



Universidad Nacional Autónoma de México
Programa de Maestría y Doctorado en
Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

**“Estudio de casos y controles de un brote de
diarrea nosocomial por *Clostridium difficile* en el
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán”**

TESIS

Que para optar por el grado de
Maestro en Ciencias Médicas

Presenta:

Eric Ochoa Hein

Tutor principal:

José Sifuentes Osornio

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Comité tutor:

Arturo Galindo Fraga

José Guillermo Domínguez Cherit

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Víctor Marcial Granados García
Instituto Mexicano del Seguro Social

Ciudad de México, julio 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.

Agradecimientos

Deseo agradecer a Anri Pérez Nakano y a Christopher Ruben Castillo por su ayuda invaluable con la recolección de datos.

Asimismo, agradezco a Ricardo González González por su ayuda en el aporte de datos de la base disponible en la Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, así como por su ayuda con la edición de las figuras.

Finalmente, a todos aquellos maestros que a lo largo del curso aportaron tiempo, esfuerzo y consejos invaluable para mi formación.

Índice	Página
Resumen	4
Abstract	5
Introducción	7
Marco teórico	9
Planteamiento del problema	13
Justificación	13
Hipótesis	13
Objetivos	14
Material y métodos	15
Resultados	20
Discusión	23
Conclusiones	27
Referencias	28
Tablas	32
Figuras	38
Abreviaturas y siglas usadas	40
Anexo 1. Operacionalización de variables	41
Anexo 2. Análisis espaciotemporal del brote de DNCD	46

Resumen

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) va en aumento en los hospitales alrededor del mundo y es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Es la infección nosocomial más frecuente en países desarrollados. Los factores de riesgo tradicionalmente descritos para ICD varían de lugar a lugar, por lo que el objetivo principal del presente estudio fue identificar factores clínicos y ambientales asociados con un brote de diarrea nosocomial por *C. difficile* (DNCD) que tuvo lugar en un hospital público, académico, de referencia y de cuidados agudos en México. Se diseñó un estudio de casos y controles que incluyó adultos hospitalizados ≥ 48 horas entre enero de 2015 y diciembre de 2016. Los casos fueron pacientes con un primer episodio de DNCD. Los controles fueron pacientes con cualquier otro diagnóstico; fueron seleccionados al azar de la base de datos de egreso hospitalario. Dos controles se parearon con cada caso de acuerdo al periodo en riesgo. Variables con $p < 0.1$ se consideraron para el análisis multivariado. Resultados: 155 casos y 310 controles fueron incluidos. Se encontró una interacción significativa entre el uso combinado de ciprofloxacina con inhibidor de bomba de protones (IBP) los últimos 3 meses (RM=8.07, IC 95%=1.70-38.16) y DNCD. Asimismo, neutropenia y fiebre (RM=4.61, IC 95%=1.37-15.46), infección intraabdominal (RM=2.06, IC 95%=0.95-4.46), referencia de hospital externo (RM=1.99, IC 95%=0.98-4.05) y un incremento en el número de antibióticos previamente usados (RM=1.28, IC 95%=1.13-1.46) estuvieron independientemente asociados con DNCD. Se concluyó que múltiples factores

estuvieron asociados con el primer episodio de DNCD en el contexto de un brote. De los factores de riesgo modificables, el uso previo de ciprofloxacina en combinación con IBP fue el más importante. Aunque de significancia estadística marginal, la referencia de hospital externo pareció ser otro factor de riesgo asociado con el brote de DNCD y merece mayor investigación.

Palabras clave: *Clostridium difficile*, nosocomial, factores de riesgo, México.

Abstract

Clostridium difficile infection (CDI) is increasing in frequency in hospitals around the world and is associated with a high burden of disease and mortality. CDI is the main healthcare-associated infection in developed countries. The risk factors traditionally described vary from place to place; therefore, the main objective of the present study was to identify clinical and environmental factors associated with an outbreak of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection (HO-HCFA CDI) that occurred in a public, acute care, academic tertiary referral center in Mexico. A case-control study was designed that included adults hospitalized ≥ 48 hours between January 2015 and December 2016. Cases were patients with a first episode of HO-HCFA CDI. Controls were patients with any other diagnosis; they were randomly selected from the hospital discharge database and matched in a 1:2 manner according to the period at risk. Variables with $p < 0.1$ were considered for multivariate analysis. Results: 155 cases and 310 controls

were included. A significant interaction was found between ciprofloxacin and proton pump inhibitor (PPI) use within the last 3 months (OR=8.07, 95% CI=1.70-38.16). Additionally, febrile neutropenia (OR=4.61, 95% CI=1.37-15.46), intraabdominal infection (OR=2.06, 95% CI=0.95-4.46), referral from other hospitals (OR=1.99, 95% CI= 0.98-4.05) and an increasing number of antibiotics previously used (OR=1.28, 95% CI=1.13-1.46) were independently associated with HO-HCFA CDI. It was concluded that multiple factors were found to be associated with the first episode of HO-HCFA CDI in the setting of an outbreak; among the modifiable risk factors, prior use of ciprofloxacin and PPI were the most important. Although marginally significant, referral from other hospitals seemed to be another risk factor associated with the outbreak of HO-HCFA CDI and deserves further study.

Keywords: *Clostridium difficile*, hospital-onset, risk factors, Mexico.

Introducción

La frecuencia de infección por *Clostridium difficile* (ICD) tanto en los hospitales como en las comunidades de todo el mundo va creciendo año con año. La ICD es la infección nosocomial más frecuente y la principal causa de muerte asociada a gastroenteritis en Estados Unidos. Pese a que en México no contamos con datos oficiales, los testimonios de colegas médicos en diferentes hospitales de la república apuntan a un alza generalizada de casos de diarrea nosocomial por *Clostridium difficile* (DNCD), aunque no está bien precisado si ello está en relación con una mejor vigilancia epidemiológica y detección de casos, o con una mayor incidencia real de casos.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) no es ajena a esta realidad nacional e internacional. De acuerdo con los datos disponibles en la Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica del mismo instituto, desde el 2008 (momento en que se estandarizó el uso de la prueba diagnóstica para detección de ICD) se registran cada vez más casos anuales de DNCD. Adicionalmente, a partir de enero de 2015 se detectó un brote nosocomial que no ha cedido hasta la fecha de publicación de este trabajo.

Observaciones derivadas del trabajo de vigilancia epidemiológica rutinaria sugirieron que factores ambientales pudieron haber sido en parte responsables de

dicho repunte de casos: procedimiento de limpieza de cuartos incompleto; dilución de hipoclorito de sodio subóptima (menor de 500 ppm); pobre apego a higiene de manos y uso de precauciones de contacto (bata y guantes) antes y después del contacto con casos sospechosos y confirmados. Estos y otros factores ambientales no han sido lo suficientemente descritos en estudios previos.

Por otro lado, los factores de riesgo históricamente descritos en la literatura probablemente difieren entre poblaciones de estudio. Por ejemplo, aunque si bien se asume que en países desarrollados la edad avanzada constituye un factor de riesgo, varios estudios latinoamericanos han demostrado que en nuestro contexto la edad no parece ser un factor de riesgo determinante. Importantemente, aunque la ciprofloxacina y la clindamicina son los dos antibióticos mayormente asociados a casos de ICD, en nuestro hospital el consumo de dichos medicamentos es ínfimo, por lo que desconocemos en qué medida están implicados otros antibióticos de amplio espectro que son usados con mucha frecuencia en nuestro medio (tales como betalactámicos, carbapenémicos y vancomicina).

Debido a las interrogantes anteriormente planteadas se propuso llevar a cabo un estudio de casos y controles con la finalidad de precisar los probables factores de riesgo asociados al brote de DNCD que ha aquejado a nuestro hospital desde 2015, con la finalidad de obtener respuestas rápidas que permitan implementar acciones preventivas individualizadas a nuestra realidad.

Marco teórico

La DNCD se ha constituido como uno de los principales problemas de salud pública en países desarrollados.¹ En Estados Unidos es la infección nosocomial más frecuente (107,600 casos estimados en 2011).¹⁻³ Se ha asociado con desenlaces clínicos adversos (recurrencia y muerte)⁴, mayor estancia intrahospitalaria⁴ y mayor consumo de recursos financieros (en Estados Unidos se estima que la DNCD aumenta el costo de la hospitalización cuatro veces)². El costo de la atención de pacientes con DNCD en Estados Unidos ha sido sustancial y ha ido en incremento: se estimó en US \$3.2 billones anuales entre 2000 y 2002⁵ y en US \$4.8 billones en 2008.³ Desgraciadamente no existen cifras oficiales en México puesto que no todos los hospitales cuentan con vigilancia activa de casos ni pruebas diagnósticas para la confirmación de casos, y su notificación a la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) no es obligatoria en este momento. Sin embargo, de acuerdo con los datos de la vigilancia activa que la Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica lleva a cabo en el INCMNSZ se ha podido constatar un incremento de casos de DNCD con el paso de los años. Así, en el año 2014 el INCMNSZ reportó una tasa mediana anual de DNCD de 7 casos por 10,000 pacientes-día, en comparación con la tasa mediana anual de 9.3 y 11.5 casos por 10,000 pacientes en 2015 y 2016 respectivamente, correspondiente al periodo del brote (datos no publicados).

Cada vez hay mayor evidencia de que la ICD no es un evento confinado a los hospitales, sino que también ocurre en la comunidad. Es así que la ICD es categorizada de acuerdo al lugar donde se origina. Puesto que el presente estudio tuvo por objetivo estudiar solamente los casos de ICD con origen nosocomial (es decir, DNCD), es preciso mencionar la categorización de casos de ICD de acuerdo con las consideraciones de las guías actualmente establecidas.⁵

1. Caso de inicio en hospital asociado a unidad de servicios de salud: inicio de síntomas de ICD durante la hospitalización (las primeras 48 horas de hospitalización quedan excluidas). En este documento se le ha abreviado DNCD.
2. Caso de inicio en la comunidad asociado a unidad de servicios de salud: desarrollo de ICD durante las 4 semanas que siguen al egreso hospitalario.
3. Indeterminado: ICD desarrollada desde 4 hasta 12 semanas después de una hospitalización.
4. Caso asociado a la comunidad: ICD sin antecedente de contacto con unidad de servicios de salud o 12 semanas después de una hospitalización.

Los factores de riesgo clásicamente asociados con ICD son: edad avanzada (especialmente mayor de 64 años), enfermedades graves subyacentes, procedimientos gastrointestinales no quirúrgicos (especialmente sonda nasogástrica), supresores de secreción gástrica, estancia en Unidad de Terapia Intensiva, estancia hospitalaria prolongada, uso de antibióticos (especialmente, uso prolongado de los mismos) y uso de múltiples antibióticos.⁶ Un estudio

previamente realizado en el INCMNSZ identificó los siguientes factores de riesgo: uso de bloqueadores H2, edad menor de 65 años, hospitalización las 12 semanas previas, uso previo de cefalosporinas, uso previo de fluoroquinolonas y estancia en la Unidad de Terapia Intensiva; asimismo, cada día de aumento de la estancia intrahospitalaria y de uso de antibióticos se asoció con un riesgo creciente para padecer ICD.⁷ Sin embargo, los factores de riesgo descritos no están actualizados al momento actual y pueden variar de población a población. Así, por ejemplo, la edad avanzada no siempre ha sido descrita como factor de riesgo, especialmente en países latinoamericanos.⁷⁻¹⁰ Por otro lado, aunque las quinolonas y la clindamicina han sido los antibióticos mayormente asociados a ICD, en el INCMNSZ son ínfimamente empleados en comparación con carbapenémicos, ceftriaxona, piperacilina/tazobactam y vancomicina, los cuales son antibióticos de amplio espectro que han sido reportados como factores de riesgo en otros estudios.^{6,11-17}

El papel que el ambiente contaminado juega en la ocurrencia de casos de ICD está escasamente reportado en los estudios previos, y en los últimos años se ha acumulado buena evidencia de su importancia. Uno de los primeros reportes indicó que la tasa de positividad de cultivos ambientales para *C. difficile* en áreas ocupadas por pacientes con ICD fue de 9.3% en comparación con una tasa de 2.6% en áreas ocupadas por pacientes sin ICD ($p < 0.005$).¹⁸ En ese mismo reporte se indicó que la contaminación del ambiente por esporas de *C. difficile* puede persistir hasta por 5 meses. Otro estudio demostró que el compartir un cuarto con

un paciente con ICD se asoció con el riesgo de adquirir ICD (RM=2.97),¹⁹ hallazgo confirmado recientemente de forma independiente por otros autores (RM=2.14).²⁰ Otro estudio reciente mostró de forma interesante que el tamaño del cuarto está en relación directamente proporcional al riesgo de adquirir ICD (RM=3.0 por cada 4.64 metros cuadrados adicionales), lo cual se cree es un marcador subrogado de contaminación con esporas de *C. difficile* y/o la calidad de la limpieza y desinfección ambiental.²¹ En un intento por cuantificar la exposición a esporas de *C. difficile* como un posible factor de riesgo, Dubberke et al crearon un indicador llamado “presión de enfermedad asociada a *C. difficile*” (CDAD pressure), el cual expresa el promedio de casos con ICD por día al cual estuvo expuesto un paciente en el hospital durante su estancia de riesgo, y que está en relación directa con el riesgo de adquirir ICD de novo (valor de 1.4 en casos comparado contra 0.3 en controles, RM=6.4 para valor de corte >0.3, $p<0.001$).²² A la evidencia de los estudios observacionales se suma también la de los estudios experimentales. Uno de los más citados en la literatura es el estudio cuasiexperimental del hospital Barnes-Jewish en Estados Unidos, que mostró que al cambiar el agente de desinfección de amonio cuaternario a solución de hipoclorito de sodio a concentración de 1:10, sin el cambio de ninguna otra medida de prevención y control de infecciones, se redujo la tasa de ICD.²³

Planteamiento del problema

¿Los factores de riesgo clínico y ambiental tradicionalmente conocidos estarán presentes en los casos del brote de DNCD del 2015 y 2016 en el INCMNSZ?

¿Qué peso tiene cada uno de los factores de riesgo en los pacientes del INCMNSZ?

Justificación

La persistencia del brote de DNCD en el INCMNSZ pese a la puesta en marcha de medidas extraordinarias de control obliga a confirmar y/o descubrir los factores de riesgo involucrados para ajustar de esta forma las medidas preventivas.

El estudio del peso del ambiente como factor de riesgo no ha sido descrito en el INCMNSZ y ha sido poco descrito en otros países.

Hipótesis

En el periodo de estudio de 2015 a 2016, el uso previo de antibióticos, el uso previo de inhibidores de bomba de protones y el uso de un cuarto previamente

ocupado por un caso de ICD serán los factores de riesgo más importantes para padecer el primer episodio de DNCD en el INCMNSZ con una razón de momios de al menos 2.0.

Objetivos

Objetivo principal:

Realizar un análisis de los factores de riesgo clínico y ambiental asociados con el primer episodio de DNCD en los pacientes del brote del INCMNSZ para el periodo de 2015 a 2016.

Objetivos secundarios:

1. Calcular la tasa de casos nuevos de DNCD por pisos durante el 2015 a 2016, ajustada a 10,000 pacientes-día.
2. Descripción de desenlaces:
 - a. Estado vital al egreso del hospital y a los 30 días.
 - b. Días de estancia intrahospitalaria (total y previo a episodio de DNCD).
3. Georreferenciación de la evolución del brote en el hospital.
4. Descripción de la incidencia de casos ocasionados por el ribotipo 027.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en el contexto de un brote de DNCD en un hospital de tercer nivel público, académico, de tratamiento de casos agudos y de referencia nacional. La población de estudio consistió de pacientes adultos (mayores de 18 años) hospitalizados por más de 48 horas en pisos de hospitalización general (167 camas), Urgencias (28 camas), Unidad de Terapia Intensiva (14 camas) y Estancia Corta (12 camas) entre enero de 2015 y diciembre de 2016; los pacientes hospitalizados en camas de tratamiento antibiótico parenteral ambulatorio y de recuperación posquirúrgica no fueron incluidos (9 camas en total). Se obtuvo la aprobación del Comité de Investigación y del Comité de Ética en Investigación del INCMNSZ (DEH-1845-16/16-1, REF. 1845, 7 de marzo de 2016) habiendo exentado el requerimiento de solicitud de consentimiento informado debido al análisis retrospectivo y al riesgo no mayor que el mínimo.

Se definió como caso a todo paciente con un primer episodio de DNCD, tal como es definido en las guías⁵ (es decir, al menos 3 deposiciones disminuidas en consistencia en un periodo de 24 horas que iniciaron 48 horas o más después del ingreso hospitalario y hasta antes del egreso hospitalario), confirmado mediante algoritmo de laboratorio de 2 pasos consistente en prueba positiva de glutamato deshidrogenasa (VIDAS[®] *C. difficile* GDH, Biomérieux, Marcy-l'Étoile, Francia) seguida de prueba positiva de amplificación del gen de la toxina A y B (Xpert[®] *C.*

difficile, Cepheid, Sunnyvale, California, Estados Unidos de América). Los casos fueron identificados mediante la vigilancia activa que de forma rutinaria se lleva a cabo en el hospital (es decir, de forma prospectiva). Fueron excluidos los pacientes con ICD recurrente, indeterminado, asociado a la comunidad o asociado a unidad de servicios de salud, según definición de guías.⁵

Se definió como control a todo paciente adulto hospitalizado con cualquier otro diagnóstico de egreso a excepción de ICD o DNCD (correspondiente al código A04.7 de la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 10: enterocolitis debida a infección por *C. difficile*). Todos los pacientes que desarrollan diarrea en el hospital son estudiados para descartar ICD, por lo que los pacientes con diarrea y prueba negativa para ICD fueron incluidos como controles. De forma adicional se revisaron expedientes clínicos y la base de datos de la Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica para descartar cualquier episodio de ICD en los controles los 3 meses previos a su inclusión al estudio. Los controles fueron seleccionados al azar de la base de datos de egreso hospitalario con ayuda de una secuencia aleatorizada simple generada en la liga de internet <https://www.randomizer.org>. Cada caso fue pareado con 2 controles de acuerdo con el periodo en riesgo (considerado como el periodo de tiempo de ± 10 días contados a partir de la fecha de diagnóstico del caso pareado).

Los casos y controles sin expedientes clínicos disponibles fueron eliminados, pero para mantener el pareamiento se utilizaron los criterios previamente descritos para seleccionar al azar nuevos controles cuando alguno hubiese sido eliminado.

De acuerdo con la información disponible en la base de datos de la Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica, se estimó que el factor de riesgo con la menor prevalencia en la población de estudio sería cuarto previamente ocupado por caso (aproximadamente 19%), por lo que se calculó que un tamaño de muestra que incluyera a la totalidad de casos de 2015 y 2016 (n=161) tendría poder suficiente para detectar una razón de momios de al menos 1.92 para las variables de interés, asumiendo un error alfa del 5%.

Las siguientes variables fueron registradas de expedientes clínicos: sexo, edad, estado socioeconómico, uso de al menos una dosis sistémica de los fármacos de interés los 3 meses previos (antibióticos, inhibidores de bomba de protones [IBP], esteroides, inmunosupresores, quimioterápicos), cirugía gastrointestinal los 3 meses previos, comorbilidades, índice de comorbilidad de Charlson al ingreso, hospitalización los 3 meses previos, referencia de hospital externo, cuartos ocupados por casos y controles durante la estancia intrahospitalaria, hospitalización en cuarto ocupado previamente por caso los 3 meses previos, fecha de diagnóstico de caso de DNCD, ribotipo de *C. difficile* para los casos (027 vs no 027), fechas de ingreso y egreso del hospital, estancia intrahospitalaria (estancia total para casos y controles, y estancia antes de diagnóstico de DNCD

para casos), y estado vital al egreso hospitalario y a los 30 días del egreso hospitalario. El uso de vapor de peróxido de hidrógeno para la desinfección terminal de cuartos las 2 semanas previas al ingreso de caso o control fue consultado en la base de datos de la Subdirección de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica. Los valores de “presión de enfermedad asociada a *C. difficile*” fueron calculados para casos y controles de acuerdo con métodos publicados con anterioridad.²² Para ampliar información de la operacionalización de las variables, véase el anexo 1.

De forma adicional a las variables ambientales previamente mencionadas, y en un intento por determinar si existió transmisión cruzada durante el brote, tanto los cuartos que fueron ocupados por casos como el ribotipo infectante (027 o no 027) fueron analizados mediante una presentación de diapositivas (anexo 2).

Durante el brote fueron reforzadas algunas estrategias preventivas: a) programa de uso racional de antibióticos, conformada por alertas automáticas en recetas de antibióticos, preautorización, y auditoría y retroalimentación prospectiva; b) desinfección terminal mediante hipoclorito de sodio a concentración de 5,000 ppm o vapor de peróxido de hidrógeno (para cuartos ocupados por casos de ICD) o hipoclorito de sodio a concentración de 1,000 ppm (cuartos ocupados por cualquier paciente sin ICD); c) promoción de higiene de manos en todas las áreas hospitalarias, con especial énfasis en el uso de jabón de clorhexidina al 2% después del contacto con casos de ICD; d) uso estricto de precauciones de contacto en todo paciente con diarrea; e) uso de toallas de peróxido de hidrógeno

activado al 0.5% para la desinfección de instrumental médico para los pacientes de la cohorte del sector 10; y f) disposición de cómodos metálicos reusables para uso exclusivo en el área de cohorte. La medición del apego a la higiene de manos (jabón antiséptico o gel de alcohol) fue determinada mediante observación directa del personal tanto antes como después del contacto con los pacientes, tal y como es la rutina diaria de vigilancia epidemiológica activa en el hospital. La medición del grado de adherencia al resto de las medidas preventivas no fue determinada de forma rutinaria.

A partir de marzo de 2015 se cambió la cohorte de pacientes con ICD confirmada al sector 10. Esta decisión estuvo fundamentada en la mayor facilidad para lograr un mejor apego a la higiene de manos con jabón antiséptico, así como para limitar el flujo de pacientes, personal y visitantes a dicha área hospitalaria.

De forma separada, el consumo de antibióticos de amplio espectro a nivel hospitalario fue medido desde 2012 a 2016 mediante el cálculo de dosis diarias definidas (DDD), de acuerdo con los estándares de la OMS.²⁴ Brevemente, la Farmacia proveyó el consumo anual de viales por cada antibiótico; esta cantidad fue convertida primero a gramos anuales totales y luego a DDD anuales, para luego estandarizar este último valor a 1,000 pacientes-día para cada año. Los antibióticos incluidos en el análisis fueron quinolonas (ciprofloxacina y moxifloxacina), clindamicina, carbapenémicos (ertapenem, imipenem y meropenem), piperacilina/tazobactam, vancomicina y ceftriaxona.

El análisis estadístico fue realizado con Stata© version 14.0 (StataCorp, College Station, TX, USA). Los valores perdidos no pudieron ser recuperados. Frecuencias absolutas y relativas fueron empleadas para la descripción de variables categóricas, en tanto que medianas y rangos intercuartiles (RIC) para variables dimensionales con distribución no gaussiana. El análisis bivariado de variables categóricas fue llevado a cabo con prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, según correspondiera, en tanto que para variables ordinales y dimensionales se empleó la suma de rangos de Wilcoxon. Se calcularon razones de momios (RM) con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Las variables con un valor de $p \leq 0.1$ fueron incluidos en el análisis multivariado (regresión logística binaria) y se mantuvieron en el modelo final si la p tuvo un valor ≤ 0.1 . Se buscaron términos de interacción y confusores de forma intencionada, y se reportan solamente aquellos que resultaron estadísticamente significativos.

Resultados

Durante 2015-2016 se observó una tasa mediana de 11.5 casos de DNCD por 10,000 pacientes-día por mes (RIC=7.4-15.3), comparado con una tasa mediana de 7.0 casos de DNCD por 10,000 pacientes-día por mes en 2014 (RIC=5.4-8.0),

$p=0.002$ (figura 1). La tasa media de apego a higiene de manos en el periodo de estudio fue de $43.8\pm 10.4\%$ (figura 1).

Un total de 329 casos de DNCD fueron confirmados en el periodo de estudio, de los cuales fueron excluidos del análisis 48 casos recurrentes, 13 casos indeterminados, 37 casos asociados a la comunidad y 70 casos asociados a unidad de cuidados de salud; después de eliminar 6 casos de DNCD debido a expedientes ilocalizables, un total de 155 casos fueron incluidos. De 310 controles seleccionados, 14 fueron eliminados debido a expedientes ilocalizables y fueron sustituidos con otros controles seleccionados al azar.

Tanto casos como controles tuvieron distribuciones similares de edad y condición socioeconómica (tabla 1); 42 casos (27.1%) y 89 controles (28.7%) tuvieron una edad ≥ 65 años (RM=0.92, IC 95%=0.59-1.42, $p=0.718$). El servicio de Urgencias albergó a 90 de 127 casos ingresados (70.9%) y 156 de 243 controles ingresados (64.2%), $p=0.197$. Comparados con los controles, hubo más casos hospitalizados en el segundo piso antes del diagnóstico de DNCD: 13 de 86 casos (15.1%) y 10 de 160 controles (6.3%), $p=0.022$. No se encontraron otras diferencias en la distribución de casos y controles dentro del hospital.

La estancia intrahospitalaria total (pero no la estancia previa a diagnóstico de DNCD) fue significativamente mayor para casos (tabla 1). Las tasas de mortalidad

al egreso hospitalario y a los 30 días del egreso hospitalario fueron similares en casos y controles (tabla 1).

La información concerniente al ribotipo infectante en casos estuvo disponible para 149 de ellos; el ribotipo 027 fue identificado en 68 (45.6%) y el ribotipo no 027 en 81 (54.4%).

Como se muestra en la tabla 1, la presencia de neutropenia y fiebre, cirugía gastrointestinal previa, infección intraabdominal, infección no gastrointestinal, uso previo de IBP, uso previo de antibióticos, hospitalización los 3 meses previos y referencia de otro hospital fueron más frecuentes en los casos; en cambio, trasplante renal fue más frecuente en controles (estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el análisis bivariado). Se halló una interacción entre el uso de ciprofloxacina e IBP (tabla 2), pero no así entre el uso de IBP con otras quinolonas o de IBP con otros antibióticos. En el análisis multivariado, la interacción entre ciprofloxacina e IBP, neutropenia y fiebre, infección intraabdominal, referencia de hospital externo y un incremento en el uso previo de antibióticos permanecieron significativamente asociados con DNCD (tabla 3).

La mediana de la presión de enfermedad asociada a *C. difficile* para casos y controles fue de 1.74 (RIC=0.96-5.41) y 1.58 (RIC=0.71-4.67), respectivamente (p=0.539).

El análisis de consumo de antibióticos de amplio espectro de 2012 a 2016 en el hospital reveló una tendencia decreciente para el caso de las quinolonas hasta el año 2015, una tendencia ligeramente creciente para carbapenémicos y vancomicina, y una tendencia estable para piperacilina/tazobactam y ceftriaxona. El detalle de los resultados se muestra en la figura 2. El consumo de clindamicina se mantuvo por debajo de 10 DDD por 1,000 pacientes-día para cada uno de los años considerados, y por tanto no se graficó.

Discusión

Este estudio demostró que los factores de riesgo principalmente asociados con el primer episodio de DNCD en el contexto de un brote en el INCMNSZ fueron el uso combinado de ciprofloxacina con IBP, neutropenia y fiebre, infección intraabdominal y un incremento en el número de antibióticos usados previamente al episodio de DNCD. Adicionalmente, con significancia estadística marginal, la referencia de un hospital externo fue el único factor ambiental asociado.

En el INCMNSZ, la exposición previa a antibióticos sistémicos es un factor de riesgo mayor asociado con DNCD y el riesgo varía por clase de antibiótico, tal y como ha sido descrito por otros autores.^{6,11-14} De forma particular, el uso de ciprofloxacina en combinación con IBP mostró la asociación más fuerte, y esto ha sido igualmente descrito por otro autor.¹⁵ Uno de los mecanismos postulados es

que el IBP pueda alterar la absorción de antibióticos, resultando en una mayor concentración de esta última en el lumen intestinal¹⁶; no obstante, esta hipótesis no ha sido confirmada. El hallazgo de que carbapenémicos, cefalosporinas de tercera generación, piperacilina/tazobactam y vancomicina estuvieron asociados a DNCD en el análisis bivariado es algo que ha sido descrito por otros autores.^{6,11-14} Finalmente, la asociación entre ICD y el incremento en el número de antibióticos empleados antes del evento volvió a confirmarse en este estudio, tal y como sucedió en el estudio previamente realizado en el mismo INCMNSZ años atrás.⁷

El análisis de consumo de antibióticos de amplio espectro en el hospital reveló un incremento en el uso de quinolonas entre 2015 y 2016, a diferencia de la tendencia decreciente observada para los años previos para el mismo grupo farmacológico. Aunque no es posible confirmar una relación entre ello y el brote de DNCD se están renovando esfuerzos en el INCMNSZ para reducir su consumo.

Algunas diferencias fueron notadas entre este estudio y otros. De forma notable, aunque la edad avanzada ha sido uno de los factores de riesgo más consistentes para ICD, este estudio, al igual que otros,⁷⁻¹⁰ no demostró dicha asociación. El cálculo del valor de presión de enfermedad asociada a *C. difficile* no reveló diferencias entre casos y controles de este estudio a diferencia de lo reportado originalmente,²² muy probablemente debido a un valor sustancialmente mayor en los controles del presente estudio. A pesar de ello, en el INCMNSZ se ha emprendido un esfuerzo importante para tratar de egresar rápidamente a los

pacientes al hogar, aunque esta medida se ha visto limitada por la complejidad clínica de los pacientes, quienes frecuentemente padecen comorbilidades que exigen la prolongación de la estancia intrahospitalaria. A pesar de que el valor de presión de enfermedad por *C. difficile* es similar para casos y controles, la evidencia ofrecida en el anexo 1 sugiere que en efecto está ocurriendo transmisión cruzada; es posible que el análisis estadístico no logre captar de forma integral las interacciones complejas reveladas gráficamente.

El hecho de que la referencia de hospital externo esté marginalmente asociada con DNCD pudiera ser una explicación plausible para la persistencia del brote pese a las medidas habituales y extraordinarias de control y prevención de infecciones. Una hipótesis que ha surgido a raíz de este trabajo es que el hospital externo es un marcador de exposición ambiental a *C. difficile*; esta hipótesis está sustentada por observaciones previas que muestran que las tasas de ICD en hospitales de referencia están correlacionadas con aquellas de hospitales que refieren.^{25,26} De hecho, derivado de este hallazgo ha surgido la recomendación de tamizar a pacientes de alto riesgo al ingreso (incluidos aquellos que ingresan referidos de otro hospital) como una medida adicional para el control de ICD en hospitales.²⁷

Este estudio tiene algunas fortalezas. Este es un reporte actualizado de factores de riesgo asociados con DNCD en el contexto de un brote en un hospital mexicano. Incluyó un rango amplio de pacientes hospitalizados con diferentes comorbilidades y registró información de varios factores asociados y confusores,

reflejando de mejor forma el escenario real. También ha mostrado que algunos factores de riesgo pueden ser particulares del INCMNSZ, fenómeno que ha sido bien descrito previamente²⁸ y que obliga a realizar investigación en diferentes contextos clínicos y epidemiológicos. Finalmente, los resultados de este estudio pueden ser útiles para el desarrollo y validación de una regla de predicción de pacientes en riesgo para padecer DNCD, en un intento por cambiar el paradigma actual de control de ICD hacia una estrategia de prevención primaria en lugar de una basada en la prevención secundaria.

Deben reconocerse asimismo algunas limitantes de este estudio. Los datos perdidos no pudieron ser recuperados para muchas de las variables ambientales, pues no fueron registradas en expedientes clínicos ni en ninguna otra base de datos. La medición del apego a las diferentes estrategias preventivas que se emprendieron durante el brote fue limitada y solamente pudo efectuarse cabalmente para el caso de higiene de manos y el uso de vapor de peróxido de hidrógeno, por lo cual no puede evaluarse su impacto en conjunto para el control del brote de DNCD. Por último, el análisis molecular de las cepas causantes de casos de DNCD sería imprescindible para la confirmación de la dinámica de transmisión que ha sugerido el análisis visual ofrecido en el anexo 1.

Conclusiones

Los factores que se asociaron de forma independiente con el primer episodio de DNCD en el contexto de un brote en un hospital mexicano de referencia fueron el uso combinado de ciprofloxacina e IBP, neutropenia y fiebre, infección intraabdominal, referencia de hospital externo y un incremento en el número de antibióticos usados previamente. Los pacientes referidos de hospitales externos al INCMNSZ podrían ser portadores asintomáticos de *C. difficile* que a la exposición a los factores de riesgo descritos desarrollan DNCD, pero esto deberá ser confirmado con estudios posteriores.

Referencias

1. Lessa F, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:825-34.
2. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015;372:1539-48.
3. Depestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract* 2013;26:464-475.
4. van Kleef E, Green N, Goldenberg SD, Robotham JV, Cookson B, Jit M, et al. Excess length of stay and mortality due to *Clostridium difficile* infection: a multi-state modelling approach. *J Hosp Infect* 2014;88(4):213-7.
5. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):431-55.
6. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998;40:1-15.
7. Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Rangel-Cordero A, Macías AE, Lamothe-Molina P, Ponce de León-Garduño A, et al. Factores asociados con el desarrollo de la enfermedad por *Clostridium difficile* en un hospital de

- tercer nivel en México: estudio de casos y controles. *Rev Invest Clin* 2009;61(5):371-7.
8. Morfin-Otero R, Garza-Gonzalez E, Aguirre-Diaz SA, et al. *Clostridium difficile* outbreak caused by NAP1/BI/027 strain and non-027 strains in a Mexican hospital. *Braz J Infect Dis* 2016;20:8-13.
 9. Camacho-Ortiz A, López-Barrera D, Hernández-García R, et al. First report of *Clostridium difficile* NAP1/027 in a Mexican hospital. *PLoS One* 2015 Apr 27;10(4):e0122627. doi: 10.1371/journal.pone.0122627.
 10. Menéndez M, Batista N, Bálsamo A, Seija V. Predictores de riesgo para desarrollo de infección por *Clostridium difficile*. *Revista Médica del Uruguay* 2016;32:159-165.
 11. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:2326-2332.
 12. Owens RC Jr, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008;46(Suppl 1):S19-S31.
 13. Aldrete S del M, Magee MJ, Friedman-Moraco RJ, et al. Characteristics and antibiotic use associated with short-term risk of *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients. *Am J Clin Pathol* 2015;143:895-900.
 14. Chung P, Currie B, Guo Y, Talansky M, Brown S, Ostrowsky B. Investigation to identify a resource-efficient case-control methodology for

- determining antibiotics associated with *Clostridium difficile* infection. Am J Infect Control 2014;42(10 Suppl):S264-S268.
15. Gordon D, Young LR, Reddy S, Bergman C, Young JD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in patients receiving high-risk antibiotics with or without a proton pump inhibitor. J Hosp Infect 2016;92:173-177.
 16. Stevens V, Dumyati G, Brown J, Wijngaarden E. Differential risk of *Clostridium difficile* infection with proton pump inhibitor use by level of antibiotic exposure. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20:1035-1042.
 17. Lin HJ, Hung YP, Liu HC, et al. Risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea among hospitalized adults with fecal toxigenic *C. difficile* colonization. J Microbiol Immunol Infect 2015;48:183-189.
 18. Kim KH, Fekety R, Batts DH, Brown D, Cudmore M, Silva J Jr, et al. Isolation of *Clostridium difficile* from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J Infect Dis 1981;143(1):42-50.
 19. García C, Samalvides F, Vidal M, Gotuzzo E, Dupont HL. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Peruvian tertiary care hospital. Am J Trop Med Hyg 2007;77(5):802-5.
 20. Mitchell BG, Dancer SJ, Anderson M, Dehn E. Risk of organism acquisition from prior room occupants: a systematic review and meta-analysis. J Hosp Infect 2015;91:211-7.
 21. Jou J, Ebrahim J, Shofer FS, Hamilton KW, Stern J, Han JH. Environmental transmission of *Clostridium difficile*: Association between hospital room size and *C. difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;36(5):564-8.

22. Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, McMullen KM, Mayfield JL, McDonald LC, et al. Evaluation of *Clostridium difficile*-associated disease pressure as a risk factor for *C difficile*-associated disease. Arch Intern Med 2007;167:1092-7.
23. Mayfield JL, Leet T, Miller J, Mundy LM. Environmental control to reduce transmission of *Clostridium difficile*. Clin Infect Dis 2000;31:995-1000.
24. ATC/DDD Index 2017. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
25. Simmering JE, Polgreen LA, Campbell DR, Cavanaugh JE, Polgreen PM. Hospital transfer network structure as a risk factor for *Clostridium difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;36:1031-1037.
26. Fernández-Gracia J, Onnela JP, Barnett ML, Eguíluz VM, Christakis NA. Influence of a patient transfer network of US inpatient facilities on the incidence of nosocomial infections. Sci Rep 2017;7:2930.
27. Caroff DA, Yokoe DS, Klompas M. Evolving insights into the epidemiology and control of *Clostridium difficile* in hospitals. Clin Infect Dis 2017 May 17. doi: 10.1093/cid/cix456.
28. Dubberke ER, Yan Y, Reske KA, et al. Development and validation of a *Clostridium difficile* infection risk prediction model. Infect Control Hosp Epidemiol 2011;32:360-366.

Tablas

Tabla 1. Análisis bivariado de factores demográficos, clínicos y ambientales.

Variable	Casos^a (n=155)	Controles^a (n=310)	RM	IC 95%	p
Sexo femenino	84 (54.2)	170 (54.8)	0.97	0.66-1.43	0.895
Edad ^b	55 (38-66)	52 (37-68)	1.00	0.99-1.01	0.883
Estado socioeconómico ^c	2 (2-3)	2 (2-3)	1.02	0.90-1.16	0.491
Índice de comorbilidad de Charlson	4 (2-6)	4 (2-6)	0.99	0.92-1.06	0.804
Estancia intrahospitalaria total ^b	25 (17.5-40)	10 (6-18)	---	---	<0.001
Estancia intrahospitalaria antes de DNCD ^b	13 (7.5-20)	10 (6-18)	1.01	0.99-1.02	0.077
Muerte por todas las causas al egreso	10/154 (6.5)	25/309 (8.1)	0.78	0.36-1.68	0.540
Muerte por todas las causas a los 30 días	12/149 (8.1)	31/287 (10.8)	0.72	0.36-1.45	0.361

Neutropenia y fiebre	14/148 (9.5)	5/297 (1.7)	6.10	2.15-17.28	<0.001
Leucemia	14/148 (9.5)	14/297 (4.7)	2.11	0.97-4.55	0.052
Linfoma	12/148 (8.1)	13/297 (4.4)	1.92	0.85-4.33	0.107
Cirugía gastrointestinal previa	54/147 (36.7)	77/292 (26.4)	1.62	1.06-2.47	0.025
Infección intraabdominal	25/148 (16.9)	18/297 (6.1)	3.15	1.65-5.98	<0.001
Infección gastrointestinal	25/148 (16.9)	36/297 (12.1)	1.47	0.84-2.56	0.168
Infección no gastrointestinal	79/148 (53.4)	124/297 (41.8)	1.59	1.07-2.37	0.020
Estoma	7/148 (4.7)	12/297 (4.0)	1.17	0.45-3.06	0.735
Trasplante hepático	4/148 (2.7)	8/297 (2.7)	1.0	0.29-3.38	1.0
Trasplante renal	3/148 (2.0)	20/297 (6.7)	0.28	0.08-0.98	0.035
Enfermedad autoinmune	12/148 (8.1)	40/297 (13.5)	0.56	0.28-1.11	0.097
Quimioterápicos	29/147 (19.7)	37/283 (13.1)	1.63	0.95-2.78	0.069
Esteroides	60/141 (42.6)	117/277 (42.2)	1.01	0.67-1.52	0.951
Inmunosupresores	27/145	56/278	0.90	0.54-1.51	0.708

	(18.6)	(20.1)			
Inhibidores de bomba de protones	89/134 (66.4)	144/272 (52.9)	1.75	1.14-2.70	0.010
Nutrición enteral	18/133 (13.5)	23/267 (8.6)	1.66	0.86-3.19	0.126
Uso previo de antibióticos	141/147 (95.9)	230/288 (79.9) ^d	5.92	2.49-14.09	<0.001
Número de antibióticos usados previamente ^b	3 (2-5)	2 (1-3)	1.41	1.25-1.58	<0.001
Cualquier quinolona	25/147 (17.0)	23/275 (8.4)	2.24	1.22-4.11	0.008
Meropenem o imipenem	66/147 (44.9)	74/275 (26.9)	2.21	1.45-3.36	<0.001
Ertapenem	53/147 (36.1)	64/275 (23.3)	1.85	1.20-2.88	0.005
Cualquier carbapenémico	94/147 (63.9)	118/275 (42.9)	2.35	1.53-3.64	<0.001
Vancomicina	77/147 (52.4)	98/275 (35.6)	1.98	1.32-2.98	0.001
Piperacilina/tazobac- tam	56/147 (38.1)	71/275 (25.8)	1.76	1.15-2.71	0.009

Ceftriaxona	34/147 (23.1)	44/275 (16.0)	1.58	0.95-2.60	0.072
Ceftazidima	5/147 (3.4)	2/275 (0.7)	4.80	0.92-25.08	0.053
Ceftriaxona o ceftazidima	39/147 (26.5)	45/275 (16.4) ^e	1.84	1.13-3.0	0.013
Clindamicina	5/147 (3.4)	7/275 (2.5)	1.34	0.42-4.32	0.760
Duración de uso de antibióticos previos ^b	12 (7-23)	3 (0-10)	1.03	1.01-1.05	0.003
Hospitalización previa	106/147 (72.1)	149/281 (53.0)	2.29	1.49-3.52	<0.001
Hospitalización previa en el INCMNSZ	64/147 (43.5)	113/281 (40.2)	1.14	0.76-1.71	0.507
Referencia de hospital externo	25/147 (17.0)	24/281 (8.5)	2.19	1.20-3.99	0.009
Referencia de hospital externo y estancia previa en el INCMNSZ	17/147 (11.6)	12/281 (4.3)	2.93	1.36-6.31	0.004
Cuarto usado previamente por caso de ICD	26/92 (28.3)	37/191 (19.4)	1.64	0.91-2.92	0.092

Uso de vapor de peróxido de hidrógeno	4/94 (4.3)	10/193 (5.2)	0.81	0.24-2.66	1.0
---------------------------------------	------------	--------------	------	-----------	-----

RM, razón de momios; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

^a Frecuencia absoluta (%), excepto si lo contrario está indicado.

^b Mediana (rango intercuartilar).

^c La escala empleada en los Institutos Nacionales de Salud en México está compuesta de 6 niveles, cada una reflejando un descuento propio a la cuenta de egreso hospitalario, tal y como sigue: 1=96%, 2=84%, 3=64%, 4=43%, 5=23%, 6=0%.

^d El antibiótico específico empleado para la profilaxis preoperatoria no está mencionado en los expedientes de 13 controles.

^e Un paciente empleó tanto ceftriaxona como ceftazidima.

Tabla 2. Análisis estatificado del uso combinado de ciprofloxacina e IBP.

		Casos ^a	Controles ^a	RM	IC 95%	p
Ciprofloxacina	IBP	13/88 (14.8)	2/139 (1.4)	11.87	2.55-110.02	<0.001
	Sin IBP	1/43 (2.3)	4/115 (3.5)	0.66	0.01-6.94	1.0
Interacción de ciprofloxacina e IBP		13/131 (9.9)	2/254 (0.8)	13.88	3.08-62.50	<0.001

IBP, inhibidor de bomba de protones; RM, razón de momios; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

^a Frecuencia absoluta (%).

Tabla 3. Factores asociados con DNCD en análisis de regresión logística.

Variable	RMa	IC 95%	Coefficiente	p
Interacción ciprofloxacina con IBP	8.07	1.70-38.16	2.09	0.008
Neutropenia y fiebre	4.61	1.37-15.46	1.53	0.013
Infección intraabdominal	2.06	0.95-4.46	0.73	0.064
Referencia de hospital externo	1.99	0.98-4.05	0.69	0.056
Incremento en el número de antibióticos usados previamente	1.28 ^a	1.13-1.46	0.25	<0.001

DNCD, diarrea nosocomial por *Clostridium difficile*.

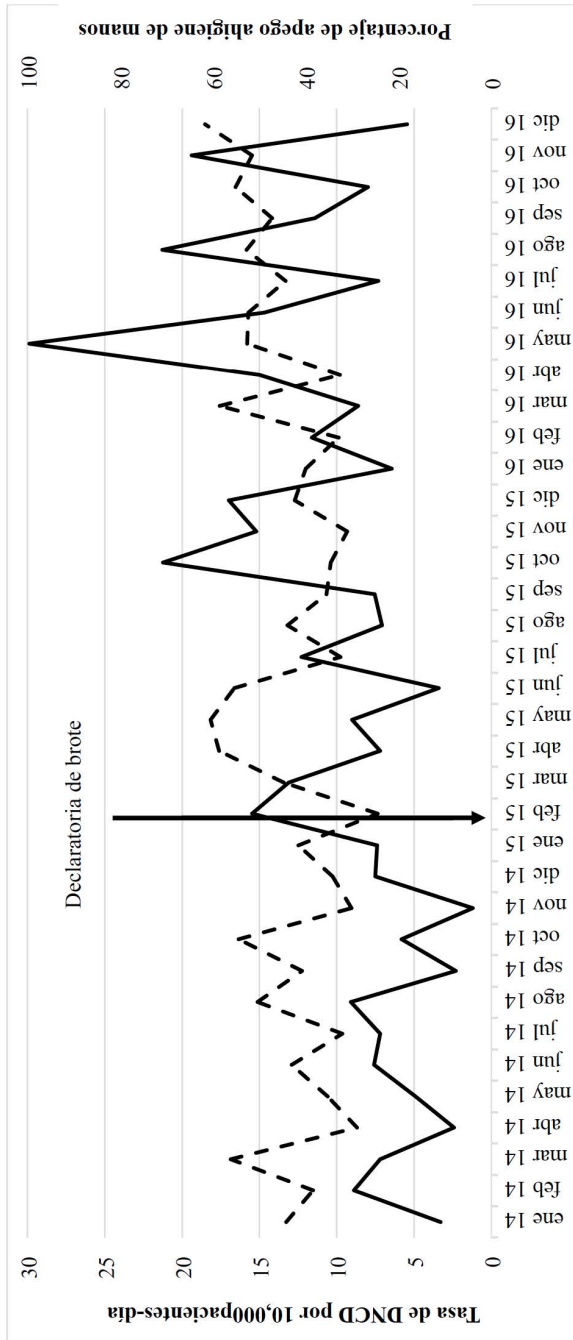
Constante del modelo= 0.20 (IC 95%=0.13-0.30).

RMa, razón de momios ajustada; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

^a RMa por cada unidad de incremento en el número de antibióticos usados previamente.

Figuras

Figura 1. Tasa de DNCD y apego a higiene de manos, 2014-2016.



Línea continua: tasa de DNCD; línea punteada: apego a higiene de manos.

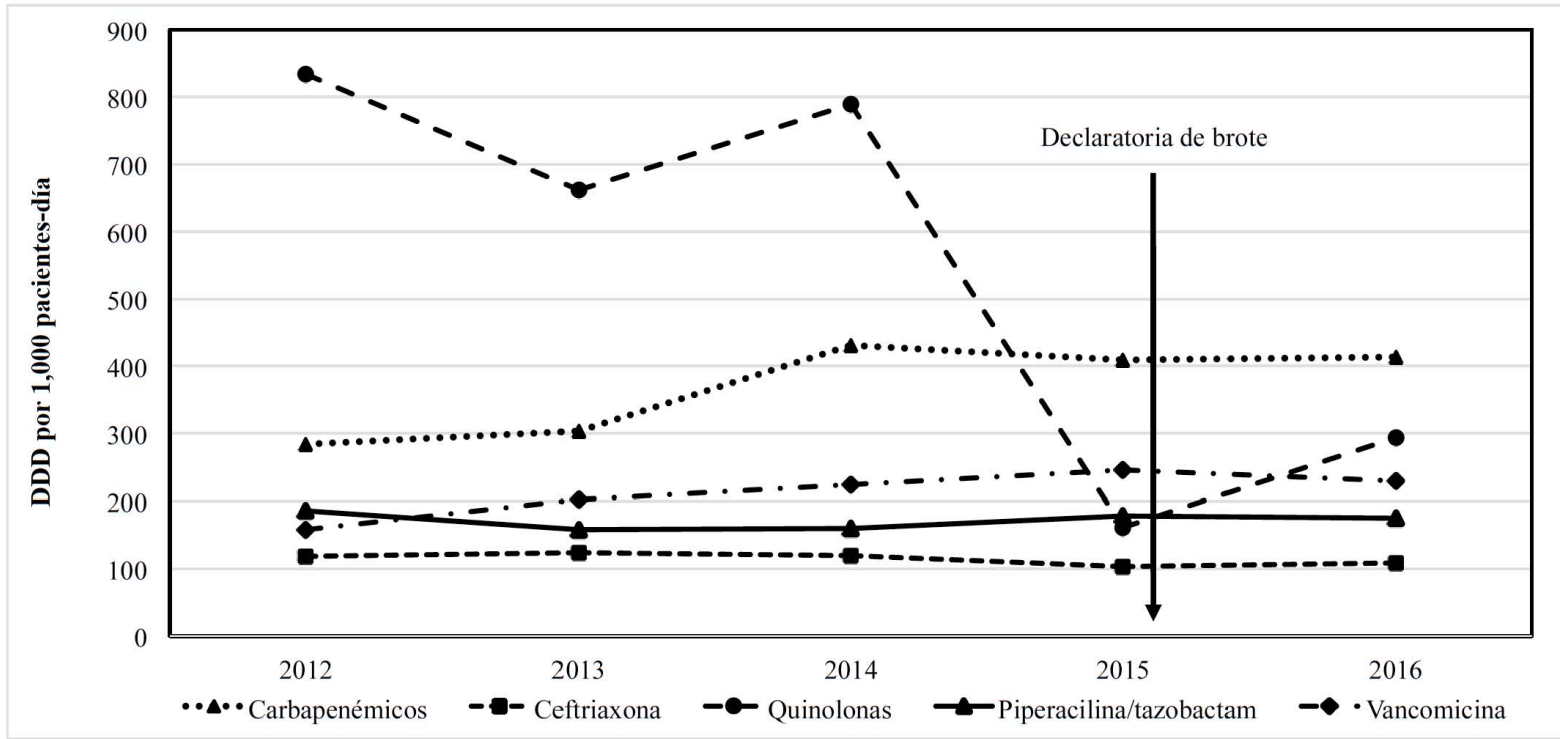


Figura 2. Consumo de antibióticos, 2012-2016.

Abreviaturas y siglas usadas

DDD: dosis diaria definida.

DNCD: diarrea nosocomial por *Clostridium difficile*.

IBP: inhibidor de bomba de protones.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

ICD: infección por *Clostridium difficile*.

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

ppm: partes por millón.

RHOVE: Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica.

RIC: rango intercuartilar.

RM: razón de momios.

RMa: razón de momios ajustada.

Anexo 1. Operacionalización de variables.

Sexo: femenino o masculino. Variable dicotómica.

Edad: número de años cumplidos al momento del ingreso hospitalario. Variable dimensional continua discreta.

Uso de antibióticos los 3 meses previos: uso de al menos una dosis de antibiótico sistémico los 3 meses previos determinados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable dicotómica.

Número de eventos de tratamiento antibiótico: número de tratamientos antibióticos que el sujeto recibió los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable dimensional continua discreta.

Número de antibióticos: número total de antibióticos diferentes que el sujeto recibió los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable dimensional continua discreta.

Nombre de los antibióticos: nombre genérico de cada antibiótico empleado. Variable nominal.

Duración total de tratamiento antimicrobiano: suma del total de días que el sujeto empleó antibiótico en los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable dimensional continua discreta.

Uso de inhibidor de bomba de protones: uso de al menos una dosis de cualquier inhibidor de bomba de protones los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable dicotómica.

Uso de nutrición enteral total: uso de nutrición enteral total al menos una vez los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable dicotómica.

Uso de esteroides: uso de al menos una dosis de esteroide sistémico los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable dicotómica.

Uso de inmunosupresores: uso de al menos una dosis de sirolimus, tacrolimus, micofenolato, azatioprina, ciclosporina, leflunomida, ciclofosfamida, timoglobulina, basiliximab o rituximab los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable dicotómica.

Uso de quimioterapia: uso de al menos una dosis de fármaco quimioterápico los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable dicotómica.

Comorbilidades: enfermedades crónicas presentes al momento del diagnóstico de DNCD (caso) o del egreso (control), y/o presencia de enfermedades agudas los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable nominal.

Cirugía gastrointestinal: incisión quirúrgica sobre órgano gastrointestinal sólido o hueco por vía transabdominal o transendoscópica los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable dicotómica.

Fecha de ingreso: tomando como referencia el evento de internamiento en evaluación, corresponde a la fecha del primer contacto del sujeto con el hospital. Variable nominal.

Fecha de egreso: tomando como referencia el evento de internamiento en evaluación, corresponde a la fecha de salida del hospital. Variable nominal.

Días de estancia intrahospitalaria: suma de días que el sujeto estuvo hospitalizado, desde la fecha de ingreso hasta la fecha de egreso. Variable dimensional continua discreta.

Días de estancia previo al diagnóstico de DNCD: para los casos, la suma de días contados a partir de la fecha de ingreso hasta la fecha de diagnóstico de DNCD. Variable dimensional continua discreta.

Estado vital al egreso: sujeto vivo o muerto al momento del egreso hospitalario. Variable dicotómica.

Hospitalización previa: cualquier evento de internamiento o atención en servicio de Urgencias u hospitalización los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control). Variable nominal.

Índice de comorbilidad de Charlson: calificación obtenida en el índice al momento del ingreso. Variable dimensional continua discreta.

Servicio de ingreso: servicio de recepción del sujeto la fecha de ingreso. Variable nominal.

Servicio de procedencia: todo servicio en el cual haya estado internado el sujeto antes del servicio de egreso. Variable nominal.

Cama de detección de caso: aplica sólo a casos. Es la cama en la cual el sujeto presentó los primeros síntomas y se solicitó la prueba diagnóstica. Variable nominal.

Cama de egreso de control: aplica sólo a controles. Es la última cama en la cual estuvo internado el sujeto al momento del egreso. Variable nominal.

Camas previas: camas en las cuales estuvieron internados casos y controles antes de la cama de detección de caso (casos) o de la cama de egreso de control (controles). Variable nominal.

Fecha de prueba positiva de caso: fecha en la cual se obtuvo la prueba de laboratorio positiva. Variable nominal.

Cuarto compartido: caso o control que haya estado internado en el mismo cuarto con un caso en cualquier momento del evento de internamiento en evaluación. Variable dicotómica.

Antecedente de cuarto ocupado por caso: sujeto que haya estado internado en una cama que en los 3 meses previos contados a partir de la fecha de diagnóstico de DNCD (caso) o de la fecha de egreso (control) haya estado ocupado por caso. Variable nominal.

Tipo de cuarto: cuarto (colectivo o individual) que empleó el sujeto al momento de la detección de caso (caso) o de su egreso (control). Variable dicotómica.

Uso de vapor de peróxido de hidrógeno: uso de dicha tecnología de descontaminación en el cuarto de detección de caso (caso) o de egreso (control) en un periodo no mayor de 15 días contados a partir de la fecha de ingreso.
Variable nominal.

Anexo 2. Análisis espaciotemporal del brote de DNCD.

En las imágenes que siguen se han esquematizado las diferentes áreas del hospital: los 4 pisos de hospitalización y la Terapia Intensiva. Se ha omitido el servicio de Urgencias debido a que fue remodelado durante 2015 y 2016; asimismo, se han omitido los quirófanos dado que ningún caso de DNCD ha sido atribuido a dicho servicio.

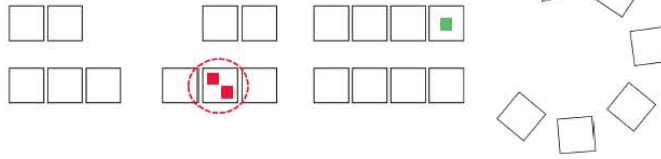
Cada cuadro en blanco representa un cubículo (cuarto individual o colectivo):

- El primer y segundo pisos constan de 16 cuartos colectivos y 8 cuartos individuales.
- El tercer piso cuenta con 37 cuartos individuales.
- El cuarto piso tiene 10 cuartos individuales.
- La Terapia Intensiva está conformada por 14 cuartos individuales.

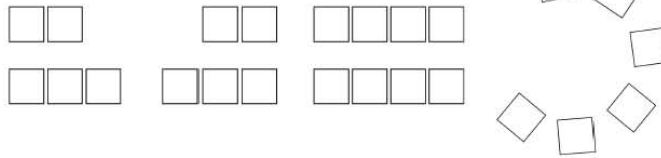
Cada cuadrito en tonalidad de gris representa un caso de DNCD. Cada mes incluye los casos acumulados para visualizar mejor los cuartos afectados, así como el número de casos detectados a lo largo del brote.

Las líneas punteadas indican la ocurrencia de nuevos casos en proximidad espaciotemporal de casos previos de DNCD.

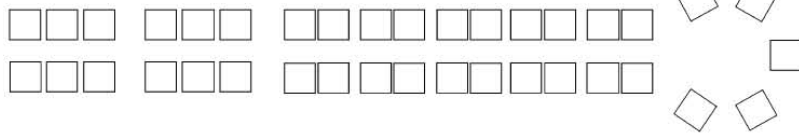
Primer piso



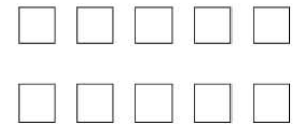
Segundo piso



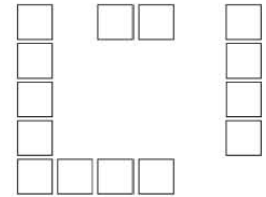
Tercer piso



Cuarto piso

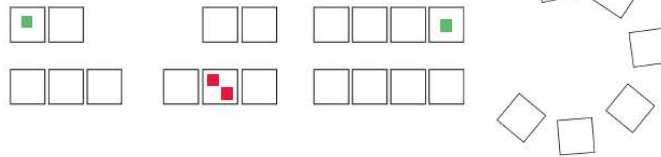


Terapia Intensiva

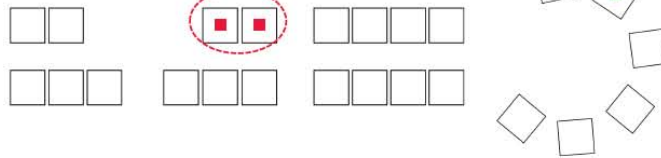


Enero 2015

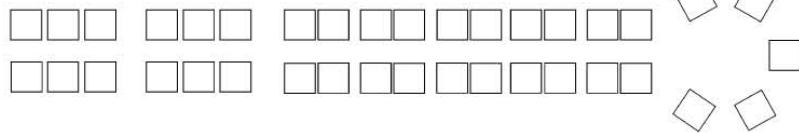
Primer piso



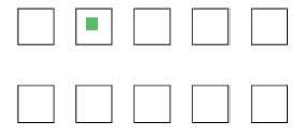
Segundo piso



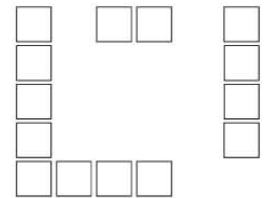
Tercer piso



Cuarto piso

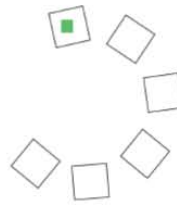
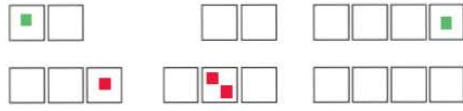


Terapia Intensiva

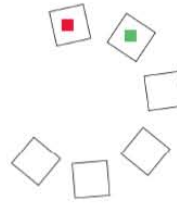
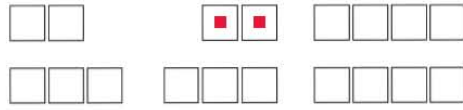


Febrero 2015

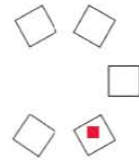
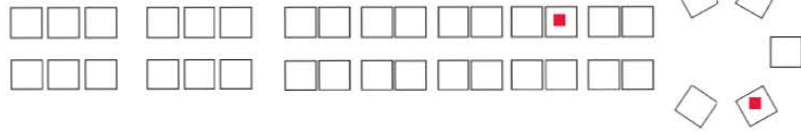
Primer piso



Segundo piso



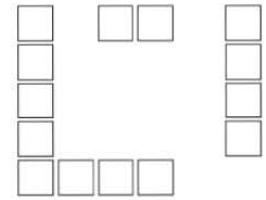
Tercer piso



Cuarto piso

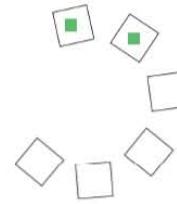
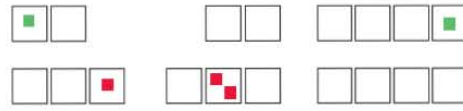


Terapia Intensiva

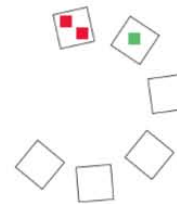
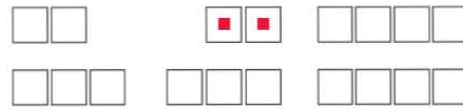


Marzo 2015

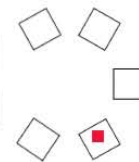
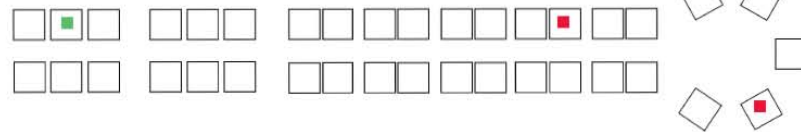
Primer piso



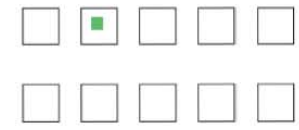
Segundo piso



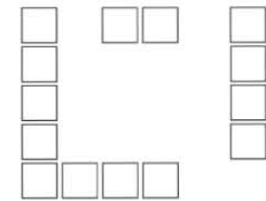
Tercer piso



Cuarto piso

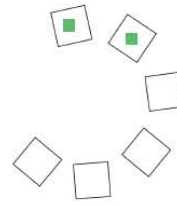
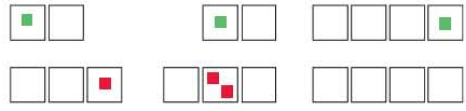


Terapia Intensiva

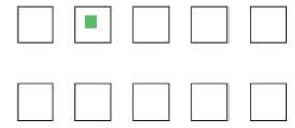


Abril 2015

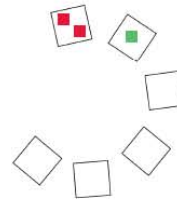
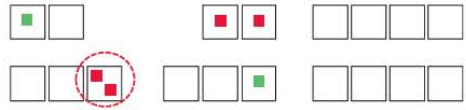
Primer piso



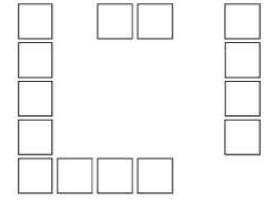
Cuarto piso



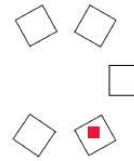
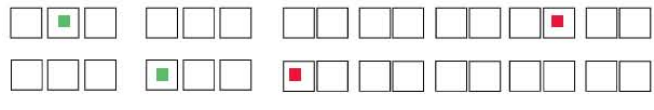
Segundo piso



Terapia Intensiva

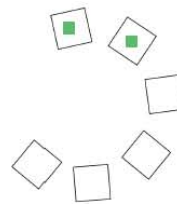
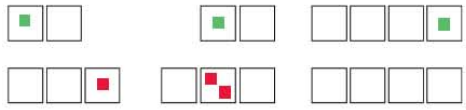


Tercer piso

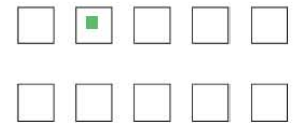


Mayo 2015

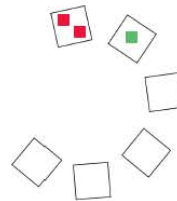
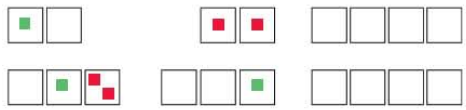
Primer piso



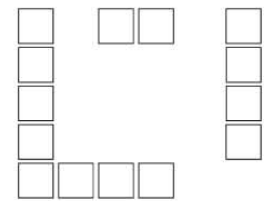
Cuarto piso



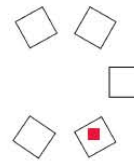
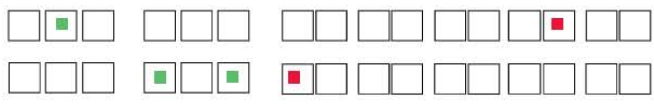
Segundo piso



Terapia Intensiva

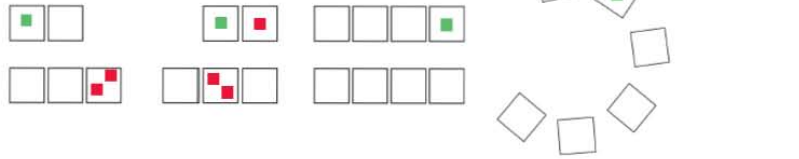


Tercer piso

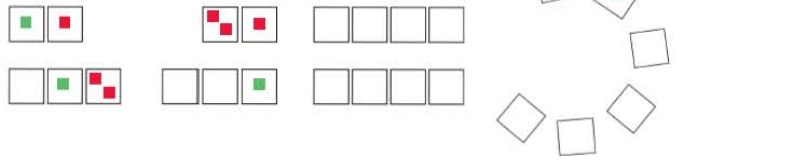


Junio 2015

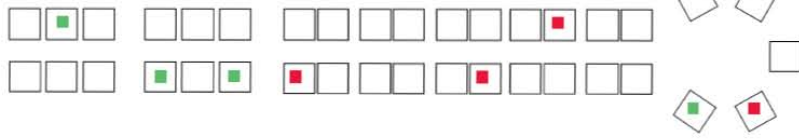
Primer piso



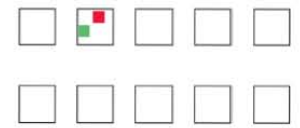
Segundo piso



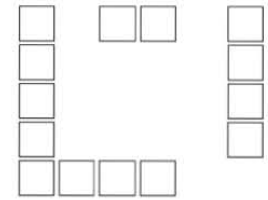
Tercer piso



Cuarto piso

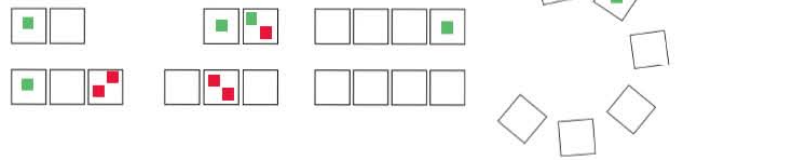


Terapia Intensiva

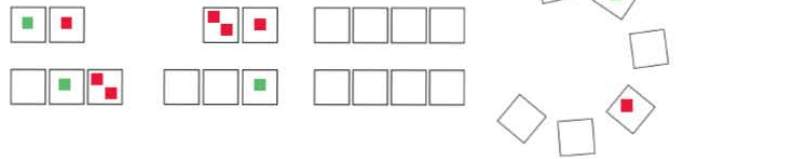


Julio 2015

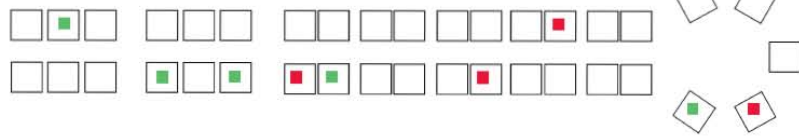
Primer piso



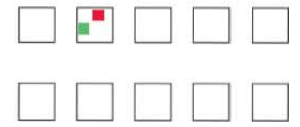
Segundo piso



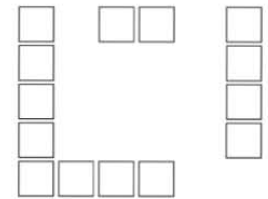
Tercer piso



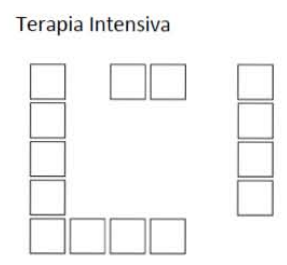
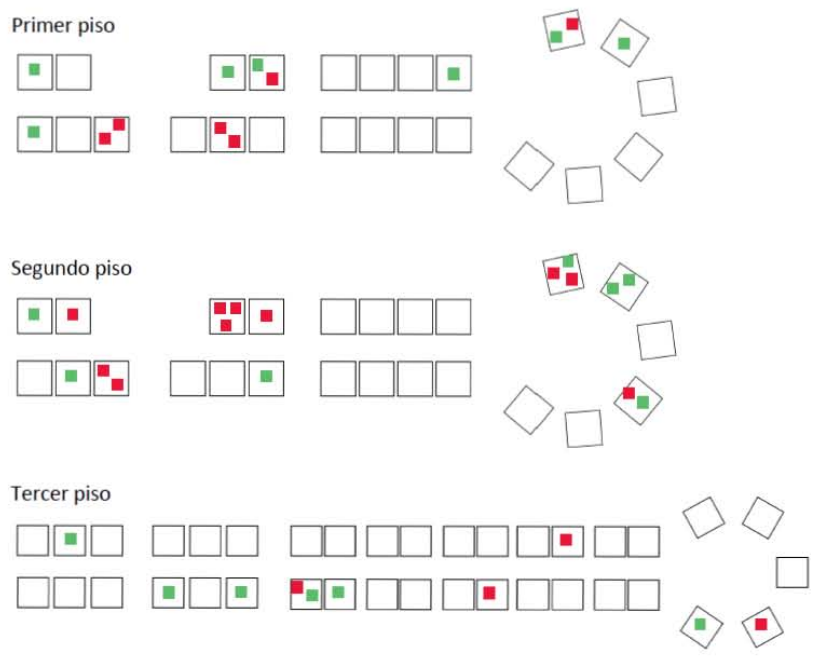
Cuarto piso



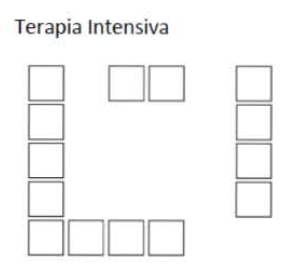
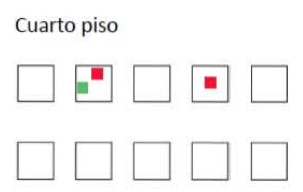
Terapia Intensiva



Agosto 2015

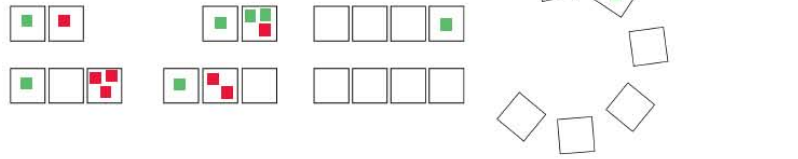


Septiembre 2015

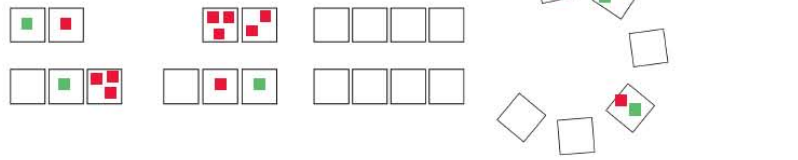


Octubre 2015

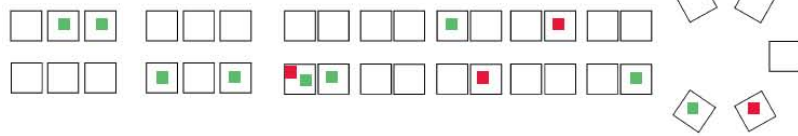
Primer piso



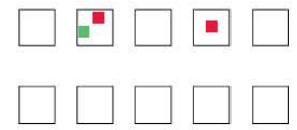
Segundo piso



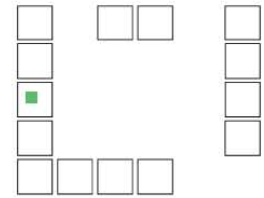
Tercer piso



Cuarto piso

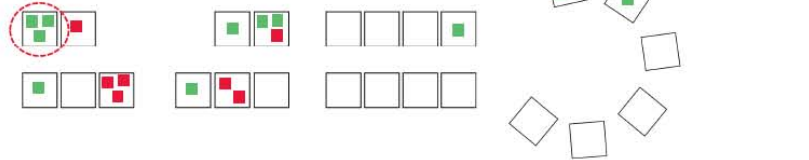


Terapia Intensiva

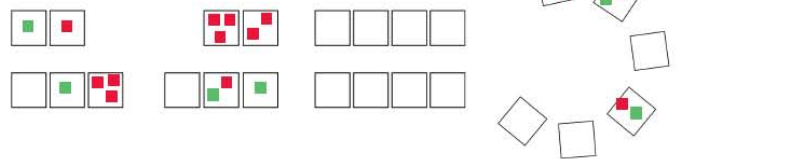


Noviembre 2015

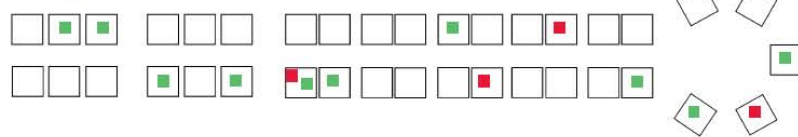
Primer piso



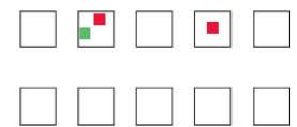
Segundo piso



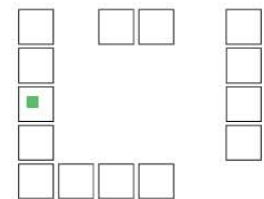
Tercer piso



Cuarto piso

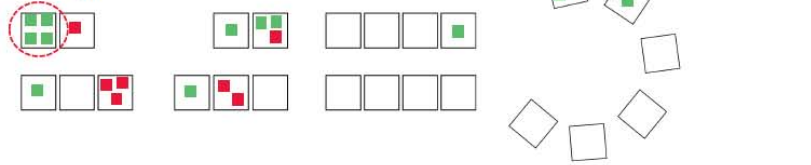


Terapia Intensiva

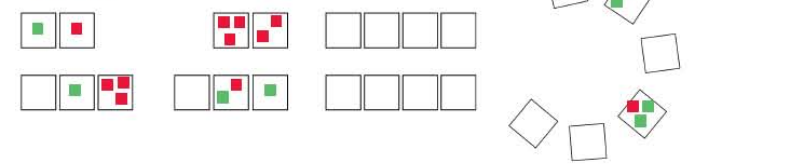


Diciembre 2015

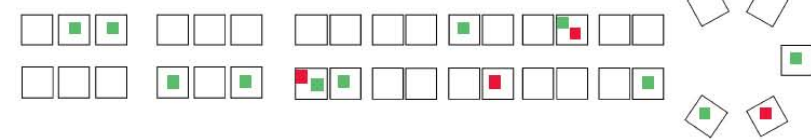
Primer piso



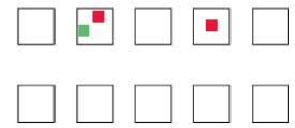
Segundo piso



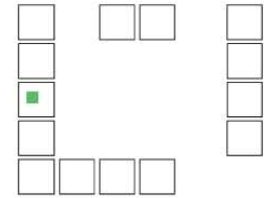
Tercer piso



Cuarto piso

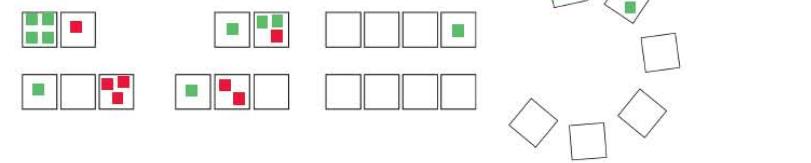


Terapia Intensiva

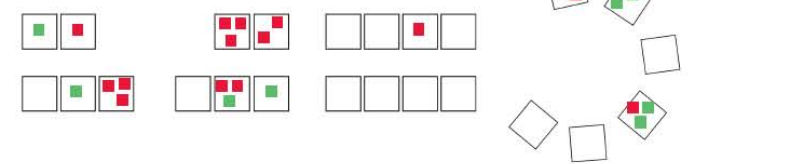


Enero 2016

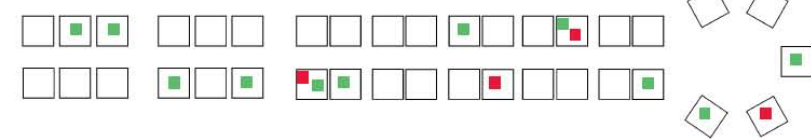
Primer piso



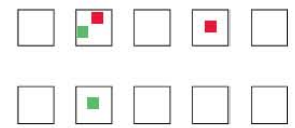
Segundo piso



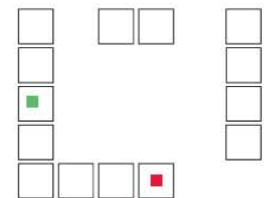
Tercer piso



Cuarto piso

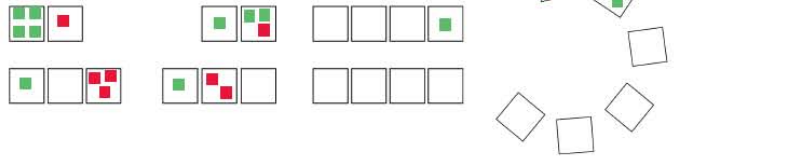


Terapia Intensiva

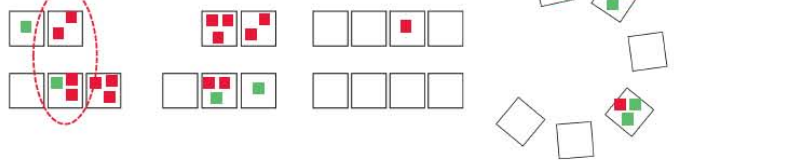


Febrero 2016

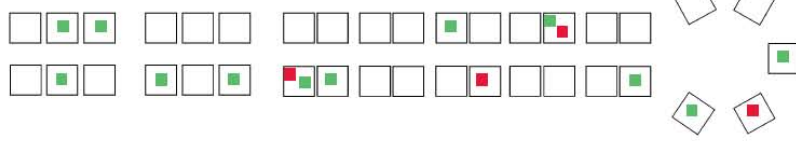
Primer piso



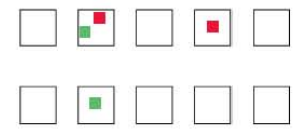
Segundo piso



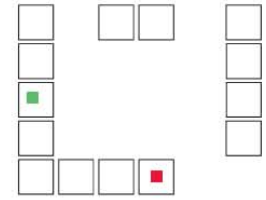
Tercer piso



Cuarto piso

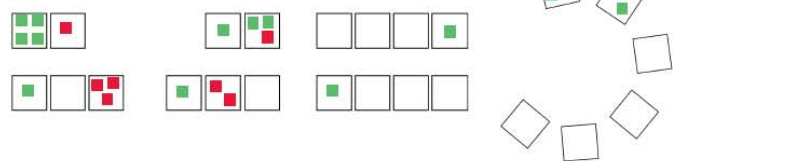


Terapia Intensiva

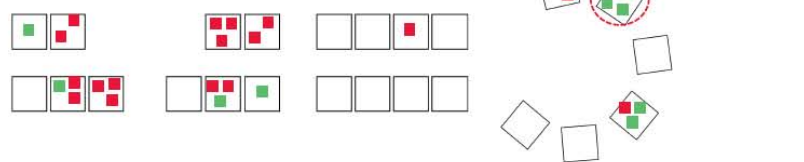


Marzo 2016

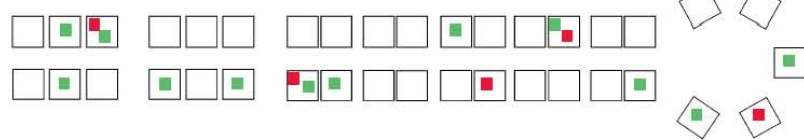
Primer piso



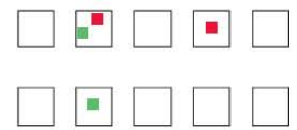
Segundo piso



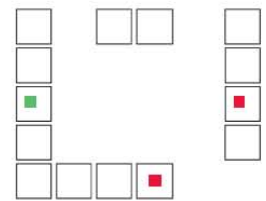
Tercer piso



Cuarto piso

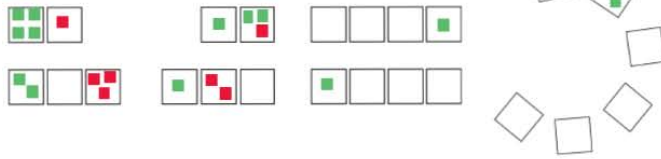


Terapia Intensiva

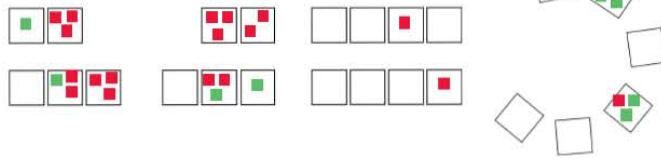


Abril 2016

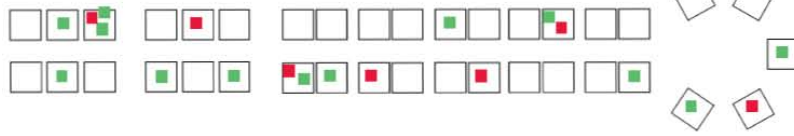
Primer piso



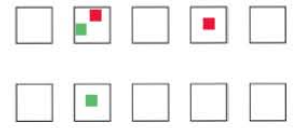
Segundo piso



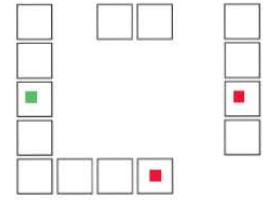
Tercer piso



Cuarto piso

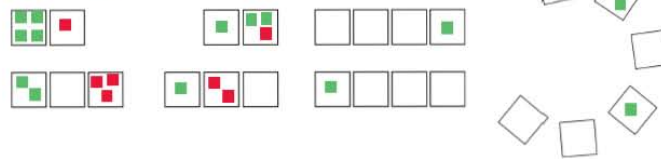


Terapia Intensiva

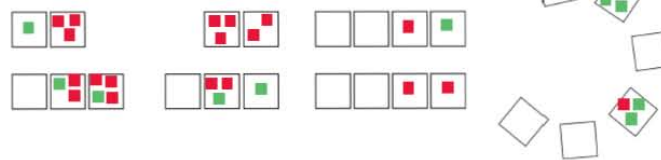


Mayo 2016

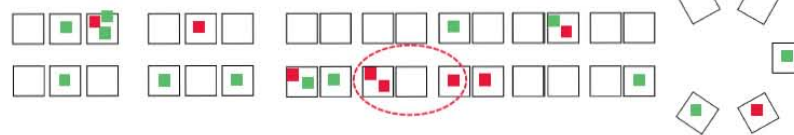
Primer piso



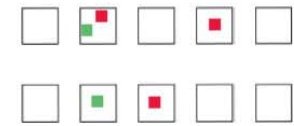
Segundo piso



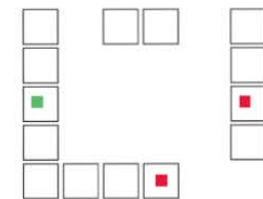
Tercer piso



Cuarto piso

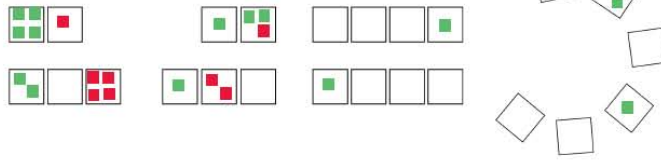


Terapia Intensiva

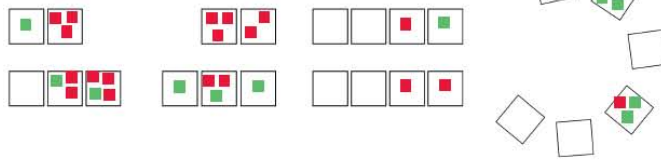


Junio 2016

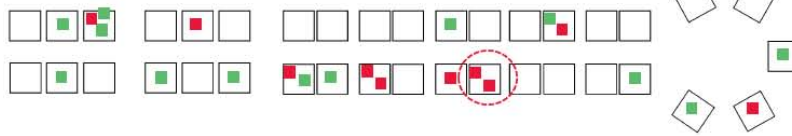
Primer piso



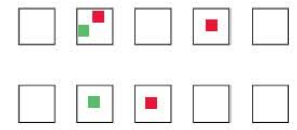
Segundo piso



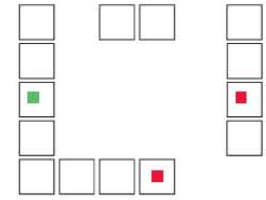
Tercer piso



Cuarto piso

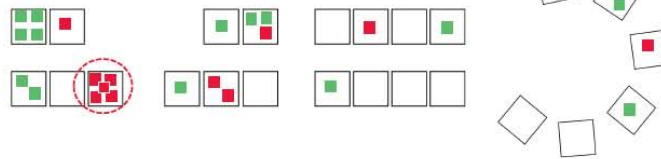


Terapia Intensiva

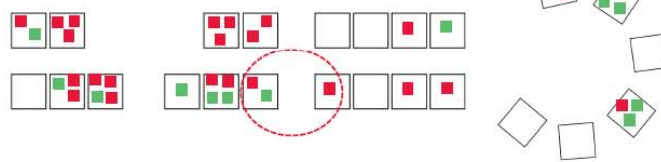


Julio 2016

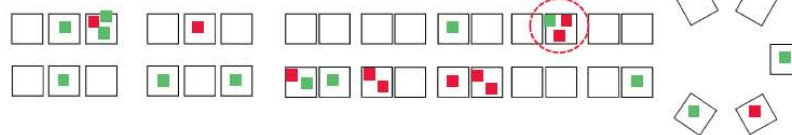
Primer piso



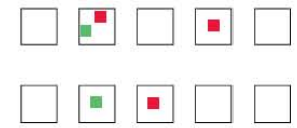
Segundo piso



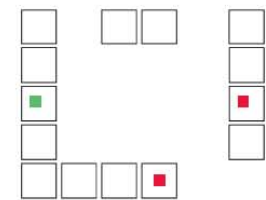
Tercer piso



Cuarto piso

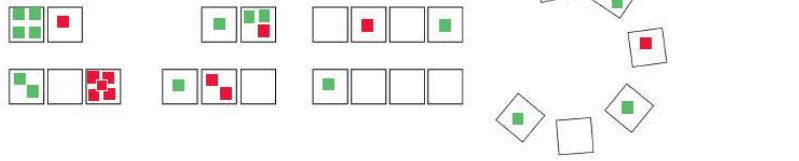


Terapia Intensiva

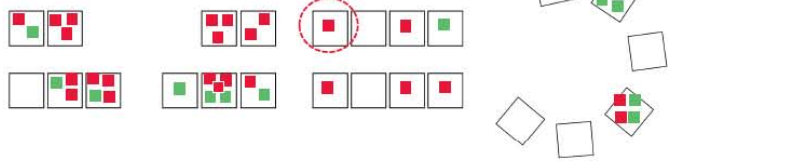


Agosto 2016

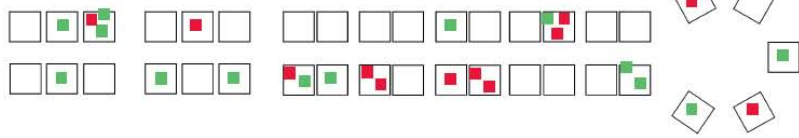
Primer piso



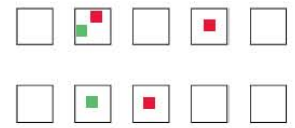
Segundo piso



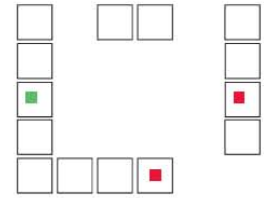
Tercer piso



Cuarto piso

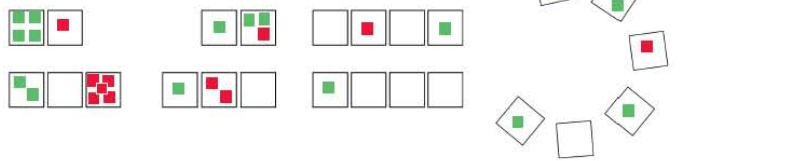


Terapia Intensiva

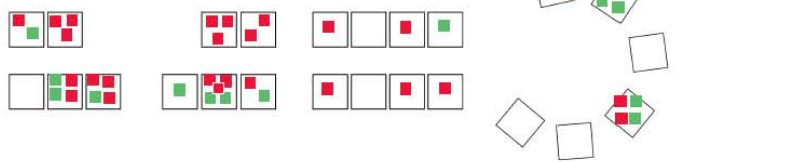


Septiembre 2016

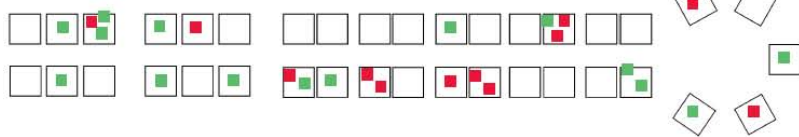
Primer piso



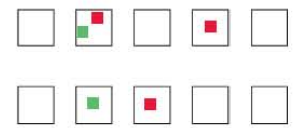
Segundo piso



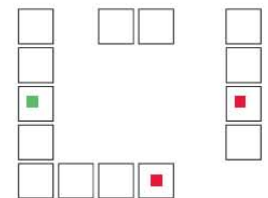
Tercer piso



Cuarto piso

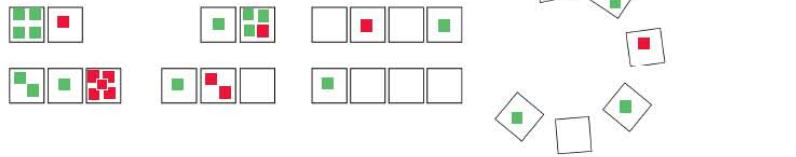


Terapia Intensiva

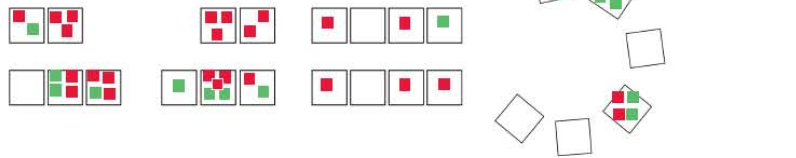


Octubre 2016

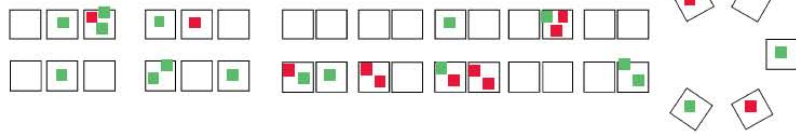
Primer piso



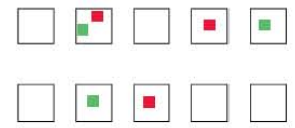
Segundo piso



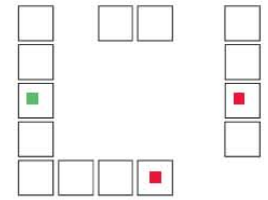
Tercer piso



Cuarto piso

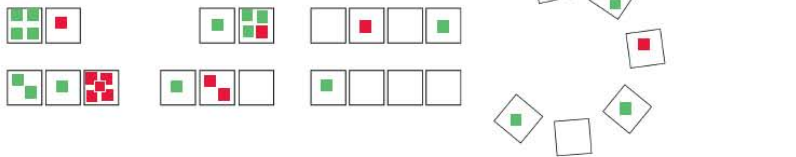


Terapia Intensiva

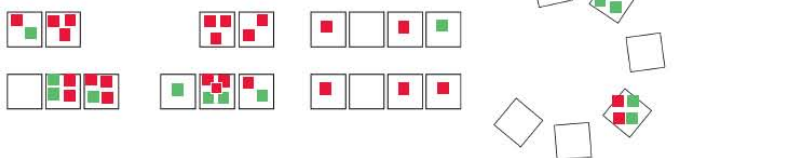


Noviembre 2016

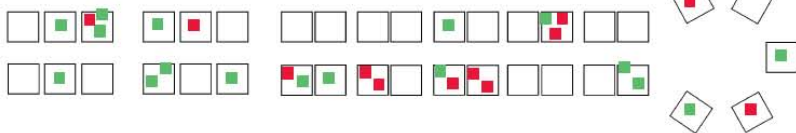
Primer piso



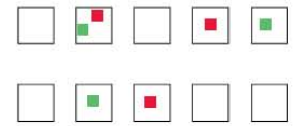
Segundo piso



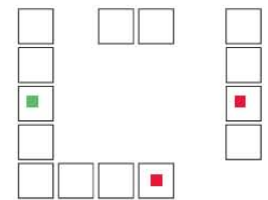
Tercer piso



Cuarto piso



Terapia Intensiva



Diciembre 2016