



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza
Carrera de Biología

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS "ISMAEL COSÍO VILLEGAS"

TESIS:

Características clínicas bioquímicas y desenlaces de pacientes con infección por *Clostridium difficile* cepa BI/NAP1/027 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo 2014-2016.

Para obtener el grado de: Biólogo

PRESENTA:

Jaime Abdiel Lázaro García

TUTOR:

Dr. José Arturo Martínez Orozco

Coordinador de Infectología y Microbiología clínica, INER.

ASESOR:

Dr. Rodrigo Aníbal Mateos Nava



Ciudad de México, Febrero de 2018.



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.

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mi familia, que gracias a sus consejos y palabras de aliento logre crecer como persona. Gracias por ayudarme a cumplir mis objetivos.

A mi madre Eugenia y a mi padre Jaime por brindarme su apoyo y estar a mi lado aconsejándome siempre, sobre todo por amarme como soy.

A mi hermana Aline por estar siempre a mi lado cuidándome y ser una gran amiga.

A mi abuelo Eugenio por ser un gran ejemplo para mí como hombre, como persona y como profesionalista.

A mis sobrinos Omar y Brandon, quienes quiero que siempre me vean como un ejemplo.

Son ustedes las personas más importantes en mi vida.

“El éxito es la suma del esfuerzo
que hacemos todos días”

A G R A D E C I M I E N T O S

A mis amigos Daniel, Marco, Alexis, Miguel, Carlos, Mauricio, José... en fin, a todas las personas que he conocido y han formado parte de mi vida, muchas gracias por estar conmigo a lo largo de todo este tiempo donde he vivido momentos felices y tristes, gracias por estar ahí y recuerden que siempre los llevare en mi corazón.

A mis profesores que me forjaron como profesional en esta etapa, tanto dentro como fuera de las aulas.

A mi universidad por brindarme todo para lograr mi formación y a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por abrirme sus puertas.

Un agradecimiento especial a mi tutor el Dr. José Arturo Martínez Orozco por hacer posible esta tesis y confiar en mí. A mi asesor el Dr. Rodrigo Aníbal Mateos Nava, por su apoyo y consejos brindados.

Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por abrirme sus puertas y permitirme dar un paso más en mi camino como profesional.

INDICE

	Pagina
- RESUMEN	1
- INTRODUCCIÓN	2
Generalidades e historia	2
Partenogénesis	3
Factores de riesgo	5
Diagnóstico	7
Esporulación	9
Tratamiento	11
- JUSTIFICACIÓN	13
- HIPÓTESIS	15
- OBJETIVO GENERAL	15
Objetivo particular	15
- MATERIAL Y MÉTODO	16
Población de estudio	16
Tamaño de muestra	16
Criterios de selección	16
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	17
Criterios de eliminación	17

VARIABLES	18
VARIABLES INDEPENDIENTES	18
VARIABLES DEPENDIENTES	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS	20
RESULTADOS	20
Características clínicas	31
Características bioquímicas	48
DISCUSIÓN	59
CONCLUSIONES	62
ANEXOS	64
BIBLIOGRAFIA	83

Resumen

La infección por *Clostridium difficile* (CDI) se ha posicionado a nivel mundial como el padecimiento nosocomial que más muertes cobra y más costos genera en los últimos años, esta bacteria cuenta con diversas características que la hacen muy resistente, siendo la producción de esporas y sobre todo de toxinas las más importantes, estas toxinas se liberan en el colon al alcanzar formas vegetativas causando diarrea, colitis pseudomembranosa y en ocasiones hasta la muerte.

En México no existen datos epidemiológicos que establezcan claramente el comportamiento temporal y geográfico de esta bacteria, siendo un reto constante el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado, lo cual nos conducirá a disminuir la tasa de mortalidad y recurrencia, además del control de nuevas cepas consideradas hipervirulentas como la BI/NAP1/027.

Este trabajo ha recopilado toda la información necesaria de pacientes infectados por *Clostridium difficile* a partir del 2013 hasta 2016 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias para así poder determinar cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes y comparar el comportamiento del ribotipo BI/NAP1/027 con respecto a cepas no hipervirulentas, así mismo se identificaron los principales factores de riesgo, comorbilidades y desenlaces en ambos casos.

Se observó que *Clostridium difficile* afecta más a hombres que a mujeres, en su mayoría infecta a personas entre los 55 y los 74 años de edad, se adquiere de forma intrahospitalaria y al tener un tratamiento previo con antibiótico generalmente.

El ribotipo BI/NAP1/027 es más común y causa mayor impacto en cuanto a los costes, daño renal, respuesta inflamatoria y frecuencia que las cepas no hipervirulentas. Así mismo la tasa de mortalidad y recurrencia se incrementa considerablemente cuando se trata de este ribotipo.

2. Introducción

2.1 Generalidades e historia

La enfermedad asociada con la infección por *Clostridium difficile* (CDI) se extiende desde diarrea leve hasta colitis pseudomembranosa influenciada por el tratamiento con antibiótico, se ha identificado en los últimos años como un patógeno nosocomial común (McFarland, 2011). Fue descrito por primera vez en 1935 por Hall y O Toolc, estas bacterias con forma de bacilos flagelados anaerobios Gram positivos fueron nombradas “el difícil clostridium” porque resistió intentos tempranos de aislamiento y creció muy lentamente en cultivo. Aunque el organismo liberó potentes toxinas en el caldo de cultivo, el hecho de que se encontró en los especímenes de heces de pacientes saludables llevó a su clasificación como comensal, posteriormente pasó inadvertido (Ciaran y Kelly, 1994).

Había sido asignado al género *Clostridium* debido a su morfología, capacidad de formar esporas e inhabilidad de experimentar crecimiento vegetativo en presencia del oxígeno. Este es complejo y contiene muchas especies distintas y disímiles que se agruparon con base en métodos microbiológicos tradicionales, de los cuales se han aislado más de 300 cepas productoras de toxinas. Los análisis recientes, basados principalmente en secuencias de RNA (ácido ribonucleico), proteínas y genes, dan lugar a *Clostridium difficile* en la familia Peptostreptococcaceae y su nombre da género, por lo tanto, se ha cambiado a Peptoclostridium (Yutin y Galperin, 2013).

El número de personas con infección por esta bacteria está aumentando junto con la aparición repetida de cepas epidémicas nuevas y evolucionadas, como la célebre BI/NAP1/027, lo cual plantea la posibilidad de que nuevas cepas se estén extendiendo a las poblaciones humanas de fuentes ambientales que aún no están definidas (Chitnis, 2011)

La colitis inducida por *Clostridium difficile* es la infección más frecuente y costosa asociada a la asistencia sanitaria, con una estimación de casi medio millón de casos y aproximadamente 29,000 muertes anuales en los Estados Unidos (Lessa, 2015). Y 1,500 millones de dólares al año (Zimlichman E *et al.*, 2013). Y 3000 millones de euros en Europa (Kuijper *et al.*, 2006)

Mc Donald y colaboradores describen un incremento de CDI de 264,000 casos en 1996 a 978,000 casos en 2003.

Pruebas recientes indican que la transmisión de CDI entre los pacientes hospitalizados ha sido sobrestimada (Eyre, 2013) lo que sugiere que muchos pacientes que la desarrollan, no la adquirieron durante la hospitalización y presumiblemente abrigaron el organismo asintómicamente (Pereira, 2013).

Los cerdos, los caballos y una amplia gama de otros mamíferos pueden ser colonizados por esta bacteria y las esporas viables se han detectado en varios países (Janezic *et al.*, 2014). Según una encuesta realizada por la (ESCMID) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, en algunos hospitales de Europa, los casos de CDI fueron 80% nosocomiales, 14% extra hospitalarios y 6% indeterminados (Bauer *et al.*, 2011).

Consecuentemente, se han hecho avances considerables de la fisiopatología de diarrea y colitis causados por CDI y una amplia variedad de tratamientos están ahora disponibles, Sin embargo, este tenaz organismo sigue infectando millones de pacientes y cada año sigue planteando un reto diagnóstico y terapéutico. La tasa de infección según la (SHEA) Society of Hospital Epidemiologists of América se ha estado incrementando desde el año 2000, especialmente en pacientes recién hospitalizados y con un tratamiento de largo plazo (Butler, 2011).

2.2 Patogénesis.

Existen muchas bacterias que viven en nuestro organismo, que, si bien no nos causan enfermedades, muchas realizan funciones muy importantes de las cuales nos beneficiamos, algunas por ejemplo, producen compuestos que impiden que las patógenas proliferen. (Butler *et al.*, 2011). En el colon habitan más de 500 especies de bacterias y las heces normales pueden contener hasta 10^{12} por gramo. Una alteración de la actividad bacteriana normal del colon produce una colonización por *Clostridium difficile* y la liberación de toxinas que causan daño a las mucosas e inflamación. Las terapias con antibióticos son el factor clave para alterar la micro biota del colon y permitir el afloramiento de este microorganismo. Casi cualquier antibiótico puede causar CDI, pero un amplio espectro de antibióticos con actividad contra enterobacterias son los agentes más frecuentes. (Cohen, 2010).

Una vez que los pacientes son tratados con una terapia antibiótica, hacen al intestino susceptible al padecimiento, la colonización por *Clostridium difficile*

ocurre por vía oral-fecal. La infección resulta de la ingestión oral de esas esporas, las cuales resisten el calor y las condiciones ácidas del estómago y se convierten en formas vegetativas dentro del colon (Carignan *et al.*, 2008).

Cuando se ha establecido ahí, cepas patógenas producen toxinas que causan diarrea y colitis, las cepas que no producen las toxinas no son consideradas patógenas. Dos grandes exotoxinas proteicas son producidas por esta bacteria: toxina A (*TcdA*) 308 Kd enterotoxina y toxina B (*TcdB*) de 250 a 270 Kd de citotoxina. La toxina A causa secreción de fluidos, daño a la mucosa e inflamación intestinal. La toxina B es aproximadamente 1000 veces más potente que la toxina A como una citotoxina en cultivo de tejidos, pero no es enterotóxica en animales (Dowson, 2011).

La susceptibilidad del intestino humano a estas dos toxinas no ha sido extensamente investigada, pero estudios preliminares indican que el colon puede ser vulnerable a ambas. La toxina A es además quimioattractor de neutrófilos humanos in vitro y ambas toxinas activan la liberación de citoquinas de monocitos humanos. Estos efectos pro inflamatorios en leucocitos pueden ser instrumentales en la inclusión de la marcada inflamación del colon observada en colitis pseudomembranosa (Henriques y Moran, 2007).

Los síntomas de colitis no se desarrollan en todas las personas colonizadas. Por ejemplo, la mayoría de los lactantes son asintomáticos, posiblemente debido a la falta de receptores de unión a la toxina en el intestino, como se muestra en modelos animales y como sugiere el desarrollo común de anticuerpos contra *Clostridium difficile* en los lactantes sin infección clínica. (Viscidi, 1983). La diarrea está mediada por TcdA y TcdB, que inactivan miembros de la familia Rho de guanosina trifosfatasa (Rho GTPasas), lo que conduce a muerte de colonocitos, pérdida de la función de barrera intestinal y colitis (Davies *et al.*, 2014). El organismo en sí es no invasivo, y la infección fuera del colon es extremadamente rara. Los dos factores que ejercen una influencia importante en la expresión clínica de la enfermedad son la virulencia de la cepa infectante y la respuesta inmune del huésped (Sethi *et al.*, 2010).

En Quebec Canadá en el 2005, ocurrió la epidemia más grande reportada a la fecha causada por *Clostridium Difficile*, esta cepa fue reconocida por su patrón de análisis de restricción enzimática de endonucleasa como BI, por el patrón que presenta la electroforesis de gel de campo pulsado de tipo norteamericano NAP1

(North American PFGE type 1) y reacción de cadena de polimerasa (PCR) 027 y posteriormente se les conoció como BI/NAP1/027. Causando una mortalidad elevada llevando a la aparición de término “hipervirulenta” para distinguir a esta cepa, y posteriormente a otras cepas como la cepa ribotipo 028. (Cohen, 2010).

Estas cepas tienen mayor producción de toxinas debido a una delección en el gen *TcdC*, un inhibidor de la transcripción de las toxinas *TcdA* y/o *TcdB*, y la producción de una toxina binaria o “Clostridium difficile transferasa” (CDT) la cual está compuesta por dos proteínas CdtA y CdtB que llevan a una mayor capacidad de adhesión del bacilo a la célula blanco y de esta forma aumentando su virulencia. (Rodríguez-Prado *et al.*, 2013). Este nuevo desarrollo puede explicar la creciente incidencia y gravedad del CDI.

La infección por *Clostridium difficile* fue reconocida por primera vez en Europa Occidental y América del Norte, donde se originó la cepa BI/NAP1 /027. Sin embargo, ahora tiene alcance global, y las cepas epidémicas se pueden encontrar en diversos entornos hospitalarios (Rodríguez y Lejeune, 2011).

La cepa BI / NAP1 / 027 se caracteriza por una alta resistencia a las fluoroquinolonas, una esporulación eficaz, una producción de toxinas marcada y una tasa de mortalidad tres veces mayor que la asociada con cepas menos virulentas, como los ribotipos 001 o 014. (Loo, 2005).

Desde los años noventa hasta 2000 a nivel mundial, las tasas de CDI se mantuvieron relativamente estables en todos los grupos de edad, desde entonces, la incidencia de CDI se ha duplicado (Akerlund, 2008). McDonald y colaboradores describen en 2005 un aumento de 264,000 casos en 1996 a 978,000 casos en 2003.

2.3 Factores de Riesgo

El factor de riesgo más importante para CDI sigue siendo el uso de antibióticos, la Ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina y fluoroquinolonas son los que se asocian más frecuentemente con la enfermedad, (Carignan, 2008).

El riesgo de infección y la gravedad de esta aumentan a medida que aumenta la edad. (Lessa, 2012). En un estudio, el riesgo de contraer *Clostridium difficile* durante un brote fue 10 veces más alto entre las personas mayores de 65 años de edad que entre los pacientes más jóvenes. (Pépin, 2005). La mayoría de las infecciones son adquiridas en el hospital, pero la adquirida en la comunidad ha

aumentado dramáticamente en la última década y ahora puede representar hasta un tercio de los nuevos casos. (Wilcox, 2008).

CDI adquirido en la comunidad se define como la aparición de la enfermedad en una persona que no tuvo estancia en un centro de salud dentro de las 12 semanas antes de la infección. En comparación con la infección nosocomial, la adquirida en la comunidad se produce en pacientes que son más jóvenes y con mayor frecuencia no han tenido una exposición clara a los antibióticos u otros factores de riesgo conocidos; los principales modos de adquisición de infecciones adquiridas en la comunidad aún no se han dilucidado. Además, la mortalidad asociada con la infección por *Clostridium difficile* de origen comunitario es inferior a la asociada con la infección nosocomial, debido a la menor edad y menos condiciones coexistentes de la población no hospitalizada; Sin embargo, hasta el 40% de los pacientes con infección adquirida en la comunidad requieren hospitalización, y las tasas de recurrencia (25%) son similares entre las dos poblaciones. (Khanna, 2012).

La influencia de la supresión de ácido en la CDI sigue siendo incierta, en teoría, la supresión del ácido gástrico debería permitir que más organismos vegetativos alcancen el colon; sin embargo, las esporas de *Clostridium difficile*, los vectores para la infección, son resistentes al ácido y permanecen viables a pH gástrico. (Kyne, 2002). Algunos investigadores han informado de un aumento del riesgo de infección en asociación con la supresión de ácido, mientras que otros, después de ajustar las condiciones coexistentes, no han confirmado un riesgo mayor. (Leffler, 2009). Otros factores de riesgo son la enfermedad renal crónica, inmunodeficiencia y exposición a un portador infantil o adulto infectado. (Kogan, 2014).

En la década de los 60 y 70 del siglo pasado los antibióticos asociados a la colitis pseudomembranosa se convirtieron en un problema clínico mayor, particularmente con un amplio espectro de agentes como lincomicina y clindamicina, el cual causa diarrea en aproximadamente el 10% de los pacientes y colitis pseudomembranosa en el 1%. (Bingley PJ, Harding GM, 1997)

En la figura 1 se muestra una clasificación del nivel de riesgo a adquirir CDI con respecto al tipo de antibióticos.

Riesgo por colonización por <i>C. difficile</i>	Antibióticos
Elevado	Clindamicina, Cefalosporinas de segunda y tercera generación, determinadas fluoroquinolonas.
Medio	Macrólidos, amoxicilina/ampicilina; clavulánico,
Bajo	Aminoglucósidos; vancomicina, trimetoprim, tetraciclinas, inhibidor de beta-lactamasa

Fig.1 Tomado y modificado de Monaghan et al., 2008, "Colin Infect Disaese"; 57:850-60

2.4 Diagnóstico

Los signos y síntomas más comúnmente asociados son diarrea acuosa ocasionalmente acompañada de sangre y moco (la presencia de hematoquezia es rara y el 1% de los pacientes sintomáticos pueden presentar ileo) dolor y distensión abdominal, manifestaciones sistémicas que incluyen fiebre, náusea, vómito, astenia, adinamia, deshidratación y alteraciones en estudios de laboratorio como leucocitosis, hipoalbuminemia, lesión renal aguda y alteraciones electrolíticas. (Cohen, 2010) (Versha, 2012).

CDI se diagnostica actualmente por estudios de citotoxicidad celular, detección del antígeno común mediante ELISA (Ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas), detección rápida de enzimas como GDH (glutamato dihidrogenasa test), o por NAAT (Ensayo de Amplificación de Ácidos Nucléicos) (Martin, 2016).

El cultivo de heces para *Clostridium difficile* requiere un cultivo anaerobio y no está ampliamente disponible. El inmunoensayo enzimático solía ser el pilar de la prueba para CDI, ya que es rápido y fácil de realizar. Recientemente, muchos laboratorios de hospitales han adoptado pruebas basadas en ADN que detectan cepas toxigénicas y proporcionan mayor sensibilidad y especificidad que el inmunoensayo enzimático (Chen, 2016).

Algunas pruebas basadas en el ADN también detectan la presencia de la cepa BI/ NAP1/027, un hallazgo que puede influir en la elección de la terapia, ya que

la fidaxomicina está asociada con una reducción en el riesgo de recurrencia de cepas no BI /NAP1 /027 solamente, en comparación con la vancomicina. Los ensayos de ADN para CDI pueden mostrar una mayor incidencia de infección que las pruebas anteriores porque la alta sensibilidad de los ensayos de ADN permite bajas concentraciones de organismos toxigénicos de importancia clínica incierta. (Longtin et al, 2013).

La figura 2 muestra las diferentes técnicas de detección utilizadas para el diagnóstico de CDI.

Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Tiempo de espera	Observaciones
Estudio de citotoxicidad	85%	90%	3-4 días	Solo detecta toxina B, muy tardado y laborioso
Cultivo	90%	80%	2-3 días	No implica que sea una bacteria patógena, muy tardado y laborioso.
DGH	85%	85%	Minutos	Solo detecta la presencia de <i>C. difficile</i> , necesita pruebas posteriores
ELISA	70%	95%	Minutos	Baja sensibilidad
NAAT	95%	97%	Horas	Costosas

Figura 2. Tomado y modificado de Rodríguez-Pardo et al / Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2013;31(4):254–263

La preocupación de que los ensayos de ADN puedan detectar infecciones clínicamente insignificantes está respaldada por los resultados de estudios recientes que sugieren que la detección de *Clostridium difficile* por la prueba de ADN en ausencia de toxina libre en las heces no influyen en los resultados clínicos (Longtin et al., 2013).

Por el contrario, las pruebas diagnósticas heterogéneas y la falta de sospecha clínica contribuyen al retraso en el diagnóstico. (Davies, 2014) Se ha defendido la realización de ensayos secuenciales con PCR e inmunoensayo enzimático. (Crobach, 2009). La endoscopia es raramente requerida, pero puede ser útil en

pacientes con una condición de superposición como la enfermedad inflamatoria intestinal. Por el contrario, el valor predictivo negativo del ensayo de PCR y el inmunoensayo enzimático es más del 95% en grupos de riesgo promedio y los resultados negativos deben estimular la evaluación de otras causas. (Crobach, 2009). Las pruebas de heces para toxinas de *Clostridium difficile* deben limitarse a pacientes con diarrea.

El diagnóstico de colitis pseudomembranosa solo se puede establecer mediante la visualización directa de pseudomembranas mediante colonoscopia. (Cohen, 2010)

Aunque una proporción sustancial de pacientes de riesgo hospitalizados pueden ser colonizados, no se recomienda la prueba y el tratamiento de personas con heces sólidas. Del mismo modo, las pruebas posteriores al tratamiento no tienen ningún papel en confirmar la erradicación. Muchos pacientes tratados con éxito seguirán dando positivo durante semanas o meses después de la resolución de los síntomas; el tratamiento adicional no es ni necesario ni efectivo. (Sethi, 2010).

2.5 Esporulación

Este tenaz organismo forma esporas que son resistentes al calor, oxígeno y desinfectantes comunes, tales como desinfectantes de manos a base de etanol, lo que facilita la propagación (Dowson, 2011). Los esfuerzos para determinar el mecanismo de la esporulación de *Clostridium difficile* se benefician de más de 50 años de trabajo sobre la esporulación en *Bacillus subtilis* y, mecánicamente, se conserva mucho entre estos dos miembros del phylum Firmicutes. (De Hoon, 2010)

El desarrollo de herramientas cada vez más sofisticadas para la genética inversa y la genética avanzada, combinada con el perfil transcripcional, ha permitido la identificación de cientos de genes que participan en la esporulación en *Clostridium difficile* (Fimlaid, 2013).

Las sustancias que están presentes en el intestino, especialmente los ácidos biliares, inducen la germinación de la spora en una célula vegetativa que se replica activamente, un proceso que es controlado por la activación del gen *cspBAC*. (Rodríguez-Palacios, 2015)

Regulación transcripcional de la esporulación. Aunque las señales ambientales exactas que desencadenan la esporulación en *Clostridium difficile* se han mantenido elusivas, el circuito molecular que da lugar a la formación de esporas está ahora bien descrito. La esporulación se inicia por la señalización a través de histidina quinasas, sensor que en última instancia, da lugar a la fosforilación y la activación de la transcripción del factor σ , esporulación y posteriormente se da producción de la proteína A (*Spo0A*) (Edwards, 2014).

La delección de las permeasas oleopéptido opp y app aumenta la expresión de Spo0A, la producción de esporas y la virulencia (George, 1978). La eliminación de opp y app puede disminuir la capacidad de recoger nutrientes de péptidos en el ambiente local, lo que conduce a las células fagocíticas y acelera la transición a la fase estacionaria. En conjunto, estos datos sugieren que *Clostridium difficile* reprime la esporulación en presencia de nutrientes (Permpoonpattana *et al.*, 2013)

Un estudio reciente informó de una biblioteca mutante de transposón en *Clostridium difficile* que identificó 404 genes candidatos a que están involucrados en la esporulación, tales como *spo0A*, pero también genes como *spIA* cuya contribución a la esporulación es desconocida (Dembek, 2015).

El sobre de esporas se encuentra envuelto en tres capas protectoras: la corteza peptidoglicana, una capa que consiste predominantemente en proteínas, la capa media y una tercera capa externa, el exosporium, que consiste predominantemente en glicoproteínas (Paredes-Sabja *et al.*, 2014). Sólo el 25% de las más de 70 proteínas que componen la capa de esporas se conservan entre *B. subtilis* y *Clostridium difficile* (Henriques, 2007), lo que sugiere que la superficie de esporas puede ser una fuente importante de adaptación evolutiva entre los miembros del filum Firmicutes (de Hoon, 2010).

La detección de proteínas de la envoltura a partir de extractos de esporas no recubiertas ha descubierto un alto grado de actividad enzimática entre las proteínas de la capa de esporas que incluyen una catalasa con actividad de superóxido dismutasa (Permpoonpattana, 2013) y CdeC, una proteína rica en cisteína que se localiza en el exosporium y aumenta la resistencia al calor, lisozima y etanol (Barra-Carrasco., 2013). El exosporium contiene tres glicoproteínas de tipo colágeno, BclA1, BclA2 y BclA3, que se conservan con el exosporium de *Bacillus anthracis*. La eliminación de bclA1 produce una ligera

disminución de la virulencia, pero un aumento en la germinación de las esporas y la adherencia, lo que sugiere que los cambios en la estructura del sobre de esporas pueden afectar a la enfermedad (Phetcharaburanin, 2014).

Tratamiento.

El tratamiento que se da depende del grado de infección que presenten los pacientes, Christina M y colaboradores en 2013 proponen la siguiente clasificación de gravedad de CDI:

“La enfermedad leve se define como CDI con diarrea como único síntoma; la enfermedad moderada, como CDI con diarrea, pero sin síntomas o signos adicionales que cumplan la definición de CDI grave o complicada a continuación. La enfermedad grave es CDI que se presenta o se desarrolla durante el curso de la enfermedad con hipoalbuminemia (albúmina sérica <3 g / dl) y cualquiera de los siguientes: (1) recuento de glóbulos blancos $\geq 15,000$ células / mm^3 ó (2) sensibilidad abdominal sin criterios de enfermedad complicada. CDI complicado es CDI que presenta al menos uno de los siguientes signos o síntomas: ingreso a la unidad de cuidados intensivos, hipotensión con o sin el uso requerido de vasopresores, fiebre $\geq 3,5$ ° C, íleo o distensión abdominal significativa, trastorno mental cambios de estado, leucocitos $\geq 35,000$ células / mm^3 ó $<2,000$ células / mm^3 , niveles de lactato sérico $> 2,2$ m mol / l, o cualquier evidencia de finalización”.

En la figura 3 se muestra la clasificación de severidad de CDI y el tratamiento recomendado para cada caso.

Nivel de severidad	Criterios	Tratamiento	Observaciones
Leve/ Moderada	Diarrea más algún otro síntoma no mencionado en infecciones severas	Metronidazol 500 mg oral tres veces al día.	Si continúa cuadro diarreico después de 6 días de tratamiento, cambiar a 125 mg de vancomicina 3 veces al día por 10 días
Severa	Albúmina sérica >3g/dL Distensión abdominal Leucocitos >15,000/mm ³	Vancomicina 125 mg oral tres veces al día por 10 días.	Observación de la evolución
Severa Complicada	Hipotensión Fiebre >38.5° Ileo Leucocitos >35,000 o > 2,000/ mm ³ Lactato >2.2m mol/l	Vancomicina 500mg oral 4 veces al día por 10 días más metronidazol 500 mg IV cada 8 horas.	
Recurrencias	Volver a presentar la infección después de 8 semanas de terminar el tratamiento.	Repetir metronidazol y/o vancomicina según síntomas	Después de 3 recurrencias considerar trasplante de microbiota fecal.

Figura 3, Tomado y modificado de: Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium diffi cile Infections, Christina M, et.al 2013, The American Journal of gastroenterology.

Un análisis reciente de varios sistemas de puntuación clínica evaluó los factores de riesgo para CDI severa definidos como pacientes que requieren cuidados en unidades de cuidados intensivos o colectomía requerida por CDI, pacientes inmunosuprimidos, enfermedades crónicas y daño renal o que murió y cuya muerte se atribuyó a CDI dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico (Fujitani S. 2011). Se encontró que estos factores de riesgo

independientes determinados por el análisis multivariable predicen una enfermedad grave.

Además, los valores de leucocitos y albúmina están directamente relacionados con la patogénesis de CDI; TcdA es un potente quimioattractor de neutrófilos que puede aumentar el recuento de glóbulos blancos en el suero. La hipoalbuminemia puede correlacionarse con la gravedad de la diarrea porque da como resultado una enteropatía con proteinosecuencia y la albúmina se considera una proteína de fase aguda negativa y un marcador de estados inflamatorios (Christina M, *et.al.*, 2013).

Nuestra definición de CDI complicado se basa en una combinación del mismo análisis multivariado, los hallazgos de series de casos múltiples y las recomendaciones de IDSA / SHEA y ESCMID.

El tratamiento para la CDI puede iniciarse antes de la confirmación de laboratorio para pacientes con una alta sospecha previa de enfermedad (Zar FA *et al.*, 2007).

Estudios más recientes concluyeron que la vancomicina es superior al metronidazol para pacientes con CDI grave (I-Nassir, *et al.*, 2008).

A pesar de que la preferencia continua por el metronidazol como el tratamiento de elección en la CDI leve a moderada se basa en la misma eficacia para la mayoría de los pacientes. Otra razón por la que la vancomicina no se usa en el entorno hospitalario es el riesgo teórico de promover la adquisición de enterococos resistentes a la vancomicina. Sin embargo, no se ha demostrado que el enterococo resistente a la vancomicina sea una razón válida para evitar el uso de vancomicina para el tratamiento de CDI, ya que tanto el tratamiento con vancomicina como el metronidazol para CDI han demostrado promover la adquisición de enterococos resistentes a vancomicina en estudios observacionales prospectivos (I-Nassir *et al.*, 2008).

2.6 Justificación

En el mundo, en México y el INER la infección por *Clostridium difficile* está tomando cada vez más relevancia debido al aumento en su incidencia, siendo hoy en día una causa importante de diarrea nosocomial. De los años 2000 en adelante, la epidemiología de la infección se ha modificado hacia cepas con

mayor patogenicidad, llevando a índices de transmisión con más severidad y mortalidad.

La infección por cepas hipervirulentas como BI/NAP1/027 y otras cepas productoras de CDT se han asociado a una enfermedad de mayor gravedad y a un aumento de la mortalidad a 30 días; aunque no es claro si es por la producción de la toxina binaria o por factores aun no descritos.

Es importante destacar que la presencia de determinadas cepas en regiones geográficas específicas posiblemente este directamente relacionado con el uso de ciertos antimicrobianos y las resistencias de estas. De modo que la presión selectiva que generan estos antibióticos en las distintas cepas de *Clostridium difficile* puede provocar que exista un predominio de algunas cepas, por ejemplo la BI/NAP1/027, la cual tiene mecanismos de resistencia a fluoroquinolonas NO predomina en Australia, muy probablemente debido al poco uso de quinolonas en esta región, haciendo que predominen otras cepas como el rifo tipo 244. En cambio, en nuestro país el uso frecuente de quinolonas y otros antibióticos como cefalosporinas pueden ser un factor de riesgo importante para el predominio epidemiológico de la cepa BI/NAP1/027.

En México y particularmente en el INER ha habido un mayor diagnóstico de Infección por *Clostridium difficile* por lo que el no darle la adecuada importancia o no lograr diferenciarla de otras causas de diarrea nosocomial, hace que la enfermedad progrese y que la terapia adecuada sea instaurada tardíamente aumentando la mortalidad en los pacientes y los costos para el hospital.

De ahí que sea tan imprescindible conocer los factores de riesgo para tal infección y tener un control sobre los mismos. Además de conocer su cuadro clínico y las presentaciones poco usuales para poder sospechar prontamente la enfermedad, realizar diagnóstico oportuno y poder iniciar una terapia antibiótica adecuada temprana, limitando el impacto adverso que tiene la infección sobre el paciente y el sistema de salud.

Tener conocimiento sobre el tratamiento actual y las nuevas terapias lleva a un mejor manejo y disminución de la mortalidad, además de la tasa de recurrencia en los pacientes hospitalizados. Siendo las medidas de prevención para su contagio las más importantes.

En nuestro país no se tienen datos claros sobre la incidencia de CDI, características clínicas más comunes, cepas mayormente aisladas,

comportamiento de las diferentes formas de presentación, tasas de recurrencia, respuesta a tratamiento convencional y mortalidad asociada a la misma infección. Ante el aumento en el número de pacientes con un estado de inmunosupresión aún se desconoce si las manifestaciones graves de la enfermedad podrían ser las predominantes. Motivo por el cual es importante tener un estudio que nos ayude a aclarar estos puntos.

Por lo que realizar este estudio nos permitirá conocer el perfil clínico y de laboratorio que probablemente nos permita iniciar un tratamiento y medidas preventivas de contagio de manera acertada y rápida.

3. Hipótesis

Basado en los datos de la literatura citada, el cuadro clínico de los pacientes infectados tendrá correlación con las alteraciones en los laboratorios. Además las infecciones denominadas severas o severas complicadas se espera que sean mayormente causadas por la cepa BI/NAP1/027 (hipervirulenta). Así mismo la tasa de mortalidad se espera más elevada en pacientes con infección de esta cepa, un daño renal mayor y leucocitosis $>25,000$.

Un uso de antibióticos en la mayoría de los casos, e infección adquirida nosocomialmente. Así mismo, los pacientes más expuestos sean de edad avanzada y con alguna comorbilidad.

4. Objetivo general

Describir las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de las personas que presentaron CDI atendidas en el INER durante enero de 2013 a diciembre de 2016.

4.1 Objetivos particulares

- Conocer el perfil clínico de las personas con CDI
- Describir los principales hallazgos de laboratorio que se presentan en las personas con CDI.
- Determinar la mortalidad intrahospitalaria de las personas que presentan alguna de las variedades clínicas de CDI.
- Determinar diferencias clínicas en los estudios de laboratorio y desenlaces entre cepas no hipervirulentas y la cepa BI/NAP1/027.

5. Material y métodos.

En el INER se cuenta con múltiples herramientas para realizar diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile*: cultivo para microorganismos anaerobios, ELISA para la identificación de toxinas A y B, NAAT tipo GeneXpert que nos permite detectar la presencia del bacilo e incluso saber si es una cepa hipervirulenta tipo BI/NAP1/027.

5.1 Población de Estudio

Todos los pacientes con diagnóstico de CDI por método de PCR en tiempo real según el protocolo de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) identificados dentro del laboratorio de Microbiología Clínica del periodo del 1 de Enero de 2013 al 31 de Diciembre de 2016 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con una estancia mayor a 48hrs.

5.2 Tamaño de la muestra

Cohorte retrospectiva del periodo enero 2013 a diciembre 2016 en la cual se tomaron todos los pacientes de un periodo definido, por la naturaleza del estudio no es necesario un cálculo de tamaño de muestra.

5.3 Criterios de selección

5.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de CDI BI/NAP1/027 y no hipervirulenta identificados dentro del laboratorio de Microbiología Clínica del INER.
- Diagnóstico de CDI BI/NAP1/027 realizado entre el periodo del 1 de Enero de 2013 al 31 de Diciembre de 2016 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- Estancia intrahospitalaria mayor de 48hrs.
- Que cuente con expediente clínico completo
- Cualquier edad
- **Pacientes Expuestos:** Pacientes con resultado positivo a CDI BI/NAP1/027.
- **Pacientes No expuestos:** Pacientes con resultado negativo a CDI BI/NAP1/027 por GeneXpert

5.3.2 Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes a los cuales se les haya hecho el diagnóstico de CDI BI/NAP1/027 en otro lugar que no sea el laboratorio de microbiología clínica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- Datos de pacientes a los cuales se les haya hecho el diagnóstico de infección nosocomial bacteriana antes del ingreso o fuera del instituto.
- Pacientes con cultivo positivo a bacterias nosocomiales en un tiempo menor a 48hrs posteriores al ingreso.

5.3.3 Criterios de eliminación

- Pacientes con diagnóstico de CDI BI/NAP1/027 que se hayan trasladado a otras instituciones posterior a su ingreso.

Etap 1: Se obtuvo una lista con nombre, número de expediente, folio y fecha de toma de muestra de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de CDI del periodo del 01 de Enero de 2013 al 31 de Diciembre de 2016 a través del laboratorio de microbiología clínica del INER según criterios diagnósticos por protocolo de CDC.

Etap 2: Se revisaron los expedientes clínicos y radiológicos de las listas antes mencionadas para definir al grupo de expuestos y los no expuestos a *Clostridium difficile* después de 48hrs de su ingreso.

Etap 3: Una vez clasificados adecuadamente los grupos se obtuvieron los expedientes clínicos, imagenológicos y de laboratorio, datos demográficos, de estancia hospitalaria, antibioticoterapia y radiológicos, es decir todas las variables que puedan influenciar las características de la infección.

Etap 4: Se vació la información recolectada en el programa SPSS 21 para el inicio de análisis de datos.

Etap 5: Presentación de resultados obtenidos y redacción del trabajo.

5.4 Variables

5.5 Variables Independientes

- Edad
- Genero
- Obesidad
- Vomito
- Fiebre
- Deshidratación
- Infección por *C. difficile*
- Coinfección por bacterias Gram Positivas
- Coinfección por bacterias Gram Negativas
- Uso de ventilación mecánica
- Bacteriemia
- Neumonía hospitalaria
- Neumonía asociada a la ventilación mecánica
- Diarrea nosocomial
- Infección de vías urinarias
- Uso de antibióticos
- Número de antibióticos
- Duración de uso de antibiótico
- Uso de bloqueador H2/ IBP
- Quimioterapia
- Cirugía
- Uso de SNG
- Nutrición parenteral
- Comorbilidades
- Enfermedad renal crónica
- Diabetes
- Cardiopatía
- Inmunosupresión
- VIH
- Distensión de intestino grueso
- Niveles hidroaereos
- Signo del acordeón

- Megacolon toxico
- Sepsis
- Choque Séptico
- Días de ventilación mecánica

5.6 Variables Dependientes

- Muerte
- Días de estancia intrahospitalaria
- Días de estancia en UCI
- Recurrencia
- Leucocitos al diagnostico
- Neutrófilos al diagnostico
- Hemoglobina al diagnostico
- Plaquetas al diagnostico
- Glucosa al diagnostico
- BUN al diagnostico
- Procalcitonina al diagnostico
- Creatinina al diagnostico

5.7 Análisis Estadístico

Se obtuvieron medidas de tendencia central, dispersión, frecuencias y porcentajes para observar la distribución de los datos y saber cuáles son los más representativos y característicos en cada una de las variables, utilizando el programa SPSS 21.

Una vez identificadas las variables con mayores frecuencias, se sometieron a pruebas estadísticas de Chi cuadrada para correlacionar variables cualitativas, dándoles valor de significancia de .05.

Se calculó mortalidad intrahospitalaria y recurrencia.

Se hicieron diagramas de caja y bigote para observar la dispersión y comportamiento de los datos en cuanto a las variables bioquímicas y su comparación entre cepas con respecto a los valores normales.

Aquellas que en la estadística descriptiva mostraron cajas y medianas diferentes a los valores normales, se sometieron a pruebas de Man Whitney y

prueba Z para identificar si la diferencia era significativa entre cepas y su distribución, con un valor de significancia de .05.

5.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido al carácter descriptivo del estudio, retrospectivo con información tomada de expedientes y considerando que éste reporte está exento de cualquier riesgo a los sujetos de quienes se obtendrán los datos, no se obtendrá consentimiento informado. La información individual de los pacientes incluidos quedará confidencial.

Adicionalmente, se hizo previamente una aprobación genérica para protocolos de investigación relacionados a CDI. (Figura 4).

6. RESULTADOS

Uno de los datos más importantes a considerar es la distribución de pacientes infectados por *Clostridium difficile* a lo largo del tiempo. El cuadro 14 muestra el número de casos de CDI presentados por año de ingreso.

Cuadro 14: Distribución de pacientes según Tipo de Cepa y año de ingreso

CEPA	2013	2014	2015	2016	Total casos
Ribotipo 027/BI/NAP1	0	0	51	33	91 (43.75%)
NO HIPERVIRULENTA			7	18	25 (12.01%)
Toxina A – B	20	70	9		92 (44.23%)
Total Casos	20	70	67	51	208

Fuente: Base de datos INER

En el gráfico 1 podemos observar la distribución de los porcentajes de los pacientes con CDI a lo largo del tiempo.

En 2013 únicamente tuvimos el 9.8% de los casos totales,

Para 2014 registramos el 33.65% de los casos.

En 2015 se presentó el 32.21% de los casos con CDI, de los cuales el 24.51% tuvieron el ribotipo 027, 3.36%) presentaron una cepa no hipervirulenta y al 4.32% solo se les detecto presencia de la toxina.

Para 2016 tuvimos el 24.51% de los casos con CDI, de los cuales el 15.86% presentaron el ribotipo 027 y el 8.65% fueron infectados por una cepa no hipervirulenta.

En 2014 y 2015 se presenta un comportamiento parecido en cuanto a la distribución de los pacientes infectados, 70 y 67 respectivamente.

Para 2016 observamos un decremento del 8% de casos con solo 51 pacientes infectados, esto se debe al mejor y oportuno diagnóstico, además del tratamiento dado.

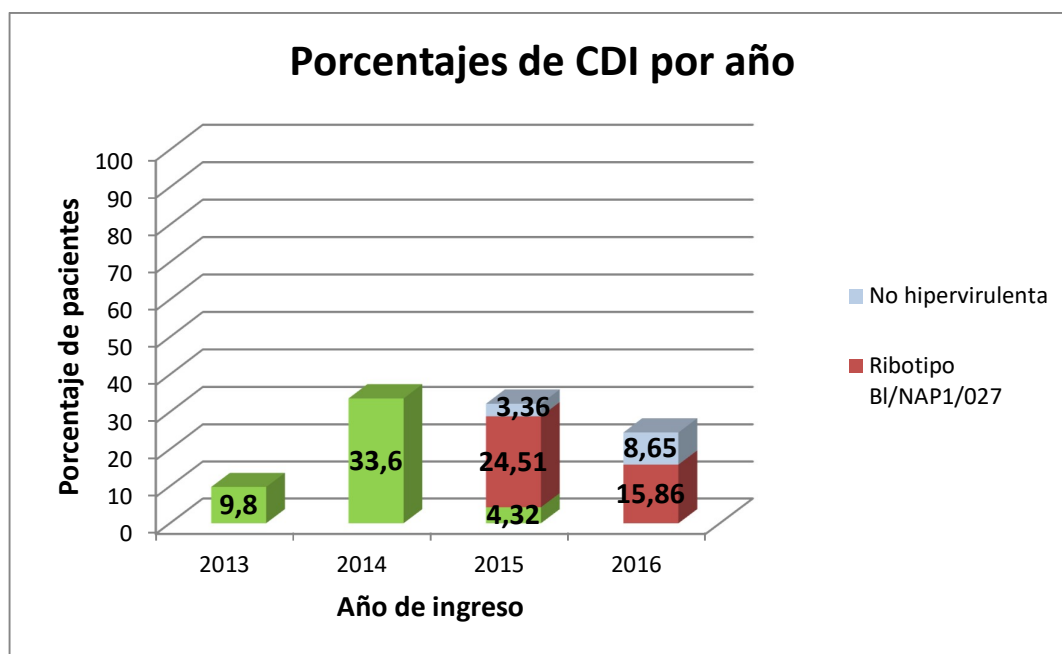


Grafico 1. Distribución en porcentaje de pacientes con CDI según su año de ingreso por cepa

El ribotipo 027 presenta el 43.73% de los casos totales, las cepas no hipervirulentas representan el 12.01% y el 44.23% restante pertenece a pacientes con cepa no identificada.

Cabe mencionar que en el INER no se hacía una prueba que identificara el tipo de cepa, solo se realizaba una ELISA para identificar la presencia de la toxina producida por la bacteria, hasta el 2015 cuando se implementó el “GeneXpert”, que es una prueba de tipo NAAT con la cual nos fue posible determinar este punto.

En este sentido solo podemos comparar 116 casos (55.77% de los casos totales), que son los que se tiene determinado el tipo de cepa.

De acuerdo con lo anterior, del 100% de los casos con cepa identificada tenemos que el 78.44% fueron infectados por la cepa 027 (91 pacientes) y el 21.66% por una cepa no hipervirulenta (25 pacientes). Como se muestra en el grafico 2.

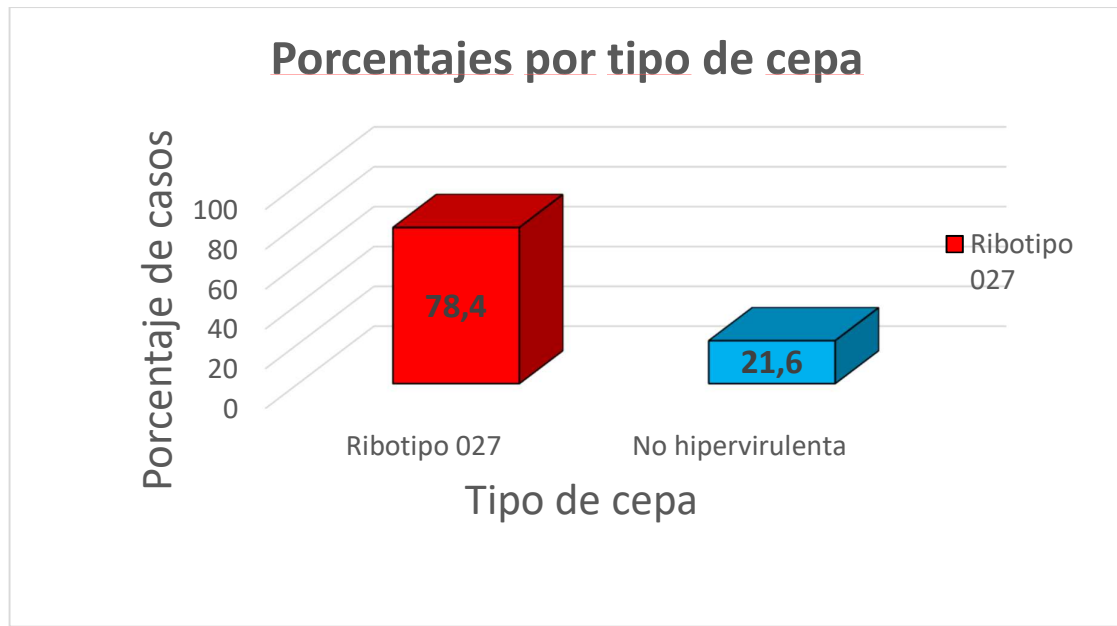


Gráfico 2. Porcentaje de casos por tipo de cepa

En el grafico 3, podemos observar que de todos los pacientes infectados por el ribotipo 027, el 58% se encuentra en el año 2015; en 2016 encontramos el 42%.

Con respecto a las cepas no hipervirulentas, encontramos que en 2016 infectaron más que en cualquier otro año con el 72% de los casos, en 2015 encontramos el 28% restante.

Si observamos el comportamiento de la infección a partir de que se empezó identificar el tipo de cepa (año 2015) hay un marcado predominio del ribotipo 027 con respecto a cepas no hipervirulentas, con ello podemos esperar que más del 80% de los casos con cepa no identificada pertenezcan a la 027.

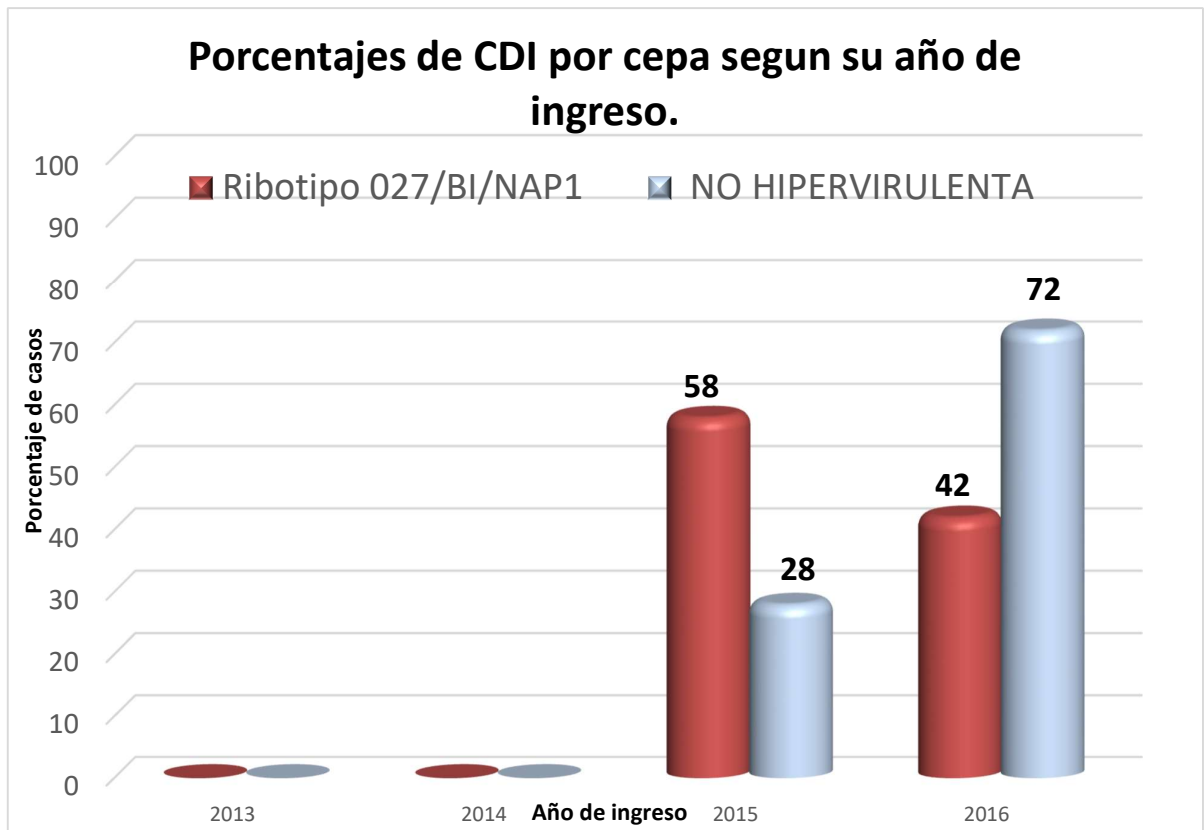


Grafico 3. Comparativo entre cepas según el año de ingreso

Otra de las variables a considerar, es el diagnóstico de ingreso que presentan los pacientes con CDI. El cuadro 15 nos muestra el número de pacientes infectados según su diagnóstico de ingreso por cepa.

Cuadro 15: Distribución de pacientes según diagnóstico de ingreso y CEPA

Diagnóstico	Ribotipo 027/BI/NAP1	NO HIPERVIRULENTA	Toxina	Total Casos
Derrame Pleural	15	3	18	36 (17.3%)
Neumonía Comunitaria	15	3	15	33 (15.9%)
Empiema	5	1	7	13 (6.2%)
Cancer	3	2	5	10 (4.8%)
Hidroneumotorax	4	1	2	7 (3.4%)
Tuberculosis Pulmonar	4	1	2	7 (3.4%)
Hemotórax	1	1	4	6 (2.9%)
VIH Y Neumonía	3	3		6 (2.9%)
Absceso Pulmonar	3	1	1	5 (2.4%)
Estenosis Traqueal	2	1	2	5 (2.4%)
EPOC	1	1	2	4 (1.9%)
Neumonía Nosocomial	3		1	4 (1.9%)
EPID	1	1	1	3 (1.4%)
Diarrea	1		1	2 (1.0%)
Mediastinitis	2			2 (1.0%)
Neumonía Necrotizante	2			2 (1.0%)
Neumopatía Intersticial	1		1	2 (1.0%)
VIH Y TB Pulmonar		1	1	2 (1.0%)
Asma	1			1 (0.5%)
Neumonía PCP			1	1 (0.5%)
Postquirúrgico Cardiotorax			1	1 (0.5%)
Tuberculosis Diseminada		1		1 (0.5%)
VIH			1	1 (0.5%)
Otros	11	3	15	29 (13.9%)
Sin Reg.	13	1	11	25 (12.0%)
Total Casos	91 (100%)	25 (100%)	92 (100%)	208 (100.0%)

Fuente: Base de datos INER

Según la prueba de Chi cuadrada, con un nivel de significancia del .05, no tienen relación los diagnósticos de ingreso con respecto a la infección por *Clostridium difficile* (cuadro 3).

Sin embargo, como podemos observar en el gráfico 4, los padecimientos que tienen un mayor riesgo de presentar la infección por *Clostridium difficile* son:

- **Derrame pleural** con el 17.3%, es decir 36 casos, de los cuales 15 (7.21%) fueron infectados por el ribotipo 027, 3 (1.44%) casos con una cepa no hipervirulenta y 18 (8.65%) solo fueron identificados con la presencia de la toxina A-B.
- **Neumonía comunitaria** con el 15.9% de los casos, es decir 33 casos, de los cuales 15 (7.21%) fueron infectados con el ribotipo 027, 3 (1.44%) con una cepa no hipervirulenta y a 15 (7.21%) solo se les detecto la presencia de la toxina A-B.
- **Empiema** con el 6.2% de los casos, es decir 13 casos, de los cuales 5 (2.40%) fueron infectados con el ribotipo 027, 1 (0.48%) con una cepa no hipervirulenta y a 7 (3.36%) solo se les detecto la presencia de la toxina A-B.
- **Cáncer** con el 4.8% de los casos, es decir 10 casos, de los cuales 3 (1.44%) fueron infectados con el ribotipo 027, 2 (0.96%) con una cepa no hipervirulenta y a 5 (2.40%) solo se les detecto la presencia de la toxina A-B.

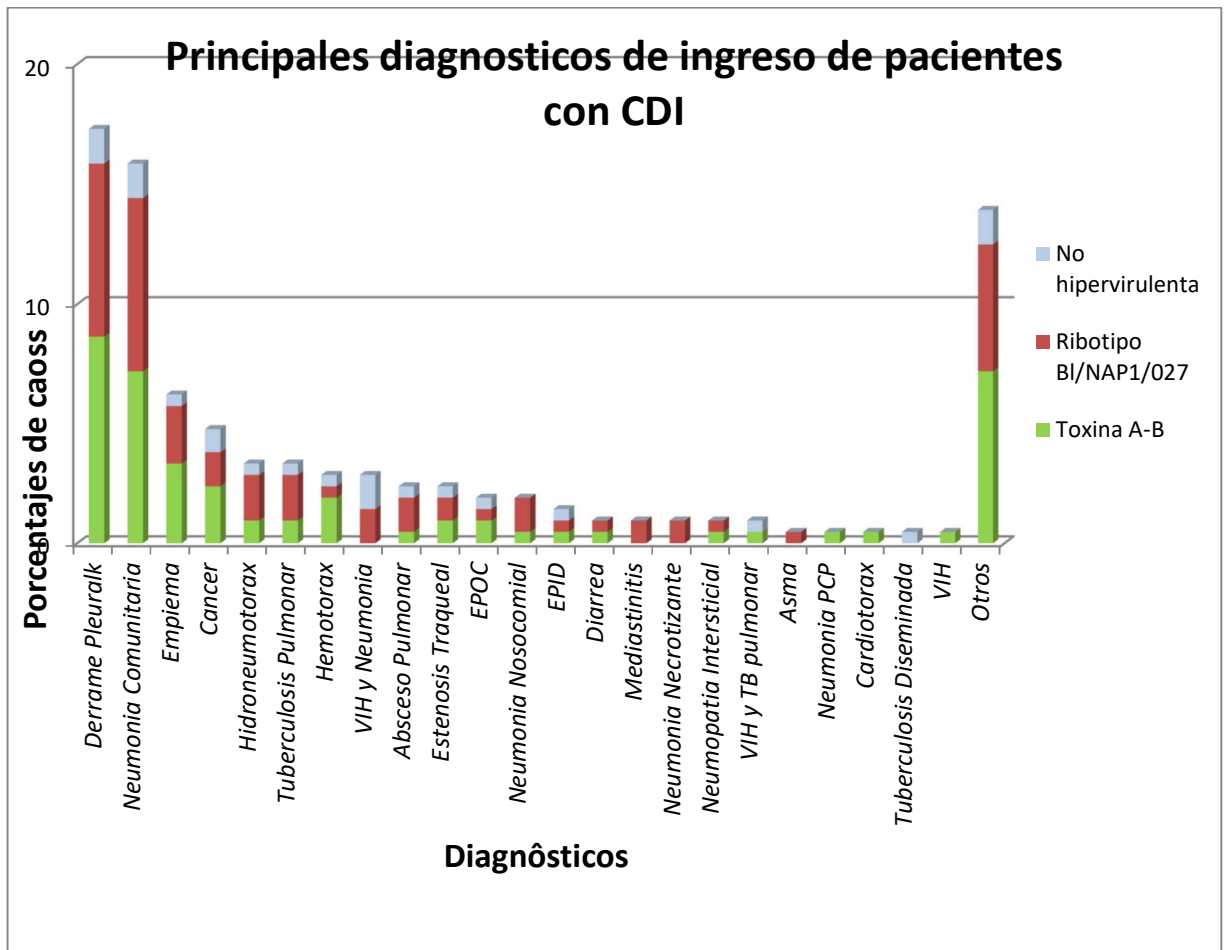


Gráfico 4. Porcentajes de pacientes según su diagnóstico de ingreso y cepa

En el gráfico 5, podemos observar que de los pacientes infectados con el ribotipo 027, (91 pacientes) el 16.48% ingreso con diagnóstico de derrame pleural y otro 16.48% con neumonía, siendo los padecimientos más expuestos a esta cepa.

Con respecto a los pacientes infectados por una cepa no hipervirulenta (25 pacientes), el 12% ingreso con diagnóstico de derrame pleural y otro 12% con neumonía comunitaria.

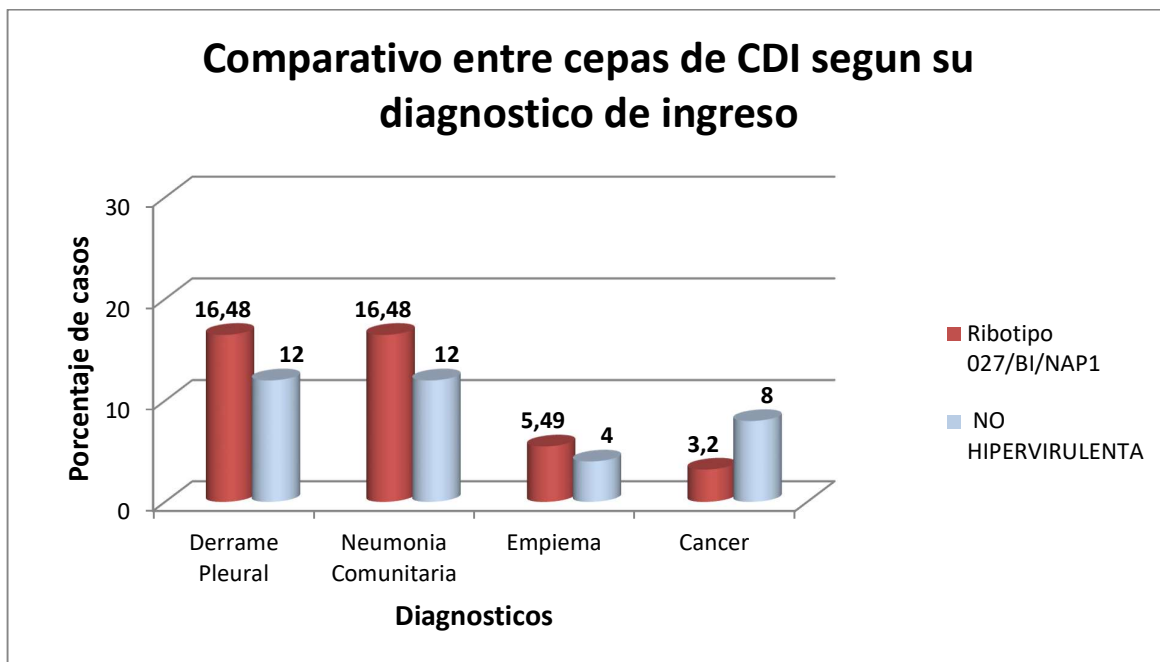


Grafico 5. Comparativo de porcentajes entre cepas con respecto a los diagnósticos de ingreso más significativos.

La edad de los pacientes es otra variable importante a considerar, se establecieron rangos de edad de acuerdo con los estudios revisados. En el cuadro 16 podemos observar el número y el porcentaje de pacientes infectados según su rango de edad y la cepa.

Cuadro 16: Distribución de pacientes según CEPA y grupos de edad

Grupos de edad	Ribotipo 027/BI/NAP1	NO HIPERVIRULENTA	Toxina	Total Casos
Menor de 18	3 (3.3%)	2 (8%)	7 (8%)	12 (5.8%)
18 -- 34	17 (18.7%)	6 (24%)	19 (21%)	42 (20.2%)
35 -- 54	29 (31.9%)	8 (32%)	18 (20%)	55 (26.4%)
55 -- 74	34 (37.4%)	5 (20%)	38 (41%)	77 (37.0%)
75 y más	7 (7.7%)	4 (16%)	10 (11%)	21 (10.1%)
Sin Reg.	1 (1.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.5%)
Total Casos	91 (100%)	25 (100%)	92(100%)	208 (100.0%)

Fuente: Base de datos INER

Por otra parte, podemos observar en el gráfico 6, que el rango de edad más expuesto a CDI está entre los 55 y los 74 años de edad con el 37% de los casos, es decir 77 pacientes, de los cuales 34 (16.34%) estaban infectados por el ribotipo 027, y 5 (2.4%) por una cepa no hipervirulenta, a los 38 restantes (18.26%) solo se les detectó presencia de toxina A-B.

Además, se presenta un incremento de pacientes infectados conforme aumenta el rango de edad.

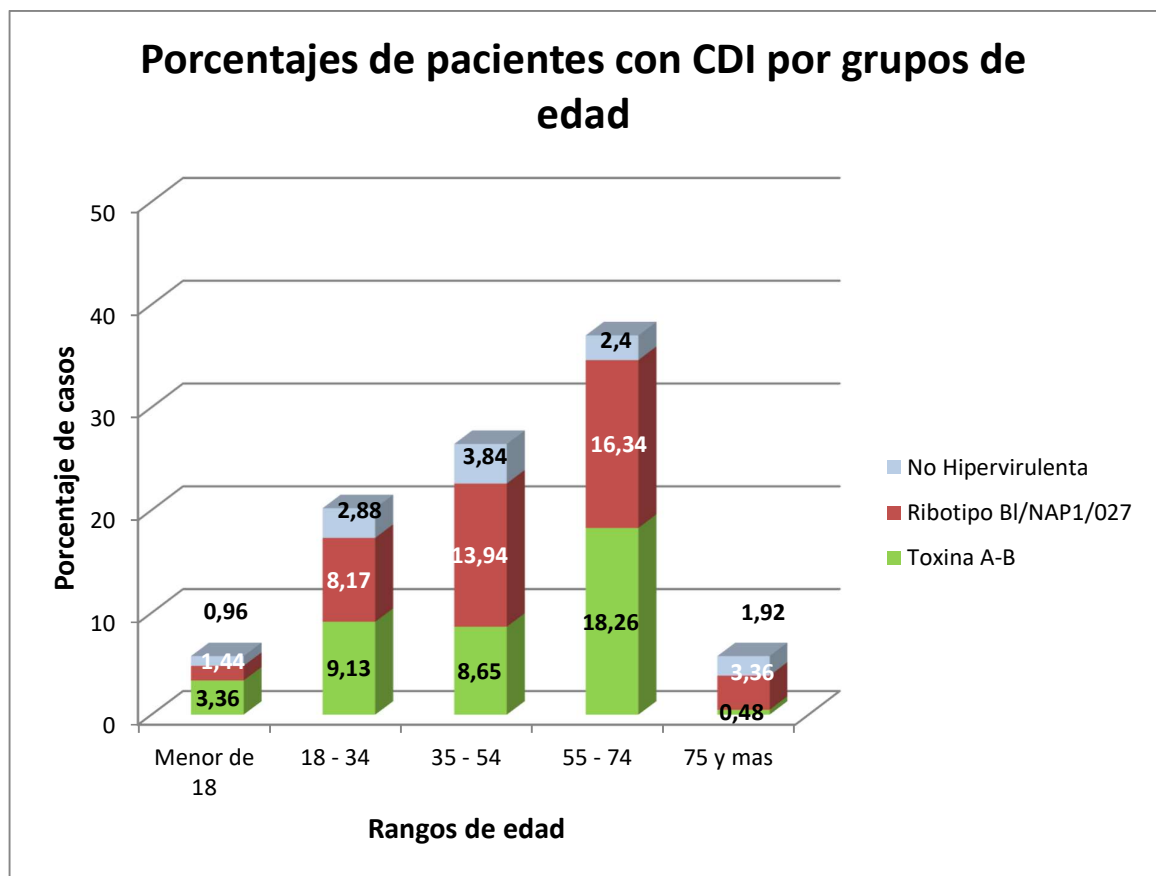


Gráfico 6. Comportamiento de CDI con respecto a las edades de los pacientes.

El gráfico 7 nos muestra que de los pacientes infectados con el ribotipo 027, la mayoría se encuentran entre los 55 y los 74 años con el 37%, seguidos por el rango que va de los 35 a los 54 años con el 31.9%.

Por otra parte, el 32% de los pacientes infectados por una cepa no hipervirulenta tienen entre 35 y 54 años, seguidos por el rango que va de los 18 a los 34 años con el 24%.

En este sentido, podemos observar que el ribotipo 027 infecta en su mayoría a los pacientes con mayor edad (55-74 años) a diferencia de las cepas no hipervirulentas, que infectan en su mayoría a pacientes más jóvenes (35 y 54 años).

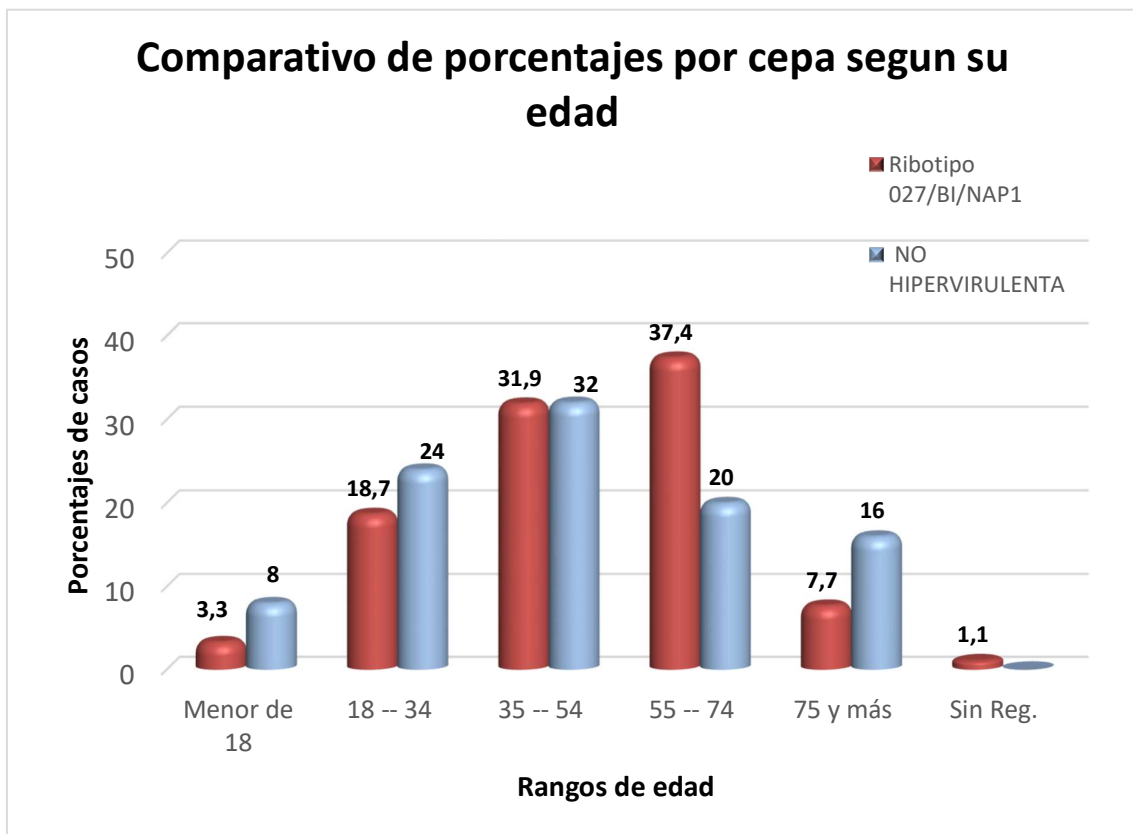


Grafico 7. Comparativo entre las cepas con respecto a la edad de los pacientes

El género de los pacientes con CDI es otra variable de interés para el estudio. El cuadro 17 nos muestra el número y el porcentaje de pacientes infectados por género y por el tipo de cepa.

Cuadro 17: Distribución de pacientes por género y cepa.

Género	Ribotipo 027/BI/NAP1	NO HIPERVIRULENTA	Sin Reg.	Total Casos
Femenino	36 (39.6%)	9 (36%)	28 (30.4%)	73 (35.1%)
Masculino	55 (60.4%)	16 (64%)	64 (69.6%)	135 (64.9%)
Total general	91 (100%)	25 (100%)	92 (100%)	208 (100.0%)

Fuente: Base de datos INER

Según la prueba de correlación de variables Chi cuadrada, no hay relación significativa entre el género de los pacientes y CDI con un índice de significancia del .05 (cuadro 4).

Sin embargo, como se muestra en el grafico 8, los hombres presentan una marcada tendencia hacia la infección por *Clostridium difficile* con el 64.9% de los casos, es decir 135 pacientes, de los cuales 55 fueron infectados por el ribotipo 027 (26.44%), 16 (7.69%) con una cepa no hipervirulenta y a 64 (30.76%) solo se les detecto presencia de la toxina A-B.

Para el caso de las mujeres, están representadas con el 35.1% de los casos, es decir 71 pacientes, de los cuales 36 (17.3%) estaban infectadas con el ribotipo 027, 9 (4,32%) con una cepa no hipervirulenta y a 28 (13,46%) solo se les detecto la presencia de la toxina A-B.

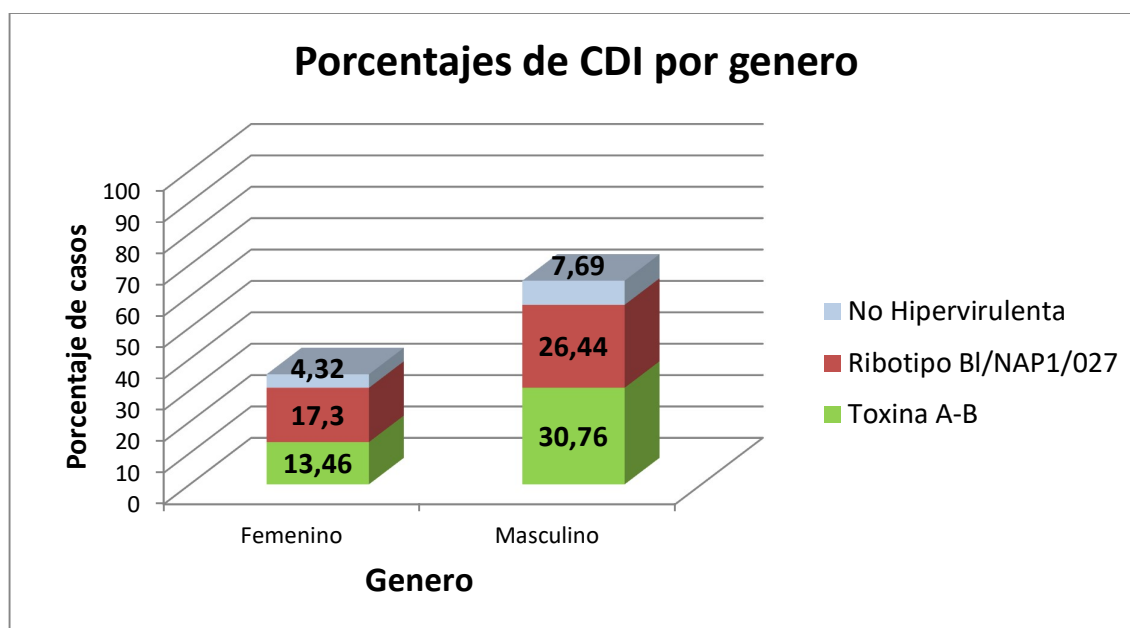


Grafico 8. Porcentajes de pacientes con CDI por género y tipo de cepa

De los pacientes infectados con el ribotipo 027 el 60.4% se presenta en hombres y el 39.6% en mujeres.

De los pacientes infectados con una cepa no hipervirulenta, el 64% afecta a los hombres y el 36% mujeres, como se muestra en el grafico 9.

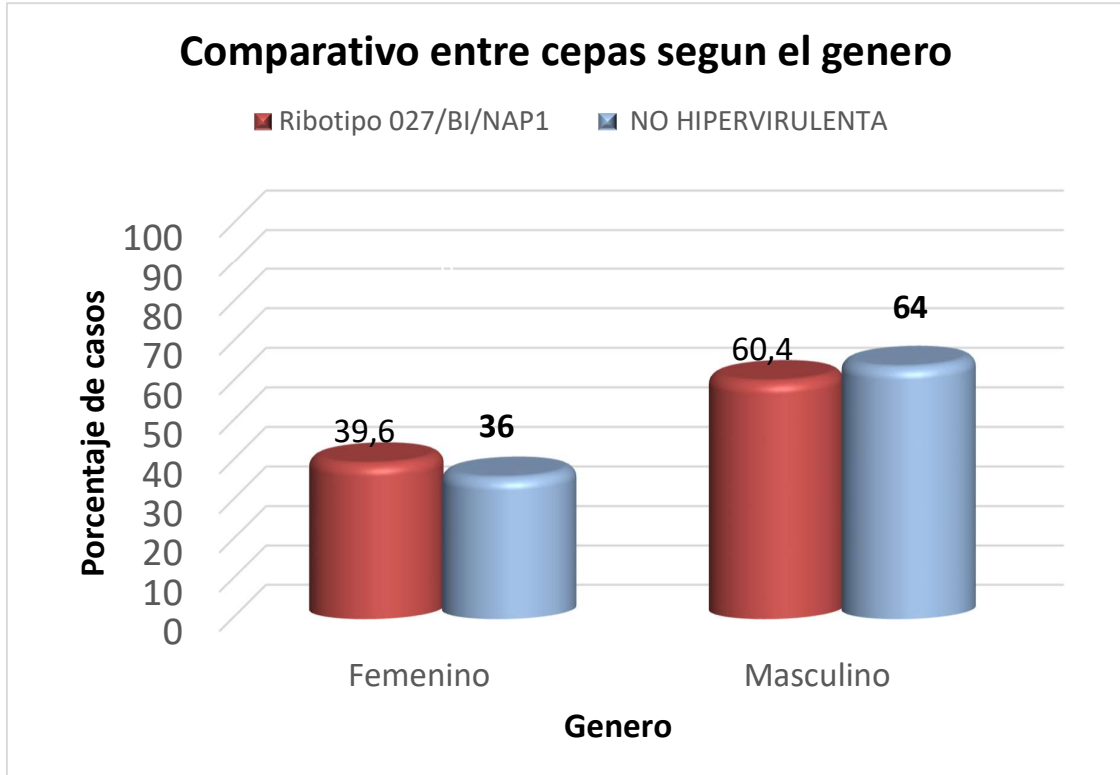


Grafico 9. Comparativo de porcentajes entre cepas por género

El sitio donde se encontraban hospitalizados los pacientes con CDI también resulta una variable importante a considerar. En el cuadro 18 podemos observar el porcentaje de pacientes infectados por su ubicación dentro del hospital y por cepa.

Cuadro 18: Distribución de pacientes según CEPA y Ubicación

Ubicación	Ribotipo 027/BI/NAP1	NO HIPERVIRULENTA	Toxina	Total Casos
Pabellón	57 (63%)	19 (76%)	60 (65.2%)	135 (65.2%)
Recuperación	13 (14%)	2 (8%)	11 (12.0%)	26 (12.6%)
UTI/UCI	6 (7%)	3 (12%)	9 (9.8%)	18 (8.7%)
Urgencias	11 (12%)	1 (4%)	5 (5.4%)	17 (8.2%)
Consulta externa	4 (4%)	0 (0%)	7 (7.6%)	11 (5.3%)
Total general	90 (100%)	25 (100%)	92 (100%)	208 (100.0%)

Fuente: Base de datos INER

Como se aprecia en el gráfico 10, los pabellones son el sitio donde se presentan más casos de CDI con 135, es decir el 65.2% de los pacientes con CDI se encontraban internados en algún pabellón del hospital. de los cuales 56 (26.92%) fueron infectados por el ribotipo 027, 19 (9.13%) por una cepa no hipervirulenta y a 60 (28.84%) no se les detectó el tipo de cepa, solo la presencia de la toxina A-B.

El segundo sitio con mayor frecuencia de casos de CDI es la recuperación con 26 pacientes, que representan el 12.6%.

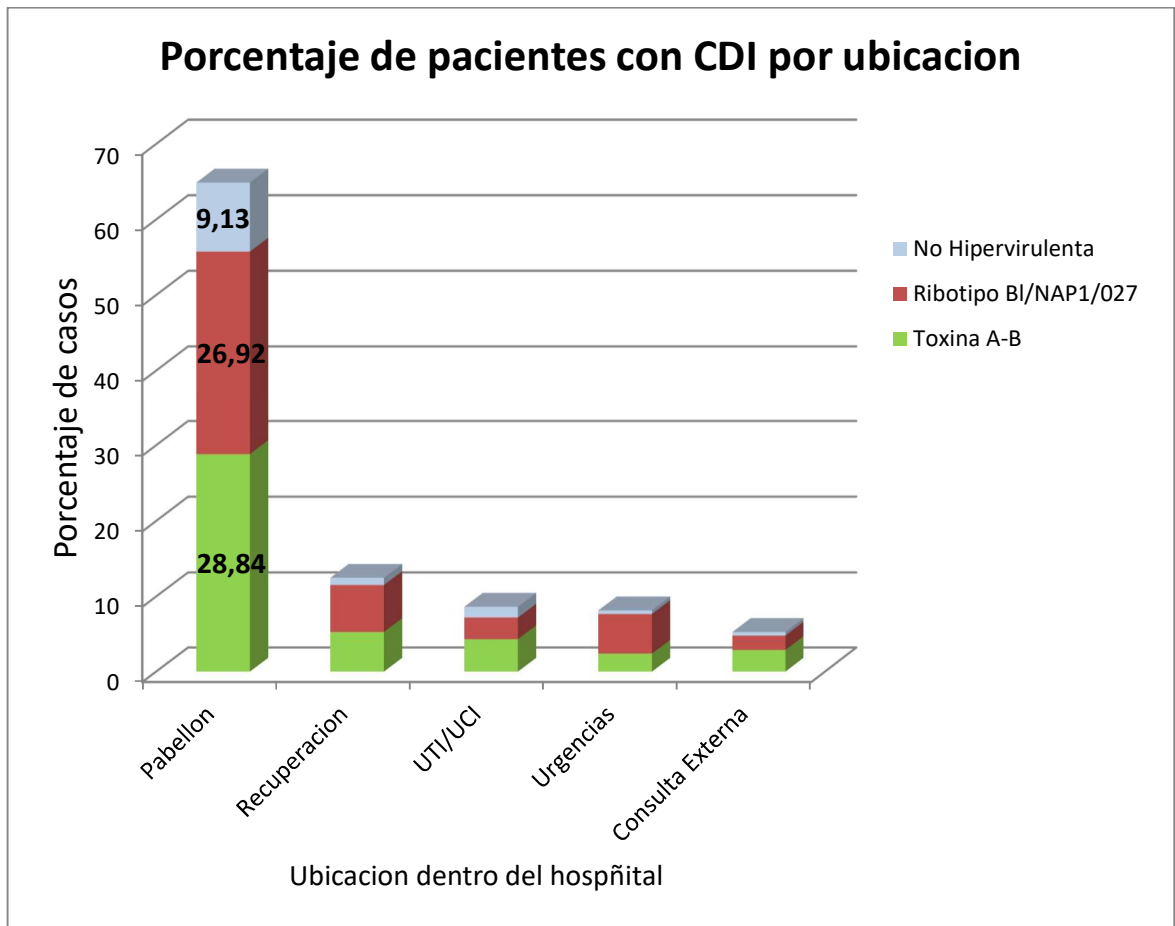


Grafico 10. Porcentaje de pacientes según CEPA y Ubicación

El grafico 11 nos muestra el comportamiento de las cepas con respecto a la ubicación en donde los pacientes adquirieron CDI.

De los pacientes infectados con el ribotipo 027 el 62% la adquirió en pabellón y el 14% en recuperación. Siendo estos sitios los más recurrentes para esta cepa.

De los infectados con una cepa no hipervirulenta, el 76% estuvo en pabellón y el 8% la adquirió en recuperación.

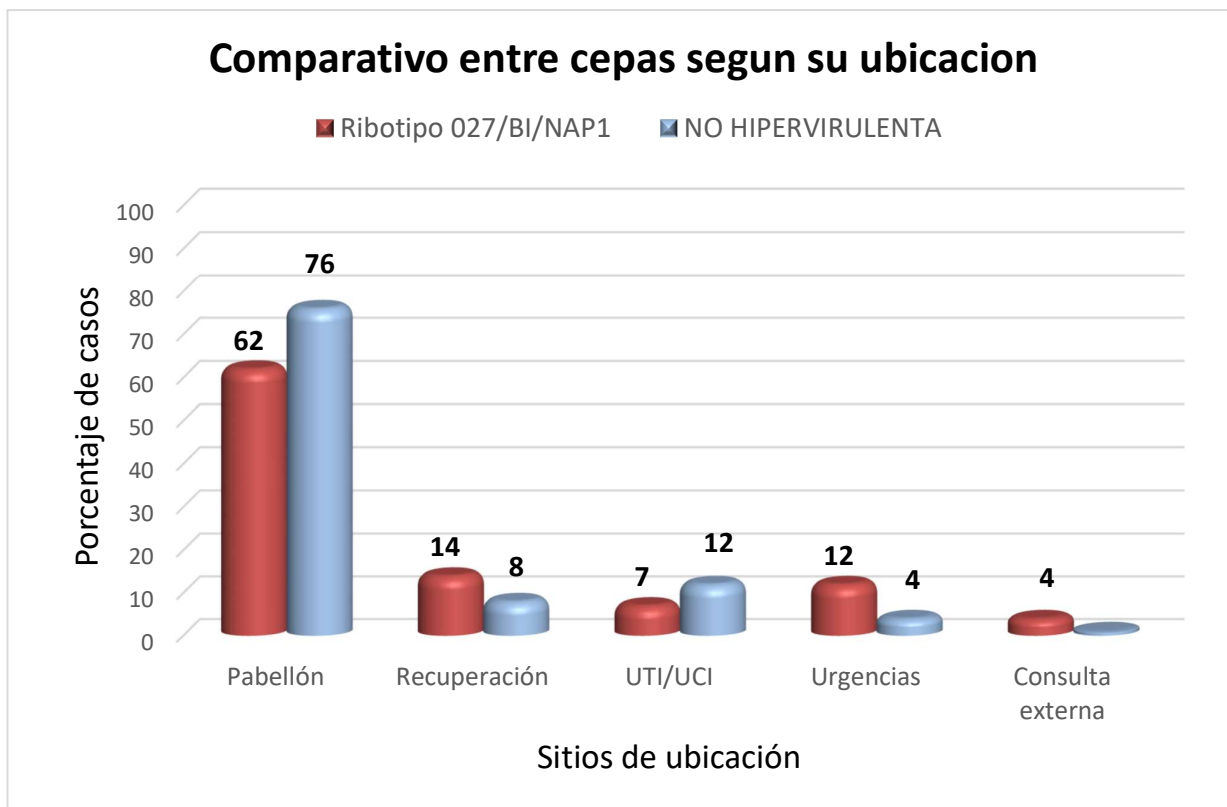


Grafico 11. Comparativo de porcentajes entre cepas con respecto a su ubicación

Los factores de riesgo son sin duda variables muy importantes dentro del estudio. Se planteó una lista de hechos de los cuales se sospechó podrían ser determinantes para que un paciente fuera infectado por la bacteria. En el cuadro 19 podemos observar el número y el porcentaje de pacientes con CDI según los factores de riesgo por cepa.

Cuadro 19 Distribución de pacientes según los factores de riesgo por cepa.

Factores de Riesgo	Ribotipo 027/BI/NAP1	NO HIPERVIRULENTA	Toxina	Total Casos
Historia previa Enf. Por C.Difficile	1 (1.1%)	1 (4%)	0 (0%)	2 (0.962%)
Estancia en UCI	16 (17.6%)	3 (12%)	6 (6.52%)	25 (12%)
Uso de antibióticos	74 (81.3%)	23 (92%)	75 (81.5%)	172 (82.7%)
IBP	48 (52.7%)	13 (52%)	57 (62%)	118 (56.7%)
ANTAGONISTA H2	12 (13.2%)	6 (24%)	1 (1.09%)	19 (9.13%)
IBP + ANTAGONISTA H2	10 (11%)	2 (8%)	21 (22.8%)	33 (15.9%)
Empiema	25 (27.5%)	7 (28%)	23 (25%)	55 (26.4%)

Sonda Endopleural	41 (45.1%)	12 (48%)	43 (46.7%)	96 (46.2%)
Infección Nosocomial	77 (84.6%)	25 (100%)	81 (88%)	183 (88%)
Neumonía Nosocomial	14 (15.4%)	9 (36%)	22 (23.9%)	45 (21.6%)
Enfermedad renal crónica	1 (1.1%)	1 (4%)	3 (3.26%)	5 (2.4%)
DM	19 (20.9%)	5 (20%)	19 (20.7%)	43 (20.7%)
Neumopatía Crónica	18 (19.8%)	6 (24%)	26 (28.3%)	50 (24%)
Cardiopatía	7 (7.69%)	3 (12%)	8 (8.7%)	18 (8.65%)
Inmunosupresión	12 (13.2%)	8 (32%)	16 (17.4%)	36 (17.3%)
Charlson ausencia comorbilidad	16 (24.6%)	5 (23.8%)	16 (20.3%)	37 (22.4%)
Charlson comorbilidad baja	19 (29.2%)	3 (14.3%)	25 (31.6%)	47 (28.5%)
Charlson comorbilidad alta	30 (46.2%)	13 (61.9%)	38 (48.1%)	81 (49.1%)
Total Casos	91	25	92	208

Fuente: Base de datos INER

Con un nivel de significancia del .05, según la prueba de Chi cuadrada si están relacionadas la infección nosocomial y el uso de antibióticos con CDI. (cuadro 5 y 6).

La infección nosocomial es el principal factor de riesgo con el 88% de los casos, es decir 183 pacientes, de los cuales 77 (37.01%) fueron infectados por el ribotipo 027, 25 (12,01) por una cepa no hipervirulenta y a 81 (38.94%) pacientes solo se les detecto la presencia de la toxina A-B. Esto nos indica que la infección nosocomial está muy por encima de la adquirida en la comunidad.

El segundo factor de riesgo significativo es el **uso de antibióticos** con el 82.7% de los casos, es decir 172 pacientes, de los cuales 74 (35.57%) fueron infectados con el ribotipo 027, 23 (11,05%) por una cepa no hipervirulenta y a 75 (36.05%) solo se les detecto la presencia de la toxina A-B.

El tercer factor de riesgo aunque no tenga una relación significativa con CDI, fue el **uso de IBP** con el 56.7% de los casos, es decir 118 pacientes, de los cuales 48 (23.07%) fueron infectados por el ribotipo 027, 13 (6.25%) por una cepa no hipervirulenta y a 57 (27.40%) solo se les detecto la presencia de la toxina A-B. Esto nos indica que cuando se disminuye la producción de ácidos gástricos se favorece la proliferación de esporas de *Clostridium difficile*.

El cuarto factor de riesgo significativo es el **uso de la sonda endopleural** con el 46.2% de los casos, es decir 96 pacientes, de los cuales 41 (19.71%) fueron infectados por el ribotipo 027, 12 (5.76%) por una cepa no hipervirulenta ya 43

(20.67%) solo se les detectó la presencia de la toxina A-B. Debido a que *Clostridium difficile* tiene una ruta infecciosa oral-fecal, el uso de esta sonda resulta un foco de infección importante que conduce a la presencia de esporas.

El quinto factor de riesgo significativo es un **índice Charlson con comorbilidad alta** con el 38.94%% de los casos, es decir 81 pacientes, de los cuales 30 (14.42%) fueron infectados por el ribotipo 027, 13 (6.25%) por una cepa no hipervirulenta y a 38 (18.26%) solo se les detecto presencia de la toxina A-B. Como se muestra en el grafico 12.

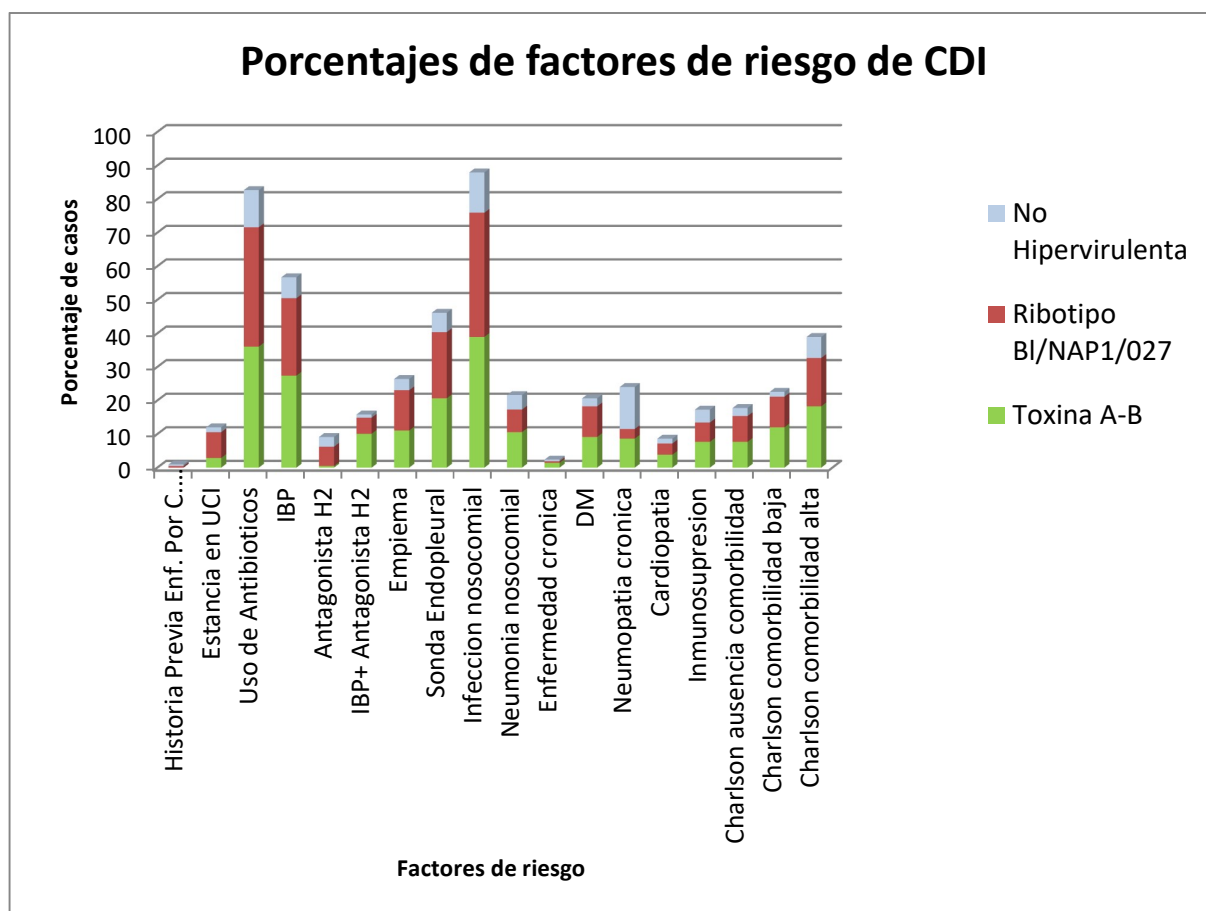


Grafico 12. Porcentajes de pacientes según factores de riesgo y cepa

El grafico 13 nos muestra el porcentaje de pacientes con CDI y su relación con los factores a los que estuvieron expuestos y que se consideran de riesgo debido a la frecuencia con la que se relacionaron con la infección.

De los pacientes infectados con el ribotipo 027, el 84.6% la adquirió de forma nosocomial, el 81.3% tuvo un tratamiento previo con antibióticos, el 52.7% uso

IBP, el 45.1 % uso una sonda endopleural y el 46.2% presento índice de Charlson con comorbilidad alta.

De los infectados por una cepa no hipervirulenta, el 100% la adquirió de forma intrahospitalaria, el 92% uso de antibióticos, el 52% lo utilizo IBP, el 48% hizo uso de una sonda endopleural y el 61.9% presentaba un índice de Charlson con comorbilidad alta.

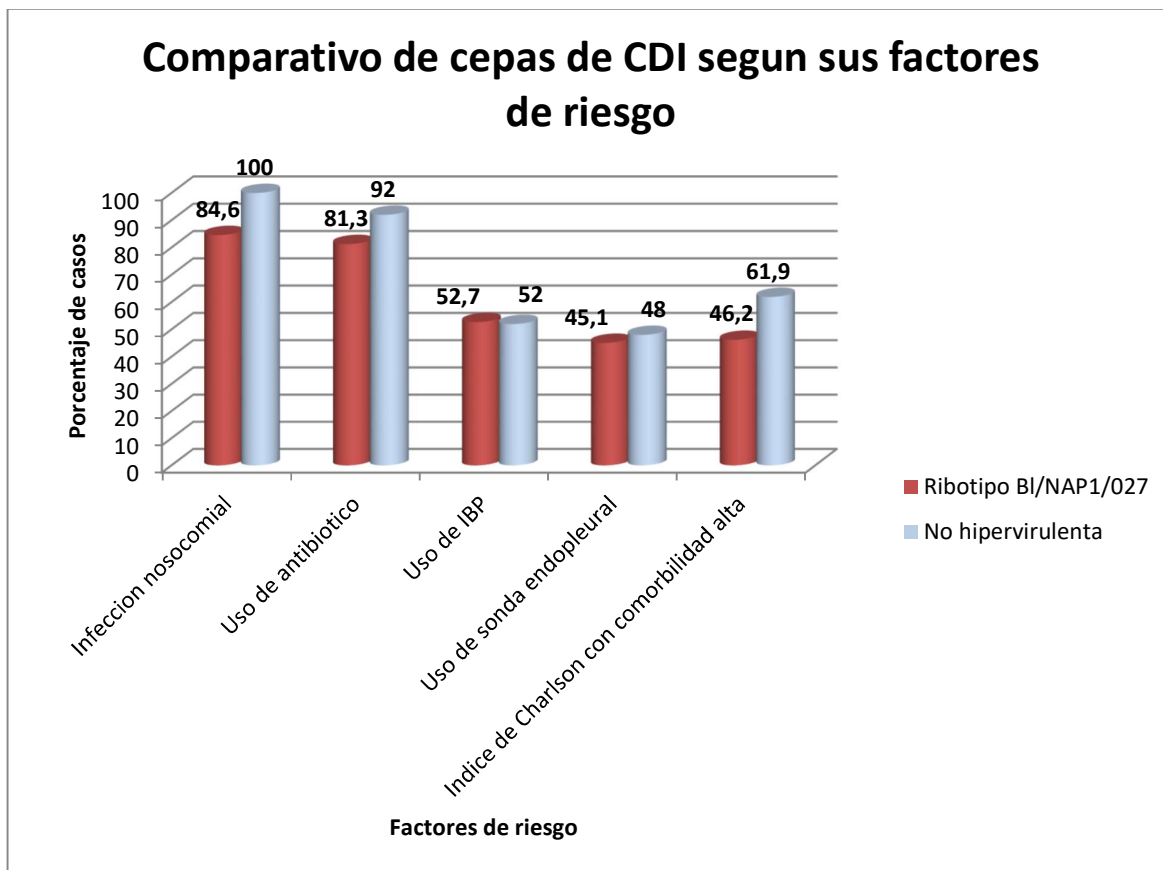


Grafico 13. Comparativo de porcentajes entre cepas con respecto a los factores de riesgo más significativos.

Los síntomas presentados por los pacientes a la hora del diagnóstico de CDI son otras de las variables que se determinaron en este estudio. El cuadro 20 nos muestra el número y el porcentaje de pacientes infectados por *Clostridium difficile* según la cepa y los síntomas presentados al diagnóstico.

Cuadro 20: Distribución de pacientes según los síntomas antes del Diagnóstico por cepa.

Síntomas	Ribotipo 027/BI/NAP1	NO HIPERVIRULENTA	Toxina	Total Casos
Total Casos	91	25	92	208
Diarrea	66 (72.5%)	22 (88%)	66 (71.7%)	154 (74%)
Diarrea Con Moco	3 (3.3%)	3 (12%)	5 (5.43%)	11 (5.29%)
Diarrea Con Sangre	0 (0%)	0 (0%)	3 (3.26%)	3 (1.44%)
Nauseas	4 (4.4%)	2 (8%)	8 (8.7%)	14 (6.73%)
Vómitos	1 (1.1%)	3 (12%)	5 (5.43%)	9 (4.33%)
Anorexia	11 (12.1%)	2 (8%)	4 (4.35%)	17 (8.17%)
Fiebre	12 (13.2%)	5 (20%)	22 (23.9%)	39 (18.8%)
Malestar General	19 (20.9%)	5 (20%)	7 (7.61%)	31 (14.9%)
Deshidratación	9 (9.89%)	5 (20%)	7 (7.61%)	21 (10.1%)
Distención Abdominal	17 (18.7%)	6 (24%)	6 (6.52%)	29 (13.9%)
Distención Abdominal Y Dolor Abdominal	11 (12.1%)	3 (12%)	7 (7.61%)	21 (10.1%)
Dolor Abdominal	5 (5.49%)	6 (24%)	17 (18.5%)	28 (13.5%)

Fuente: Base de datos INER

Con un índice de significancia del .05 si se asocia el cuadro diarreico con CDI y se reconoce como un síntoma característico de la infección. (cuadro 7).

Como se observa en el grafico 14; tenemos que el síntoma más recurrente es la diarrea, aunque en algunos casos aislados puede presentarse con moco o sangre, la diarrea en si es el principal indicador de la presencia de infección por *Clostridium difficile* con el 74% de los casos, es decir 154 pacientes, de los cuales 66 (31.73%) estaban infectados por el ribotipo 027, 22(10.57%) por una cepa no hipervirulenta y a 66 (31.73%) solo se les detecto la presencia de la toxina A-B.

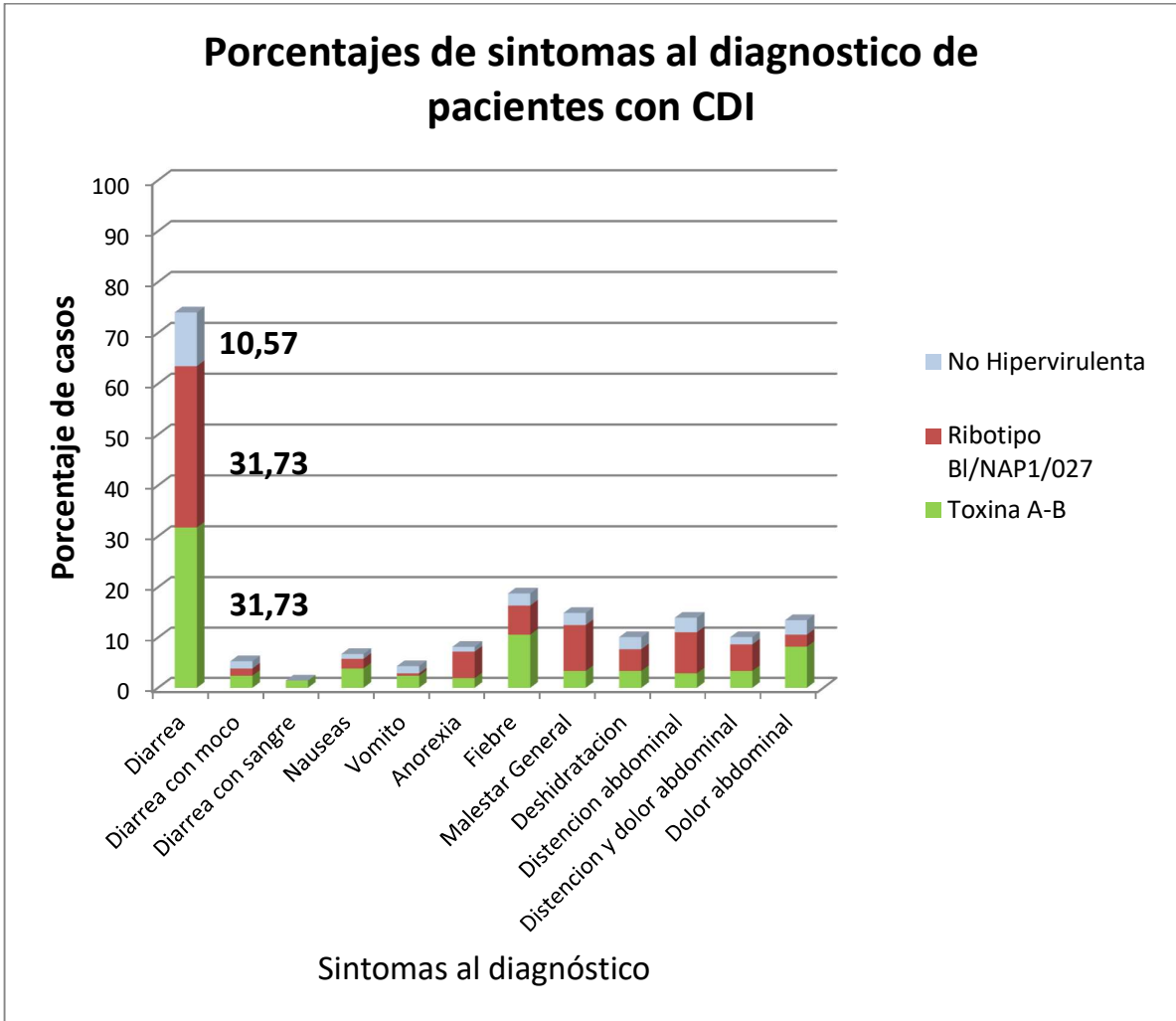


Grafico 14. Distribución de pacientes según cepa y síntomas antes del Diagnóstico

El 72.5% de los pacientes infectados con el ribotipo 027 presentó únicamente diarrea, y el 88% de los pacientes con infección por una cepa no hipervirulenta presento un cuadro diarreico, como se muestra en el gráfico 15. Siendo este síntoma el más recurrente previo al diagnóstico de CDI.

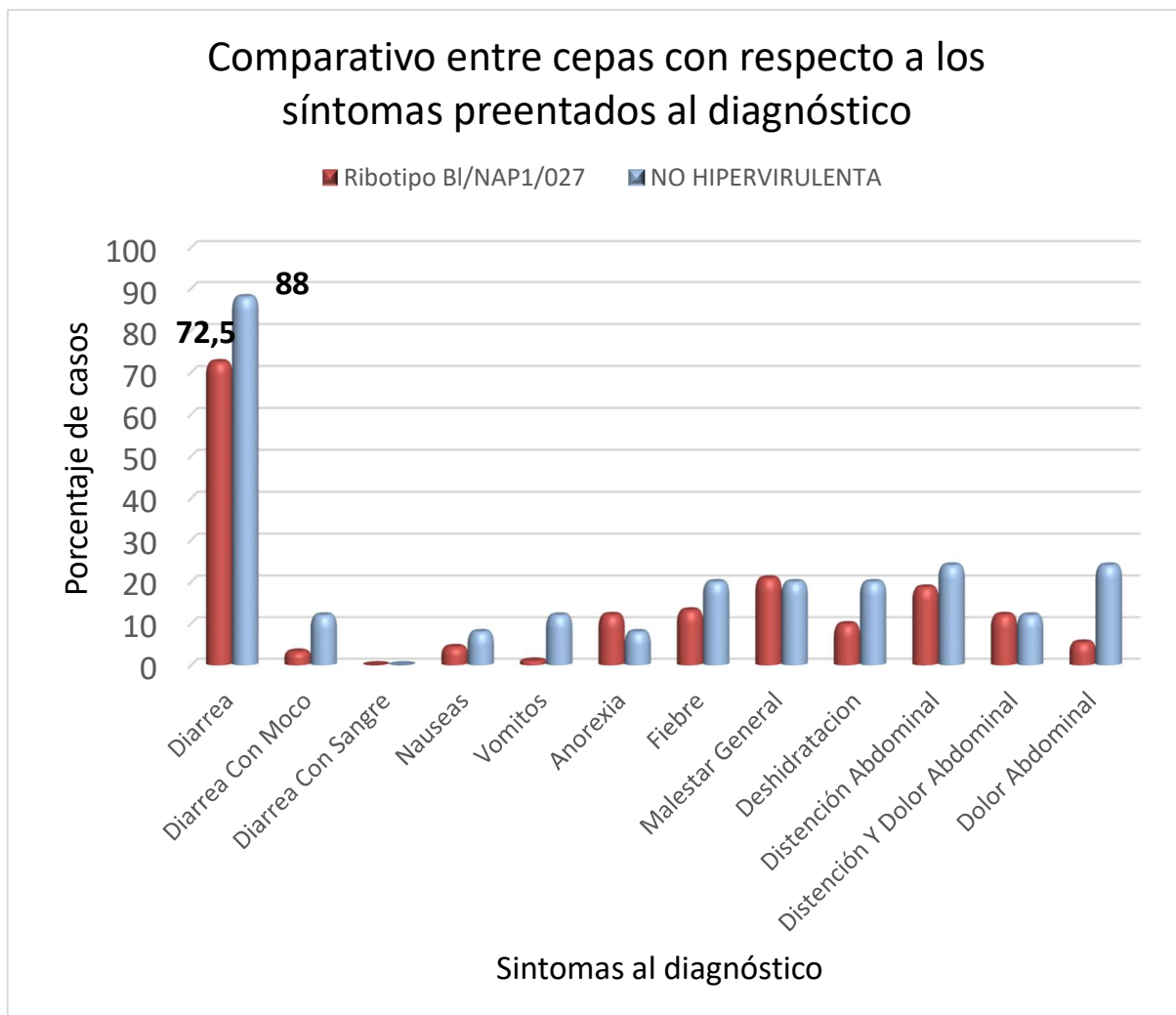


Grafico 15. Distribución de pacientes por sintomatología antes del diagnóstico por cepa.

La estratificación presentada en los pacientes con CDI fue otra variable de interés en el estudio. En el cuadro 21 podemos observar el número y el porcentaje de los pacientes con CDI según la estratificación de severidad de *Clostridium Difficile* por cepa.

Cuadro 21: Distribución de pacientes según estratificación de severidad del *Clostridium Difficile* por cepa.

Severidad	Ribotipo 027/BI/NAP1	CEPA NO HIPERVIRULENTA	Toxina	Total Casos
LEVE/MODERADA	49 (53.8%)	16 (64%)	43 (46.7%)	108 (51.9%)
SEVERA	17 (18.7%)	7 (28%)	29 (31.5%)	53 (25.5%)
SEVERA COMPLICADA	9 (9.9%)	2 (8%)	10 (10.9%)	21 (10.1%)
Sin especificar	16 (17.6%)	0 (0%)	10 (10.9%)	26 (12.5%)
Total general	91 (43.75%)	25 (12.5%)	92 (44.23%)	208 (100.0%)

Fuente: Base de datos INER

En cuanto a la estratificación, como se muestra en el gráfico 16, tenemos que el 51.9% de los pacientes infectados presentaron una estratificación que va de leve a moderada, es decir 108 pacientes, de los cuales 49 (23.55%) fueron infectados por el ribotipo 027, 16 (7.69%) por una cepa no hipervirulenta y a 43 (20.67%) solo se les detecto la presencia de la toxina.

Los pacientes que presentan estratificación severa son el 25.5% (53 casos), de los cuales el 8.17% (17 casos) se infectaron con el ribotipo 027, 3.36% (7 casos) fueron infectados por una cepa no hipervirulenta y el 13.94% (29 casos) solo se les detecto la presencia de la toxina.

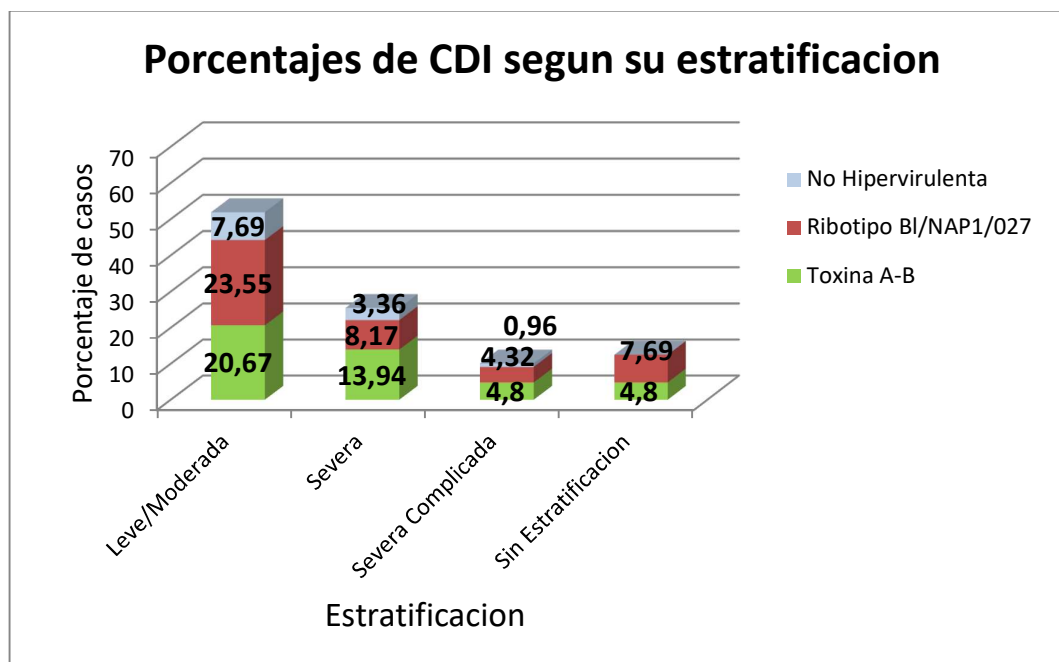


Gráfico 16. Distribución de pacientes según la severidad de estratificación por cepa

En el gráfico 17 podemos notar que del total de pacientes infectados con el ribotipo 027, el 53.8% presento una estratificación que va de leve a moderada, el 18.7% presento estratificación severa, y el 9.9% una estratificación severa complicada.

De los pacientes infectados por una cepa no hipervirulenta, el 64% presento estratificación leve moderada, el 28% estratificación severa y el 8% una estratificación severa complicada.

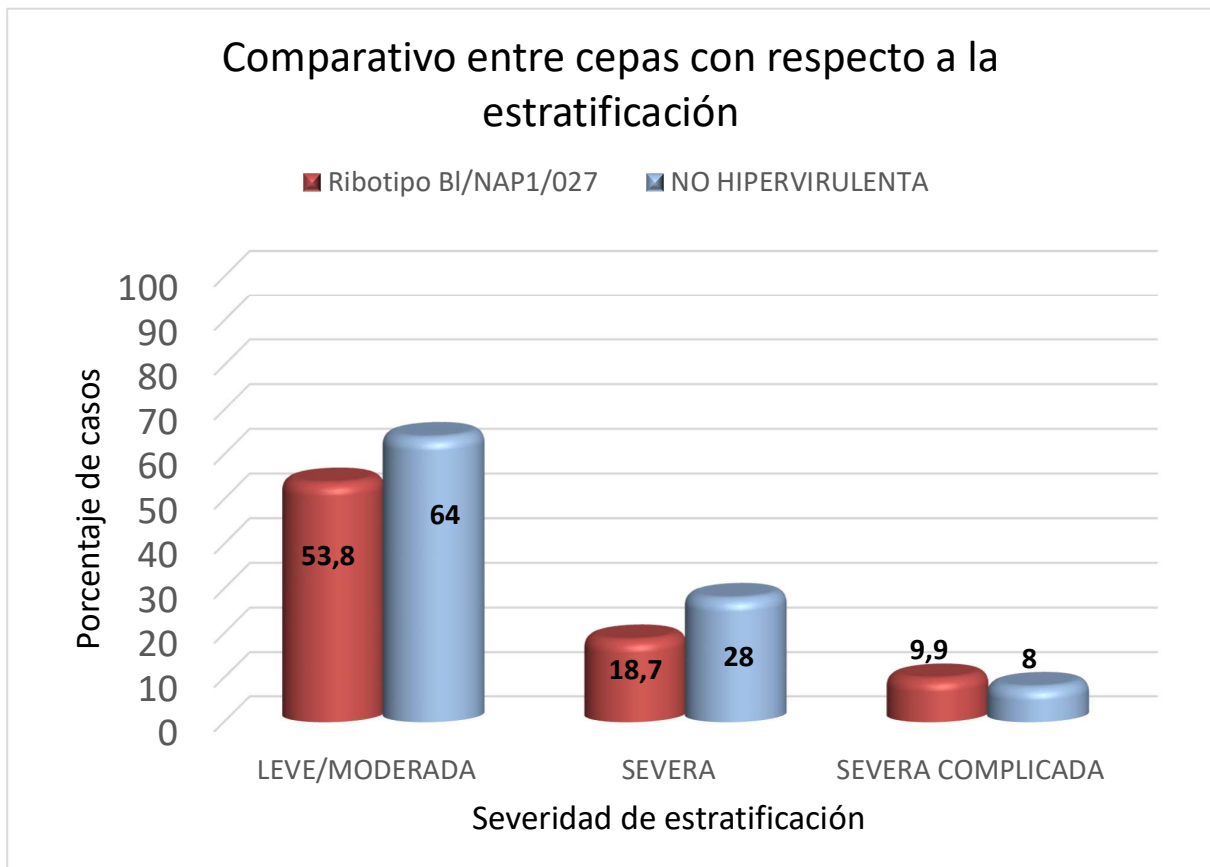


Grafico 17. Comparativo entre cepas con respecto a la estratificación

Otra de las variables más importantes en el estudio es el tipo de tratamiento que se les dio a los pacientes con CDI dentro del INER. En el cuadro 22 podemos observar el número y el porcentaje de pacientes infectados según el tratamiento que se le dio y la cepa.

Cuadro 22: Distribución de pacientes según el tratamiento por cepa.

Tratamiento	Ribotipo 027/BI/NAP1	NO HIPERVIRULENTA	Toxina	Total Casos
METRONIDAZOL	61 (67.0%)	19 (76%)	66 (71.7%)	146 (70.2%)
VANCOMICINA	2 (2.2%)	2 (8%)	3 (3.3%)	7 (3.4%)
METRONIDAZOL+ VANCOMICINA	15 (16.5%)	3 (12%)	11 (12.0%)	29 (13.9%)
Sin especificar	13 (14.3%)	1 (4%)	12 (13.0%)	26 (12.5%)
Total general	91 (100%)	25 (100%)	92 (100%)	208 (100%)

Fuente: Base de datos INER

Como se puede notar en el grafico 18, el metronidazol es el medicamento más utilizado para tratar a pacientes con CDI con 146 casos, es decir, al 70.2% de los pacientes infectados se les trata con metronidazol. De los cuales 61 (29.32%) fueron infectados por el ribotipo 027, 19 (9.13%) por una cepa no hipervirulenta y a 66 (31.73%) solo se les detecto la presencia de la toxina A-B.

Al 13.9% de los pacientes (29) se les da un tratamiento de metronidazol y vancomicina paralelamente. Solo a 7 pacientes se les dio tratamiento a base de vancomicina.

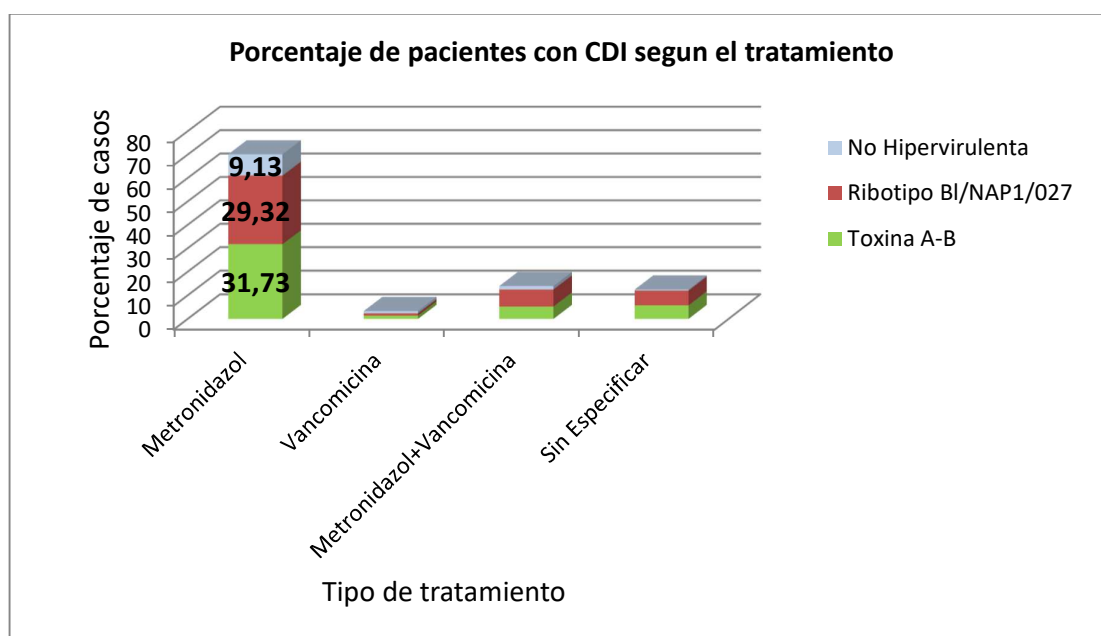


Grafico 18. Distribución de pacientes según Tratamiento por cepa

El grafico 19 muestra la distribución de los pacientes con CDI según el tipo de tratamiento que se les dio para controlar la infección según el tipo de cepa.

De los pacientes infectados por la cepa 027, al 67% se le dio tratamiento con metronidazol, al 2.2% se le trato con vancomicina y al 16.5% se le dieron ambos medicamentos.

De los pacientes infectados con una cepa no hipervirulenta, al 76% se le dio un tratamiento con metronidazol, al 8% se le trato con vancomicina, y al 12% se le trato con ambos medicamentos.

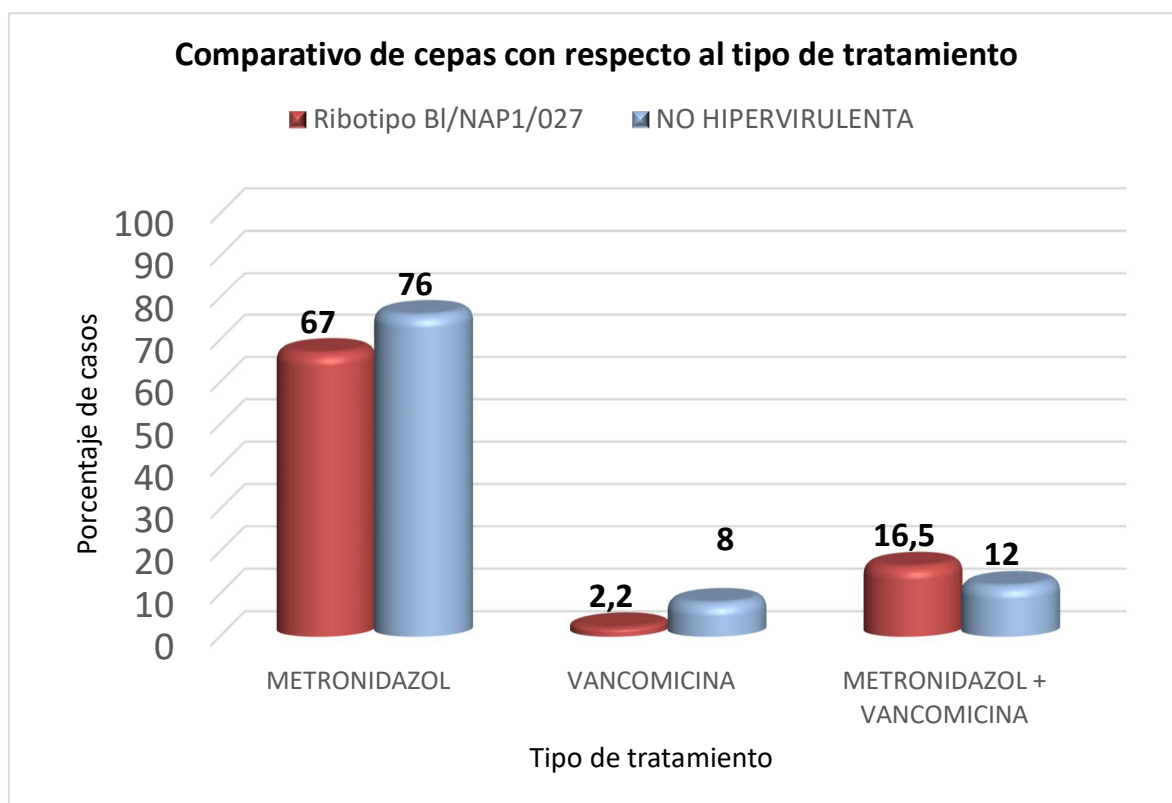


Grafico 19. Comparativo de porcentajes entre cepas con respecto al tratamiento

Otro dato importante que se consideró, es la evolución que tuvieron de los pacientes después de la infección por *Clostridium difficile*. El cuadro 23 nos muestra el número y el porcentaje de pacientes infectados según la evolución que presentaron por cepa.

Cuadro 23: Distribución de pacientes según evolución por cepa.

Evolución	Ribotipo 027/BI/NAP1	NO HIPERVIRULENTA	Sin Reg.	Total Casos
Total de casos	91	25	92	208 (100%)
Sepsis	30 (33%)	11 (44%)	44 (47.8%)	85 (40.9%)
Choque Séptico	15 (16.5%)	6 (24%)	9 (9.78%)	30 (14.4%)
Megacolon Tóxico	1 (1.1%)	0 (0%)	4 (4.35%)	5 (2.4%)
Recurrencia	10 (11%)	1 (4%)	7 (7.61%)	18 (8.65%)
Muerte	17 (18.7%)	3 (12%)	20 (21.7%)	40 (19.2%)
Muerte a los 60 días	11 (12.1%)	3 (12%)	17 (18.5%)	31 (14.9%)

Fuente: Base de datos INER

En el gráfico 20 se registra la distribución de pacientes con CDI con respecto a su evolución por cepa y se observa que el 40.9% de los pacientes con CDI presentaron un cuadro de sepsis posterior a la infección, siendo este padecimiento de evolución más recurrente en el INER, es decir 85 pacientes, de los cuales 30 (14.4%) fueron infectados por el ribotipo BI/NAP1/027, 11 (5.28%) con una cepa no hipervirulenta y a 44 (21.15%) solo se les detectó la presencia de la toxina A-B.

Así mismo tenemos que la muerte es el segundo resultado más recurrente posterior a la infección con 40 casos, es decir el 19.2% de los pacientes muere después de haber presentado CDI; de los cuales 17 (8.17%) estuvieron infectados por el ribotipo BI/NAP1/027, 3 (1.44%) por una cepa no hipervirulenta y a 20 (9.61%) solo se les detectó la presencia de la toxina A-B.

La muerte a los 60 días es el tercer tipo de resultado posterior a la infección con 31 casos, el 14.9% de los pacientes con CDI mueren a los 60 días.

El choque séptico es otro tipo de evolución recurrente en pacientes con CDI, el 14.4% lo presentan posterior al diagnóstico, es decir 30 casos, de los cuales 15 (7.21%) fueron infectados por el ribotipo 027, 6 (2.88%) por una cepa no hipervirulenta y a 9 (4.32%) solo se les detectó la presencia de la toxina A-B.

El 8.5% de los pacientes presentaron una recurrencia de infección por *Clostridium difficile*, es decir 18 pacientes, de los cuales 10 (4.80%) presentaron el ribotipo 027, 1 (0.46%) una cepa no hipervirulenta y a 7 (3.36%) solo se les detectó la presencia de la toxina A-B.

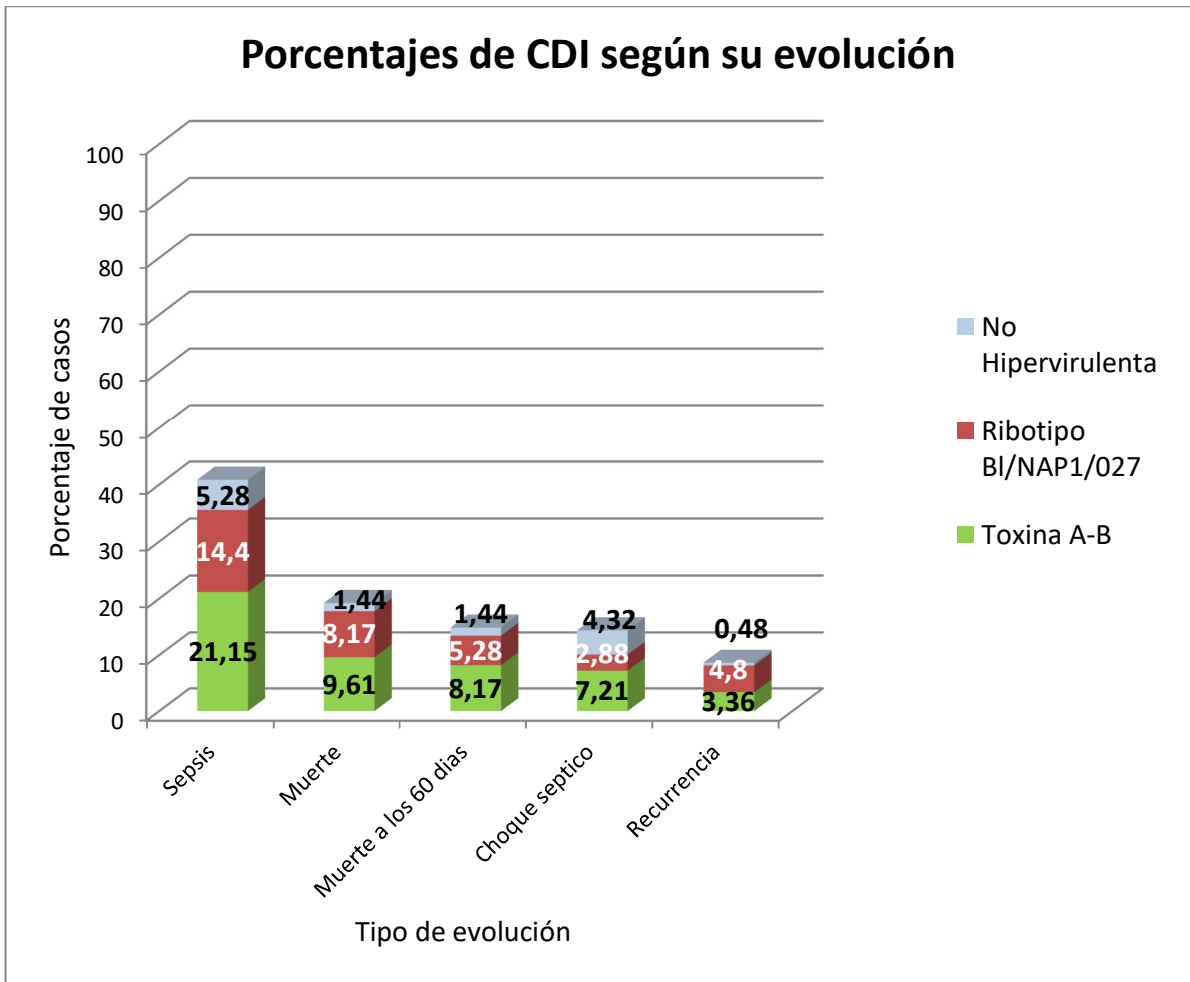


Grafico 20. Distribución de pacientes con CDI según evolución por cepa

Por otro lado, el grafico 21 muestra que del total de pacientes infectados el ribotipo 027, el 33% presenta sepsis a su evolución, el 18.7% muere, el 16% presenta choque séptico, el 12.1% presenta muerte a los 60 días y el 11% presenta una recurrencia.

En cuanto a los pacientes infectados con una cepa no hipervirulenta, el 44% presenta sepsis, el 24% choque séptico, el 12% de los pacientes muere, otro 12% de los casos muere a los 60 días, y el 4% presenta una recurrencia.

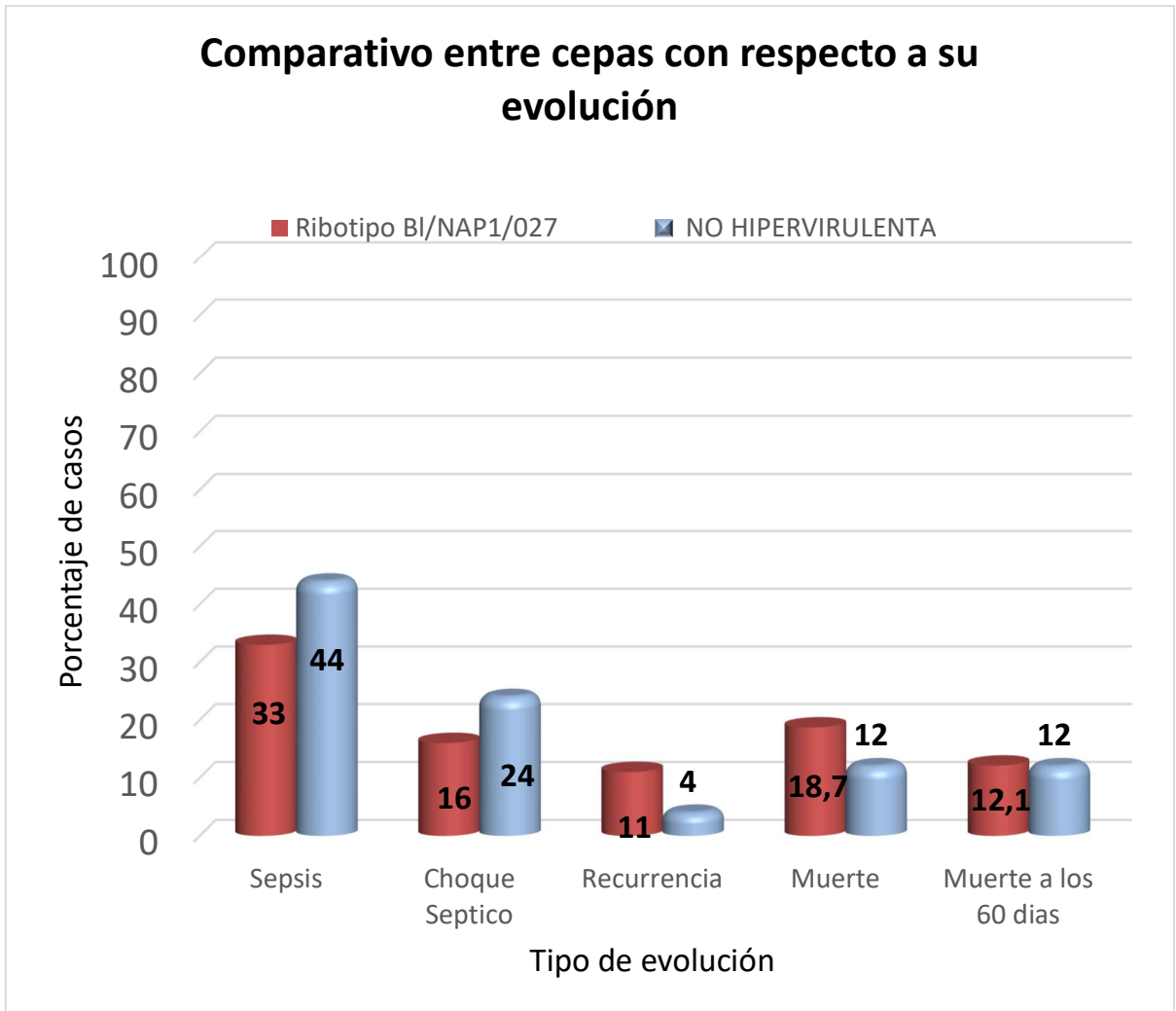


Grafico 21. Distribución de pacientes con CDI según su evolución por cepa.

Características Bioquímicas.

Los estudios de laboratorio son sin duda un factor elemental que se determinó dentro de este estudio, se tomaron en cuenta diversas variables que se consideraron importantes debido a que sus niveles pueden tener una variación a la hora identificar la presencia de *Clostridium difficile* en el paciente. En el cuadro 24 podemos observar estas variables y la comparación de los estudios de laboratorio de los pacientes con CDI por cepa. Cabe mencionar que no todos los pacientes tuvieron registro de bioquímica, solo a 180 se les realizaron estudios de laboratorio, de los cuales 77 (42.7%) tenían la cepa 027, 24 pacientes (12.3%) tenían una cepa no hipervirulenta y a 79 pacientes (43.8%) solo se les diagnosticó la presencia de la toxina.

Se obtuvieron las medias y la desviación estándar para cada variable y se compararon con los valores de las concentraciones normales (pacientes sanos) para determinar la alteración en cada una por cepa.

Cuadro 24: Comparación de laboratorios al diagnóstico según la cepa.

Laboratorios	CEPA 027/BI/NAP1	CEPA NO HIPERVIRULENTA	Toxina
Total Casos con laboratorios	77	24	79
Leucocitos	16.23 ± 12.33	13.18 ± 9.17	16.52 ± 8.96
Neutrófilos	20.43 ± 61.85	11.02 ± 8.53	14.16 ± 8.7
Hemoglobina	11.08 ± 2.23	11.57 ± 2	10.89 ± 1.93
Hematocrito	34.76 ± 7.43	35.74 ± 6.2	33.34 ± 6.17
Plaquetas	310986 ± 143844	277614 ± 180662	309607 ± 146958
Glucosa	117.21 ± 42.43	116.08 ± 39.93	118.51 ± 40.92
Creatinina	0.76 ± 0.4	5.05 ± 21.08	0.82 ± 0.7
Urea	30.88 ± 26.23	33.88 ± 29.65	33.77 ± 42.35
BUN	15.07 ± 12.38	15.25 ± 14.01	15.39 ± 16.49
Albúmina	2.19 ± 0.69	2.53 ± 0.78	2.1 ± 0.68
Na	136.2 ± 4.61	136.08 ± 5.14	135.37 ± 4.97
K	3.93 ± 0.62	3.88 ± 0.7	3.84 ± 0.61
pH	7.39 ± 0.1	7.42 ± 0.05	7.41 ± 0.06
Lactato	1.65 ± 1.33	1.01 ± 0.65	1.4 ± 0.7
Procalcitonina	1.73 ± 3.61	0.62 ± 0.95	1.81 ± 3.03

Fuente: Base de datos INER

Las concentraciones normales de **leucocitos** en personas sanas están entre los 5,000 y 11,000 por ul de sangre. Como se muestra en el grafico 22, los pacientes infectados con el ribotipo BI/NAP1/027 presentaron una mediana de 13,800 por ul, sin embargo, se observan algunos datos atípicos leves, es decir por encima de los 33,000 leucocitos por ul. Y podemos decir que tienen leucocitosis. Los pacientes infectados con una cepa no hipervirulenta tuvieron una mediana de 9,800 por ul de sangre y un caso atípico por encima de los 40,000 leucocitos y solo en algunos pacientes se presenta la leucocitosis.

En cuanto a los pacientes sin cepa identificada, presentaron una mediana de 14,700 leucocitos por ul, lo que indica leucocitosis.

De acuerdo con este comportamiento, podemos asumir que la mayoría de los casos sin cepa identificada tienen el mismo comportamiento que el ribotipo BI/NAP1/027. Siendo esos los que presentan leucocitosis en mayor medida.

Sin embargo, según las pruebas estadísticas, la concentración de leucocitos en la sangre de los pacientes con CDI, no tienen una diferencia significativa entre cepas con un nivel de significancia de .05

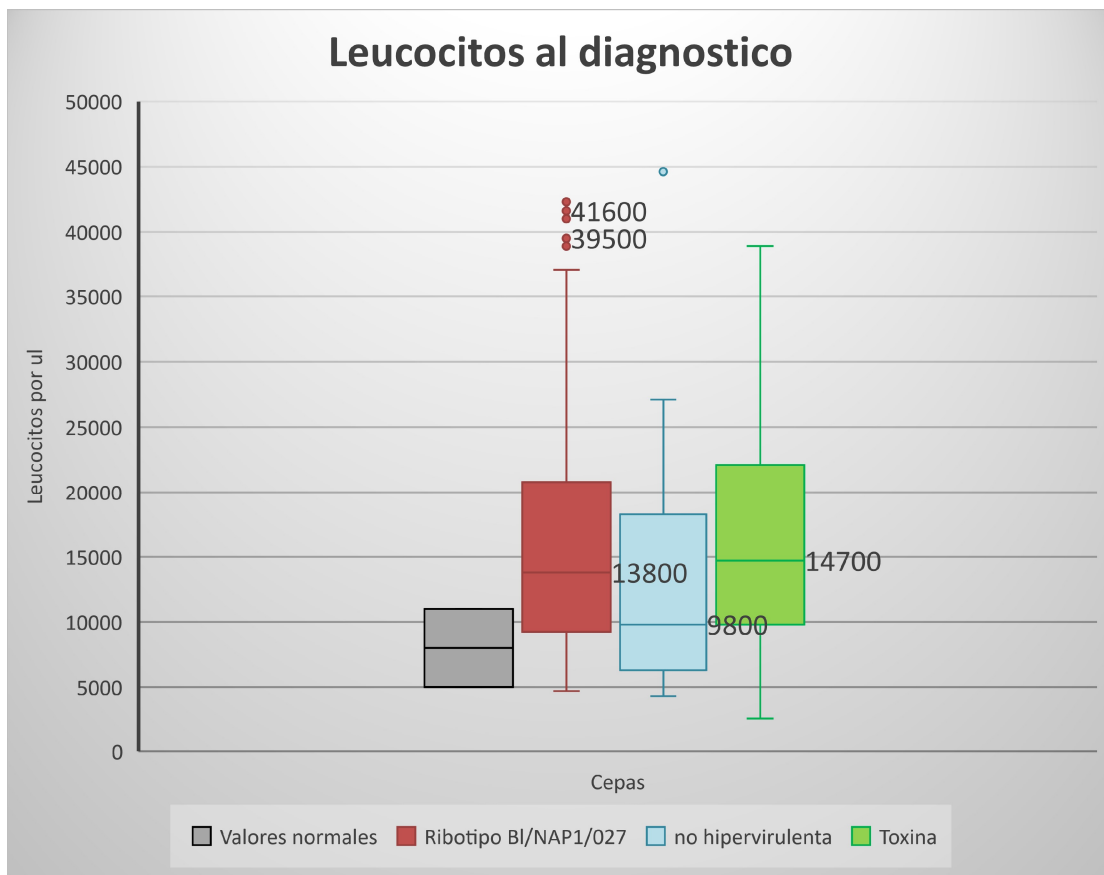


Grafico 22. Dispersión de datos según los niveles de leucocitos por cepa

Con respecto a los neutrófilos, tenemos que las concentraciones normales deben estar alrededor de los 1,500 por ul de sangre (50-70%).

El grafico 23 representa la distribución de los valores que tienen las concentraciones de neutrófilos en la sangre de los pacientes con CDI por cepa, contrastados con los valores que normalmente se deben tener. En este sentido, se observa que los pacientes infectados con el ribotipo BI/NAP1/027 tuvieron una mediana de 10,500 /ul; lo que nos indica un incremento importante.

Los pacientes infectados por una cepa no hipervirulenta presentaron una mediana de 6,620 neutrófilos /ul.

Los pacientes que solo se les identificó la presencia de la toxina, tuvieron una mediana de 10,000 neutrófilos /ul. En este sentido podemos observar, que las concentraciones de neutrófilos en la sangre aumentan cuando existe CDI, en mayor medida con los pacientes infectados por el ribotipo BI/NAP1/027.

La concentración de neutrófilos en la sangre de los pacientes con CDI, no tienen diferencia significativa entre cepas, con un nivel de significancia de .05.

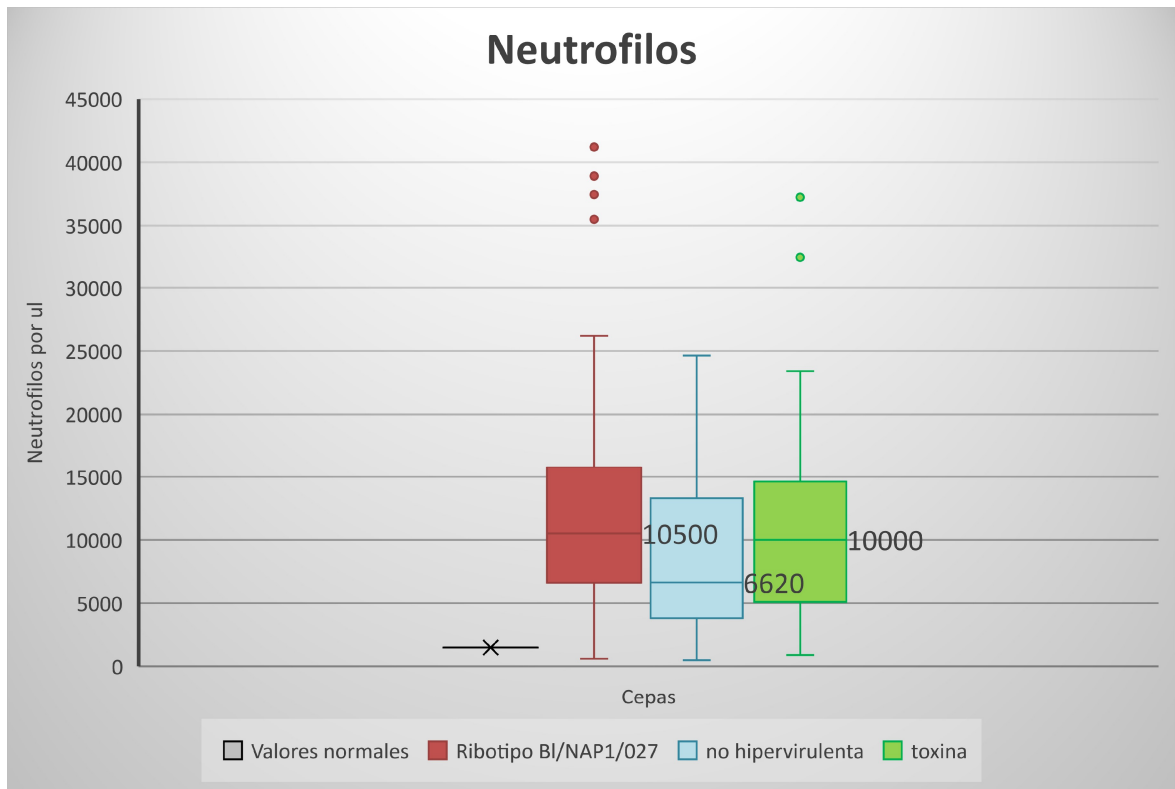


Grafico 23. Dispersión de datos según los niveles de neutrófilos por cepa

La siguiente variable evaluada fue la cantidad de hemoglobina presente en la sangre, sabemos que sus valores normales van de 11 a 17 g/dL incluyendo niños y adultos.

En el grafico 24 se expresa la distribución de los valores que tuvieron los pacientes con CDI según el tipo de cepa, y se comparan con los valores que normalmente (sin infección) deberían tener. Los pacientes infectados con el ribotipo BI/NAP1/027 presentan una mediana de 10,5 g/dL. Y un dato atípico por encima de los 20 g/dL. Los pacientes infectados por una cepa no hipervirulenta presentaron una mediana de 11,9 g/dL. En cuanto a los pacientes que solo se les detecto la presencia de la toxina, tuvieron mediana de 10,4 g/dL. Con dos casos atípicos por encima de los 15 g/dL.

En general, todos los pacientes infectados presentan un déficit importante en la cantidad de hemoglobina en la sangre, sin diferencias significativas entre cepas según el análisis estadístico.

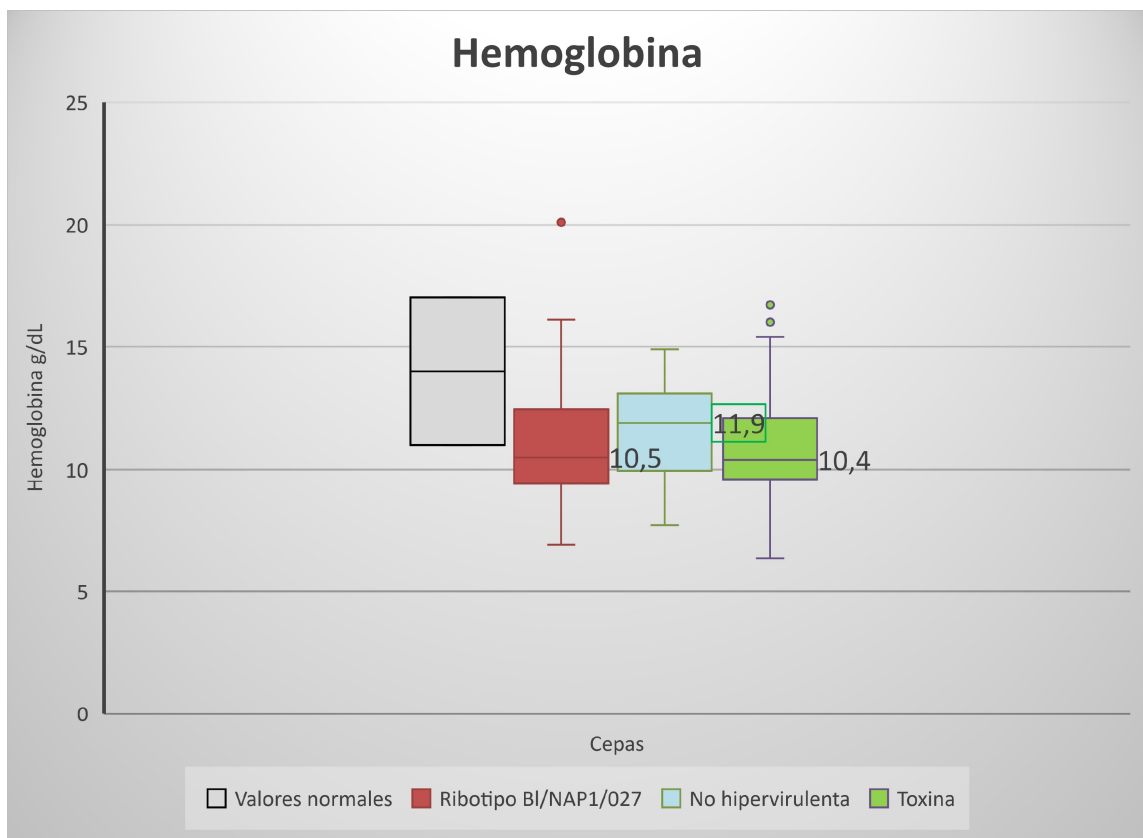


Grafico 24. Dispersión de datos según los niveles de hemoglobina por cepa

En cuanto a la concentración de plaquetas, los valores normales van de 150,000 a 400,000 por ul de sangre.

El gráfico 25 muestra la dispersión de valores de la concentración de plaquetas en la sangre de los pacientes con CDI por cepa y la comparación con los valores normales.

Los pacientes infectados por el ribotipo BI/NAP1/027 presentaron una mediana de 280,900 por ul de sangre y un caso atípico por encima de los 800,000 /ul.

Los pacientes infectados por una cepa no hipervirulenta presentaron una mediana de 234,000 /ul

Los pacientes que solo se les identifico la presencia de la toxina presentaron mediana de 298,000 /ul y 4 casos atípicos por encima de los 600,000 /ul.

En general los pacientes con CDI no presentan variaciones importantes en cuanto a la concentración plaquetaria, y por lo tanto no se considera una característica de la enfermedad.

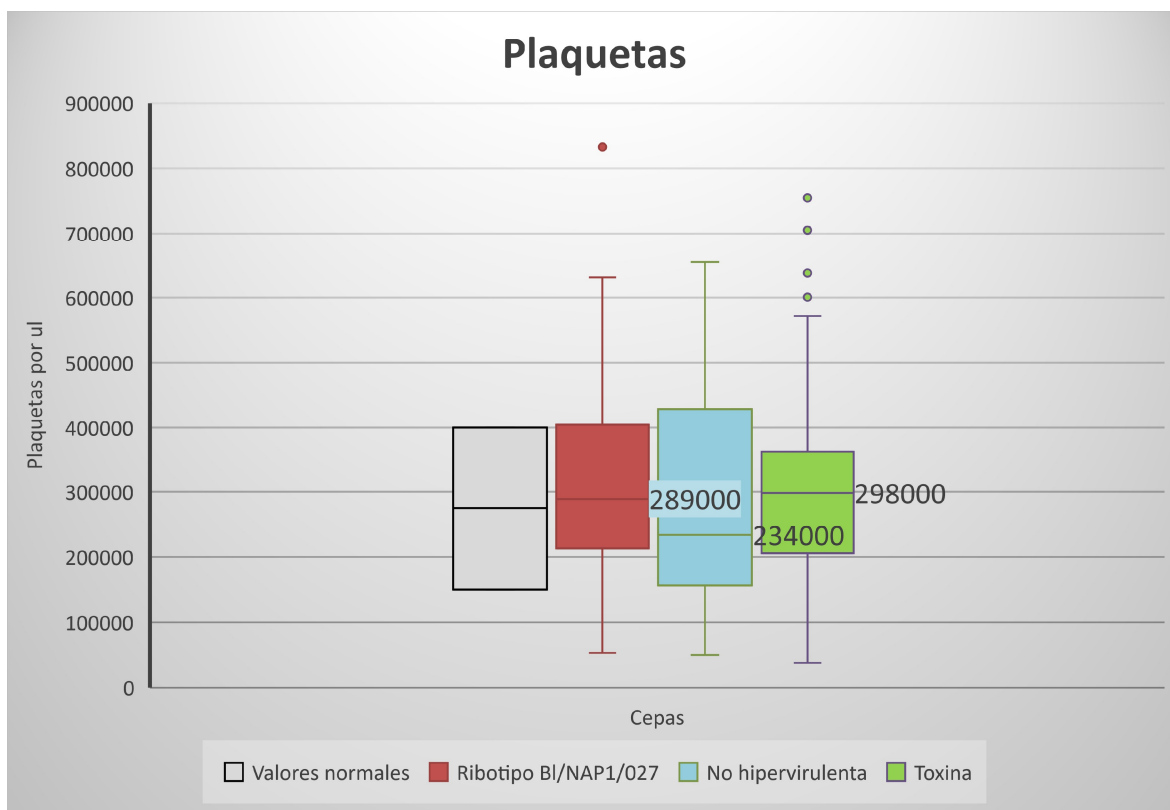


Gráfico 25. Dispersión de datos según los niveles de plaquetas por cepa

Por otra parte, sabemos que la concentración de glucosa normal se encuentra entre 90 y 130 mg/dL. en pacientes sanos.

En el gráfico 26 podemos observar la dispersión de los valores de glucosa que tuvieron los pacientes con CDI según el tipo de cepa y su comparación con los niveles normales (sin infección).

Los pacientes infectados con el ribotipo BI/NAP1/027 presentaron una mediana de 103 mg/dL; es decir que estaban dentro de los valores normales, aunque se encontraron 3 casos atípicos por encima de los 200 mg/dL.

Con respecto a los pacientes infectados por una cepa no hipervirulenta, los valores de la mediana fueron de 106 mg/dL y 4 casos atípicos por encima de los 150 mg/dL.

Los pacientes sin cepa identificada presentaron una mediana de 107.5 mg/dL. En este sentido podemos observar que los pacientes con CDI no presentan variaciones en sus concentraciones de glucosa y por lo tanto no se considera como una característica bioquímica propia de la infección.

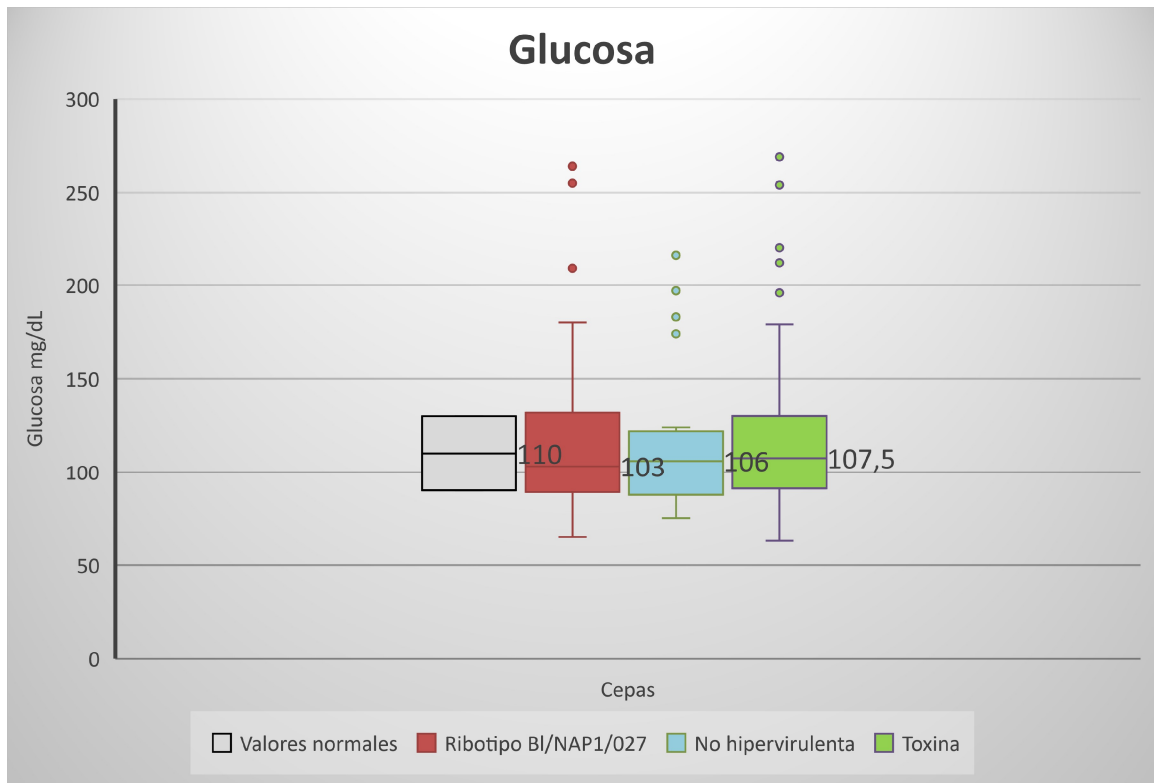


Gráfico 26. Dispersión de datos según los niveles de glucosa por cepa

En cuanto a la concentración de creatinina tenemos que los valores normales van de 0.6 a 1mg/dL. Valores mayores a 1.1 mg/dL nos indican un daño renal.

En el grafico 27 podemos observar la dispersión de los valores de creatinina que tuvieron los pacientes con CDI según el tipo de cepa y su comparación con las concentraciones normales (sin infección).

Los pacientes infectados con el ribotipo BI/NAP1/027 tuvieron una mediana de 0.65 mg/dL lo cual nos indica que están dentro de los valores normales, aunque si hay algunos casos que sobrepasan la concentración de 1.1 y nos indica daño renal, además de algunos casos atípicos por encima del 1.5 mg/dL

Los pacientes infectados por una cepa no hipervirulenta presentaron una mediana de 0.79 mg/dL. Los pacientes sin cepa identificada presentaron mediana de 0.62 mg/dL. Y casos atípicos por encima del 1.5 mg/dL.

En este sentido podemos observar que los pacientes con CDI en general no presentan concentraciones elevados de creatinina, son poco frecuentes los casos en donde la infección causa daño al renal, pero cuando ocurrió fue en pacientes con el ribotipo BI/NAP1/027.

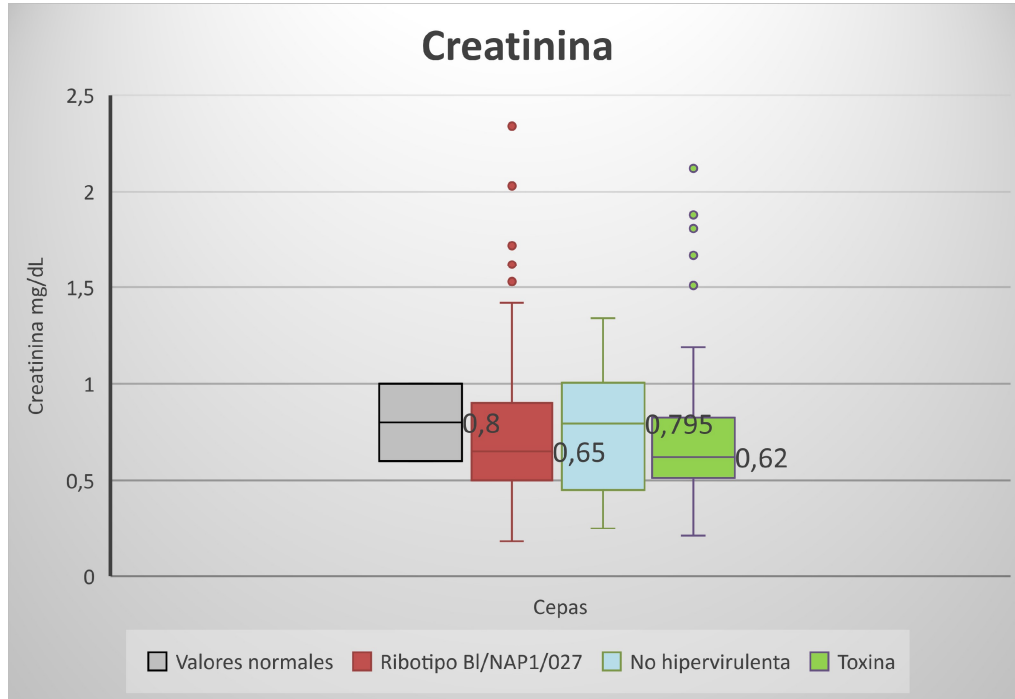


Grafico 27. Dispersión de datos según los niveles de creatinina por cepa

Por otra parte, en la concentración de urea los valores normales están entre los 17 y los 42 mg/dL. En el grafico 28 podemos observar la dispersión de los valores de urea que tuvieron los pacientes con CDI según el tipo de cepa y su comparación con las concentraciones normales (sin infección).

Los pacientes infectados con el ribotipo BI/NAP1/027 presentaron una mediana de 24 mg/dL de urea en sangre y 4 casos atípicos por encima de los 70 mg/dL.

Los pacientes infectados con una cepa no hipervirulenta presentaron una mediana de 22.4 mg/dL de urea en la sangre y 3 casos atípicos por encima de los 70 mg/dL.

Los pacientes con cepa no identificada tuvieron una mediana de 20.2 mg/dL y 6 casos atípicos por encima de los 70 mg/dL.

En general los pacientes con CDI no presentan alteraciones en la concentración de urea en sangre.

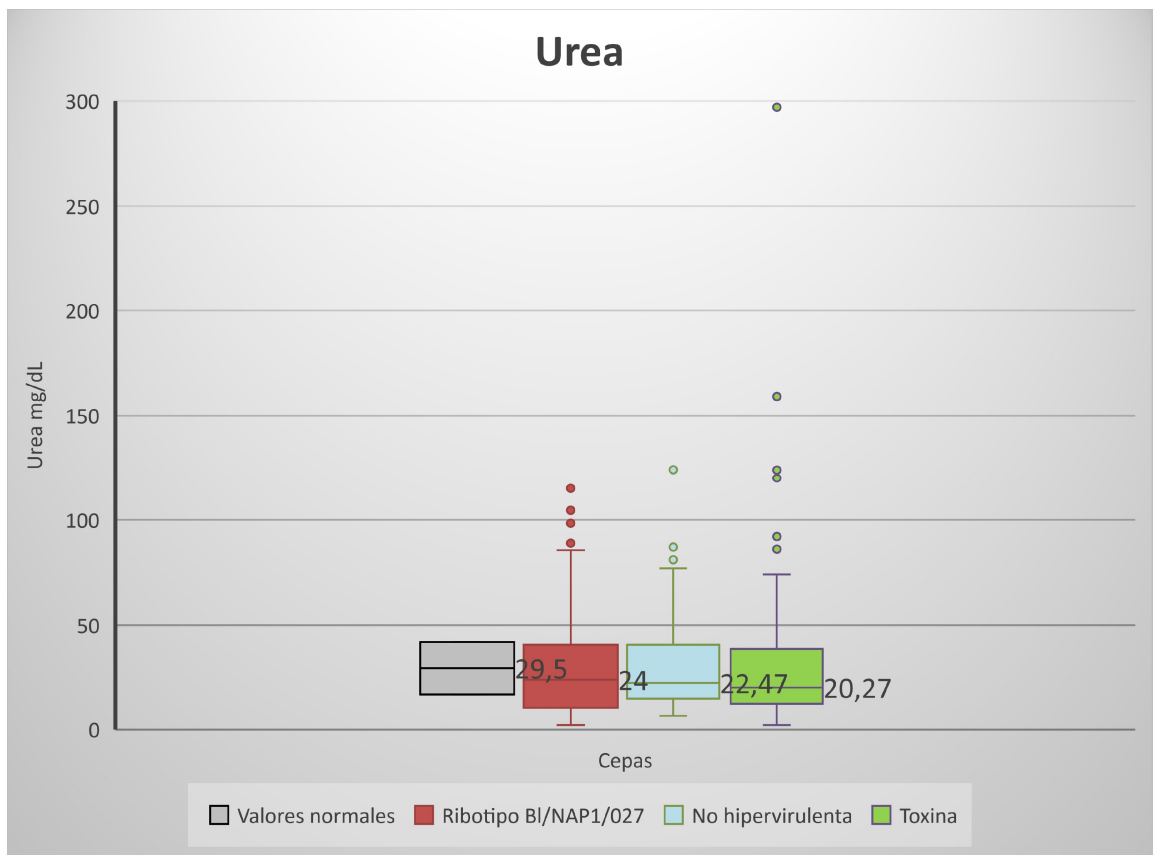


Grafico 28. Dispersión de datos según los niveles de urea por cepa

En cuanto a la concentración de albumina, los valores normales van de 3.5 a 5.4 g/dL. En el grafico 29 podemos observar la dispersión de los valores de urea que tuvieron los pacientes con CDI según el tipo de cepa y su comparación con la concentración normal (sin infección).

Los pacientes infectados con el ribotipo BI/NAP1/027 presentaron una mediana de 2.07 g/dL de albumina en sangre.

Los pacientes infectados con una cepa no hipervirulenta presentaron una mediana de 2.51 g/dL.

Los pacientes con cepa no identificada tuvieron una mediana de 2.01 g/dL. En este sentido, podemos observar que todos los pacientes presentan un déficit de esta proteína, lo que nos indica un daño renal y hepático en presencia de *Clostridium difficile*.

Se presenta una diferencia significativa entre las medianas de cada cepa, es decir que pacientes infectados por el ribotipo BI/NAP1/027 presentan un déficit mayor de albumina en la sangre. Sin embargo, no existe diferencia significativa en cuanto a la distribución, es decir que tienen el mismo comportamiento las cepas.

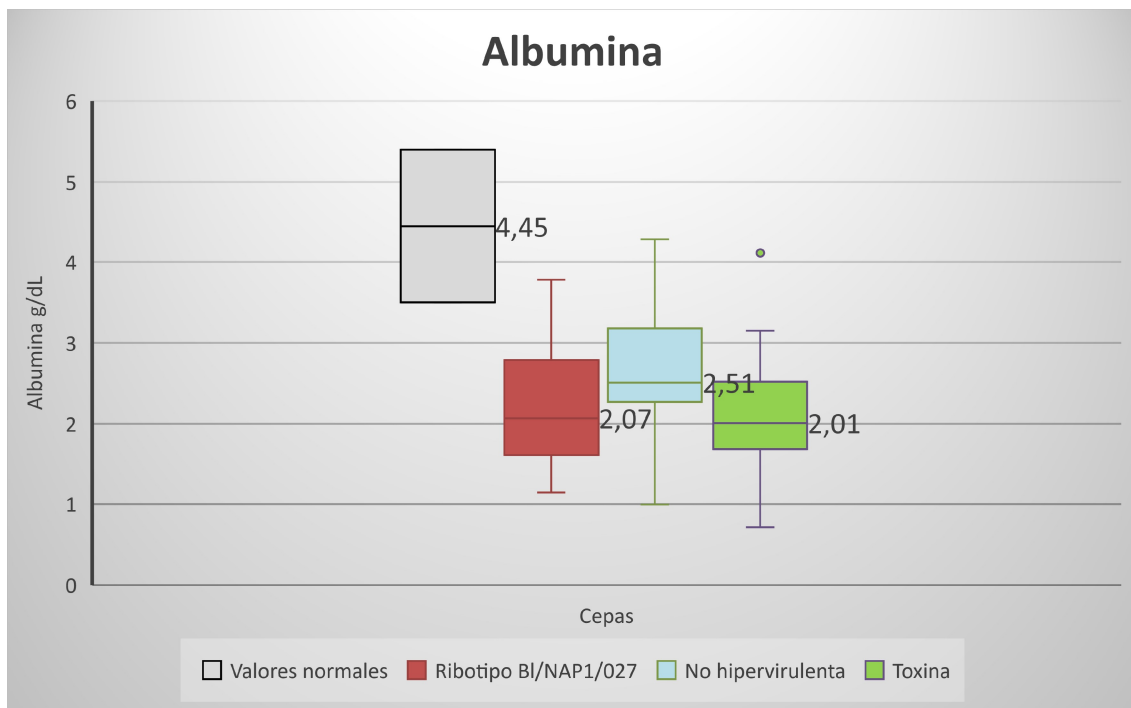


Grafico 29. Dispersión de datos según los niveles de albumina por cepa

Por otro lado, los valores normales de nitrógeno ureico en la sangre (BUN) están entre 8 y 20 mg/dL. En el grafico 30 podemos observar la dispersión de los valores de urea que tuvieron los pacientes con CDI según el tipo de cepa y su comparación con la concentración normal (sin infección).

Los pacientes infectados con el ribotipo BI/NAP1/027 presentaron una mediana de 12 mg/dL de BUN, y son poco frecuentes los casos donde se elevan por encima lo normal, además de que hubo 4 casos atípicos por encima de los 40 mg/dL.

Los pacientes infectados con una cepa no hipervirulenta presentaron una mediana de 9.5 mg/dL y 4 casos atípicos por encima de los 35 mg/dL.

Los pacientes con cepa no identificada tuvieron una mediana de 10 mg/dL. Y 6 casos atípicos por encima de los 35 mg/dL.

En este sentido, podemos observar que la mayoría los pacientes con CDI están dentro de los valores normales, es decir, la concentración de BUN no se ven afectada por la infección con *Clostridium difficile*.

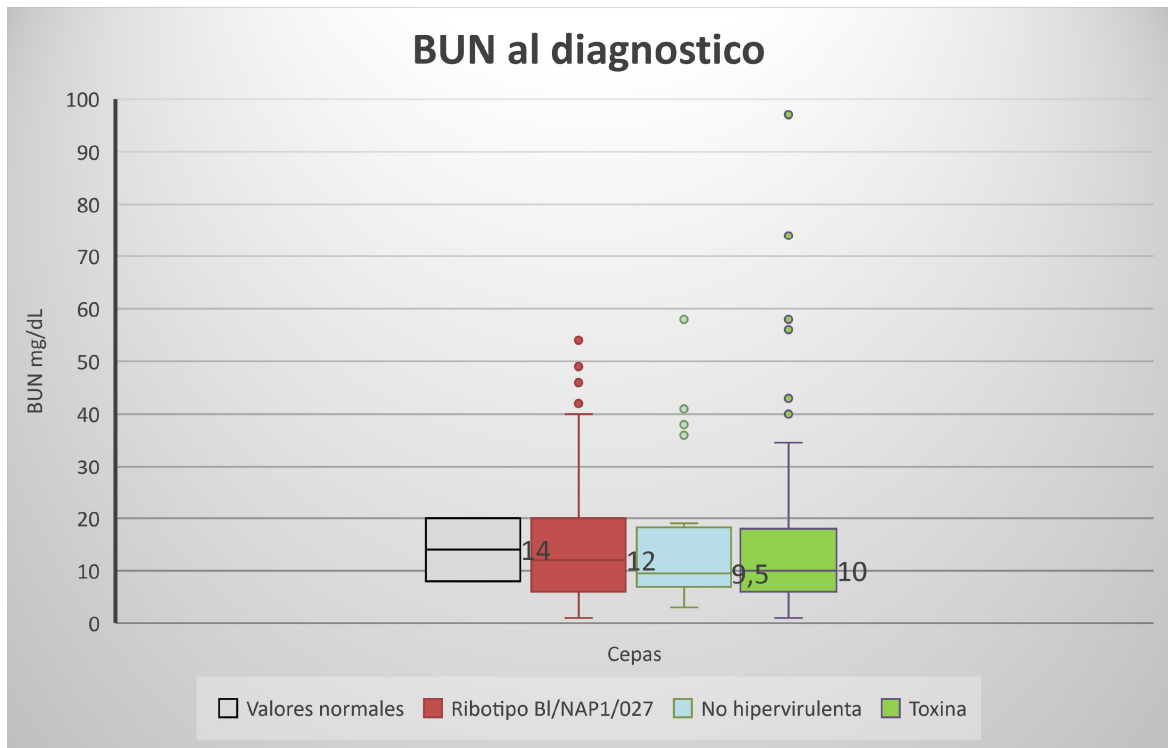


Grafico 30. Dispersión de datos según los niveles de BUN por cepa

En cuanto a la concentración de procalcitonina tenemos que los valores normales en personas sanas son menores a 0.05 mg/dL. En el grafico 31 podemos observar la dispersión de los valores de urea que tuvieron los pacientes con CDI según el tipo de cepa y su comparación con la concentración normal (sin infección).

Los pacientes infectados con el ribotipo BI/NAP1/027 presentaron una mediana de 0.39 mg/dL.

Los pacientes infectados con una cepa no hipervirulenta presentaron una mediana de 0.24 mg/dL. Y dos casos atípicos por encima de 1.5 mg/dL de procalcitonina en sangre.

Los pacientes con cepa no identificada tuvieron una mediana de 0.67 mg/dL. En este sentido, podemos observar que hay un incremento en la producción de esta proteína con la presencia de *Clostridium difficile*.

Además, no existe diferencia significativa entre pacientes infectados por el ribotipo BI/NAPO1/027 y los infectados por cepas no hipervirulentas.

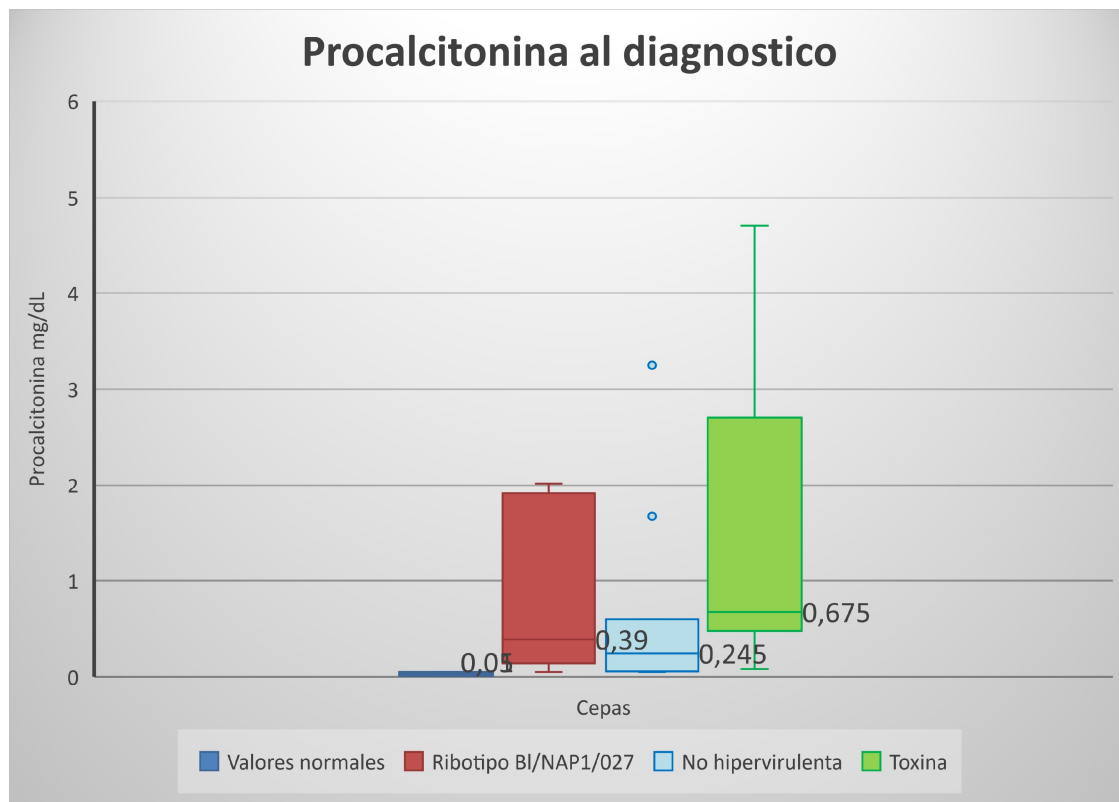


Grafico 31. Dispersión de datos según los niveles de procalcitonina por cepa

7. DISCUSION:

En 2014 y 2015 se presentó la mayor incidencia de CDI con el 32 y el 33% de los casos respectivamente, es decir que se mantuvo un comportamiento muy parecido. Sin embargo, para el 2016 se registró un decremento del 8%, ya que solo se registró el 24,51% de los casos, es decir; debido a la implementación de técnicas como el "Gene Xpert" lo cual permite identificar rápidamente no solo la infección sino el tipo de cepa, se da un diagnóstico más oportuno y con ello los médicos pueden hacer un tratamiento más temprano, lo que disminuye la propagación de CDI a otros pacientes.

La cepa BI/NAP1/027 se presentó fuertemente durante el 2015 con el 56%, es decir más de la mitad. Pero para el año siguiente disminuyó hasta el 32%. Caso contrario a las cepas no hipervirulentas, que en 2016 presentaron su mayor frecuencia con el 72% de los casos y el 28% en 2015. Esta disminución de casos de presencia de la cepa 027 y del *Clostridium* en general se debe a una identificación más específica del patógeno (a nivel de cepa), si diagnóstico temprano y correcto tratamiento.

En general, la cepa 027 presenta una mayor presencia sobre las cepas no hipervirulentas con el 78% de los casos.

Por otra parte, se observó que los pacientes que presentan derrame pleural como diagnóstico de ingreso están más expuestos a adquirir la infección por *Clostridium difficile*, seguidos por aquellos que padecen neumonía comunitaria.

También se registró que CDI presenta un incremento de recurrencia conforme avanza la edad de los pacientes, se observó es que el grupo de pacientes que tenía entre 55 y 74 años de edad, son el más expuesto a la infección, no se sabe si se debe a que con el paso del tiempo la respuesta inmune se hace más deficiente o a causas aún no descritas. Esto contrasta con el trabajo de Pepin et al en 2005, donde reporta el mismo comportamiento. Con relación a la cepa BI/NAP1/027, se hace más frecuente en pacientes de entre 55 y 74 años, a diferencia de las cepas no hipervirulentas, que se presentaron más en pacientes de 35- 54 años, es decir pacientes más jóvenes.

Otra tendencia de CDI es para el caso del género, ya que los hombres presentaron una mayor predisposición para adquirir la infección con el 65% de los casos y las mujeres únicamente representan el 35%. Este dato no se ha

reportado en ningún estudio en nuestro país, lo que resulta sumamente importante conocer. En cuanto a la cepa BI/NAP1/027, infecta en un 60% a hombres y 40% a mujeres.

Por otra parte, resulto muy importante identificar el sitio dentro del INER en donde más frecuentemente se adquiere CDI, siendo los pabellones el principal sitio de riesgo con el 65% de los casos. La cepa 027 es más comúnmente encontrada en los pabellones con el 60% de probabilidad.

En cuanto a los factores de riesgo, se observó que el más sobresaliente es la infección nosocomial con casi el 90%, es decir, el hecho de ser hospitalizado aumenta significativamente la probabilidad de adquirir CDI. EL tratamiento con antibióticos es otro factor de riesgo importante que se encontró en este estudio, el 82% de los pacientes con CDI tuvieron uso previo de este tipo de medicamentos, siendo la ceftriaxona, cefalosporina, y lincomicina los más recurrentes. Esto coincide con los estudios de otros autores como Lessa et al en 2015, dónde ya se identificaban estos factores. Sin embargo, en el INER se observó, además, que el uso de IBP aumento la probabilidad de presentar CDI, ya que el 56% de los pacientes infectados hicieron uso de este, asumiendo que al disminuir la producción de ácido gástrico debido al uso de IBP aumenta la germinación de esporas del *Clostridium*. También se observó que al hacer uso de sonda endopleural en los pacientes, se aumentaba el riesgo de adquirir CDI, de los pacientes infectados, el 46% había usado la sonda.

El otro factor de riesgo importante que se encontró fue el índice de Charlson con comorbilidad alta; el 39% de pacientes con diagnóstico de CDI tenía comorbilidades como diabetes, cardiopatía, anemia, inmunosupresión, o VIH.

Por otra parte, se encontró en este trabajo es con respecto a los síntomas que presentan los pacientes al diagnóstico de CDI, al igual que en otros estudios como el de Butler en 2011, se reportó que la diarrea es el principal síntoma que indica presencia de *Clostridium difficile*, ya que el 75% de los pacientes infectados la tenían, en algunos casos se presenta diarrea con sangre o con moco. En el INER no hubo registro de pacientes asintomáticos.

Por otro lado, se observó que el 52% de los pacientes con diagnóstico de CDI, presentaban una estratificación que iba de leve a moderada. Por lo que este aspecto también es considerado como una característica clínica de la infección.

En cuanto al tratamiento, en el INER se utilizan 2 medicamentos para tratar CDI, metronidazol y vancomicina. Al 70% de los pacientes con CDI se les suministro metronidazol, siendo este el principal medicamento para tratar la infección. Al 10% de los casos se le mando metronidazol con vancomicina. Y en casos sumamente raros se suministró solo vancomicina.

Otro aspecto importante que se consideró en este trabajo y que no hay registros de ello, fue la evolución de los pacientes posterior al tratamiento de la infección, siendo el más frecuente el cuadro de sepsis con el 41%.

Los pacientes que mueren después de haber presentado CDI son el 20%, en México no se tiene un registro de esto, por lo que resulta importante empezar a estimar la tasa de mortalidad por CDI a lo largo del tiempo. La cepa BI/NAP1/027 cobra la vida del 18.7% de las personas que infecta a diferencia de las cepas no hipervirulentas que solo matan al 12% de los pacientes. Por otro lado, la tasa de recurrencia es del 8.6%, en su mayoría son los infectados por la cepa 027, el 11% de los pacientes con esta cepa tuvo una recurrencia.

Con respecto a las características bioquímicas, observamos que todos los pacientes con diagnóstico de CDI presentan leucocitosis, siendo los infectados por el ribotipo BI/NAP1/027 los que presentan un mayor incremento, que en algunos casos fue hasta por encima de los 20,000 por μl .

En cuanto a los neutrófilos, observamos que los pacientes con CDI presentan un incremento importante en la cantidad de neutrófilos en la sangre. Los pacientes con infección del ribotipo BI/NAP1/027 presentan un incremento más elevado con respecto a los infectados por una cepa no hipervirulenta. Por lo tanto, solo se considera una característica representativa de la enfermedad.

Por otra parte, todos los pacientes infectados presentan un déficit importante en la cantidad de hemoglobina en la sangre, siendo el ribotipo BI/NAP1/0127 el que disminuye en mayor medida la hemoglobina. Entonces, disminuye la cantidad de oxígeno en la sangre cuando se presenta la infección.

También podemos observar que, los niveles de plaquetas en la sangre de pacientes con CDI no tienen variación significativa, en general están dentro de los niveles normales y por lo tanto no son una característica de la presencia de *Clostridium difficile*.

Al mismo tiempo, podemos observar que los pacientes con CDI no tienen variaciones en los niveles de glucosa, por lo tanto, no se considera una característica de CDI.

En cuanto a los niveles de creatinina tenemos que los niveles normales van de 0.6 a 1 mg/dL. Niveles mayores a 1.1 mg/dL nos indican un daño renal. En general todos los pacientes con CDI están dentro de los valores normales, solo algunos casos aislados tuvieron un incremento en la concentración de creatinina en sangre.

Con respecto a la urea y el nitrógeno úrico en la sangre (BUN), podemos observar que todos los pacientes están dentro de los valores normales, es decir, sus niveles no se ven afectados por la infección con *Clostridium difficile* y por lo tanto no es una característica a considerar.

En cuanto a la albumina, podemos observar que todos los pacientes presentan un déficit de esta proteína, lo que nos indica un daño renal y hepático en presencia de la infección. Sin embargo, el ribotipo BI/NAP1/027 tiene un mayor impacto en la producción de albumina, y por lo tanto causa un daño renal y hepático mayor que las cepas no hipervirulentas.

Por su parte, la procalcitonina presenta un incremento en su producción en la presencia de *Clostridium difficile*, sin embargo, en pacientes infectados por el ribotipo BI/NAP1/027 es mucho más marcado este incremento. La producción de procalcitonina por algunas células de ciertos órganos es la respuesta a estímulos pro-inflamatorios producidos por una bacteriemia. El ribotipo BI/NAP1/027 causa un mayor daño inflamatorio y por ende mayor producción de procalcitonina.

8. CONCLUSIONES

En pacientes hospitalizados dentro del INER con patologías agudas o crónicas pulmonares se presenta de forma elevada la infección por *Clostridium difficile* todo ellos asociado a diversas variables ya reportadas en la literatura como uso previo de antibióticos, estancia hospitalaria prolongada, estancia hospitalaria en UCI y uso de inhibidores de bomba de protones. Es importante comentar que las patologías pulmonares más frecuentemente asociadas a estos pacientes eran el derrame pleural, el empiema y la presencia de sonda endopleural como diagnósticos de ingreso de los pacientes y en muchos casos el diagnóstico de neumonía nosocomial. Todos estos factores se conocen que tienen un uso

importante de antibióticos en combinación, de amplio espectro o de una duración prolongada a la habitual.

Por ello una importante conclusión de este estudio es que pacientes en cualquier otro tipo de hospital con los factores de riesgo ya conocidos para infección por *Clostridium difficile* aunado a estas condiciones pulmonares agudas y crónicas infecciosas tienen una frecuencia importante y desarrollan CDI.

Otra situación importante de comentar es que la cepa o ribotipo BI/NAP1/027 ya bien caracterizada de forma importante en otros países como hipervirulenta por su resistencia a algunos antibióticos y la propagación fácil y su baja respuesta a tratamiento es un ribotipo predominante en nuestro instituto. Es importante comentar que una gran parte de estos pacientes al instituto son de vía externa ya sea comunitaria o de otro hospital de referencia por lo que las medidas de atención en los servicios de urgencias y consulta externa se deben reforzar para evitar la entrada y diseminación de este ribotipo dentro de pacientes del instituto susceptibles a la infección horizontal por dicha cepa.

Finalmente resulta muy relevante comentar que las infecciones por el ribotipo 027 parecen tener mayores datos de respuesta inflamatoria sistémica evidenciada por los hallazgos bioquímicos y clínicos de los pacientes del instituto. Así mismo la mortalidad es casi del 20% y la recurrencia del 8.5% por lo que la consideración de medidas de contención, precaución estándar para evitar la diseminación y tratamientos agresivos probablemente el uso empírico de vancomicina ante la sospecha de diarrea por *C. difficile* pueden ser herramientas fundamentales para la contención y tratamiento de esta bacteria y su ribotipo hipervirulente dentro de nuestro instituto y que este trabajo sirva como guía y recomendación para otras instituciones del país.

Anexos

RNA: Ácido ribonucleico

DNA: Acido desoxirribonucleico

CDI: *Clostridium difficile Infection*

SHEA: Society of Hospital Epidemiologists of América

Kd: kilo Dalton (peso molecular)

TcdA: Toxin of *Clostridium difficile A*

TcdB: Toxin of *Clostridium difficile B*

PCR: Polymerase chain reaction

TcdC: Toxin *Clostridium difficile C*

CDT: Clostridium difficile tranferasa

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

NAAT: Nucleic Acid Amplification Test

CDC: Centros para el control y prevención de enfermedades en los Estados Unidos

H2: Ranitilina

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Adquirida

SNG: Sonda Naso Gástrica

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

BUN: Uric Nitrogen in the Blood

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UTI: Unidad de terapia intensiva

VM: Ventilación mecánica

(IDSA) Infectious Disease Society of America

(SHEA) Society of Hospital Epidemiologists of America

(ESCMID) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Cuadro 1. Variables Independientes

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir de la fecha de nacimiento.	NA	Cuantitativa Discreta	1-99
Genero	Fenotipo del humano con sus características físicas, biológicas y sociales que establecen diferencias entre el hombre y la mujer	NA	Cualitativa nominal Dicotómica	1: mujer 2: hombre
Obesidad	Condición en la cual el exceso de tejido adiposo afecta de manera adversa la salud y el bienestar	Utilizando el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quételet, que es el cociente que resulta de dividir el peso corporal (en kilogramos) entre el cuadrado de la estatura (en metros) y se usa comúnmente, y a gran escala, en estudios epidemiológicos para estimar la gravedad de la obesidad en adultos.	Cualitativa Cuantitativa Nominal dicotómica	1: sí 2: No Menor 18.5: Bajo peso 18.5- 24.99 Normal 25-29.9: Sobrepeso 30-34.99: Obesidad Grado I 35-39.99: Obesidad Grado II

		*Se anexa tabla para menores de 20 años.		Mayor 40: Obesidad Grado III
Vomito	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago que sube a través del esófago para ser finalmente expulsada por la boca.	Expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago que sube a través del esófago para ser finalmente expulsada por la boca.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Fiebre	Aumento de la temperatura corporal por encima de lo normal, que va acompañado por aumento del ritmo cardiaco y respiratorio, se manifiesta como respuesta del organismo a alguna enfermedad.	Mecanismo de defensa que se activa cuando el sistema inmune manda la señal de agentes infecciosos al hipotálamo y este eleva la temperatura corporal con el fin de disociar las proteínas infecciosas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
Deshidratación	Perdida o falta de agua y sales minerales en el plasma de un cuerpo	Afección que ocurre cuando una persona pierde más líquidos de los que incorpora	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No

Infección por C. difficile BI/NAP1/027	Pacientes con diagnóstico de CDI PCR en tiempo real según CDC	Prueba de PCR en tiempo real para CDI cepa B1/NAP1/027	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Coinfección por bacterias Gram positivas	Pacientes con cultivos de cualquier muestra clínica válida con desarrollo de patógenos nosocomiales Gram positivos	Bacteria nosocomial Gram positiva desarrollada en cultivo de agar que haya cumplido con el conteo de colonias suficientes para diagnosticar infección y haya sido identificada mediante el sistema Vitek2.	Cualitativa	1: <i>S. aureus</i> 2: <i>Enterococcus spp</i> 3: <i>Clostridium spp</i> 4: <i>S. epidermidis.</i>
Coinfección por bacterias Gram negativas	Pacientes con cultivos de cualquier muestra clínica válida con desarrollo de patógenos nosocomiales Gram negativos	Bacteria nosocomial Gram positiva desarrollada en cultivo de agar que haya cumplido con el conteo de colonias suficientes para diagnosticar infección y haya sido identificada mediante el sistema Vitek 2.	Cualitativa	1: <i>Klebsiella spp</i> 2: <i>Enterobacter spp</i> 3: <i>Pseudomonas spp</i> 4: <i>E. coli</i> 5: <i>Proteus spp</i> 6: <i>S. marcescens</i> 7: <i>L. pneumophila</i> 8: <i>Achromobacter spp.</i> 9: <i>S. maltophilia</i>

Uso de Ventilación Mecánica Invasiva	Paciente que requiere de intubación orotraqueal o traqueostomía con uso de ventilador para preservar la oxigenación y funciones vitales.	Paciente que por deterioro en la función respiratoria clínica, gasométrica o neurológicamente es sometido a intubación y conexión a un dispositivo de ventilación mecánica.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Bacteriemia	Presencia de bacterias cultivables en torrente sanguíneo.	Bacteria desarrollada en hemocultivo que haya cumplido con el conteo de colonias suficientes para diagnosticar infección.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Neumonía Hospitalaria no AMV	Enfermedad inflamatoria del parénquima pulmonar causado por agentes infecciosos no presentes o en incubación en el momento de la admisión y cuyos síntomas se desarrollan 48 horas	Enfermedad inflamatoria del parénquima pulmonar causado por agentes infecciosos no presentes o en incubación en el momento de la admisión y cuyos síntomas se desarrollan 48	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

	o más después del ingreso al hospital.	horas o más después del ingreso al hospital.		
Neumonía asociada a la ventilación	Infección del parénquima pulmonar que ocurre 48 horas después de la intubación endotraqueal.	Infección del parénquima pulmonar que ocurre 48 horas después de la intubación endotraqueal.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Diarrea Nosocomial	Presencia de diarrea que ocurre 48 horas posterior al ingreso a hospital	Bacteria desarrollada en coprocultivo y que haya cumplido con el conteo de colonias suficientes para diagnosticar infección.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Infección de vías urinarias	Muestra de orina válida con desarrollo de patógenos.	Bacteria desarrollada en urocultivo con más de 10,000 UFC para diagnosticar infección.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

Uso de antibiótico	Los antibióticos son medicamentos potentes que combaten infecciones bacterianas, que actúan matándolas o impidiendo que se reproduzcan	Dentro del tratamiento que se le da a un paciente hospitalizado se incluyen medicamentos potentes que limitan o inhiben el desarrollo de microorganismos	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Numero de antibiótico	Cantidad de medicamentos potentes limitantes de desarrollo bacteriano que se le aplican a un paciente durante el tratamiento hospitalario	Cantidad de medicamentos potentes limitantes de desarrollo bacteriano que se le aplican a un paciente durante el tratamiento hospitalario	Cuantitativa Discreta	1-10
Duración de antibiótico	Tiempo transcurrido desde la primera aplicación del antibiótico hasta que se retira del tratamiento.	Tiempo transcurrido desde la primera aplicación del antibiótico hasta que se retira del tratamiento.	Cuantitativa Discreta	1-99
Uso de bloqueador H2	Ranitilina, es uno de los receptores de la histamina que inhibe la producción de ácido gástrico	Ranitilina, es uno de los receptores de la histamina que inhibe la producción de ácido gástrico	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No

Quimioterapia necesaria	Tratamiento médico que consiste en el uso de fármacos para destruir células cancerosas	Tratamiento de primera opción para combatir varios tipos de cáncer.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Cirugía	Operaciones que tienen por objeto curar mediante incisiones directamente la parte afectada del cuerpo	Pacientes que han sido intervenidos por cirugía	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Uso de SNG	Es un tubo usualmente de plástico, hule o PVC que se introduce a través de la nariz o la boca pasando por el esófago, se utiliza para la alimentación y administración de otros agentes.	Pacientes con sonda nasogástrica durante la hospitalización	Cualitativa Nominal Dicotómica	1:Si 2:No
Uso de nutrición parenteral	Suministro de los nutrientes básicos al paciente por vía intravenosa	Suministro de los nutrientes básicos al paciente por vía intravenosa	Cualitativo Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Comorbilidad	Es la presencia de de enfermedades coexistentes o adicionales en relación con el diagnóstico inicial.		Cualitativo Nominal Dicotómica	1: Si 2: No

Enfermedad renal crónica	Pérdida progresiva e irreversible de las funciones renales, cuyo grado de afectación se determina con un filtrado glomerular.		Cualitativo Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Diabetes Mellitus	Conjunto de trastornos metabólicos cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre		Cualitativo Nominal Dicotómica	1: Si 2: No Diabetes Tipo i Diabetes tipo ii
Cardiopatía	Engloba cualquier padecimiento del corazón o del resto del sistema cardiovascular, estrictamente se refiere a enfermedades propias en las estructuras del corazón.	Pacientes con alteraciones el corazón y sus funciones.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Inmunosupresión	Disminución o anulación de la respuesta inmunológica del organismo.	Disminución o anulación de la respuesta inmunológica del organismo.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No

VIH	Virus que daña el sistema inmune mediante la destrucción de glóbulos blancos que combaten las infecciones	Presencia del virus en el sistema del paciente	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Distensión de intestino grueso	Agrandamiento o inflamación del intestino grueso.		Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Niveles hidroaereos	Presencia de radio lucidez lineal por arriba de una radiopacidad.	Presencia de radiopacidad sugerente de líquido dentro de una cavidad.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Signo del acordeón	Intestino bien delimitado en radiografía		Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Mega colon tóxico	Aumento superior a 6 cm de diámetro del colon.		Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Sepsis	Síndrome de anomalías fisiológicas patológicas y bioquímicas potencialmente mortal asociadas a una infección: Estas anomalías son		Cualitativa Nominal Discreta	1: Si 2: No

	secundarias a una respuesta inmunitaria desbalanceada.			
Choque Séptico	Estado anormal grave del organismo en el cual existe hipotensión prolongada por cierto periodo, y déficit en el suministro de oxígeno como resultado de una infección.		Cualitativa Nominal Discreta	1: Si 2: No
Días de VM	Tiempo transcurrido en el que el paciente estará expuesto a ventilación mecánica.		Cuantitativa Discreta	1 – 200 días

Cuadro 2. Variables dependientes

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Muerte	Pérdida de las funciones vitales que preservan la vida	Pérdida de las funciones vitales que preservan la vida	Cualitativa nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Días de estancia intrahospitalaria	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso o defunción.	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta	Cuantitativa Discreta	1-200 días

		su egreso o defunción.		
Días de estancia en UCI	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos hasta su egreso o defunción	Número de días transcurridos desde el ingreso del paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos hasta su egreso o defunción.	Cuantitativa Discreta	1-200 días
Recurrencia	Frecuencia en la que vuelve a ocurrir o a presentarse un evento.	Frecuencia en la que se presenta la infección en un paciente.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1: Si 2: No
Leucocitos al diagnóstico	Niveles de glóbulos blancos presentes en la sangre del paciente.	Niveles de leucocitos en el sistema del paciente al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Discreta	5.000 – 11,000
Neutrófilos al diagnóstico	Son el tipo de leucocitos más abundantes en la sangre, también llamado polimorfonuclear que generalmente son la 1ra línea de defensa del sistema inmune a	Niveles de neutrófilos en el sistema del paciente al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Discreta	400 – 7,200

	alguna bacteria u hongo			
Hemoglobina al diagnóstico	Es una hemoproteína de color rojo característico que transporta oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, además de regular el pH en la sangre	Niveles de hemoglobina en el sistema del paciente al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Discreta	Niños de 6 meses a 4 años: 11gr/dl Niños de 5 a 12 años: >11.5 g/dl Niños de 12 a 15 años >12g/dl Adulto varón: 13.5 – 17.2 g/dl Adulto mujer: 12.1 – 15.1 g/dl Mujer embarazada: >11g/dl
Plaquetas al diagnóstico	Son fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo derivados de la fragmentación de sus células precursoras, tienen una vida media de 6-12 días		Cuantitativa Discreta	150,000 – 400,000 mcl
Glucosa al diagnóstico	Es un monosacárido y fuente primaria de energía celular mediante su oxidación catabólica, componente principal de polímeros como la celulosa	Niveles de glucosa en el sistema del paciente al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Discreta	90 - 130 mg/dl
BUN al diagnóstico	Corresponde a los valores de nitrógeno úrico presente en la	Niveles de nitrógeno úrico en la sangre del	Cuantitativa Continua	6 – 20 mg/dl

	sangre, el nitrógeno úrico es lo que se forma cuando la proteína se descompone.	paciente al momento del diagnóstico		
Procalcitonina al diagnóstico	Péptido de 116 aminoácidos, es un mediador secundario en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, es sintetizado en pequeñas cantidades por células C de las glándulas tiroideas y células neuroendocrinas del pulmón.	Niveles de procalcitonina en el sistema del paciente al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Continua	<0.5 mg/ml
Creatinina al diagnóstico	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.	Niveles de creatinina en el sistema del paciente al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Continua	Hombres: 0.7 – 1.3 mg/dl Mujeres: 0.6 – 1.1 mg/dl
Urea al diagnóstico	Sustancia tóxica resultante de la degradación de sustancias nitrogenadas.	Niveles de urea en el sistema del paciente al diagnóstico.	Cuantitativa Continua	<40 mg/dl

Pruebas de chi-cuadrado para Diagnóstico de ingreso y CDI

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16,372 ^a	20	,693
Razón de verosimilitudes	17,214	20	,639
Asociación lineal por lineal	1,097	1	,295
N de casos válidos	102		

Cuadro 3. Chi cuadrada para relación entre diagnóstico de ingreso y CDI

Pruebas de chi-cuadrado para género y CDI

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,105 ^a	1	,746		
Corrección por continuidad ^b	,008	1	,927		
Razón e verosimilitudes	,105	1	,745		
Estadístico exacto de Fisher				,820	,467
Asociación lineal por lineal	,104	1	,747		
N de casos válidos	116				

Cuadro 4. Chi cuadrada para relación entre género y CDI

Pruebas de chi-cuadrado para Infección nosocomial y CDI

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,324 ^a	1	,569		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,559	1	,455		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,757
Asociación lineal por lineal	,321	1	,571		
N de casos válidos	103				

Cuadro 5. Chi cuadrada para relación entre infección nosocomial y CDI.

Pruebas de chi-cuadrado para Uso de antibiótico y CDI

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,084 ^a	1	,771		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,081	1	,775		
Estadístico exacto de Fisher				,673	,536
Asociación lineal por lineal	,084	1	,772		
N de casos válidos	104				

Cuadro 6. Chi cuadrada para relación entre uso de antibiótico y CDI

Pruebas de chi-cuadrado para Diarrea y CDI

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,424 ^a	2	,066
Razón de verosimilitudes	7,428	2	,024
Asociación lineal por lineal	3,053	1	,081
N de casos válidos	104		

Cuadro 7. Chi cuadrada para relación entre presencia de diarrea y CDI

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las medianas de Leucocitos son las mismas entre las categorías de Cepa.	Prueba de medianas de muestras independientes	,686	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de Leucocitos es la misma entre las categorías de Cepa.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,164	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Cuadro 8. Pruebas de hipótesis para concentración de leucocitos por cepa

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las medianas de Neutrófilos son las mismas entre las categorías de Cepa.	Prueba de medianas de muestras independientes	,387	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de Neutrófilos es la misma entre las categorías de Cepa.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,178	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Cuadro 9. Pruebas de hipótesis para concentración de neutrófilos por cepa

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las medianas de Hemoglobina son las mismas entre las categorías de Cepa.	Prueba de medianas de muestras independientes	,181	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de Hemoglobina es la misma entre las categorías de Cepa.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,199	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Cuadro 10. Pruebas de hipótesis para concentración de hemoglobina por cepa

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las medianas de Creatinina son las mismas entre las categorías de Cepa.	Prueba de medianas de muestras independientes	,089	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de Creatinina es la misma entre las categorías de Cepa.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,414	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Cuadro 11. Pruebas de hipótesis para concentración de creatinina por cepa

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las medianas de Albúmina son las mismas entre las categorías de Cepa.	Prueba de medianas de muestras independientes	,015	Rechazar la hipótesis nula.
2	La distribución de Albúmina es la misma entre las categorías de Cepa.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,079	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Cuadro 12. Pruebas de hipótesis para concentración de albúmina por cepa

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	Las medianas de Procalcitonina son las mismas entre las categorías de Cepa.	Prueba de medianas de muestras independientes	,805	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de Procalcitonina es la misma entre las categorías de Cepa.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,348	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Cuadro 13. Pruebas de hipótesis para concentración de procalcitonina por

Bibliografia.

- Abt, M.C. 2016; “*Clostridium difficile colitis: pathogenesis and host defence*, Nature Microbiology Reviews advance” online publication 2016 1-12.
- Akerlund T, Persson I, Unemo M, 2008; “*Increased sporulation rate of epidemic Clostridium difficile type 027/NAP1*”. 46: 1530-3.
- Barra-Carrasco, J. 2013; “*The Clostridium difficile exosporium cysteine (CdeC)-rich protein is required for exosporium morphogenesis and coat assembly*”. Bacteriol. 195, 3863–3875.
- Bauer S, Schanda H, Karakula H, Olajosy-Hilkesberger L, Rudaleviciene P, Okribelashvili N, Chaudhry HR, Idemudia SE, Gscheider S, Ritter K. Compr Psychiatry. 2011; “*Culture and the prevalence of hallucinations in schizophrenia*”.
- Bingley PJ, Harding GM; 1987 “*Clostridium difficile colitis following treatment with metronidazole and vancomycin*”. Postgrad Med J; 63: 993-4.
- Butler M, Bliss D, Drekonja D, 2011. “*Effectiveness of early diagnosis prevention and treatment of Clostridium difficile infection*”. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2011, Dec. report No. 11(12)-EHCO51-EF
- Carignan A, Allard C, Pépin J, Cossette B, Nault V, Valiquette L. 2008; “*Risk of Clostridium difficile infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak of infection due to a hypervirulent strain*”. Clin Infect Dis 2008; 46: 1838-43.
- Chitnis, A. S. 2011; “*Epidemiology of community-associated Clostridium difficile infection*”, JAMA Intern. Med. 173, 1359–1367.
- Ciaran P. Kelly, Charalabos Pothoulakis, and J. Thomas LaMont. N Engl J Med 1994; “*Clostridium Difficile colitis*” 330:257-262.
- Cohen, SH. 2010; “*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)*” Infection Control and Hospital Epidemiology, Vol. 31, No. 5, pp,431-455.
- Chen, S. 2016; “*Rapid detection of Clostridium difficile toxins and laboratory diagnosis of Clostridium difficile infections*”, Infection.
- Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. 2009; “*Data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile infection (CDI)*”. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Clin Microbiol Infect; 15: 1053-66.
- Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, 2014; “*Underdiagnosis of Clostridium difficile across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of Clostridium difficile infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID)*”. Lancet Infect Dis 2014; 14: 12-19.
- Dawson, L. F., Valiente, E., Donahue, E. H., Birchenough, G. & Wren, B. W. 2011;

“Hypervirulent Clostridium difficile PCR-ribotypes exhibit resistance to widely used Disinfectants” PLoS ONE 6, e25754 (2011).

- De Hoon, M. J., Eichenberger, P. & Vitkup, D. 2010; *“Hierarchical evolution of the bacterial sporulation network”* Curr. Biol. 20, R735–R745.
- Dembek, M. 2015, *“High-throughput analysis of gene essentiality and sporulation in Clostridium difficile”*. mBio 6, e02383.
- Edwards, A. N. & McBride, S. M. 2015; *“Initiation of sporulation in Clostridium difficile: a twist on the classic model”*. FEMS Microbiol. Lett. 358, 110–118.
- Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, 1992; *“Diminished Clostridium difficile toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor”*. J Clin Invest; 90: 822-9.
- Eyre, D. W. 2013, et al. *“Diverse sources of C. difficile infection identified on whole-genome sequencing”*. N. Engl. J. Med. 369, 1195–1205.
- Fimlaid, K. A. 2013, et al. *Global analysis of the sporulation pathway of Clostridium difficile*. PLoS Genet. 9, e1003660.
- Fujitani S, George WI, Murthy AR. *“Comparison of clinical severity score indices for Clostridium difficile infection”*. Infect Control Hosp Epidemiol 2011; 32
- George, R. H. 1978, et al. *“Identification of Clostridium difficile as a cause of pseudomembranous colitis”*. Br. Med. J. 1, 695 (1978).
- Gujja D, FriedenberG F.K. 2009; *“Predictors of serious complications due to Clostridium difficile infection”*. Aliment Pharmacol Ther;29: 635 – 42.
- Henriques, A. O. & Moran, 2007, *“Structure, assembly, and function of the spore surface layers”*. Annu. Rev. Microbiol. 61, 555–588.
- I-Nassir W.N, Sethi A K, Nerandzic M et al. 2008; *“Comparison of clinical and microbiological response to treatment of Clostridium difficile-associated disease with metronidazole and vancomycin”*. Clin Infect Dis 2008; 47: 56 – 62
- Janezic S. et al. 2014, *“International Clostridium difficile animal strain collection and large diversity of animal associated strains”*. BMC Microbiol. 140, 173.
- Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. 2012; *“The epidemiology of community-acquired Clostridium difficile infection: a populationbased study”*. Am J Gastroenterol; 107: 89-95.
- KoenigsKnecht, M. J, et al. 2015; *“Dynamics and establishment of Clostridium difficile infection in the murine gastrointestinal tract. Infect. Immun”*. 83, 934–941.
- Kogan S, Gimpelevich L, et al. 2014; *“Acid suppression therapy does not predispose to Clostridium difficile infection: the case of the potential bias. PLoS One”* 9(10): e110790.
- Kuijper E.J, Coignard B, Tüll P. 2006; *“Emergence of Clostridium difficile-associated disease in North America and Europe”* ESCMID Study Group for Clostridium difficile (ESGCD)

- Kyne L, Sougioultzis S, McFarland LV, Kelly CP. 2002; “*Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial Clostridium difficile diarrhea*”. Infect Control Hosp Epidemiol 2002; 23: 653-9. 30.
- Lawley, T. D. et al. 2010; “*Use of purified Clostridium difficile spores to facilitate evaluation of health care disinfection regimens*. Appl”. Environ. Microbiol. 76, 6895–6900
- Lessa, F. C. et al. 2015; “*Burden of Clostridium difficile infection in the United States*”. N. Engl. J. Med. 372, 825–834.
- Lessa FC, Gould CV, McDonald LC .2012; “*Current status of Clostridium difficile infection epidemiology*”. Clin Infect Dis; 55: Suppl 2: S65-S70.
- Longtin Y, Trottier S, Brochu G, et al. 2013; “*Impact of the type of diagnostic assay on Clostridium difficile infection and complication rates in a mandatory reporting program*. Clin Infect Dis”; 56: 67-73.
- Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. 2005; “*A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile–associated diarrhea with high morbidity and mortality*”. N Engl J Med; 353: 2442-9.
- Marciniak C, Chen D, Stein A.C. et al. 2006; “*Prevalence of Clostridium difficile colonization at admission to rehabilitation*”. Arch Phys Med Rehabil, 87 :1086 – 90.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al, 2005; “*An epidemic, toxin gene– variant strain of Clostridium difficile*”. N Engl J Med; 353: 2433-41.
- McFarland LV.2011; “*Emerging therapies for Clostridium difficile infections*”. Expert Opin Emerg Drugs 16: 425 –39.
- Paredes-Sabja, D., Shen, A. & Sorg, J. A. 2014; “*Clostridium difficile spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins*”. Trends Microbiol. 22,406–416.
- Pépin J, Valiquette L, Cossette B. 2005; “*Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec*”. CMAJ 2005; 173: 1037-42.
- Pereira, F. C. 2013, et al. “*The spore differentiation pathway in the enteric pathogen Clostridium difficile*”. PLoS Genet. 9.
- Permpoonpattana, P. 2013, et al. “*Functional characterization of Clostridium difficile spore coat proteins*”. J. Bacteriol. 195, 1492–1503.
- Phetcharaburanin, J. 2014, et al. “*The spore-associated protein BclA1 affects the susceptibility of animals to colonization and infection by Clostridium difficile*”. Mol. Microbiol. 92, 1025–1038.
- Planche T, Wilcox M. 2011; “*Reference assays for Clostridium difficile infection: one or two gold standards*” J Clin Pathol; 64: 1 – 5 .
- Putnam, E. E., Nock, A. M., Lawley, T. D. & Shen, A. 2013, “*SpoIVA and SipL are Clostridium difficile spore morphogenetic proteins*”. J. Bacteriol. 195, 1214–1225.
- Rodriguez-Palacios, A. & Lejeune, J. T. 2011, “*Moist-heat resistance, spore aging, and superdormancy in Clostridium difficile*”. Appl. Environ. Microbiol. 77, 3085–3091.

- Rodriguez-Pardo, Mireles B, Navarro F., 2013. "Enfermedades producidas por *Clostridium difficile*" Enfermedades Infecciosas y Microbiologia CLinica: 31(4): 254-263.
- Sambol SP, Merrigan MM, Lyerly D. et al. 2000; "Toxin gene analysis of a variant strain of *Clostridium difficile* that causes human clinical disease". Infect Immun ; 68 : 5480– 7
- Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ. 2010, " Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection". Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 21-7.
- Viscidi R, Laughon BE, Yolken R, 1983, et al. "Serum antibody response to toxins A and B of *Clostridium difficile*". J Infect Dis; 148: 93-100.
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. 2008, "A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection". J Antimicrob Chemother; 62: 388-96.
- Yutin, N. & Galperin, M. Y.2013, "A genomic update on clostridial phylogeny: Gram-negative spore formers and other misplaced clostridia". Environ. Microbiol. 15, 2631–2641.
- Zar FA , Bakkanagari SR , Moorthi KM et al. 2007; "A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* -associated diarrhea, stratified by disease severity" . Clin Infect Dis; 45 : 302 – 7 .
- Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. 2013; "Health care-associated infections: a meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system." JAMA Intern Med; 173: 2039-46.