada: leucocitosis <15,000, Creatinina <1.5 de la basal, edad <65 años, no datos de irritación peritoneal, albumina >3.5.

Severa: leucocitos >15,000, Creatinina >1.5 de la basal, edad >65 años, y albumina <3.5.

Complicada: choque, megacolon tóxico, peritonitis, síndrome de malabsorción.

La terapia inicial para una infección de leve a moderada es con metronidazol o vancomicina vía oral. (2, 44)

El metronidazol se recomienda vía oral en una dosis de 500 mg tres veces día o 250 mg cuatro veces diarias por 10 a 14 días. Si el paciente no tolera la vía oral se puede utilizar 500mg cada 8 horas. Las concentraciones fecales en la gama terapéutica son alcanzables con este régimen debido a la excreción biliar del fármaco y aumento de la exudación a través de la mucosa intestinal durante la infección de *C. difficile*. (2,10,44)

En cuanto a la vancomicina para terapia inicial esta se puede utilizar en infecciones leve, moderada y es el de elección para severas. La dosis es de 125 mg cuatro veces al día. Vancomicina oral no se absorbe sistémicamente y alcanza niveles altos en el colon. Las dosis de los regímenes de 125 mg cuatro veces al día y 500 mg cuatro veces día son igualmente eficaces para el tratamiento de la colitis por *C. difficile* (2,44). Hay que tener en cuenta que la vancomicina intravenosa no tiene efecto sobre *C. difficile* ya que el antibiótico no se excreta a nivel del colon.

La duración recomendada de la terapia antibiótica inicial de diarrea *C. difficile* es 10 a 14 día. (2) Pacientes con una infección subyacente que requiere duración prolongada de antibióticos están en mayor riesgo de recurrencia. (2) Por lo tanto,

sería razonable continuar el tratamiento con *C. difficile* en todo el curso de antibiótico más una semana adicional después de que termine.

Se ha propuesto el uso de fidaxomicina a una dosis de 200mg cada 12hrs, como equivalente al uso de vancomicina en pacientes con enfermedad severa. Para el tratamiento de un episodio inicial de la *C. difficile*, la fidaxomicina se ha asociado a menor incidencia de recurrencias, en comparación con vancomicina. (15 versus 25 por ciento). (2)

El repetir los métodos diagnósticos de *C.difficile* para valorar curación no están indicados. Ya que hasta un 50 por ciento de los pacientes tienen muestras positivas. Inclusive de 3 a 6 semanas posterior al tratamiento. (45)

Enfermedad Recurrente

Esta se define por la reducción completa de los síntomas de la infección con la terapia apropiada, seguida de la reaparición de diarrea y otros síntomas después de que el tratamiento ha sido detenido. La recurrencia debe de ser distinguida de diarrea persistente sin resolución de la terapia inicial, que debe incitar la evaluación de otras causas. En la ausencia de un diagnóstico alternativo, tales pacientes deben ser considerados con enfermedad refractaria.

La infección recurrente puede resultar de la reinfección con el mismo o con una cepa diferente de *C. difficile* (2,44) Estudios usando métodos moleculares han demostrado que hasta la mitad de los episodios recurrentes son reinfecciones en lugar de las recaídas de la infección con la cepa original (26).

La recurrencia se presenta de un 15 a 30% aproximadamente de los pacientes al suspender el tratamiento y usualmente se desarrolla durante las primeras 2 semanas. Recurrencias pueden ser leve o severa y pueden resultar de una inmunorespuesta del anfitrión deteriorada a *C. difficile*.

Factores de riesgo para la recurrencia incluyen la edad > 65 años, trastornos médicos subyacentes graves y la necesidad de terapia continua con antibióticos concomitantes durante el tratamiento para la infección de *C. difficile*. Pacientes con al menos un episodio de *C. difficile* recurrente tienen una probabilidad de 45 a 65 por ciento de volver a recurrir (26).

El mecanismo de recurrencia de la enfermedad después de la infección inicial no se entiende completamente. Puede ser debido a las esporas persistentes de la infección inicial. Las esporas de *C. difficile* en divertículos de colon, por ejemplo, pueden escapar a la terapia inicial. (2,26,45)

Disminución de la respuesta inmune del anfitrión a las toxinas de *C. difficile* también puede ser un mecanismo importante para la recurrencia. Portadores asintomáticos de *C. difficile* tienden a tener niveles de anticuerpos séricos elevados contra las toxinas de *C. difficile* (45)

Resistencia a los antibióticos no parecen ser un factor de recurrencia. Sin embargo, el tratamiento con el metronidazol o la vancomicina en un episodio inicial puede alterar el la microbiota intestinal y potencialmente aumenta la susceptibilidad a recurrencia y reinfección.

Los signos y síntomas de recurrencia son similares a éstos en el episodio inicial, generalmente sin la progresión en la severidad. La colonoscopia se debe considerar en casos anormales para evaluar pruebas de *clostridium* y para excluir otras etiologías. (26, 38)

Para el tratamiento de recurrencia, la respuesta inicial a la terapia con vancomicina vs fidaxomicina se ha observado con eficacia comparable, aunque la probabilidad de reaparición después de cuatro semanas es menor con la fidaxomicina que vancomicina (20 frente a 36 por ciento).

Pacientes con síntomas leves de la recurrencia se pueden manejar de manera conservador y puede ser tratada con metronidazol. La decisión de administrar vancomicina como tratamiento para una primera recurrencia debe basarse en la presencia de marcadores de enfermedad severa en el momento de la primera recurrencia en lugar de la anterior exposición a ese fármaco.

Manejo de las recurrencias posteriores : los pacientes con una recurrencia tienen un riesgo significativo de episodios subsecuentes después del segundo curso de la terapia antibiótica. En un estudio, por ejemplo, pacientes con uno o más repeticiones anteriores tenían una tasa de recurrencia posterior del 65 por ciento después de la terapia estándar. (44)

Tratamiento antibiótico: no existen estudios rigurosos para valorar el manejo de pacientes con dos o más recurrencias. Pacientes con múltiples recurrencias pueden beneficiarse de vancomicina (en pulso) fidaxomicina, or rifaximina con o sin uso de probióticos, o manejo con trasplante fecal. (2,44)

En cuanto al uso de vancomicina para recurrencias se ha visto que el manejo en pulsos es la más efectiva. El uso de la terapia antibiótica intermitente se basa en la teoría que las recurrencias son por la presencia de esporas persistentes que sobreviven a la terapia antibiótica. La terapia intermitente puede permitir que las esporas germinen en los días cuando no se administran antibióticos, una vez que las esporas se han convertido a las formas, productoras de toxinas completamente funcionales, son susceptibles al manejo cuando los antibióticos se reinician.

Un régimen intermitente de vancomicina consiste en una disminución gradual de dosis durante un período de tiempo. La terapia intermitente de vancomicina o en pulsos consiste en administrar el fármaco cada pocos días. (2, 44)

En el manejo con fidaxomicina el cual es un macrolido, bactericida contra *C. Difficile*. Tiene un espectro antimicrobiano más estrecho que el metronidazol o la vancomicina, lo que da menos alteraciones de la microbiota intestinal. (46)

La fidaxomicina puede ser una terapia apropiada en pacientes con *C. Difficile* recurrente o tal vez como terapia inicial en pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad recurrente. (44). No sólo reduce la incidencia de la enfermedad recurrente, pero también puede reducir la incidencia de reinfección con una cepa diferente (44)

La terapia de vancomicina seguida de rifaximina puede ser efectiva para el manejo de recurrencias. La exposición previa a rifaximina puede hacer que el microorganismo sea ya resistente a este medicamento.(47)

La terapia probiótica — estudios de probióticos no son concluyentes en relación con el beneficio del tratamiento.

Anticuerpos monoclonales: uso de anticuerpos monoclonales contra el *C. difficile* y específicamente las toxinas A y B (además de antibioticoterapia) parece reducir la tasa de recurrencia de la infección; sin todavía no están disponibles para uso clínico rutinario. Se necesitan estudios para confirmar estos resultados para la enfermedad recurrente, así como para determinar si los anticuerpos monoclonales son útiles en el tratamiento de una enfermedad grave o si hay un papel para profilaxis para pacientes en alto riesgo. (48)

ENFERMEDAD SEVERA

Pacientes con infección aguda *C. difficile* pueden desarrollar signos de toxicidad sistémica con o sin diarrea profusa que amerite admisión a una unidad de cuidados intensivos o cirugía de emergencia.

No existe consenso para decir cuando hay una infección severa, tampoco hay un acuerdo en cuanto a los indicadores clínicos más importantes que debe utilizarse para distinguir la severidad:

- Parámetros incluyen conteo leucocitos > 15.000 células/microL, albúmina sérica < 3 g/dL y una creatinina sérica ≥ 1.5 veces el nivel basal.
- Como parte de un ensayo aleatorio que comparan metronidazol vs vancomicina , se ideó un sistema de puntuación para identificar a los pacientes con infección severa Un punto fue dada para la edad > 60 años, la temperatura > 38.3°C, albúmina sérica <2.5 mg/dl o leucocitosis >15.000 células/microL dentro de las 48 horas de ingreso. Dos puntos fueron dados para la evidencia endoscópica de colitis pseudomembranosa o tratamiento en la unidad de cuidados intensivos. Pacientes con dos o más puntos se consideraban que una enfermedad grave.

Para los efectos de las decisiones de tratamiento queda a juicio clínico (2,44).

Tratamiento: Pacientes con infección severa deben recibir antibióticos, cuidado de apoyo y una vigilancia estrecha. La cirugía se debe considerar si el estado clínico del paciente se deteriora y el lactato del suero es superior a 2.2. Megacolon tóxico se debe sospechar si el paciente presenta distensión abdominal con disminución

de la diarrea; Esto puede reflejar íleo debido a pérdida del tono muscular del colon (2,44).

Se sugiere la vancomicina de primera línea para infección severa (2,44). Hay que tomar en cuenta el riesgo de crear enterococos banco-resistentes.. Existe la vancomicina vía rectal en forma de enema, y esta es una opción para pacientes que no toleran la medicación oral, pero existe riesgo de perforación. La dosis óptima de vancomicina vía rectal no ha sido establecida en pruebas clínicas, y las descripciones de los casos varían. Se da como un enema de retención que contiene 500 mg en 100 mL de solución salina cada 6 horas.

Existe la posibilidad de utilizar fidaxomicina en pacientes con enfermedad severa que no toleran, la vancomicina. (46)

La duración estándar del tratamiento antibiótico para la diarrea *C. difficile* es 10 a 14 días; el curso de antibiótico se debe adaptar a circunstancias clínicas para los pacientes con enfermedad severa. Aquellos con una infección subyacente que requiere duración prolongada de antibióticos deben seguir tratamiento en todo el curso de antibiótico más una semana adicional después de su terminación.(2,44)

Las dosis de antibiótico vía oral son:

- a) Vancomicina 125mg 4 veces al día
- b) Vancomicina 500mg 4 veces al día.
- c) Fidaxomicina 200mg cada 12hrs.

La tigecliclina intravenosa se ha utilizado en un número pequeño de pacientes con infección severa y en casos refractarios a la terapia estándar. Sin embargo no se sugiere de primer elección. (49)

En cuanto al tratamiento quirúrgico, se propone en pacientes muy graves con *C. difficile* como sería el caso de un megacolon tóxico, perforación o perforación inminente, colitis necrotizante o enfermedad rápidamente progresiva o refractaria con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que lleve a la falla orgánica múltiple. Lo que no se sabe con certeza es cuando es el momento óptimo para el tratamiento quirúrgico, se ha propuesto posterior a 48 hrs de infección refractaria. (50). Si se lleva a cabo un tratamiento quirúrgico se sugiere la colectomía subtotal con anastomosis en un segundo tiempo, ya que es el manejo con mayor experiencia en estos pacientes.

Resinas:

Dada la fisiopatología de la infección por *C. difficile* se puede considerar el utilizar resinas como una posible alternativa a la terapia antimicrobiana. Esta permite una más rápida reconstitución de la biota intestinal normal. Hay que tomar en cuenta que la colestiramina y el colestipol, no se pueden utilizar como terapia en una primo infección, sino se pueden utilizar en infecciones recurrentes como terapia adyuvante. Cuando se dan resinas se deben de tomar dos o tres horas aparte de la vancomicina, ya que estas se unen al antibiótico y lo inhiben. (2,44).

Inmunoglobulina

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) contiene antitoxina de *C. difficile* y se ha utilizado en algunos pacientes con colitis por *clostridium* recurrente o grave. Puede funcionar como adyuvante en pacientes con infección recurrente. (52)

Probióticos

Como se sabe los probióticos son bacterias, no patógenas capaces de colonizar la mucosa del colon. La alteración de la biota intestinal en el contexto de diarrea asociada *C. difficile*, ha llevado a pensar en la posibilidad de utilizar este tratamiento en las infecciones. Se recomienda el uso en infecciones recurrentes no graves, en pacientes sin comorbilidades. No existen estudios que hablen de la dosis o tipos de probióticos específicos para estas infecciones. Una posibilidad son el *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus rhamnosus*.

Transplante Fecal

El tratamiento antimicrobiano de la enfermedad recurrente produce tasas de éxito entre 30% y 80%, dependiendo del número de repeticiones y el agente y la duración seleccionada.

Se ha propuesto restaurar la microbiota intestinal para prevenir la recurrencia, y los probióticos son la intervención más ampliamente utilizada. Sin embargo, los microorganismos probióticos son menos diversos que los de los organismos que caracterizan la microbiota del colon en las personas sanas. El transplante fecal de una persona sana es un método sencillo de reconstituir la flora colónica normal.

Se han reportado inclusive hasta índices de éxito de un 100% sin embargo existen reportes muy variables, sobre todo en manejo de primera infección. En general el total de éxito fue 85% para la enfermedad recurrente y 55% para la enfermedad refractaria.

El trasplante de microbiota fecal es seguro y bien tolerado, con pocos eventos adversos graves, aunque a menudo se administra a pacientes con comorbilidad médica significativa.

TABLA 1. TRANSPLANTE FECAL (53)

MÉTODO DEL TF	PX. SIN SINTOMAS / SIN RECURRENCIAS %	TOTAL DE ESTUDIOS ANALIZADOS n/N
TRACTO GI ALTO	77	7/178
COLONOSCOPIA	90	11/257
ENEMA	78	5/45
TRACTO GI ALTO Y COLONOSCOPIA	100	1/27
TODOS	85	23/516

TF: transplante fecal, GI: gastrointestinal,

La fuente óptima de heces del donante, cantidad y método de las heces de donantes, aun se desconocen (53, 54). Las indicaciones del trasplante fecal, no están establecidas, y se sugiere solamente para casos recurrentes.

Colonización y Portadores de *C.difficile*

Muchas personas que se colonización con cepas toxigénicas de *Clostridium difficile* se convierten en portadores asintomáticos. Además, muchos pacientes con infección por *C difficile* se convierten en portadores asintomáticos después del tratamiento adecuado, con desprendimiento continuo de esporas. Estos portadores asintomáticos representan un reservorio potencial para la transmisión. Sin embargo, los esfuerzos actuales de control se centran casi exclusivamente en pacientes sintomáticos debido que se desconoce el papel de transmisión de los portadores asintomáticos.

Dada la evidencia de que los portadores pueden ser una importante fuente de transmisión, existe una necesidad de estudios para determinar si las intervenciones centradas en los portadores reducirá la incidencia del *C.difficile*.

Un enfoque potencial sería realizar cultivos de los pacientes al ingreso y a intervalos durante su estancia, y llevar acabo medidas de aislamiento a los portadores asintomáticos, sin embargo el tiempo es tardado; se ha propuesto usar PCR sin embargo los precios serían muy costosos.

Otro manejo que se ha intentado es tratar a los portadores asintomáticos sin embargo, en un ensayo aleatorizado, la vancomicina oral y metronidazol resultaron ineficaces para la descolonización de portadores asintomáticos.

La fidaxomicina es un agente más selectivo que potencialmente podría ser utilizado para erradicación del microorganismo en portadores asintomáticos .Sin embargo, no hay datos publicados disponibles sobre la efectividad de la fidaxomicina para la descolonización de portadores. Lo que se sugiere es desarrollar estrategias prácticas y económicas. (52)

Prevención y Control

Existen estudios que prueban que la respuesta del huésped a la infección de *C. difficile* y específicamente a sus toxinas influye en el curso clínico, la gravedad y la recurrencia de la infección. (13). Por lo tanto se podría pensar en vacunas basadas en toxinas A y B inactivas. Se han hecho estudios con respuesta parcial, sin embargo se necesitan ensayos clínicos para poder probar su eficacia. (56)

Los pacientes infectados con *Clostridium difficile* deben de tener aislamiento protector en todo momento, es decir una habitación aislada, el uso de guantes y batas especiales a la entrada de la habitación. Así como higiene de mano, con agua y jabón, ya que el uso de antisépticos, no elimina las esporas del microorganismo. (1,2)

El personal de salud debe de tener en cuenta estas precauciones en todo momento.

Recordar que las esporas de esta bacteria puede sobrevivir en superficies secas hasta por varios meses y resistir la descontaminación por desinfectantes estándar. Por lo que existen desinfectantes específicos que contienen la etiqueta de bactericida específico para *C. difficile*.

El material o equipo que se utilice para el manejo del paciente infectado, debe de ser desechado o desinfectarse con material específico.

Uno de los puntos más importantes en la prevención de esta infección es como ya se ha mencionado evitar el uso innecesario de antibióticos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy en día no existen muchos estudios en México que describan la experiencia del trasplante fecal como medida terapéutica en el manejo de las infecciones por C. Difficile que no responden a las terapias convencionales, es importante conocer la evolución de estos pacientes que son sometidos a dicho procedimiento y las indicaciones precisas para ser manejados de esta forma, en nuestro hospital hay poca experiencia, por lo que es importante describir la evolución de estos pacientes en un hospital de tercer nivel en México.

JUSTIFICACIÓN

La infección por *C. Difficile* se ha convertido en un problema epidemiológico en las últimas décadas. Se sabe que el costo de la infección es de miles de millones de dolares al año. En latinoamerica existen reportes de un aumento en la prevalencia de la diarrea asociado a antibióticos. Sabemos que el abuso de antibióticos ha llevado a una epidemia de esta infección en nuestro país.

La infección por *C. Difficile* conlleva a una morbi-mortalidad en todos los pacientes hospitalizados. Tiene una alta recurrencia y por lo tanto el tratamiento es complejo.

La terapeutica de esta enfermedad se ve limitada a ciertos tratamientos dentro de los que se podrian mencionar uso de Metronidazol, vancomicina, fidaxomicina (no existente en méxico) y como ultima opción el trasplante fecal, no hay mucha experiencia en méxico sobre este ultimo, son pocos los casos reportados en la literatura y se sabe casi nada sobre la evolución de este padecimiento.

Objetivos

Primarios:

1. Establecer la prevalencia de pacientes con infección por *C. Difficile* entre enero del 2008 y Diciembre del 2014.
2. Describir la experiencia que se tiene con el trasplante Fecal como opción de tratamiento en pacientes con infección por *C. Difficile* en un hospital de tercer nivel en México.

Secundarios:

1. Evaluar los principales factores de riesgo para infección por *C. Difficile*.
2. Evaluar cuales son los antibióticos que se asocian con más frecuencia a *C. Difficile*
3. Describir la evolución y las indicaciones de trasplante fecal en pacientes con infección por *C. Difficile*.

Diseño y Metodología

1. Tipo de estudio: Estudio transversal, descriptivo, observacional.
2. Definición del universo y tipo de Muestra:
 - a. Muestreo no aleatorio por conveniencia, con un universo que incluye todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de colitis por *Clostridium difficile*, o que hallan desarrollado infección por *C. difficile* durante su hospitalización en el Centro Médico ABC Campus Observatorio en el periodo que comprende de enero 2008 a diciembre 2014.
 - b. Todos aquellos pacientes con infección por *C. Difficile* que se les realizo trasplante fecal como opción de tratamiento entre el periodo de enero de 2008 a Diciembre del 2014.
3. Tamaño de la muestra: con un muestreo no aleatorizado por conveniencia, con un universo de 15,338 pacientes que ingresaron al Centro Médico ABC campus observatorio al área de medicina interna, con un total de 128 pacientes con diagnóstico presuntivo de *C. Difficile*. En el periodo de Enero 2008 a Diciembre 2014
4. 3 pacientes que ingresaron al Centro Medico ABC, se documento infección por *C. Difficile* y a los cuales se les realizo trasplante fecal como medida terapéutica.
5. Criterios de Inclusión:
 - a. Cualquier edad, cualquier sexo
 - b. Diagnóstico de infección por *Clostridium Difficile* con síntomas más colitis pseudomembranosa por colonoscopia y toma de biopsia, o síntomas compatibles de colitis por *C. Difficile* más toxinas de *Clostridium Difficile* A ó A/B positivas.
 - c. Pacientes atendidos en el Centro Médico ABC campus Observatorio.
6. Criterios de Exclusión
 - a. Pacientes con datos incompletos
 - b. Pacientes con diagnóstico presuntivo de *C. Difficile* por sintomatología y factores de riesgo pero sin tener prueba confirmatoria con biopsia de colon o con toxinas A ó A/B negativas, a pesar de que hayan recibido tratamiento.

7. Aspectos Éticos:

- a. El estudio con título “INCIDENCIA DE INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE Y EXPERENCIA EN TRANSPORTE FECAL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL EN MÉXICO” fue aceptado por el comité de Investigación y Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran.

Análisis Estadístico

Se recolectó la información a través del expediente electrónico del Centro Médico ABC, así como información de medicamentos y pruebas diagnósticas del departamento de Estadística del Centro Médico ABC.

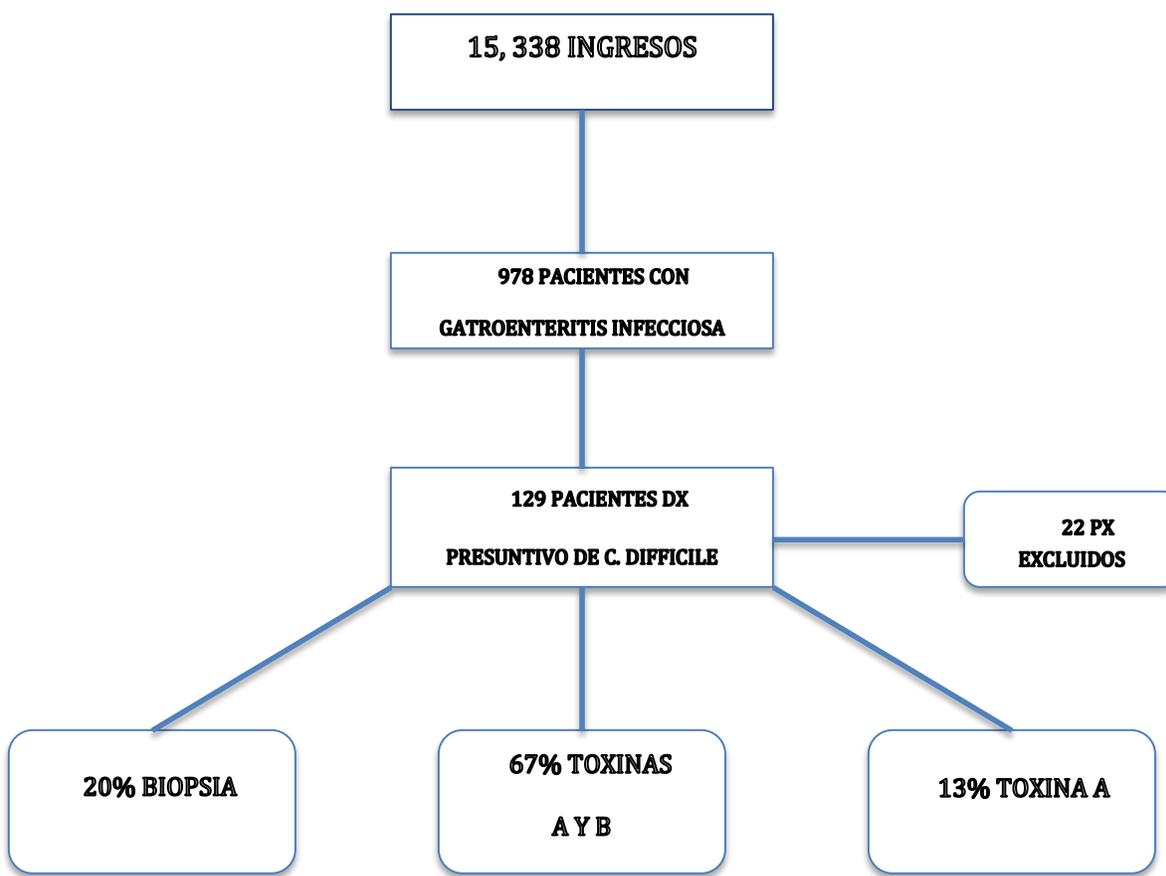
Se utilizó estadística descriptiva para las variables numéricas, que incluía media, mediana y moda. Se utilizó prevalencia de periodo, utilizando las variables numéricas ya descritas. Así como un intervalo de confianza del 95% para prevalencia de periodo.

La paquetería estadística utilizada fue Microsoft Excel versión 14.5.2.

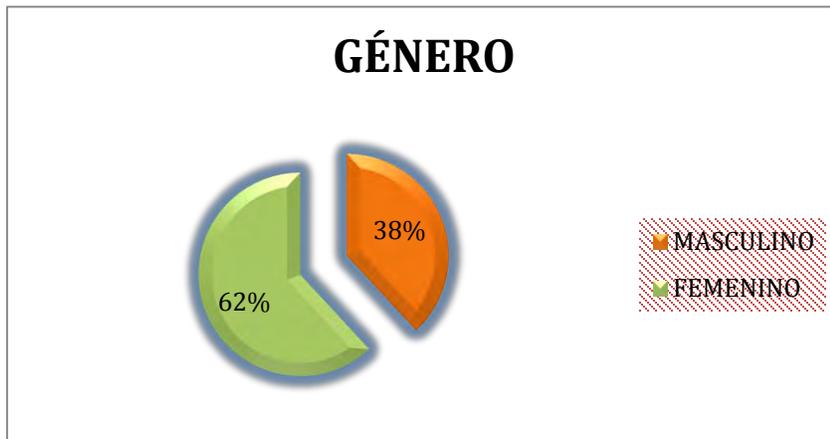
Resultados

Se incluyeron un total de 15,338 pacientes, de enero 2008 a diciembre 2014 de los cuales 977 (6%) contaban con el diagnóstico de gastroenteritis infecciosa, de estos 126 pacientes contaban con el diagnóstico *Clostridium difficile*. Se descartaron a los pacientes que no contaran con una prueba confirmatoria para gastroenteritis por *C. Difficile*, es decir con toxinas A, A/B o biopsia por colonoscopia positivas más sintomatología. Del total de la muestra 107 pacientes (.62%) de los pacientes contaban con un diagnóstico de *C. Difficile*. (tabla 2)

Tabla 2



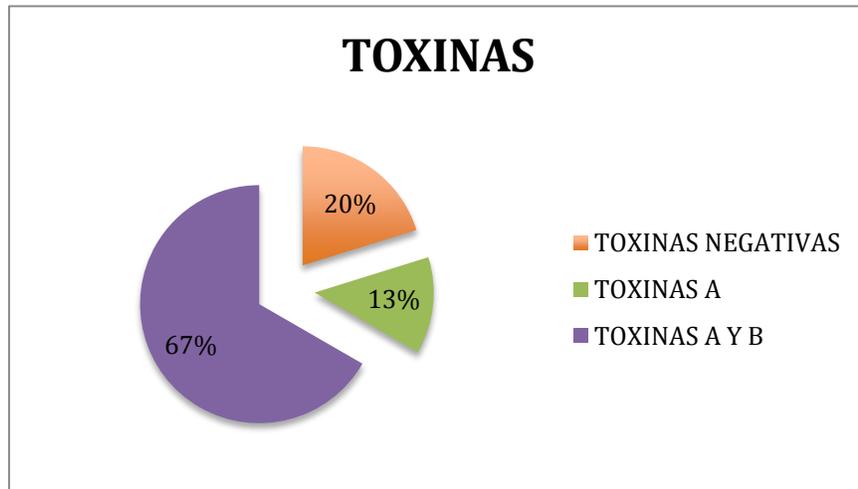
Del total de 107 pacientes, 66 mujeres (62%) y 32 hombres (38.%) con una edad de 10 a 95 años, con promedio de 84 años, con una media de 61 años.



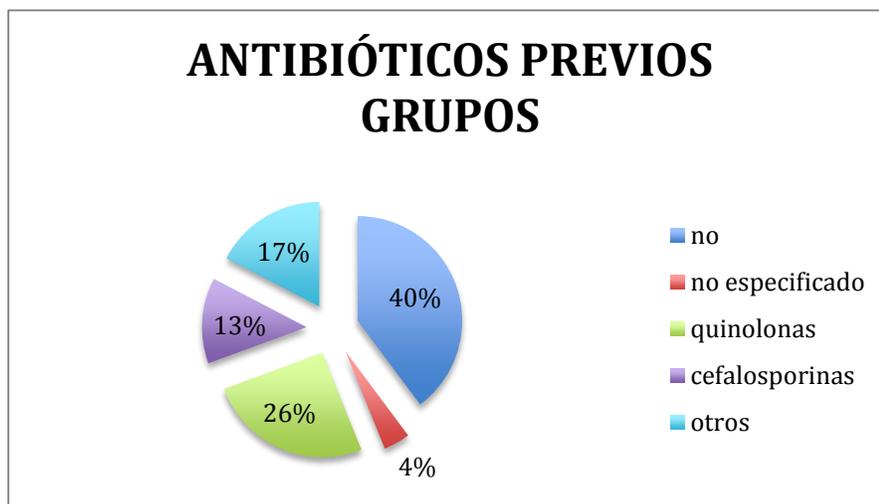
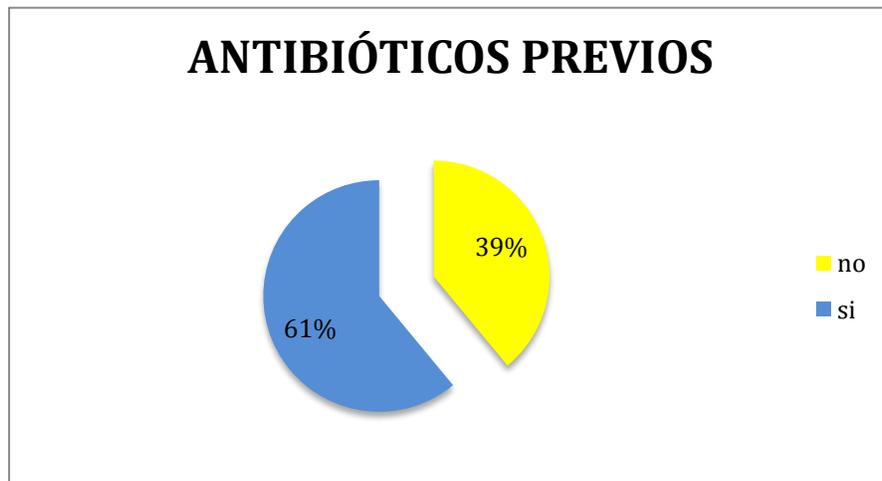
La prevalencia de la infección por *C. Difficile*, fue de .678 % del año 2008 a 2014.



El 80% de los pacientes contaba con toxinas para *C. Difficile* positivas, con un 13% para toxinas A y un 67% para toxinas A y B. En el resto de los pacientes se confirmó el diagnóstico por toma de biopsia en colonoscopia esto en un 20%. Se vio que de los ingresos 31 pacientes (29%) adquirió la infección durante la hospitalización siendo el diagnóstico más común la infección de vías urinarias.



Se vio que el 61% de los pacientes había recibido antibiótico previo es decir en los últimos 3 meses. El grupo de antibióticos más común fueron las quinolonas (26%), seguido de otros (17%), y cefalosporinas en un (13%), en el resto de los pacientes no estaba especificado (4%).

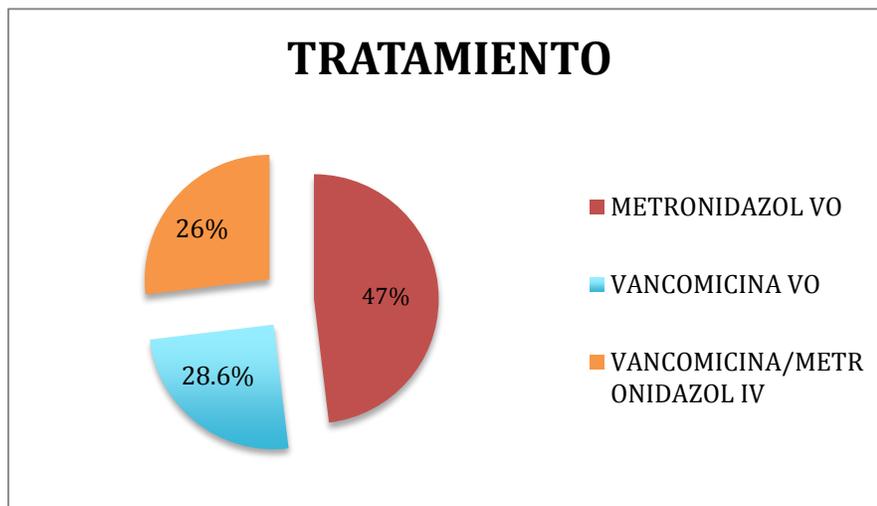


De los pacientes ingresados solo 32 (30%) no habían utilizado inhibidores de bomba de protones en los últimos 3 meses previos; durante la hospitalización solo 5 pacientes (4%) no recibieron inhibidores de bomba de protones.

Se vio que 47 pacientes (45%) de los pacientes hospitalizados tenían cáncer como patología de base, siendo la más común las neoplasias hematológicas, además 4 pacientes contaban con el diagnóstico de trasplante autólogo de médula ósea.

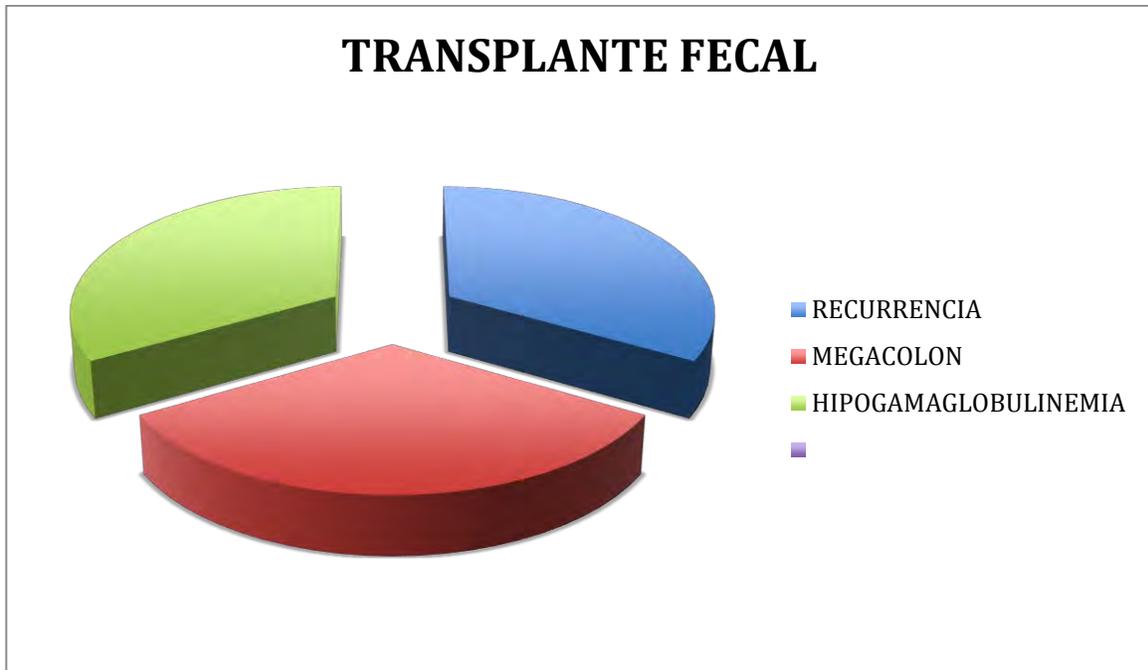
El 55% de los pacientes habían tenido un ingreso al hospital en los últimos 3 meses, de estos el 53% de ellos se les habían ingresado para realizarles algún procedimiento quirúrgico.

En cuanto al tratamiento que se les dio a los pacientes con diagnóstico positivo con prueba confirmatoria, el 47% recibió Metronidazol vía oral, de estos el 15% inició con vía intravenosa y posteriormente cambió a vía oral. El 26% se manejó con vancomicina vía oral y el 28.6% se manejo con metronidazol vía intravenosa y vancomicina vía oral.



De los pacientes hospitalizados, 16 (15%) requirió manejo en la terapia intensiva desde un comienzo, sin embargo 8 de estos pacientes ingresaron por otra patología y adquirieron la infección durante su estancia en la unidad de terapia intensiva. Todos los pacientes en terapia intensiva recibieron doble esquema de antibiótico.

TRANSPLANTE FECAL



Del total de pacientes el 2.4% (3 pacientes) se sometieron a trasplante de fecal como medida terapéutica, como indicación de trasplante fecal se encontró: 4 recidivas en 1 año, megacolon tóxico y hipogamaglobulinemia.

Discusión

En este estudio se vio que la prevalencia de periodo de la infección por *Clostridium difficile* de Enero 2008 a diciembre 2014 fue de .678%. En México no existen estudios de prevalencia de esta infección. El grupo de Lopardo G et al. realizaron un estudio en 3 centros de tercer nivel en México y 1 centro de tercer nivel en Argentina (56), para valorar la incidencia en estos hospitales en pacientes de alto riesgo y vieron una incidencia de 3.1 casos por cada 1000 pacientes, con los factores de riesgo ya descritos en la literatura. Sin embargo no se describe en ningún estudio la prevalencia. En estudios reportados de Inglaterra y Europa se ha reportado una prevalencia de hasta 8%.

Los datos proporcionados por el departamento de estadística del Centro Médico ABC, fueron de un total de 977 pacientes con diarrea, de estos 129 contaban con diagnóstico de *C. Difficile* dentro de sus diagnósticos de egreso. Se realizó una revisión por expediente electrónico de cada paciente y solo se confirmó el diagnóstico por toxina o biopsia en 107 de ellos.

La mayoría de los pacientes ingreso al hospital por diarrea en estudio, el resto con diagnóstico de otras infecciones más diarrea en estudio. De estas infecciones la más común fue la infección de vías urinarias. La mayoría de los pacientes se diagnóstico por toxinas, y solo en pacientes con alta sospecha y toxinas negativas se les realizó colonoscopia esto probablemente se deba a que la colonoscopia es un método invasivo. Cabe mencionar que antes del 2009 solo se contaba con la toxina A. El diagnóstico por colonoscopia fue con biopsia.

Como se ha visto en estudios en Estados Unidos la prevalencia fue mayor en mujeres que en hombres, con una media de edad de 61 años, lo cual concuerda con otros estudios en donde la mayor prevalencia es en pacientes arriba de 60 años.

Se documento en un 29% que la infección fue adquirida de manera intrahospitalaria, sin embargo hay que tomar en cuenta que el 55% de los pacientes habían tenido una hospitalización en los últimos 3 meses, y la definición de infección por *C. difficile* adquirida en la comunidad, es en un paciente que no haya sido hospitalizado en 1 año. En estudios en Estados Unidos se ha visto una prevalencia de un 24% de infecciones adquiridas en la comunidad.

El principal objetivo de este estudio era ver cual es la prevalencia del *C. Difficile*, sin embargo se analizaron otros datos. El 61% de los pacientes había recibido antibiótico previo, siendo el grupo más común las quinolonas.

El 70% de los pacientes utilizaba inhibidor de bomba de protones, e inclusive solo 5 pacientes no utilizaron estos medicamentos durante su hospitalización.

El 45% de los pacientes tenían como diagnóstico de base una neoplasia, por lo que podríamos deducir que esta patología, es un factor de riesgo importante para adquirir una infección por *C. difficile*, como también es mencionado en la literatura.

(anexo 1)

Por otro lado 4 pacientes tenían trasplante autólogo de médula ósea, lo que habla de un papel importante del sistema inmune como un factor de riesgo para adquirir esta infección. (Anexo 1)

El tratamiento más común fue el uso de metronidazol vía oral, lo cual es un reflejo de que la mayoría de los pacientes contaban con una primoinfección o esta era clasificada como leve. En un 26% recibieron una combinación de metronidazol intravenoso y vancomicina vía oral, esto conforme esta establecido en las guías para el tratamiento de pacientes con enfermedad más severa.

El 15% de los pacientes recibió manejo en la terapia intensiva, sin embargo solo la mitad de estos ingresaron por una infección por *C. Difficile*, el resto fue por distintas causas y adquirieron la infección en la unidad de terapia intensiva. Todos los pacientes recibieron doble esquema antibiótico. (Anexo 1)

Cabe mencionar que el 2.4% de los pacientes con infección por *C. Difficile* entre el periodo que abarco el estudio, fueron sometidos a trasplante fecal como medida terapéutica, entre las indicaciones que se tomaron en cuenta para realizar dicha medida fueron, numero de recurrencias, complicaciones y comorbilidades asociadas, hoy en día se sabe que existen ciertas indicaciones para realizar trasplante fecal en estos pacientes, mas sin embargo no esta claro si las comorbilidades también juegan un papel importante para decidir el trasplante en este grupo de pacientes, la evolución de estos 3 pacientes fue favorable, sin presentar posteriormente cuadro de infección por *C. Difficile*.

Una de las limitaciones del estudio son expedientes electrónicos que no cuentan con un listado de diagnósticos adecuados. Además hubo una gran cantidad de pacientes con factores de riesgo y alta sospecha que fueron tratados como infección por *C. Difficile* sin demostrar la infección con algún otro estudio. No se registran el numero de pacientes que egresan del hospital y que adquieren la infección y se tratan de manera externa.

Otra limitación es que solo contamos con el registro completo de pacientes de medicina interna y no de pacientes en los servicios, de ortopedia, ginecología, cirugía y urgencias. El objetivo del estudio era ver la prevalencia por lo que solo se reportan las variables más importantes, sin embargo no se pueden definir como factor de riesgo ya que no contamos con esa información del resto de la población sin *Clostridium difficile*.

Otra limitación es que el estudio es un estudio transversal y retrospectivo, por lo que solo contamos con los datos registrados. Además al valorar la prevalencia y a pesar de que el intervalo de confianza sea del 95% existe un sesgo acerca de la cantidad real de enfermos, y sabemos que las pruebas para el diagnóstico tiene sus limitaciones, así como falsos negativos.

Habría que completar con otro estudio que tome en cuenta las características de la población total del centro médico, es decir del total de ingresos, y así poder ser

mas exacto en valorar la prevalencia de esta infección. Así como los factores de riesgo más asociados en nuestra población.

Conclusión

La infección por *C. Difficile* ha ido en aumento en la última década, siendo inclusive la infección nosocomial más común en los Estados Unidos, teniendo un costo aproximado de 4.5 billones de dólares. La mutación de las cepas, el abuso de antimicrobianos de amplio espectro, el aumento de la incidencia de cáncer y la edad población contribuyen a esta nueva epidemia.

En México la cepa NAP1 ya se ha registrado, siendo esta más resistente y asociada a infecciones nosocomiales. En México no se tienen datos acerca de la prevalencia o incidencia de infección por *Clostridium difficile* adquirido en la comunidad; en este estudio la mayoría de los pacientes cumplían criterios de infección nosocomial sin embargo un porcentaje considerable pudieron haberlo adquirido en la comunidad.

Sabemos que el diagnóstico de *C. Difficile* requiere una alta sospecha clínica, y existen diversos métodos de laboratorio, en este estudio se demostró que la mayoría de los pacientes se diagnóstico con toxinas y en otros casos con colonoscopia. Sin embargo probablemente exista un sesgo de los pacientes con pruebas con falso negativo. Para evitar este sesgo se sugiere utilizar una prueba con PCR para *C. difficile*, en pacientes con toxina negativa y una alta sospecha.

El manejo que se les dio a los pacientes con la infección estaba basado en las guías y correspondía a la gravedad de los pacientes.

En este estudio se vio que la prevalencia de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* en el periodo de Enero 2008 a diciembre 2014 fue de .678%. Se deberán realizar estudios de incidencia para poder valorar cuales son los factores de riesgo más importantes en nuestra población. Así como realizar estudios de prevalencia multicentricos para ver los costos y la cantidad real de casos de *Clostridium difficile* en México.

Seria interesante realizar un estudio aleatorizado en el que se pudiera someter a un numero mayor de pacientes a trasplante fecal, hoy en día hay varias implicaciones terapéuticas asociadas a la microbiota, factores inmunológicos, genéticos que pudieran contribuir no solo en el manejo de esta patología si no en muchas mas, la experiencia en nuestro hospital es poca, pero con resultados bastantes alentadores que en un futuro podría hacer la diferencia en este tipo de pacientes.

... 6. Bibliografía

1. Burden of *Clostridium difficile* Infection in the United States *n engl j med* 372;9, February 26 2015
2. *Clostridium difficile* Infection *n engl j med* 372;16, April 16, 2015
3. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32:387-90
4. Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clin Infect Dis* 2012;55:Suppl 2:S88-S92.
5. He M, Miyajima F, Roberts P, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile* *Nat Genet* 2013; 45: 109-13.
6. Steiner C, Barrett M, Weiss A. HCUP projections: *Clostridium difficile* hospitalizations 2001 to 2013. HCUP Projections Report #2014-01. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2014
7. Balassiano IT, Yates EA, Domínguez RM, et al. *Clostridium difficile*: a problem of concern in developed countries and still a mystery in Latin America. *J Med Microbiol.* 2012; 6:169-79.
8. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med* 1999; 341:1645.
9. Price SB, Phelps CJ, Wilkins TD, Johnson JL. Cloning of the carbohydrate-binding portion of the toxin a gene of *Clostridium difficile*. *Curr Microbiol* 1987; 16:55.
10. Carroll KC, Hobden JA, Miller S, Morse SA, Jawetz, Melnick, & Adelberg's *Medical Microbiology*, 27e. McGraw-Hill; 2015.
11. Brito GA, Sullivan GW, Ciesla WP Jr, et al. *Clostridium difficile* toxin A alters in vitro-adherent neutrophil morphology and function. *J Infect Dis* 2002; 185:1297.
12. Akerlund T, Svenungsson B, Lagergren A, Burman LG. Correlation of disease severity with fecal toxin levels in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea and distribution of PCR ribotypes and toxin yields in vitro of corresponding isolates. *J Clin Microbiol* 2006; 44:353.

13. Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, et al. The role of toxin A and toxin B in *Clostridium difficile* infection. *Nature* 2010; 467:711.
14. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000; 342:390.
15. Jiang ZD, Garey KW, Price M, et al. Association of interleukin-8 polymorphism and immunoglobulin G anti-toxin A in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:964.
16. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, et al. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:381.
17. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, 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; 31:431.
18. Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2007; 45:222.
19. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:89.
20. Gould LH, Limbago B. *Clostridium difficile* in food and domestic animals: a new foodborne pathogen? *Clin Infect Dis* 2010; 51:577.
21. Britton RA, Young VB. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile*. *Gastroenterology* 2014; 146:1547.
22. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353:2442.
23. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:742.
24. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005; 294:2989.

25. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ 2004; 171:466.
26. D'Agostino RB Sr, Collins SH, Pencina KM, et al. Risk estimation for recurrent Clostridium difficile infection based on clinical factors. Clin Infect Dis 2014; 58:1386.
27. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, et al. All-cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with Clostridium difficile infection: a multicenter cohort study. Clin Infect Dis 2013; 56:1108.
28. Rybolt AH, Bennett RG, Laughon BE, et al. Protein-losing enteropathy associated with Clostridium difficile infection. Lancet 1989; 1:1353.
29. Mattila E, Arkkila P, Mattila PS, et al. Extraintestinal Clostridium difficile infections. Clin Infect Dis 2013; 57:e148.
30. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5:345.
31. Kundrapu S, Sunkesula VC, Jury LA, et al. Utility of perirectal swab specimens for diagnosis of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2012; 55:1527.
32. Kufelnicka AM, Kirn TJ. Effective utilization of evolving methods for the laboratory diagnosis of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2011; 52:1451.
33. van den Berg RJ, Bruijnesteijn van Coppenraet LS, Gerritsen HJ, et al. Prospective multicenter evaluation of a new immunoassay and real-time PCR for rapid diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. J Clin Microbiol 2005; 43:5338.
34. Wilkins TD, Lyerly DM. Clostridium difficile testing: after 20 years, still challenging. J Clin Microbiol 2003; 41:531.
35. Cardona DM, Rand KH. Evaluation of repeat Clostridium difficile enzyme immunoassay testing. J Clin Microbiol 2008; 46:3686.
36. Mohan SS, McDermott BP, Parchuri S, Cunha BA. Lack of value of repeat stool testing for Clostridium difficile toxin. Am J Med 2006; 119:356.e7.

37. Huang H, Weintraub A, Fang H, Nord CE. Comparison of a commercial multiplex real-time PCR to the cell cytotoxicity neutralization assay for diagnosis of clostridium difficile infections. *J Clin Microbiol* 2009; 47:3729.
38. Swindells J, Brenwald N, Reading N, Oppenheim B. Evaluation of diagnostic tests for Clostridium difficile infection. *J Clin Microbiol* 2010; 48:606.
39. Novak-Weekley SM, Marlowe EM, Miller JM, et al. Clostridium difficile testing in the clinical laboratory by use of multiple testing algorithms. *J Clin Microbiol* 2010; 48:889.
40. Bauer TM, Lalvani A, Fehrenbach J, et al. Derivation and validation of guidelines for stool cultures for enteropathogenic bacteria other than Clostridium difficile in hospitalized adults. *JAMA* 2001; 285:313.
41. Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology* 2009; 136:1206.
42. Koo HL, Koo DC, Musher DM, DuPont HL. Antimotility agents for the treatment of Clostridium difficile diarrhea and colitis. *Clin Infect Dis* 2009; 48:598.
43. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:478.
44. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review. *JAMA* 2015; 313:398.
45. *Infect Dis Clin N Am* 29 (2015) 13–28
46. Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et al. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. *Clin Infect Dis* 2012;

47. Johnson S, Schriever C, Galang M, et al. Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Clin Infect Dis 2007; 44:846.
48. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. N Engl J Med 2010; 362:197.
49. Herpers BL, Vlamincx B, Burkhardt O, et al. Intravenous tigecycline as adjunctive or alternative therapy for severe refractory Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2009; 48:1732.
50. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, et al. Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. Arch Surg 2009; 144:433.
51. Juang P, Skledar SJ, Zgheib NK, et al. Clinical outcomes of intravenous immune globulin in severe clostridium difficile-associated diarrhea. Am J Infect Control 2007; 35:131.
52. Curtis J. Donskey, Colonization Versus Carriage of Clostridium difficile, Infect Dis Clin N Am 29 (2015) 13–28
53. Dimitri Drekonja, MD Fecal Microbiota Transplantation for Clostridium difficile Infection A Systematic Review Annals of Internal Medicine • Vol. 162 No. 9 • 5 May 2015
54. Jose Halabe Cherem* e Irma Hoyo Ulloa, Trasplante fecal domiciliario en una mujer de la tercera edad Gaceta Médica de México 2014;150 106
55. Stavros, Clostridium difficile toxoid vaccine in recurrent C. difficile-associated diarrhea, Gastroenterologia, Volume 128, Issue 3, March 2005, Pages 764–770

56. Lopardo G, Epidemiology of *Clostridium difficile*: a hospital-based descriptive study in Argentina and Mexico. *Braz J Infect Dis*. 2015 Jan-Feb;19(1):8-14. doi: 10.1016/j.bjid.2014.07.004.