



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.**

**INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE
EN PACIENTES INGRESADOS A LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL HOSPITAL
ESPAÑOL DEL MEXICO EN EL PERIODO ENERO DE 2017 A ENERO DE 2018.**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. DANIEL GÓMEZ DE SEGURA GONZÁLEZ

DIRECTOR DE TESIS.

DR. JOSE MIGUEL EMILIANO GÓMEZ CRUZ

**MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA
DEL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

Hospital Español de México, CDMX. Octubre 2019.



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.

Titular del Curso de Medicina Interna

Dr. Luis Miguel Gallardo Tamayo.

Cargo hospitalario/Servicio al que pertenece: Adscrito al Servicio de Medicina Interna.

Nombramiento Universitario: Posgrado.

R.F.C.: GATL5910295L5

Teléfono: 044 (55) 5412 2812

Correo electrónico: lgallardot@hotmail.com

Firma:

Nombre y Firma de autorización de Jefe de Servicio de Medicina Interna:

Dr. Alejandro Cañizares Macias

Fecha de inicio:

Fecha de Terminación:

Investigador responsable:

Dr. Daniel Gómez de Segura González.

Cargo hospitalario/Servicio al que pertenece: Residente del Curso de Especialización Médica en Medicina Interna

Nombramiento Universitario: Posgrado.

R.F.C.: GODG910711CG1

Teléfono: 044 (55) 5167 1509

Correo electrónico: drdanielgsg@gmail.com

Firma:

Investigadores asociados:

Tutor de Tesis.

Dr. José Miguel Gómez Cruz.

Cargo hospitalario/Servicio al que pertenece: Adscrito al servicio de Terapia Intensiva.

Nombramiento Universitario: Posgrado.

R.F.C.:

Teléfono: 044 (55) 4554 6327

Correo electrónico:

Firma:

Asesora de Tesis.

Dra. Margarita Maria Virgen Cuevas.

Cargo hospitalario/Servicio al que pertenece: Adscrito al servicio de Infectología.

Nombramiento Universitario: Posgrado.

R.F.C.: VICM840530Q82

Teléfono: 044 (55) 3734 9512

Correo electrónico: magovirgen_up@yahoo.com

Firma:

Dra. José Donis Hernández.

Cargo hospitalario/Servicio al que pertenece: Jefe de servicio de Infectología.

Nombramiento Universitario: Posgrado.

R.F.C.: DOHJ690914U75

Teléfono: 044 (55) 5107 8075

Correo electrónico: josedonis@prodigy.net.mx

Firma:

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la incidencia y los factores de riesgo asociados a desarrollar infección por *Clostridium difficile* en los pacientes ingresados por más de 48 horas a la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México en el periodo enero 2017 a enero 2018 a corto plazo?

2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La infección por *Clostridium difficile* (CD) es mayormente asociada a los cuidados de la salud, siendo la infección intra-hospitalaria más común en países de primer mundo^{2,3}. En Estados Unidos de América, se calcula que la infección por *C. difficile* es causa de 27,000 muertes/año, sin tomar en cuenta brotes epidemiológicos. La prevalencia mundial estimada es muy variable, pues los estudios de registro son heterogéneos. En un estudio reciente por la CDC, el 66% de 15,461 casos diagnosticados fueron de origen intrahospitalario, siendo la 9ª causa de muerte intra-hospitalaria^{4,8}.

En las unidades de terapia intensiva, esta estimación varía aún más debido a las diferentes patologías y características del paciente críticamente enfermo alrededor del mundo, siendo del 0.38% al 8% aproximadamente^{11,22}. Múltiples estudios han intentado identificar los factores de riesgo más importantes de los pacientes en unidades de cuidados intensivos para desarrollar infección por *C. difficile* y poder limitar su exposición a los mismos, sin embargo, las diferencias entre las características de las poblaciones, las comorbilidades, la variabilidad de los resultados, los recursos hospitalarios y otros aspectos, han hecho imposible poder generalizar la información obtenida y únicamente poder darle un significado regional^{8,11,17,45-49,54}.

En México, pocos hospitales con unidad de terapia intensiva han registrado la incidencia de infección por *C. difficile* ó el impacto de los factores de riesgo descritos en la literatura sobre la población críticamente enferma internada a lo largo del tiempo. Conocer de forma local la incidencia de infección por *C. difficile* y la relevancia de los factores de riesgo puede mejorar la atención y disminuir los casos nuevos registrados a futuro.

3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

3.1. Objetivo Primario:

- Describir la incidencia de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México que fueron internados más de 48 horas en dicha unidad hasta su egreso hospitalario, en el periodo enero de 2017 a enero de 2018.
- Describir los factores de riesgo asociados a la infección por *Clostridium difficile* en los pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México que fueron internados más de 48 horas en dicha unidad hasta su egreso hospitalario, en el periodo enero de 2017 a enero de 2018.

3.2. Objetivos secundarios:

- Describir la asociación que tiene la clase de antibióticos usados desde el ingreso hospitalario en pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* realizado 48 horas posteriores al ingreso de la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México y hasta su egreso hospitalario en el periodo enero de 2017 a enero de 2018.

- Describir la asociación que tiene el número de antibióticos usados desde el ingreso hospitalario de pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* realizado 48 horas posteriores al ingreso de la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México y hasta su egreso hospitalario en el periodo enero de 2017 a enero de 2018.
- Describir la asociación que tiene el tiempo de exposición a los antibióticos usados desde el ingreso hospitalario de pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* realizado 48 horas posteriores al ingreso de la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México y hasta su egreso hospitalario en el periodo enero de 2017 a enero de 2018.

4. JUSTIFICACIÓN

La infección por *Clostridium difficile* en el ambiente hospitalario es altamente prevalente especialmente en unidades de cuidados intensivos⁸. Se sabe sobre la asociación que los antibióticos tienen como factor de riesgo independiente para desarrollar colonización o infección por *C. difficile*, sin embargo no hay estudios suficientes que hablen sobre el comportamiento en la población mexicana ingresada en unidades de terapia intensiva.

El uso de antibióticos de manera indiscriminada ha aumentado en los últimos años y con ello la prevalencia de la infección por *C. difficile* intrahospitalaria⁴. La presencia de la infección por *C. difficile* aumenta la mortalidad y recursos económicos gastados de manera individual así como el riesgo de propagación en el resto de la población hospitalaria fuera y dentro de la unidad de terapia intensiva^{8,10}.

Determinar el papel que tiene el uso de antibióticos en los pacientes que ingresan a la unidad de terapia intensiva que desarrollaron posteriormente infección por *C. difficile* y el riesgo que implican en el manejo del paciente críticamente enfermo es fundamental para intervenir de manera adecuada en la prevención de esta infección y en su incidencia dentro y fuera de la unidad de terapia intensiva.

5. MARCO TEÓRICO

Generalidades de *C. difficile*.

El *Clostridium difficile* (reclasificado como *Clostridioides difficile* recientemente¹), es una bacteria gram positiva productora de esporas causante de infecciones gastrointestinales primordialmente, siendo una de las infecciones intrahospitalarias más importantes y frecuentes en todo el mundo^{2,3}.

Una de las características más importantes de la bacteria es su habilidad para persistir en forma de esporas en el ambiente haciéndola altamente resistente al uso de productos anti-sépticos y procedimientos de autoclave. Se ha demostrado la supervivencia de las esporas hasta 6 meses en la habitación de los pacientes y aparatos médicos, especialmente en unidades de cuidados especializados¹².

En estudios de prevención, se ha demostrado que el aislamiento de pacientes con infección por *Clostridium difficile* (ICD) así como el lavado de los aparatos diagnósticos y de monitoreo en unidades de terapia intensivas, ha reducido la incidencia en el tiempo³.

La presencia de ICD en las diferentes alas de hospitalización representa un factor causal siempre latente para la población con riesgo de adquirirla, tanto a nivel personal, hospitalario y regional¹³.

Epidemiología intra-hospitalaria.

Los reportes epidemiológicos alrededor del mundo varían por múltiples factores relacionado directamente con la bacteria (ej. virulencia, resistencia antibiótica), por el paciente (ej. inmunosupresión, extremos de la vida, críticamente enfermos), con la comunidad y ambiente intrahospitalario (ej. población, tipo de enfermedades a tratar, unidad especializada, políticas sanitarias) y el sistema de registro de enfermedades a nivel nacional y sus capacidades diagnósticas, siendo diferente en países de primer mundo a países en vías de desarrollo⁵.

En hospitales de Estados Unidos de América (EUA) y la Unión Europea (UE), la infección por *C. difficile* ha superado la prevalencia e incidencia intrahospitalaria que tienen agentes como *S. aureus* quien por décadas fue la causa principal de infecciones relacionadas a los cuidados de la salud e intra-hospitalario. Actualmente la infección por *C. difficile* es la causa más frecuente de diarrea infecciosa intrahospitalaria con 27,000 muertes estimadas anualmente en EUA, sin tomar en cuenta los episodios de brotes epidemiológicos⁷. En un estudio reciente por la CDC en EUA, el 66% de 15,461 casos diagnosticados fueron de origen intrahospitalario, siendo la 9ª causa de muerte intra-hospitalaria^{4,8}.

La prevalencia durante el tiempo y región geográfica ha sido igualmente muy variables. En un estudio del sistema de registro nacional de EUA que comprendió de 2000-2010, se reportó un incremento del doble en la incidencia de ICD hospitalaria (ICDh). La CDC reportó que de 2013 a 2014 hubo un aumento del 4% en la incidencia de ICDh, especialmente en las unidades de terapia intensiva (UTI). Autores de diferentes artículos han relacionado este incremento en los últimos años al aumento en la concientización de la enfermedad así como la mejoría de los estudios diagnósticos y la organización de grupos dedicados al reconocimiento y estandarización del diagnóstico y manejo⁶.

En estudios de incidencia y prevalencia en países europeos, se ha reportado rangos tan bajos como 0.7%¹¹ o del 10%-20%², con variaciones y diferentes tendencias a lo largo de los años. En un estudio realizado en un hospital español, la incidencia de ICDh en comparación con la forma adquirida en la comunidad fue notable (81% vs 19%, respectivamente), predominando aún más en pacientes con antecedentes de hospitalizaciones previas¹⁴.

En poblaciones donde la regulación de la salud o el uso de antibióticos no es tan estricta (ej. China, India, América Latina) la prevalencia reportada en la literatura no puede ser generalizada y debe ser tomada en cuenta como estudios de población única⁹.

Epidemiología en Unidad de Terapia Intensiva.

En relación a la prevalencia de ICD intrahospitalaria, las UTIs se han visto mayormente afectadas es años recientes. Álvarez-Lerma *et al*, describió en unidad de terapia intensiva Española, que la diferencia entre ICDh contra las formas relacionadas a las unidades de terapia intensiva (ICD-UTI) fue de 19.1% vs 61.8% al comparar la incidencia total de diagnóstico poblacional¹⁴. Fridkin *et al*¹⁷, realizó un meta-análisis que comprendía 22 estudios multicéntricos ($n= 80,835$ pacientes en UTI) reportando un la prevalencia de ICD-UTI del 2%, compatible con otros países como Francia: 0.9%¹⁸, Canadá: 1.5%¹⁹, China 2.4%²⁰ y Reino Unido: 3.3%²¹.

Aunque la mayoría de los estudios de ICD-UTI reportan prevalencias similares, diferentes autores mencionan que todos los estudios epidemiológicos deben ser tomados con reserva, ya que más de un factor contribuye en la aparición de la enfermedad, variando inclusive en mismas regiones en periodos de tiempo similares (relacionados a brotes epidemiológicos o no)¹¹. Ejemplo de esto, es el de un hospital de Barcelona, España (2014) con programas de vigilancia epidemiológica estricta, quienes tienen prevalencias de ICD-UTI tan bajas como

0.38%²². Así mismo, en otro hospital en la misma región de España (2015), se reportó una prevalencia del 8%¹¹.

La diarrea asociada a antibióticos (DAA) es la presencia de evacuaciones líquidas posterior al inicio de estos medicamentos¹⁰, es una entidad frecuente en pacientes hospitalizados predominantemente por su uso. Hay varios mecanismos involucrados en la DAA, especialmente en el paciente críticamente enfermo (mencionado más adelante).

La prevalencia de DAA en la unidad de terapia intensiva es tan variable como la ICD-UTI. Esos estudios descriptivos se ha encontrado la ICD responsable de la DAA (DAA-ICD) en rangos de 10%-30% relacionados a la hospitalización en general⁵. Sin embargo, la prevalencia de DAA en unidades de terapia intensiva en la literatura puede ir del 9.7% a 14%, dando perspectiva al número real de DAA-ICD^{20,25}.

En un estudio unicéntrico del área de cuidados intensivos, Prechter *et al*, describió que la prevalencia variaba relacionado a la presencia de diarrea o no (característica primordial en el diagnóstico de ICD) en la UTI, pues muchos de los pacientes críticamente enfermos no tenían diarrea al diagnóstico pero si cumplían otros criterios suficientes (especialmente los moleculares) para ser clasificados ICD-UTI²⁴. Comparado con la epidemiología reportada de UTI-CDI en EUA/UE (11-13.5%)^{11,26}, en pacientes que inician con diarrea en la unidad de terapia intensiva (D-UTI), los autores reportaron una prevalencia del 1-2% de ICD en D-UTI, agregando otro factor importante para la variabilidad en la epidemiología²³. En contraste, Thibault *et al*, en una UTI Suiza con pacientes con D-UTI describió una prevalencia de DAA-ICD de 0.7% contra 25% en años anteriores^{25,27}. La mayoría de los estudios sobre la epidemiología de diarrea asociada a la unidad de terapia intensiva reportan números totales sin evaluar la temporalidad de su aparición con respecto al ingreso del paciente, factor determinante sobre la probabilidad de que la diarrea sea asociada a la ICD o sea por otra causa (como nutrición enteral, sondas nasogástricas, medicamentosa, etc)¹⁰.

Salva *et al*, reportaron que tras 48 horas posteriores al ingreso a UTI, únicamente el 9% de los pacientes habían tenido D-UTI (177/1,936) y de ellos, solo el 0.38% se relacionó a ICD²², a diferencia de Wang *et al*, quienes reportaron en 35 semanas de seguimiento una prevalencia de D-UTI el 9.7% (124/1,277) de los cuales el 25% se relaciono a ICD²⁰.

Zahar *et al* en 2012, reportaron una incidencia a 10 años de diarrea relacionada a la unidad de terapia intensiva en cualquier parte del internamiento de 9.75% (521/5,260) donde el 13.5% (69/512) la infección por *C. difficile* fue el agente causal, con una prevalencia total de ICD-UTI del 1.3% (69/5,260)¹⁸.

Así como la prevalencia puede variar entre regiones geográficas, entre las diferentes salas de cuidados intensivos que son separadas por ramas en el cuidado del paciente crítico (unidades de terapia intensiva médicas, quirúrgicas, traumáticas, cardiovasculares, coronarias, etc), la prevalencia puede variar, pues las comorbilidades o evolución del paciente crítico es diferente.

En un estudio unicéntrico francés en 2013, se demostró que el área crítica con mayor diarrea asociada a la terapia intensiva era la de cuidados médicos especializados, superior a la de cuidados post-quirúrgicos que cuentan con mayor riesgo por los procedimientos que se realizan⁴. En 2018, Watkins *et al*, realizaron un estudio para diferenciar la incidencia de ICD-UTI relacionado a las diferentes áreas especializadas de atención en su institución (Cleveland, Ohio, EUA) evaluando una población total de 194 pacientes con diagnóstico de CDI divididos en dos áreas principales de cuidados críticos: trauma/quirúrgicos (38/194) y médico (156/194), siendo mucho más prevalente en el grupo médico (19.5% vs 80.4%)³¹.

Algunos autores han tratado de explicar este fenómeno al relacionar la incidencia con el número de comorbilidades del paciente crítico, que suelen ser mayores en los pacientes en unidad de terapia intensiva especializada en manejo médico. Por lo contrario, esto supondría un factor de riesgo importante para aquellas unidades donde la población de pacientes tienen padecimientos tanto médico como quirúrgico^{31,49}.

Otro punto crucial en la prevalencia real de las infecciones por *C. difficile* es su habilidad de colonizar tanto pacientes o habitaciones completas¹⁰. En un estudio realizado por Zhang *et al*¹⁵, en un hospital de referencia del oeste de China, se realizó la búsqueda de Toxinas AB de *C. difficile* en todos los pacientes a su ingreso a UTI y a las 72 horas de permanencia, reportando una incidencia final de 4.3%. Ninguno de los pacientes positivos para Toxinas AB lo era al ingreso a la UTI.

La colonización en pacientes en la UTI ha sido un tema controvertido en cuanto a su significado y prevalencia. En la literatura, la prevalencia de colonización por *C. difficile* ha sido reportada 4.4%-23.2%¹⁶. En diferentes estudios comparativos y meta-análisis sobre el papel de la colonización por *C. difficile* para ICD-UTI, la evidencia ha sido mixta, algunos reportando riesgo (Razón de Momios (RM) 10.93)²⁸ y otros protección²⁹.

En algunos estudios de cohorte, ha encontrado que de todos los pacientes en la unidad de terapia intensiva, el 10-20% de ellos son portadores asintomáticos de *C. difficile*²³. Rotimi *et al*, estudió a una población de pacientes portadores asintomáticos en UTI (n= 922) de hospitales de Polonia y Reino Unido identificados mediante test de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT por sus siglas en ingles) pero con toxinas AB de *C. difficile* negativas. Únicamente el 3% hizo infección por *C. difficile* durante su evolución³⁰.

El cálculo real de la prevalencia e incidencia de ICD-UTI es difícil de generalizar por la gran cantidad de variables en los estudios epidemiológicos, definiciones de infecciones, recursos diagnósticos, entre otros. Su cálculo debe ser ajustado en cada institución en diferentes temporalidades y siempre identificando potenciales factores que puedan influir en el número de pacientes reportados.

Factores de riesgo asociados a ICD en la unidad de terapia intensiva.

Siendo variables tanto en número como en el impacto que tienen, se han descrito en múltiples estudios diferentes factores de riesgo que son propiciados por el ambiente del paciente, como por las comorbilidades del mismo, el estado crítico del enfermo, entre otros¹⁴. Siendo evaluados por separado o en conjunto, los factores de riesgo en el paciente críticamente enfermo tienen un valor diferente y variable, pues el estado de enfermedad juega un papel determinante en la probabilidad de ser afectado por la infección.

Clásicamente, los factores descritos por artículos desde el siglo pasado han sido: edad >65 años^{32,33}, duración de la hospitalización³⁴, la exposición a agentes antimicrobianos³⁵, quimioterapia^{36,37}, inmunosupresión o estados de inmunodeficiencia³⁸, rutas de nutrición alternas (ej. sondas nasogástricas, parenterales)^{39,40} e inhibidores de la producción de ácido gástrico (bloqueadores H2 o inhibidores de la bomba de protones)^{41,44-46}, entre otros. Sin embargo, en estudios prospectivos, de cohorte y meta-análisis se han obtenido resultados discordantes^{8,42,43}.

Los factores de riesgo asociados directamente a ICD no tienen un carácter exclusivo en hospitalización ni son absolutamente reproducibles en las diferentes poblaciones dentro del hospital. Sin embargo en la población de la terapia intensiva otros factores pueden tener mayor valor que en la hospitalización general como el antecedente de ICD previa (mismo internamiento o en internamientos previos)^{11,47,48}, el número de comorbilidades al ingreso a la

UTI^{17,24}, tiempo de hospitalización prolongado^{31,45}, uso de ventilación mecánica invasiva⁴⁵, número de esquemas antibióticos previamente usados terapéuticos o profilácticos (hasta <90 días previos)^{14,23-25,31,45,47,54}, número de días de AB tras el ingreso a UTI^{3,11,24,47,50-53}, ser paciente subsecuente de un cubículo donde se presentó un caso previo de ICD-UTI^{12,55}, la severidad de la enfermedad actual⁵, siendo este último de poco valor para algunos autores pues la ICD puede ser la razón para el traslado a UTI, entre otros⁸.

Estos factores de riesgo pueden ser mayormente relacionado a la UTI, dado que la población de pacientes en las unidades de terapia intensiva tienen más exposición a los mismos (ventilación mecánica, días de internamiento, etc) que los pacientes en hospitalización.

T Gao *et al*⁵⁶, demostró en un meta-análisis que el mismo ingreso a la unidad de terapia intensiva incrementaba el riesgo de tener ICDh adjudicando las causas previamente descritas.

Tabla 1. Actividad antimicrobiana contra *C. difficile*.

Antimicrobial, by activity against <i>C. difficile</i>	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Good activity		
Ampicillin	2.0	2.0
Doripenem	1.0	2.0
OPT-80	0.125	0.125
Linezolid	0.5	2.0
Metronidazole	0.125	0.25
Meropenem	2.0	2.0
Nitazoxanide	0.06	0.125
Penicillin G	...	1.0
Piperacillin	...	16
Piperacillin-tazobactam	4	4
Ramoplanin	0.25	0.5
Rifalazil^a	0.0075	0.03
Rifaximin^a	0.0075	0.015
Tigecycline	0.125	0.25
Tinidazole	0.125	0.25
Tizoxanide	0.06	0.125
Vancomycin	1.0	1.0
Moderate or variable activity^b		
Clindamycin	4	>128
Erythromycin	<1	>128
Gatifloxacin ^c	1.0	16
Moxifloxacin ^c	1.0	16
Tetracycline	<1	32
Poor activity		
Cefotaxime	≥128	...
Cefoxitin	>64	>64
Cefuroxime	≥128	...
Ciprofloxacin	8	32
Levofloxacin ^c	4	32
TMP-SMZ	≥128	≥128

TMP-SMZ: Trimetoprim/Sulfametoxazol. Los medicamentos en negritas representan AB en investigación al día del estudio (47).
Owens R, *et al*. CID 2008:46

Uso de antibióticos en UTI y la microbiota intestinal.

El microambiente intestinal (también conocido como microbiota) se define como todos los organismos que ocupan un nicho poblacional en un sistema u órgano, en este caso el del tracto digestivo⁵⁷. La función de la microbiota es mantener el crecimiento de flora patológica por debajo de la población saprofítica mediante varios mecanismos, evitando así su proliferación hasta la infección¹⁰.

Quizá el factor de riesgo más importante para la infección por *C. difficile* y el más modificable. Descrito en múltiples estudios y meta-análisis, es mayormente asociado a la ICD-UTI por la mayor probabilidad de complicaciones infecciosas de los pacientes críticamente enfermos o por la severidad de la infección que los obligó a ser candidatos para manejo intensivo⁵. Se estima que el 51% de los pacientes en UTI están infectados y el 71% ha recibido antibiótico en cualquier momento de la historia de su enfermedad dentro o fuera de UTI⁶⁴.

Así mismo, el uso de antibióticos se ha propuesto como el factor precipitante más prominente por las alteraciones que genera en el microambiente de las mucosas y tegumentos de los pacientes, fenómeno no exclusivo del paciente críticamente enfermo¹⁰.

En estudios microbiológicos se ha descrito que la carga bacteriana por gramo de contenido intestinal es de 10×10^{11} , siendo esta en su mayoría conformados por bacterias Gram negativos o/y anaerobios⁶. El uso de antibióticos de amplio espectro (de mayor uso en UTI) genera cambios reversibles sobre la cantidad de bacterias, supresión de la flora normal y la calidad del microambiente, aumentando la probabilidad de colonización por flora patológica o relacionada a los cuidados de la salud^{57,58}. Este fenómeno es definido como disbiosis, siendo la pérdida del balance de la flora normal⁵⁷. Los cambios relacionados con la disbiosis tras la suspensión de antibióticos pueden durar 14-21 días, explicando el riesgo latente de colonización e infección por CD aún en pacientes que no reciben tratamiento antibiótico o que no se encuentran en la misma sala de hospitalización⁴⁷. El uso prolongado de antibióticos aumenta la ventana de colonización, la producción de esporas y su diseminación en el ambiente y por lo tanto, el riesgo de infección por *Clostridium difficile* subsecuente, especialmente en pacientes en UTI donde tienen mayores tasas de colonización^{10,23,47}.

La probabilidad de un fármaco con propiedades antibióticas para generar disbiosis no está únicamente relacionado con el espectro bactericida específico contra la flora residente del intestino, pues el estado crítico de un paciente en UTI puede influir directamente en factores como irrigación capilar de la mucosa, hiper-oxidación por estados de estrés oxidativo, disminución en la inmunidad humoral de mucosas, disminución de la actividad celular dentro y fuera del lumen intestinal, ayuno prolongado, entre otros⁴⁷. Estos factores también regulan la calidad y cantidad de bacterias que comprenden la microbiota. Estos factores están presentes en casi todos los pacientes en UTI^{57,58}.

Yeh *et al*, realizó un estudio microbiológico sobre la microbiota de diferentes partes del cuerpo en pacientes internados únicamente en terapia intensiva ($n= 32$), demostrando que la diversidad de la microbiota y la pérdida de agentes comensales en los diferentes microambientes era diferente y más prominente que los descritos en pacientes fuera de UTI⁵⁹. Algunos autores mencionan que por esta razón y los efectos relacionados con el uso indiscriminado de antibióticos, los pacientes en unidades e terapia intensiva tiene prevalencias de colonización e infección por *C. difficile* superiores en comparación con pacientes fuera de la misma^{3,16, 23}.

Tabla 2. Riesgo relacionado con antibióticos para ICD.

Estudio, antibiótico.	No. de pacientes.	RM (IC 95%)
Lai et al. [80] Ciprofloxacino	92 casos, 78 controles	2.29 (1.13-166).
McCusker et al. [81] Levofloxacino, Ciprofloxacino.	22 casos, 15 controles	12.7 (2.6-61.6)
Muto et al. [78] Clindamicina. Ceftriaxona. Levofloxacino.	32 casos, 13 controles 21 casos, 8 controles 120 casos, 83 controles	4.8 (1.9-12.0) 5.4 (1.8-15.8) 2.0 (1.2-3.3)
Pepin et al. [82] Fluorquinolonas: Todas Ciprofloxacino. Levofloxacino. Moxifloxacino. Cefalosporinas: 1° Generación. 2° Generación. 3° Generación. Clindamicina. Cualquier β-L/ Inhibidor β-Lactamasa.	1780 1153 368 27 661 1001 581 147 355	3.4 (2.6-4.5) 3.74 (2.8-4.9) 2.52 (1.6-3.7) No significativo. 1.8 (1.3-2.5) 1.9 (1.4-2.5) 1.6 (1.2-2.1) 1.8 (1.1-3.0) 1.9 (1.4-2.6)
Loo et al. [54] Cefalosporinas. Fluorquinolonas.	115 casos, 65 controles 128 casos, 75 controles	3.8 (2.2-6.6) 3.9 (2.3-6.6)
Kazakova et al. [65] Cefalosporinas. Fluorquinolonas.	28 casos, 21 controles. 30 casos, 20 controles	5.19 (1.61-16-77) 3.23 (1.03-10.99)

RM: Razón de momios. IC: Índice de confianza. β-L: Beta-Lactámico. Todos los estudios fueron casos/controles exceptuando Pepin et al. (82) estudio retrospectivo de cohorte de 5,619 pacientes con 7,421 hospitalizaciones, 293 tuvieron ICD. Tabla adaptada de Owens R, *et al*. CID 2008:46.

Estudios que evaluaron la reducción de uso de antibióticos en pacientes en UTI en conjunto con grupos de vigilancia epidemiológica (*antibiotic stewardship programs* ó ASP), demostraron que tiene un impacto negativo sobre la prevalencia de ICD dentro y fuera de las unidades de cuidados intensivos, evidencia sobre el uso de antibióticos y la prevalencia de ICD^{2,60,61}.

Antibióticos y espectro bactericida.

Descrito previamente el efecto sobre la microbiota intestinal, el uso de antibióticos esta estrechamente relacionado con la epidemiología de ICD-UTI, sin embargo en diferentes estudios y meta-análisis se ha tratado de identificar qué grupos de antibióticos confieren mayor riesgo para precipitar ICD dentro y fuera de la UTI⁴².

El riesgo atribuible al uso de antibióticos en UTI puede ser generado por otros mecanismos diferentes a su habilidad para la supresión de flora normal, como lo es la sensibilidad contra *C. difficile*²³. Antibióticos con mayor capacidad bactericida contra *C. difficile* han demostrado menor tasa de infección posterior a sus suspensión que otros que no tienen acción en lo absoluto^{62,63}. En la tabla 1 Se describen la actividad *in vitro* de los AB sobre *C. difficile*.

Todos los antibióticos han sido relacionados directamente con el riesgo de tener ICD fuera y dentro de la unidad de terapia intensiva sin importar su mecanismo de acción^{8,10,47}.

Hay 3 mecanismos propuestos relacionado con el espectro bactericida de los fármacos por los cuales un antimicrobiano puede generar disbiosis y por consiguiente propiciar la colonización por *C. difficile*⁴⁷:

- a) *Antibióticos que no tienen actividad contra C. difficile*: Al no oponer una resistencia a su proliferación, estos agentes pueden suprimir la flora normal, estimulando el desarrollo de agentes patológicos incluyendo CD. Estos aumentan el riesgo de colonización durante y posterior a la interrupción del fármaco (ej. β -lactámicos, penicilinas, Ciprofloxacino).
- b) *Antibióticos con actividad contra C. difficile*: Estos previenen la colonización durante el tratamiento antimicrobiano, sin embargo, tienden a generar cambios más prominentes en la flora bacteriana al ser altamente específicos contra agentes anaerobios. La ventana de colonización posterior a la suspensión de los AB queda sin modificaciones, confiriendo un riesgo igual de importante que otros antimicrobianos (ej. Ureidopenicilinas, Clindamicina, Vancomicina, β -Lactámicos/Inhibidores de β -Lactamasa).
- c) *Antibióticos con poca actividad contra la microbiota*: Estos medicamentos oponen una pobre acción contra el crecimiento de la microbiota en modelos humanos y animales y aún así se han demostrado ser factores independientes para la colonización/infección por *C. difficile* (ej. trimetoprim/sulfametoxazol, monobactámicos).

Estos mecanismos han cobrado mayor importancia a travez del tiempo (especialmente los AB pertenecientes el rubro B) pues la sensibilidad de *C. difficile* ha evolucionado a lo largo de los estudios epidemiológicos relacionado al uso de antibióticos como profilácticos o por esquemas ampliados³⁹. En los primeros estudios, donde el cultivo era el estándar de oro para el diagnóstico la sensibilidad a clindamicina era alta, por lo que su uso en un principio se relacionaba a bajas tasas de incidencia de ICD. Al paso de tiempo (y tras largos episodios de exposición), comenzaron los primeros brotes de ICDh registrados y en retrospectiva, el factor más importante era el uso de antibióticos como la clindamicina, que tras eliminar flora bacteriana sensible a su acción, seleccionaba y propiciaba la proliferación de *C. difficile*, razón por la cual fue uno de los primeros antibióticos ampliamente relacionados con ICD^{3,23,47}.

El metabolismo y rutas de eliminación de los antibióticos también ejerce una fuerza sobre la microbiota intestinal, sin embargo no es igual en todos⁸. Antibióticos que tengan una buena concentración luminal tras su eliminación por el metabolismo hepático en los ácidos biliares

pueden ejercer una presión de selección mayor y disbiosis⁵⁷. Los β -Lactámicos (en especial algunas cefalosporinas) cuentan con esta característica, manteniendo un efecto bactericida aún después de ser metabolizados sin importar si su administración fue intravenosa o enteral⁵⁸.

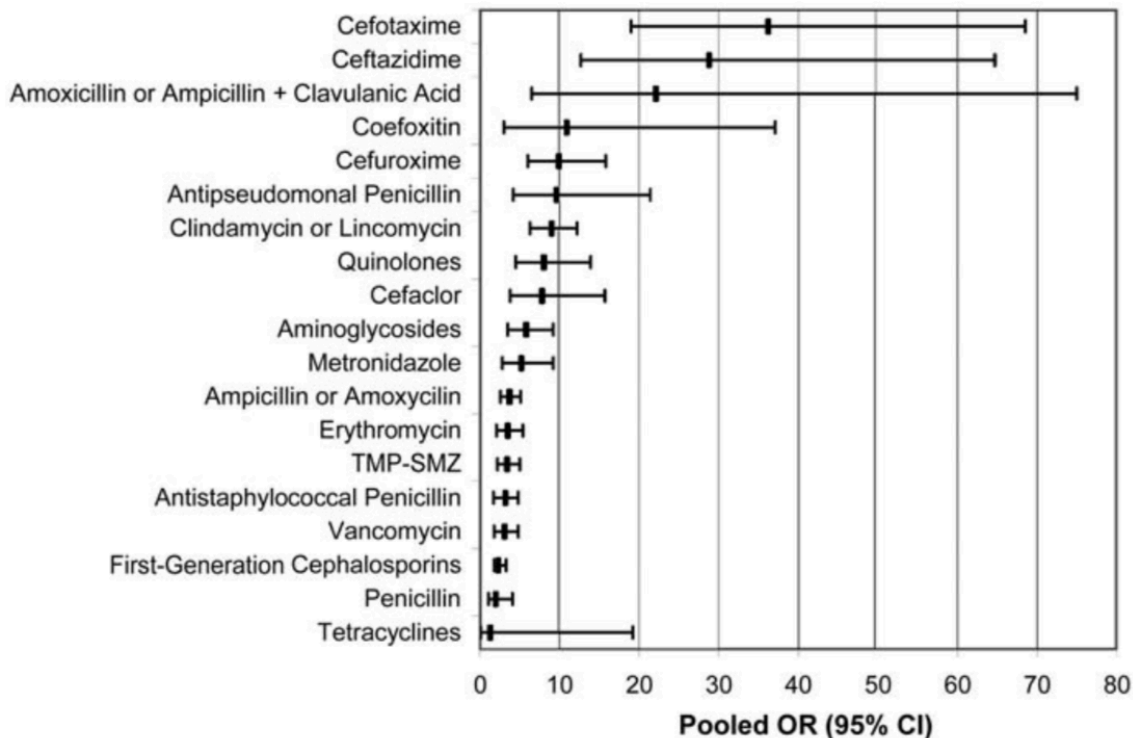
Al día de hoy, estos mismos mecanismos de selección de cepas resistentes ha sido un factor importante en los brotes epidemiológicos en diferentes estudios en los últimos 50 años, especialmente en bacterias altamente virulentas (ej. r027, r078) que son resistente al uso de antibióticos como Quinolonas (ej. Levofloxacino, Moxifloxacino), β -Lactámicos (ej. Cefalosporinas, Carbapenémicos) y Lincosamidas (ej. Clindamicina)^{47,65,66}.

Ningún estudio a demostrado el factor protector de un antibiótico en relación a otro en función a la profilaxis, inclusive en el caso de Vancomicina, que es el antibiótico de elección para el tratamiento de ICD⁴².

Uso de antibióticos y prevalencia de infección por *C. difficile* hospitalaria.

Freedberg *et al*⁴³, en un estudio retrospectivo realizado en hospitales americanos (Nueva York, EUA) en un periodo de 2010-2015, buscaron la relación que confiere el uso de antibióticos en la prevalencia de ICD a nivel epidemiológico global en la población ingresada a travez del tiempo. En el análisis encontraron que cualquier paciente con diagnóstico de ICD (independiente del ala de cuidados que estuviese) que pasara más de 48 horas en una habitación le confería más riesgo al paciente subsecuente que estuviera en la misma habitación con temporalidades mayores a los 10 días después del alta del primer paciente, con un tiempo medio de ingreso del paciente a la habitación hasta el diagnóstico de ICD de 6.4 días (IQR 4-95 días). Este fenómeno se demostró en otro estudio en pacientes en UTI, donde estar en una

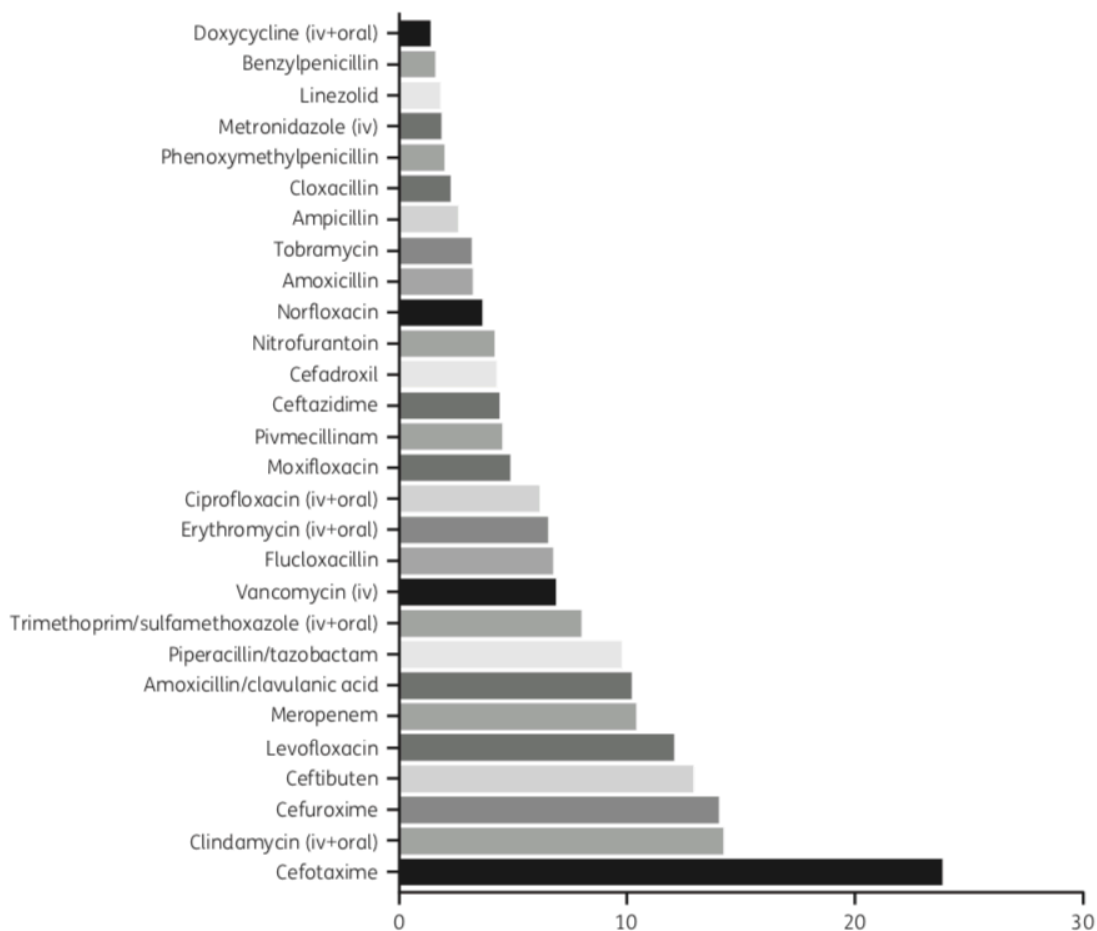
Tabla 3. Meta-análisis sobre el riesgo que confiere el uso de cada antibiótico en la ICD.



Pooled OR: Riesgo de momios acumulado en sus siglas en ingles. CI: Índice de confianza en sus si siglas en ingles.

Tabla obtenida de Bignardi GE. J Hosp Infect 1998;40:1-15.

Imagen 1. Riesgo atribuido para ICD hospitalaria por antibiótico utilizado.



Casos de ICD relacionado al uso de antibióticos <30 días previos al diagnóstico. *n*= 359 casos. Karp, et al. J Antimicrob Chemother. Vol 74, Jan 19, p182-189.

habitación en el cual se realizó diagnóstico de ICD-UTI, confería 3 veces más riesgo al siguiente paciente de tener ICD-UTI⁵⁵.

En la bibliografía se ha descrito esto ampliamente como “presión de colonización” (*Colonization pressure*), definido como la selección de cepas resistentes a antibióticos que se usan de manera cotidiana en un ala definida de atención médica en cualquier hospital o comunidad, concepto que se ha estudiado en otros agentes infecciosos como lo son *Stafilococcus aureus* resistentes a meticilinas y Enterococos resistentes a vancomicina (*MRSA* y *VRE* por sus siglas en inglés respectivamente), aumentando su prevalencia y la mortalidad intra-hospitalaria^{43,67-69}. Por lo que, aún el uso de antibióticos en pacientes que lo ameritan, incrementa el riesgo de propagación de CD en el ambiente hospitalario y en UTI especialmente⁶⁹.

Estudios de secuenciación genómica para identificación de formas clonales del *C. difficile*, ha demostrado que la mayoría de casos de contacto de CD se han relacionado al personal de salud independientemente de la convivencia entre los pacientes⁷¹. El uso de antibióticos, el número de esporas incrementado en sus usuarios y la propagación por el personal médico de un hospital confieren riesgo en quienes tienen más de un factor para tener ICD, que en estudios retrospectivos más del 60% de pacientes en UTI tienen >3 factores de riesgo identificables para ICD^{14,50}.

En un estudio de casos y controles descrito por Owens *et al*, donde se evaluó el uso de antibiótico como tratamiento y/o profilaxis y su relación con la prevalencia de ICD, se observó

que la ICD fue más frecuente en pacientes con uso de AB terapéutico que profiláctico (59% vs 31% $P < 0.001$) y en comparación con población control sin uso de AB contra el grupo de profilaxis con diagnóstico de ICD, la prevalencia del segundo grupo fue mayor igualmente (38% vs 20% $P < 0.01$) por lo que, el uso de antibiótico aún en situaciones de profilaxis confiere riesgo⁴⁷. Otro estudio que evaluó un brote inter-institucional de ICD en Quebec, Canada, encontró relación directa con el uso de antibióticos en internamientos previos (<6 semanas previas) al ingreso hospitalario en pacientes con diagnóstico de ICDh con relación al grupo control (94.1% vs. 67.1%; $p = 0.001$)⁵⁴.

Así como el tiempo de exposición de AB del paciente críticamente enfermo tiene una relación directa con el riesgo de tener ICDh, el uso temprano de antibiótico en UTI tiene un valor importante dentro de la prevalencia de ICD-UTI⁴⁵. En pacientes donde el inicio de antibiótico era más temprano tras el ingreso a UTI se encontró una relación de mayor riesgo para tener ICD-UTI con un tiempo medio de inicio-AB al diagnóstico de ICD-UTI de 4.24 ± 3.49 días vs 6.53 ± 4.5 días, siendo más significativo que la duración del esquema (19.5% vs 80.4% grupo de grupo de inicio tardío vs grupo de inicio temprano respectivamente)³¹. En un estudio retrospectivo, el uso de más de un antibiótico de forma intra-hospitalario confería un riesgo relativo (RR) de 2.01 (CI 95% 1.67-2.04)⁵⁶.

Riesgo calculado por esquema antibiótico.

Debido al número tan variado de factores que contribuyen al riesgo de adquirir la infección por *Clostridium difficile*, metodológicamente impone un reto poder evaluar de manera adecuada el riesgo que confiere cada antibiótico ya sea solo, en combinación con otros antibióticos o con otros fármacos relacionados con ICD (ej. bloqueadores de canales H2, Inhibidores de la bomba de protones, procinéticos)^{42,72,73}. Los resultados descritos en la literatura han sido poco consistentes, con muchas variación entre ellos⁸. Se ha encontrado mayor riesgo con algunos y en otros menor^{42,65,66,70}. Para muchos autores, el riesgo calculado por cada antibiótico se ve altamente influido por su mayor uso sobre los demás, ya sea por preferencia del grupo médico, por recomendación de guías internacionales o por los recursos disponibles^{2,5,31,74}.

Ajustando estas variables y tomando en cuenta la tendencia de uso durante el tiempo, los agentes clásicamente relacionados han sido 4, denominados las "4C's": Clindamicina, Cefalosporinas, Co-Amoxiclav (amoxicilina/clavulanato) y Ciprofoxacino²³. Cada de uno de ellos con principios farmacológicos diferentes que propician la colonización por CD en un paciente susceptible⁵⁷. En estudios más contemporáneos, los carbapenémicos (meropenem especialmente) han sido relacionados fuertemente con ICD-UTI, siendo preferidos por su espectro ampliado contra bacterias resistentes así como su efecto contra anaerobios^{5,68}. Reportes similares han sido publicados con el uso de quinolonas (especialmente con levofloxacino y moxifloxacino)^{54,75-78}.

Karp *et al*², en dos hospitales de Noruega encontraron mayor relación de ICD con el uso de Cefotaxima comprándolo con el resto de los antibióticos usados (Imagen 1). Descrito por los autores, este último tiene gran actividad bactericida aún en los ácidos biliares². A diferencia de un estudio realizado en China, donde los grupos más prominente asociados a ICD fueron los carbapenémicos y los β -Lactámicos²⁰.

Grossi-Lopes *et al*, en Brazil, reportaron mayor uso de polimixinas (20.6% vs 37.1% $p = 0.07$) y glicopéptidos (39% vs 57.1% $p = 0.09$) en pacientes previo al diagnóstico de ICD-UTI, aunque el antibiótico más relacionado en su estudio fue meropenem (65.7% vs 44.1% $p = 0.04$)⁵.

La tabla 2 representa algunos de los estudios del riesgo calculado de cada antimicrobiano en la infección por *Clostridium difficile*.

Sin tener consenso entre que antibiótico confiere mayor riesgo, en la literatura se encuentran múltiples estudios relacionado más la infección por *C. difficile* a las cefalosporinas (en especial Cefuroxima, Ceftrazidima, Cefotaxima y Ceftriaxona) que a cualquier otro antibiótico tanto por su efecto post-antibiótico, su acción contra la microbiota intestinal y su mayor uso dentro y fuera del hospital^{46,65,66}. Aún así, no se debe de menospreciar la relación de cualquier otro antibiótico con la infección por *Clostridium difficile*. La tabla 3 expone los resultados obtenidos en un meta-análisis sobre el riesgo de ICD de cada antibiótico.

6. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Hipótesis Nula:

Los pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México durante el periodo 1º de enero de 2017 a 1º de enero de 2018 no presentan mayor incidencia ni se asocian factores de riesgo que impactan en la incidencia de infección por *Clostridium difficile* tras 48 horas de internamiento en UTI y hasta su egreso hospitalario.

Hipótesis Alterna:

Los pacientes ingresados en la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México durante el periodo 1º de enero de 2017 a 1º de enero de 2018 si presentan mayor incidencia y se asocian factores de riesgo que impactan en la incidencia de infección por *Clostridium difficile* diagnosticada tras 48 horas de internamiento en UTI y hasta su egreso hospitalario.

7. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN Y POBLACIÓN

7.1. *Tipo de estudio:* Retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico.

7.2. *Población:* Pacientes mayores de 18 años que ingresaron a la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México y permanecieron por más de 48 horas, durante el periodo enero de 2017 a enero de 2018.

7.3. *Diseño de estudio:*

Se revisaron la base de datos de la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México que comprendieron todos sus ingresos en el periodo del 1 de enero de 2017 al 1 de enero de 2018. Se identificaron a los pacientes por número de expediente y buscaron las variables a analizar (descritas en sección 8.1).

De los pacientes captados, se buscaron los ensayos de toxinas A/B para *C. difficile* y/o Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR en sus siglas en ingles) para los Genes A y B de *C. difficile* positivos (perfil molecular de diarreas) posterior las 48 horas de ingreso a la unidad de terapia intensiva y hasta su egreso hospitalario. Se clasificaron como infección por *C. difficile* a quienes tengan Toxinas A y/o B de *C. difficile* positivas y/o PCR para los genes A y/o B de *C. difficile* positivas (perfil molecular de diarreas) más: >3 evacuaciones diarreicas 24 horas previas o posteriores al estudio positivo. Se buscaron en las nota de evolución si 48 horas previas o posteriores al/los estudio(s) positivo(s) se presentó diarrea en más de 3 evacuaciones en 24 horas.

Para el análisis estadístico únicamente se tomaron en cuenta el primer resultado de toxinas y/o de perfil moleculares positivos de pacientes con diarrea, sin tomar en cuenta otros resultados positivos subsecuentes durante el mismo internamiento. No se tomaron en cuenta los pacientes con ensayos de Toxinas A/B de CD y/o PCR para los genes A y/o B de CD positivos sin presentar los criterios clínicos de infección. Solo se tomaron en cuenta el primer episodio de

infección por *C. difficile* diagnosticado >48 horas posteriores al ingreso de la terapia en pacientes con más de un internamiento durante el periodo definido.

Los antibióticos utilizados desde el ingreso, durante el internamiento y hasta el diagnóstico de infección por *C. difficile* fueron registrados por clase farmacológica, por número de clase de antibióticos usados y por número de días administrados. De ser dados como dosis única se contaron como un día de exposición. Los antibióticos usados hasta 2 semanas previas al ingreso hospitalario fueron registrados para el análisis. Los antibióticos utilizados posterior al diagnóstico de ICD no fueron registrados. Se realizó el análisis estadístico con recursos electrónicos y se expusieron los resultados.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años que hayan ingresado a la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México por mas de 48 horas durante el periodos 1° de enero 2017 al 1° de enero 2018.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que provenientes de traslado de otra unidad hospitalaria.
- Pacientes con diarrea previo al ingreso a la unidad de terapia intensiva.
- Pacientes con diagnóstico de infección por *C. difficile* previo a su ingreso a la unidad de terapia intensiva en el mismo periodo de internamiento.
- Pacientes con diagnóstico de infección por *C. difficile* en menos de 48 horas tras ingreso a la unidad de terapia intensiva.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con expedientes clínicos incompletos
- Pacientes con ensayos de Toxinas A/B de CD y/o PCR para los genes A y/o B de CD positivos sin presentar los criterios clínicos de infección

8. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN

Búsqueda y recolección de registros de la base de datos de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Español de México y recursos de registro del laboratorio clínico del Hospital Español de México.

8.1 Variables.

- **Sexo.** Definido por el género reportado en el ingreso hospitalario.
- **Edad.** Tiempo desde la fecha de nacimiento hasta el día de ingreso hospitalario.
- **Fecha de ingreso hospitalario.** Día en el cual se registró el internamiento hospitalario.
- **Diagnóstico de ingreso hospitalario.** Enfermedad(es) o condición(es) registrada(s) en la hoja de ingreso médico en el apartado correspondiente.
- **Diagnóstico de ingreso a UTI.** Enfermedad(es) o condición(es) registrada(s) en la hoja de ingreso médico a la unidad de terapia intensiva en el apartado correspondiente.
- **Diagnóstico Médico no infeccioso:** Todo aquel diagnóstico/morbilidad mencionada en la hoja de ingreso hospitalario del paciente donde su etiología no sea infecciosa, su manejo inicial no sea quirúrgico para el control o resolución de la enfermedad y/o se contraindique la intervención por causas ajenas a la patología.

- **Diagnóstico Quirúrgico no infeccioso.** Todo aquel diagnóstico/morbilidad mencionada en la hoja de ingreso hospitalario del paciente donde su etiología no sea infecciosa y su manejo inicial sea quirúrgico para el control o resolución de la enfermedad.
- **Diagnóstico infeccioso.** Toda aquella eventualidad y/o morbilidad que fuera a causa de la acción y/o presencia patológica de un agente biológico ajeno al paciente, independiente a su manejo inicial o del control de la enfermedad.
- **Días de ingreso hospitalario a ingreso a UTI.** Intervalo de tiempo entre el ingreso hospitalario al traslado a la unidad de terapia intensiva.
- **Días de ingreso hospitalario a egreso de UTI.** Intervalo de tiempo entre el ingreso hospitalario al egreso a la unidad de terapia intensiva.
- **Días de ingreso hospitalario al egreso hospitalario.** Intervalo de tiempo entre el ingreso hospitalario al egreso a hospitalario en la calidad que esta sea.
- **Días de ingreso hospitalario a diagnóstico de ICD.** Intervalo de tiempo entre el ingreso hospitalario a la confirmación de la presencia de infección por *C. difficile*.
- **Días de ingreso a UTI a diagnóstico de ICD.** Intervalo de tiempo entre el ingreso la unidad de terapia intensiva a la confirmación de la presencia de infección por *C. difficile*.
- **Severidad de la enfermedad.** Se evaluará mediante la escala de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment* por sus siglas en ingles) y SAPS-III (*Simplified Acute Physiology Score III* por sus siglas ingles) calculado en las primeras 24 horas tras el ingreso a la unidad de terapia intensiva y el mayor puntaje registrado durante todo el internamiento en la unidad de terapia intensiva hasta el egreso de la misma.
- **Uso de ventilación mecánica invasiva en la UTI.** Uso de asistencia respiratoria avanzada por medio de ventiladores programables más intubación orotraqueal o por medio de traqueostomía.
- **Horas de ventilación mecánica invasiva en la UTI.** Intervalo de tiempo que se usara la asistencia respiratoria avanzada por medio de ventiladores programables más intubación orotraqueal o por medio de traqueostomía en su internamiento en la UTI.
- **Horas de ventilación mecánica invasiva en la UTI al diagnóstico de ICD.** Intervalo de tiempo que se usara la asistencia respiratoria avanzada por medio de ventiladores programables más intubación orotraqueal o por medio de traqueostomía en su internamiento en la UTI al diagnóstico de ICD.
- **Uso de nutrición parenteral en UTI.** Uso de nutrición parenteral intravenosa de aporte calórico total o parcial durante la estancia en la UTI.
- **Horas de uso de nutrición parenteral en UTI.** Intervalo de tiempo que se usara nutrición parenteral intravenosa de aporte calórico total o parcial durante la estancia en la UTI.
- **Horas de uso de nutrición parenteral en UTI al diagnóstico de ICD.** Intervalo de tiempo que se usara nutrición parenteral intravenosa de aporte calórico total o parcial durante la estancia en la UTI al diagnóstico de ICD.
- **Hemodíalisis en UTI.** Procedimiento de terapia de sustitución renal intravenosa durante su estancia en la UTI.
- **Horas de hemodíalisis en UTI.** Intervalo de tiempo que se usara la terapia de sustitución renal intravenosa durante su estancia en la UTI.
- **Horas de hemodíalisis en UTI al diagnóstico de ICD.** Intervalo de tiempo que se usara la terapia de sustitución renal intravenosa durante su estancia en la UTI al diagnóstico de ICD.
- **Diabetes mellitus.** Diagnóstico mencionado en el expediente en el apartado de antecedentes personales patológicos desde su apertura hasta el día de ingreso.
- **Fármacos inmunosupresores:** Todo aquel medicamento usado previo al diagnóstico de ICD, antes o durante el internamiento, donde su mecanismo de acción tenga un efecto negativo en la inmunidad del paciente, donde su administración sea para el manejo de una enfermedad activa (ej. Esteroides, quimioterapia, fármacos modificadores de enfermedad autoinmune, agentes biológicos, etc).
- **Cancer activo.** Todo proceso neoplásico en tratamiento y/o de recién diagnóstico que se mencione en el apartado de antecedentes personales patológicos del último internamiento o referido en la historia clínica del paciente.

- **Antecedentes de insuficiencia cardiaca:** Diagnóstico mencionado en el expediente en el apartado de antecedentes personales patológicos del último internamiento o referido en la historia clínica del paciente.
- **Uso de inhibidores de bomba de protones:** Uso de fármacos cuyo mecanismo de acción sea la inhibición de la bomba de Cl/H en la mucosa gástrica que hayan sido administrados previo al ingreso hospitalario o durante el internamiento, hasta el diagnóstico de ICD o el egreso.
- **β -Lactámicos con o sin inhibidores de la β -Lactamasa.** Todo medicamento dentro de esta clasificación farmacológica que se vea unido o no a un inhibidor de la enzima mencionada.
- **Quinolonas.** El uso de levofloxacino, moxifloxacino y/o ciprofloxacino.
- **Cefalosporinas.** El uso de cualquier medicamento perteneciente a esta clase farmacológica que sea de primera, segunda, tercera, cuarta y quinta generación.
- **Aminoglucósidos.** El uso de amikacina y/o gentamicina.
- **Carbapenémicos.** El uso de meropenem, imipenem y/o ertapenem.
- **Vancomicina.** El uso de vancomicina.
- **Clindamicina.** El uso de clindamicina.
- **Otros AB:** Todo aquel antibiótico usado que no se pueda clasificar dentro de los grupos previamente definidos.
- **Días de AB recibidos previo al ingreso a UTI.** Número de días que se administró el antibiótico al paciente desde el inicio del internamiento hospitalario hasta el ingreso a UTI.
- **Días de AB recibidos previo al diagnóstico de ICD.** Número de días que se administró el antibiótico al paciente previo al diagnóstico de ICD desde su ingreso hospitalario.
- **Infección por *Clostridium difficile*.** Todo paciente donde su evolución hospitalaria reporte 3 o más evacuaciones líquidas acompañadas de estudios de confirmación positivos (Toxinas A y/o B de CD y/o Reacción en Cadena de Polimerasa de los genes de Toxinas A y/o B de CD).
- **Toxinas A/B de *C. difficile*.** Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas que detecte la presencia de la toxina A y/o B de *C. difficile* en evacuaciones.
- **PCR para genes de Toxinas A y/o B de *C. difficile*.** Estudio molecular de amplificación de material genético que identifique la presencia de uno o ambos genes que codifican a dichas toxinas.

9. TÉCNICA DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

Se realizó descripción de frecuencia, cálculo de incidencia y análisis de asociación de riesgo de las variables a estudiar.

10. RESULTADOS.

Durante el intervalo de selección de pacientes (Enero 2018-Enero 2019) la unidad de terapia intensiva del Hospital Español de México tuvo un total de 359 ingresos, de los cuales posterior a aplicar los criterios de selección, inclusión, exclusión y eliminación, para realizar el estudio fueron incluidos 136 pacientes (37.8%). En el *anexo 1* se reporta el diagrama de flujo.

Características demográficas y factores de riesgo.

Las características demográficas de la población se describen en la *tabla 1*. De la población de estudio, 67 eran femenino (49.2%) con una edad promedio de 63.4 (25-93) años, siendo el 50.7% de las mujeres >65 años. La población masculina restante ($n= 69$) comprendía el 50.7% de la población con una edad promedio 64.3 (24-94) años, siendo el 59.4% de los hombres >65 años. La edad promedio de toda la población fue de 63.9 (24-94) años.

Previo al ingreso, se cuantificaron la presencia de enfermedades y/o uso de medicamentos para la medición de factores de riesgo (descritas en el apartado de variables), los cuales fueron: Diagnóstico de diabetes mellitus indiferente al tipo, b) historial de falla cardiaca, c) cáncer activo, d) uso de inhibidores de bomba de protones, e) fármacos inmunosupresores (ej.

esteroides, quimioterapia, inmunomoduladores, fármacos modificadores de enfermedad autoinmune, medicamentos biológicos, etc) y el uso de antibioticoterapia máximo 15 días previos al ingreso hospitalario. En la *tabla 1* se describen las características demográficas.

El 25% de la población contaba con diagnóstico de diabetes mellitus donde la totalidad fue tipo 2. El 22.1% contaba con historial de falla cardiaca, el 20.6% con diagnóstico actual de cáncer activo, siendo el adenocarcinoma de pulmón el más frecuente (21.4%). El uso de inhibidores de bomba de protones (IBPs) previo al ingreso fue del 33.1% de la población. El antecedente de uso de fármacos inmunosupresores fue de 19.9%. Únicamente el 2.9% de la población no tuvo ningún factor de riesgo al ingreso.

El uso de antibioticoterapia 15 días previo al ingreso hospitalario fue determinado únicamente con los datos del expediente clínico, sin delimitar la sustancia y/o la posología usada. El 16.2% de la población fue expuesta a este factor.

Estancia hospitalaria.

- Ingreso a hospitalización.

El promedio de estancia al área de hospitalización durante todo el internamiento tras el ingreso fue de 19 (3-102) días. En el ingreso, se tomaron en cuenta los diagnósticos mencionados en la nota de ingreso hospitalario y se cuantificaron individualmente en cada paciente denominándolos como los diagnósticos de ingreso hospitalario. Tras la cuantificación de los diagnósticos, se dividieron cada uno en sus causas: a) infecciosas (todo aquel proceso patológico de naturaleza infecciosa ligado o no a la causa de ingreso), b) médicas no infecciosas (todo aquel proceso patológico no infeccioso donde la resolución o manejo del mismo no requiere y/o se contraindica un abordaje invasivo o quirúrgico), c) quirúrgicas no infecciosas (todo aquel proceso patológico no infeccioso donde la resolución o manejo del mismo requiere de un abordaje invasivo o quirúrgico) y, d) indeterminadas (donde

no se pudo identificar la etiología de la causa de ingreso). El número de diagnósticos al ingreso hospitalario tipificados fue de 213 diagnósticos, donde cada paciente contaba con un promedio de 1.5 (1-5) diagnósticos al ingreso hospitalario. En la *tabla 2* se describen los diagnósticos de ingreso hospitalario.

Tabla 1. Características demográficas de la población de estudio.

Población de estudio.	<i>n</i> = 136
Sexo <i>n</i> (%).	
Femenino.	67 (49.2)
Edad <i>n</i> (%).	
>65 años.	78 (57.3)
Años promedio (rango).	63.9 (24-94)
Factores de riesgo <i>n</i> (%).	
IBP's.	45 (33.1)
Fármacos inmunosupresores ^a	27 (19.9)
Diabetes mellitus.	34 (25)
Historial de falla cardiaca.	30 (22.1)
Cáncer activo.	28 (20.6)
Ninguno de los anteriores.	4 (2.9)
Uso antibiótico previo ingreso hospitalario.	22 (16.2)

Abreviaciones. IBP: Inhibidor de bomba de protones. ^a: Esteroides, inmunomoduladores, quimioterapia, terapia biológica, fármacos modificadores de enfermedades autoinmunes.

Tabla 2. Diagnósticos de ingreso a hospitalización de 136 pacientes.

Estancia hospitalaria.	
Días estancia hospitalaria.	19 (3-102)
No. de diagnóstico al ingreso hospitalario por paciente^a.	
Promedio diagnósticos al ingreso por paciente (rango).	1.5 (1-5)
Clasificación de diagnósticos al ingreso hospitalario <i>n</i> (%).	
Médico no infeccioso.	105 (49.3)
Quirúrgico no infeccioso.	55 (25.8)
Infeccioso.	51 (23.9)
Indeterminado.	2 (0.9)

a: diagnósticos mencionados en la hoja de ingreso a la hospitalización.

- Diagnósticos de ingreso a hospitalización.

Los diagnósticos médicos no infecciosos fueron los eventos más prevalentes con el 49.3% de los casos, seguidos por los quirúrgicos no infecciosos (25.8%) y los infecciosos (23.9%). El rubro de indeterminados únicamente fueron 2 pacientes (0.9%), donde en ambos casos el diagnóstico de ingreso fue estado post-paro cardiorespiratorio con retorno de la circulación espontánea. De los diagnósticos médicos no infecciosos, las causas de índole neurológica (ej. eventos vasculares

Tabla 3. Clasificación de diagnósticos de ingreso a hospitalización y su etiología y/o manejo.

Tipos de diagnóstico al ingreso hospitalario.					
Médico no infeccioso <i>n</i> (%).		Quirúrgico no infeccioso <i>n</i> (%).		Infeccioso <i>n</i> (%).	
Neurología.	22 (21)	Neurocirugía.	22 (21)	NAC/NACS.	20 (39.2)
Cardiología.	18 (17.1)	Cirugía general.	18 (17.1)	Choque séptico.	11 (21.6)
Gastroenterología.	12 (11.4)	Trauma y Ortopedia.	12 (11.4)	Infección por Influenza.	4 (7.8)
Neumología	12 (11.4)	Cirugía de Tórax/Cardiotórax.	12 (11.4)	infección intra-abdominal.	3 (5.9)
Oncología.	9 (8.6)	Ginecología y Obstetricia.	9 (8.6)	Colangitis.	2 (3.9)
Medicina Interna.	6 (5.7)	ORLCCC.	6 (5.7)	IDTB.	2 (3.9)
Hematología.	5 (4.8)	Angiología y cirugía vascular.	5 (4.8)	infecciones TGU.	2 (3.9)
Nefrología.	5 (4.8)	Urología.	5 (4.8)	Infección de SNC.	2 (3.9)
Otros^a.	16 (15.2)			Empiema.	1 (2)
Choque hemodinámico.	5 (4.8)			APC.	1 (2)
Insuficiencia Respiratoria.	4 (3.8)			Infección por VIH.	1 (2)
Policontundidos.	4 (3.8)			Bronquitis infecciosa.	1 (2)
Estado Post-paro CR.	3 (2.9)				

^a: Todo diagnóstico donde su etiología no era bien delimitada o no correspondían a una sola especialidad para su manejo, sin ser necesario un manejo quirúrgico inicial. Abreviaciones: CR: cardiopulmonar, ORLCCC: otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. NAC/NACS: Neumonía asociada a la comunidad y Neumonía asociada a los cuidados de la salud. IDTB: infección de tejidos blandos. TGU: tracto genitourinario. SNC: sistema nervioso central. APC: absceso profundo de cuello. VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

cerebrales isquémicos, estatus epilépticos, traumatismo craneo-encefálicos) fueron los más frecuentes con el 21% de los casos, seguidos por causas cardiológicas (ej. síndrome coronarios agudo, falla cardíaca, fibrilación auricular de reciente diagnóstico) con el 17.1%. Las causas neumológicas (ej. enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada, hemoptisis, enfermedad intersticial pulmonar) y gastroenterológicas (ej. pancreatitis, dolor abdominal en estudio, hepatitis alcohólica) ocuparon el 11.4%. Las causas oncológicas fueron el 8.6% de los diagnósticos. Causas ligadas a medicina interna (ej. diabetes mellitus descontrolada), hematología (ej. anemia, mielodisplasias) y nefrología (ej. lesión renal aguda, enfermedad renal crónica en fase terminal) fueron partícipes en el 5.7% de los casos, y las dos últimas en el 4.8%.

Algunos casos médicos no infeccioso se clasificaron como “otros” (comprendiendo el 15.2% de los diagnósticos) ya que su causa no era bien delimitada en la nota de ingreso o su manejo no correspondía a una sola especialidad, pero no era necesaria la intervención quirúrgica para su manejo. Los diagnósticos correspondientes a esta división fueron el choque hemodinámico (siendo en su totalidad de etiología hipovolémica), insuficiencia respiratoria, policontundidos y estado post-paro cardiorespiratorio, con el 4.8%, 3.8%, 3.8% y 2.9% de los diagnósticos de ingreso respectivamente.

En cuanto a los diagnósticos quirúrgicos no infecciosos al ingreso hospitalario, las causas neuroquirúrgicas (ej. hematomas cerebrales, aneurismas, tumores cerebrales) ocuparon el 21% de los casos, seguidos por causas pertinentes a cirugía general (ej. laparoscopia exploradora, resecciones intestinales, reconexiones viscerales) con el 17.1% de los diagnósticos. Ortopedia/traumatología (ej. fractura de cadera, osteosíntesis quirúrgicas) y cirugía de tórax/cardiotorácica (ej. revascularizaciones coronarias, toracoscopias, neumectomía) con el 11.4% de los casos. Ginecología/obstetricia (ej. síndrome de HELLP, hemorragia obstétrica masiva) con el 8.6% de los casos. Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello con el 5.7% (ej. abscesos profundos de cuello, estenosis traqueal) y finalmente angiología/cirugía vascular y

urología con el 4.8% de los diagnósticos cada uno. Las causas infecciosas más prevalentes fueron las neumonías asociadas a la comunidad/asociadas a los cuidados de la salud con el 39.2% de los casos, seguida por el choque séptico (de foco identificado o no) en el 21.6%. El resto fue infecciones por influenza (7.8%) e infecciones intra-abdominales (5.9%). Episodios de colangitis, infecciones de tejidos blandos (ej. celulitis, fascitis), infecciones del tracto genitourinario e infecciones del sistema nervioso central ocuparon el 3.9% de los casos. Se reportó únicamente un caso de: empiema, absceso profundo de cuello, infección por VIH y bronquitis infecciosa sin neumonía.

En la *tabla 3*, se describe la totalidad de los diagnósticos al ingreso hospitalario.

- *Ingreso a la unidad de terapia intensiva.*

En cuanto a su ingreso a la unidad de terapia intensiva, el promedio de tiempo de ingreso a cualquier área de hospitalización no relacionado a la unidad de terapia intensiva y el traslado a la unidad de terapia intensiva fue de 2 (0-36) días. El tiempo de estancia en la UTI por paciente fue de 9 (3-43) días. Siguiendo la misma naturaleza del estudio, se cuantificaron los diagnósticos de ingreso a la UTI de cada paciente y se clasificaron de la misma manera que los diagnósticos de ingreso a hospitalización, siendo un total de 298 diagnósticos al ingreso a UTI. Se dividieron los diagnósticos en: a) médicos no infecciosos, b) quirúrgicos no infecciosos, c) infecciosos y d) indeterminados. El promedio de diagnósticos al ingreso a UTI por paciente fue de 2 (1-6) diagnósticos. En la *tabla 4* se resumen los diagnósticos al ingreso a la UTI.

Los diagnósticos médicos no infecciosos nuevamente ocuparon el mayor número con un 47.3%, seguidos de los quirúrgicos no infeccioso (30.2%), los infecciosos (21.8%) y finalmente en indeterminados, siendo únicamente 2 diagnósticos en total donde en ambos casos el diagnóstico de ingreso fue estado post-paro cardiorespiratorio con retorno de la circulación espontánea.

Por las características del paciente críticamente enfermo que ingresa a a unidad de terapia intensiva y la severidad heterogénea del la enfermedad que lo llevó al ingreso, se tomó en cuenta el puntaje de las escalas de severidad al inicio de su estancia utilizando la escala de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment* por sus siglas en ingles) y la escala de SAPS-III (*Simplified Acute Physiology Score-III* por sus siglas en ingles), evaluando de igual manera durante su estancia en la unidad de terapia intensiva la puntuación más alta del SOFA (SOFA-max) para determinar la máxima severidad registrada. El SOFA inicial promedio por paciente

Tabla 4. Características de la estancia, diagnósticos de ingreso y factores de riesgo por pacientes durante la estancia en la UTI.

Estancia en unidad de terapia intensiva (UTI).	
Promedio días de ingreso hospitalario a ingreso a UTI (rango).	2 (0-36)
Promedio días de estancia en UTI (rango).	9 (3-43)
No. diagnóstico al ingreso a UTI por paciente^a	<i>n</i> = 298
Promedio No. diagnósticos al ingreso por paciente (rango).	2 (1-6)
Clasificación de diagnósticos al ingreso hospitalario <i>n</i> (%).	
Médico no infeccioso.	141 (47.3)
Quirúrgico no infeccioso.	90 (30.2)
Infeccioso.	65 (21.8)
Indeterminado.	2 (0.7)
Promedio severidad del episodio por paciente (rango).	
SOFA al ingreso.	5.7 (0-15)
SOFA-max ^b .	7.9 (0-34)
SAPS-III al ingreso.	57.1 (20-102)
No. pacientes con factores de riesgo en UTI <i>n</i> (%).	
Uso de ventilación mecánica invasiva (VMI).	95 (69.9)
Promedio horas de uso (rango).	146.8 (3-794)
Uso de nutrición parenteral (NP).	13 (9.6)
Promedio horas de uso (rango).	251 (48-648)
Uso de hemodiálisis (HD).	12 (8.8)
Promedio horas de uso (rango).	240.6 (3-576)
Ningun factor de riesgo (VMI, NP, HD).	37 (27.2)
Uso de antibiótico previo a ingreso UTI.	35 (25.7)
Promedio días de antibiótico previo a ingreso UTI (rango).	5.1 (1-36)

^a: diagnósticos mencionados en la hoja de ingreso a la hospitalización y/o traslado a la UTI. ^b:El SOFA-max: La mayor puntuación registrada de la escala de SOFA durante la estancia en la UTI.

fue de 5.7 (0-15) con un SAPS-III de 57.1 (20-102). El SOFA-max promedio por paciente registrado fue de 7.9 (0-34). Tomando en cuenta los factores de riesgo para la infección por *C. difficile* relacionado a la UTI, se valoraron el uso y horas usadas por paciente de: ventilación mecánica invasiva (VMI), uso de nutrición parenteral (NP; fuera este parcial o total) y de hemodiálisis (HD) en sus múltiples modalidades (ej. terapia intermitente, terapia continua, SLED [sustained low efficiency dialysis por sus siglas en ingles]), tomando en cuenta las horas de uso durante su estancia en la unidad de terapia intensiva únicamente.

69.9% de los pacientes fueron usuarios de VMI con un promedio de uso de 146.8 (3-794) horas, 9.6% fueron usuarios de NP con un promedio de uso de 251 (48-648) horas y 8.8% utilizaron HD con un promedio de uso de 240.6 (3-576) horas. Otro factor de riesgo perteneciente a la estancia en UTI relacionado con ICD fue el uso de antibiótico previo al ingreso a la UTI, donde el 25.7% fue usuario con un promedio de 5.1 (1-36) días de antibiótico por paciente. En la *tabla 4* se resumen las características de la estancia de los pacientes en UTI así como los diagnósticos y factores de riesgo relacionado a la UTI únicamente.

- Diagnósticos de ingreso a la UTI.

Los diagnósticos de ingreso a UTI de igual manera si dividieron en la naturaleza de su etiología y/o manejo, siendo a las causas cardiológicas las más frecuentes (22%), seguidas por los diagnósticos de neurología (13.5%), oncología (9.9%), neumología (8.5%), hematología y gastroenterología (2.7%), nefrología (2.8%) y finalmente pertenecientes a medicina interna (2.1%). Se utilizó la variante de “otros” diagnósticos médicos no infeccioso (29.8%) para clasificar a los pacientes con: insuficiencia respiratoria (14.9%), choque hemodinámico (7.1%; donde la mayoría fueron hemorrágicos; 7/10), estado post-paro cardiorespiratorio (5%) y policontundidos (2.8%). Los diagnósticos quirúrgicos no infecciosos se distribuyeron en: neuroquirúrgicos (36.7%), pertenecientes a cirugía general (16.7%), cirugía de tórax/

Tabla 5. Clasificación de diagnósticos de ingreso a la unidad de terapia intensiva y su etiología ó manejo.

Tipos de diagnóstico al ingreso a la unidad de terapia intensiva.					
Médico no infeccioso <i>n</i> (%).		Quirúrgico no infeccioso <i>n</i> (%).		Infeccioso <i>n</i> (%).	
Cardiología.	31 (22)	Neurocirugía.	33 (36.7)	NAC/NACS.	25 (38.5)
Neurología.	19 (13.5)	Cirugía general.	15 (16.7)	Choque séptico.	15 (23.1)
Oncología.	14 (9.9)	Cirugía de Tórax/Cardiotórax.	13 (14.4)	infección intra-abdominal.	5 (7.7)
Neumología.	12 (8.5)	Trauma y Ortopedia.	10 (11.1)	Infección por Influenza.	4 (6.2)
Hematología.	8 (5.7)	Ginecología y Obstetricia.	8 (8.9)	Colangitis.	4 (6.2)
Gastroenterología.	8 (5.7)	ORLCCC.	7 (7.8)	Infección de SNC.	3 (4.6)
Nefrología.	4 (2.8)	Angiología y cirugía vascular.	4 (4.4)	IDTB.	2 (3.1)
Medicina Interna.	3 (2.1)			infecciones TGU.	2 (3.1)
Otros^a.	42 (29.8)			Empiema.	1 (1.5)
Insuficiencia Respiratoria.	21 (14.9)			APC.	1 (1.5)
Choque hemodinámico.	10 (7.1)			Infección por VIH.	1 (1.5)
Estado Post-paro CR*.	7 (5)			EPI.	1 (1.5)
Policontundidos.	4 (2.8)				

^a: Todo diagnóstico donde su etiología no era bien delimitada o no correspondían a una sola especialidad para su manejo, sin ser necesario un manejo quirúrgico inicial. Abreviaciones: CR: cardiorespiratorio, ORLCCC: otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. NAC/NACS: Neumonía asociada a la comunidad y Neumonía asociada a los cuidados de la salud. IDTB: infección de tejidos blandos. TGU: tracto genitourinario. SNC: sistema nervioso central. APC: absceso profundo de cuello. VIH: virus de inmunodeficiencia humana. EPI: enfermedad pélvica inflamatoria.

cardiotórax (14.4%), traumatología/ortopedia (11.1%), ginecología/obstetricia (8.9%), otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello (7.8%) y finalmente angiología/cirugía vascular con el 4.4% de los diagnósticos quirúrgicos no infecciosos.

Nuevamente la neumonía asociada a la comunidad/asociada a los cuidados de la salud fue el diagnóstico más frecuente entre las causas infecciosas, con un 38.5%. El choque séptico continuó siendo el segundo más frecuente con un 23.1%. El resto de los diagnósticos infecciosos fueron infecciones intra-abdominales (7.7%), infección por influenza y colangitis (6.2% cada uno), infección del sistema nervioso central (4.6%), infecciones de tejidos blandos y del tracto genitourinario (3.1% cada uno), reportando únicamente un caso de: empiema, absceso profundo de cuello, infección por VIH y de enfermedad pélvica inflamatoria, ocupando cada una el 1.5% de los diagnósticos infecciosos. En la *tabla 5* se resume toda la distribución de los diagnósticos de ingreso a la UTI.

Tabla 6. Antibioticoterapia utilizada por pacientes durante todo el internamiento.

Antibióticos usados durante el internamiento.		
Uso de AB durante internamiento n (%).		
Si	124 (91.2)	
Promedio número de antibióticos usados por paciente (rango).	2.5 (1-8)	
Promedio días de antibióticos por paciente (rango).	15.4 (1-83)	
Familias de AB utilizados n (%).	<i>n</i> = 124	Días usados P. (rango)
Cefalosporinas.	87 (70.2)	9.1 (1-40)
β-Lactámicos/Inhibidores β-Lactamasa.	42 (33.9)	8.95 (1-21)
Carbapenémicos.	42 (33.9)	13.3 (1-45)
Quinolonas.	40 (32.3)	10 (1-26)
Clindamicina	33 (26.6)	10.1 (1-29)
Otros ^a .	32 (25.8)	11.1 (1-49)
Vancomicina	28 (22.6)	12.6 (1-45)
Aminoglucósidos.	7 (5.6)	5.8 (1-15)
Número total de ABs usados por paciente n (%).		
1	35 (28.2)	
2	37 (29.8)	
3	22 (17.7)	
4	11 (8.9)	
5	7 (5.6)	
6	9 (7.3)	
7	2 (1.6)	
8	1 (0.8)	

^a: Todo antibiótico utilizado durante la estancia que no perteneciera a los grupos establecidos (ej. metronidazol, trimetoprim/sulfametoxazol, linezolid, doxiciclina, dicloxacilina, colistina, fosfomicina, etc). El uso de AB por grupo va en relación en número de pacientes expuestos al medicamento. Abreviaciones. P: Promedio.

Antibioticoterapia durante el internamiento hospitalario.

Se cuantifico el uso de antibiótico en cada paciente del estudio, identificando número de días de antibiótico usado (tomando en cuenta el número de días del esquema utilizado), número de antibióticos por familia farmacológica y número de antibióticos usados en total, así como los diferentes intervalos de tiempo desde el ingreso hospitalario hasta su terminación.

De los 136 pacientes del estudio, 124 (91.2%) recibieron al menos un antibiótico durante su internamiento, con un promedio de numero total de 2.5 (1-8) antibióticos por paciente y 15.4 (1-83) días de antibióticos. Tras la división de los antibióticos por familias farmacológicas, las cefalosporinas fueron las más utilizadas por un 70.2% de los pacientes. Los β-Lactámicos/inhibidores de β-lactamasa y los carbapenémicos, fueron los segundos más expuestos a pacientes (33.9%). Las quinolonas fueron usadas en el 32.3% de los pacientes expuestos a antibióticos, así como lo fue clindamicina (26.6%) y vancomicina (22.6%). Los aminoglucósidos fueron utilizados en el 5.6% de todos los pacientes con uso de antibiótico.

Los antibióticos que su frecuencia de uso era muy poca, se agruparon en un grupo como "otros" sin ser una familia farmacológica (ej. metronidazol, trimetoprim/sulfametoxazol, linezolid, doxiciclina, dicloxacilina, colistina, fosfomicina, entre otros) quienes en conjunto fueron utilizados en el 25.8% de los usuarios de antibiótico.

El promedio de días de antibiótico utilizado por familia farmacológica en los grupos expuestos fue variado, aunque se reportara el mismo porcentaje de exposición en los pacientes (ej. Los β-Lactámicos/inhibidores de β-lactamasa contra los carbapenémicos).

El promedio de días de uso del grupo de carbapenémicos fue el más alto con 13.3 (1-45) días, seguidos por vancomicina con 12.6 (1-45) días. Clindamicina y quinolonas comparten casi los mismos días de uso con 10 días (10.1 días en caso de las quinolonas) por paciente expuesto. Las cefalosporinas, a pesar de ser los ABs más utilizados en los pacientes, sus días de uso promedio fue de 9.1 (1-40) días. Los β-Lactámicos/inhibidores de β-lactamasa fueron utilizados un promedio de 8.9 (1-21) días. Los aminoglucósidos fueron utilizados por 5.8 (1-15) días por paciente expuesto. El grupo de otros antibióticos reportaron múltiples días de uso inconsistentes entre ellos, pero con un promedio de uso de 11.1 (1-49) días.

Las características de la antibioticoterapia de los pacientes y la distribución en el uso de antibióticos utilizados durante el internamiento por cada paciente se resumen en la *tabla 6*.

Diarrea durante el internamiento.

Tabla 7. Descripción de pacientes que presentaron diarrea tras el ingreso a UTI y los estudios de diagnóstico en los episodios de diarrea.

Diarrea posterior al ingreso a la unidad de terapia intensiva (UTI).			
Pacientes con diarrea <i>n</i> (%).	<i>n</i> = 136	Promedio días del ingreso a diarrea (rango).	
Si. <i>n</i> (%).	29 (21.3)	Días de ingreso hospitalario a diarrea. 11 (2-34)	
Diarrea por <i>C. difficile</i> .	3 (10.3)	Días de ingreso UTI a diarrea. 10 (1-32)	
Diarrea infecciosa no por <i>C. difficile</i> .	5 (17.4)	Lugar del inicio de diarrea <i>n</i> (%). <i>n</i> = 29	
Estudios diagnósticos en pacientes con diarrea <i>n</i> (%).	<i>n</i> = 29	UTI.	20 (69.0)
Si.	29 (100)	Fuera de UTI.	9 (31.0)
Toxinas A/B <i>C. difficile</i> <i>n</i> (%).	26 (89.7)	Abreviaciones. PCR: Reacción en cadena de polimerasa por sus siglas en inglés. <i>C. difficile</i> : <i>Clostridium difficile</i> .	
Positivas.	3 (11.5)		
PCR para <i>C. difficile</i> <i>n</i> (%).	19 (65.5)		
Positivas.	3.0 (15.8)		
Ambas <i>n</i> (%).	13 (44.8)		
Positivas.	3.0 (23.1)		

En orden de encontrar los casos de ICD, 29 pacientes (21.3%) de toda la población de estudio presentó diarrea durante el internamiento, realizando pruebas diagnósticas en todos (perfiles moleculares de diarrea, PCR para *C. difficile* y/o toxinas AB de *C. difficile*).

Tras el ingreso hospitalario y a la unidad de terapia intensiva, el promedio de días desde el ingreso hasta que se presentó el episodio de diarrea en cada paciente fue de 11 (2-34) días y 10 (1-32) días, respectivamente. Siendo más frecuente su presentación en la UTI (69%) que fuera de UTI (31%). Se solicitaron PCR para *C. difficile* (PCR-CD) y toxinas AB de *C. difficile* (ToxAB) en el 19% y 26% de los casos de diarrea, respectivamente. Se usaron en conjunto (PCR-CD+ToxAB) durante el mismo episodio de diarrea en el 44.8%. Las pruebas fueron positivas para ICD por medio de PCR-CD y ToxAB en el 15.8% y 11.5%, respectivamente.

De todos los pacientes estudiados, el 2.2% la diarrea fue por infección por *C. difficile* (CD) y el 3.6% por otro agente infeccioso no-CD. Con relación a los pacientes con diarrea (*n* = 29), el

10.3% fue por ICD y el 17.2% fue por No-ICD (Norovirus GII, *E. coli* OH157, *E. coli* enterotoxigénica, *Campylobacter* spp y Rotavirus. El 72.4% restante con estudios diagnósticos de la diarrea negativos. En la *tabla 7* se expone los datos sobre la aparición de diarrea en los pacientes.

Factores de riesgo relacionado a diarrea intrahospitalaria.

Con los factores de riesgo previamente descritos, se encontró una distribución de los mismos en diferentes cantidades entre los pacientes con diarrea.

- Factores de riesgo limitados a la unidad de terapia intensiva.

Entre los pacientes con diarrea ($n= 29$) el 72.4% estuvo expuesto a VMI con un promedio de horas de uso de 209 (19-542) horas, el 13.8% fue sometido a HD con un promedio de horas de uso de 135 (36-312) horas y el 10.3% a NP con un promedio de horas de uso de 192 (168-216) horas. Todos los pacientes con diarrea fueron expuestos al menos uno de estos tres factores.

- Factores de riesgo del paciente.

Dentro de los factores independientes a la UTI en los pacientes con diarrea, el 96.6% de ellos estuvo expuesto al uso de inhibidores de bomba de protones y el 51.7% al uso de fármacos inmunosupresores. De los factores de riesgo relacionados directamente al paciente, el 41.4% tenía diagnóstico de diabetes mellitus, el 34.5% de historial de falla cardiaca, el 24.1% contaba con diagnóstico de cáncer activo y únicamente un paciente con diarrea (3.4%) contaba con los 5 factores de riesgo positivos. Dentro de los pacientes con diarrea, todos contaban con al menos uno de los 5 factores de riesgo mencionados previamente.

- Uso de antibióticos y diarrea.

En relación al uso de antibióticos y la presencia de diarrea en los pacientes se encontró que el 82.4% no usaron antibióticos previo al ingreso hospitalario y el 17.2% si utilizó antibiótico previo al ingreso hospitalario. De la misma manera, el 96.6% de los pacientes fueron expuestos al menos a un antibiótico durante el internamiento, donde únicamente uno no recibió antibióticos durante su estancia hospitalaria. El promedio de días de antibióticos usados en pacientes con diarrea fue de 18.1 (3-46) días.

Los antibióticos utilizados por esta población con respecto a los grupos farmacológicos designados fue el siguiente: Cefalosporinas en el 69% de los pacientes con β -Lactámicos/ Inhibidores de β -Lactamasa en el 48.3%, quinolonas en el 37.9%, carbapenémicos y clindamicina en el 34.5%, con vancomicina en el 27.6% de los pacientes y aminoglucósidos únicamente en un paciente (3.4%). Los antibióticos pertenecientes al grupo "otros" fueron usados en el 41.2% de los pacientes con diarrea.

Los días de uso de antibiótico en pacientes con diarrea de cada grupo designado fueron igualmente variados, con un promedio de uso de 13.2 (1-22) días en el caso de clindamicina, seguido por los carbapenémicos con 12.2 (5-21) días. Quinolonas con 11.9 (3-26) días y vancomicina 10.9 (4-22) días de uso. Los β -Lactámicos/Inhibidores de β -Lactamasa reportaron un promedio de uso de 8.9 (1-21) días, seguidos por las cefalosporinas con 8.5 (1-22) días de uso. Los aminoglucósidos únicamente se utilizaron en un paciente por 6 días. Los antibióticos pertenecientes al grupo otros fueron utilizados un total de 9.4 (1-25) días, con un rango de uso muy variado.

El número de antibióticos total utilizados durante el internamiento en los pacientes con diarrea que fueron más frecuentes son: 1 AB (24.3%), 2 y 6 ABs (17.2% de igual manera), seguidos por lo que usaron 4 ABs (13.8%) y 3 ABs (10.3%). El resto de la distribución en el uso total de antibióticos y todos los factores de riesgo relacionados a la diarrea se reportan en la *tabla 8*.

Tabla 8. Descripción de pacientes que presentaron diarrea y/o infección por *C. difficile* tras su ingreso a UTI y la relación con los factores de riesgo relacionado a diarrea intrahospitalaria.

Factores de riesgo para diarrea posterior al ingreso a la unidad de terapia intensiva.			
	Pacientes con diarrea <i>n</i> =29		ICD <i>n</i> =3
Factor de riesgo <i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	Promedio (rango)	<i>n</i> (%)
Ventilación mecánica invasiva y horas de uso.	21 (72.4)	209 (19-542)	2 (66.6)
Hemodiálisis y horas de uso.	4 (13.8)	135 (36-312)	0 (0)
Nutrición parenteral y horas de uso.	3 (10.3)	192 (168-216)	2 (66.6)
Inhibidores de bomba de protones. <i>n</i> (%)	28 (96.6)		3 (100)
Fármacos inmunosupresores ^a . <i>n</i> (%)	15 (51.7)		0 (0)
Diabetes mellitus. <i>n</i> (%)	12 (41.4)		1 (33.3)
Historial de falla cardiaca. <i>n</i> (%)	10 (34.5)		0 (0)
Cáncer activo. <i>n</i> (%)	7 (24.1)		0 (0)
Todas. <i>n</i> (%)	1 (3.4)		0 (0)
Ninguna. <i>n</i> (%)	0 (0)		0 (0)
Antibióticos por paciente usuario <i>n</i> (%)	Pacientes con diarrea <i>n</i> =29		ICD <i>n</i> =3
Sin uso AB previo a ingreso hospitalario.	24 (82.4)		1 (33.3)
Uso AB previo a ingreso hospitalario.	5 (17.2)		2 (66.6)
Sin uso AB durante internamiento.	1 (3.4)	Promedio (rango)	0 (0)
Uso AB durante internamiento y días de uso.	28 (96.6)	18.1 (3-46)	3 (100)
Cefalosporinas.	20 (69)	8.5 (1-22)	2 (66.6)
β-Lactámicos/Inhibidores de β-Lactamasa	14 (48.3)	8.9 (1-21)	2 (66.6)
Otros ^a .	12 (41.2)	9.4 (1-25)	1 (33.3)
Quinolonas.	11 (37.9)	11.9 (3-26)	1 (33.3)
Carbapenémicos.	10 (34.5)	12.2 (5-21)	2 (66.6)
Clindamicina.	10 (34.5)	13.2 (1-22)	0 (0)
Vancomicina.	8 (27.6)	10.9 (4-22)	1 (33.3)
Aminoglucósidos.	1 (3.4)	6 (6)	0 (0)
No. total de ABs usados por paciente con diarrea <i>n</i> (%)	Pacientes con diarrea <i>n</i> =29		ICD <i>n</i> =3
1	7 (24.3)		0 (0)
2	5 (17.2)		1 (33.3)
3	3 (10.3)		1 (33.3)
4	4 (13.8)		0 (0)
5	2 (6.8)		0 (0)
6	5 (17.2)		1 (33.3)
7	1 (3.4)		0 (0)
8	0 (0)		0 (0)

^a: Todo antibiótico utilizado durante la estancia que no perteneciera a los grupos establecidos (ej. metronidazol, trimetoprim/sulfametoxazol, linezolid, doxiciclina, dicloxacilina, colistina, fosfomicina, etc). El uso de AB por grupo va en relación en número de pacientes expuestos al medicamento. Abreviaciones. AB: antibiótico.

- Factores de riesgo en los pacientes con diagnóstico de infección por *C. difficile*.

Aunque únicamente se presentaron 3 casos de ICD en el grupo de estudio, su relación con los factores de riesgo fue variada. En relación a los factores de riesgo limitados a UTI, 2/3 utilizaron VMI y NP. Ninguno utilizó HD. Con los factores de riesgo del paciente, todos (3/3) fueron expuestos a IBP y 1/3 contaba con diagnóstico de diabetes mellitus.

En relación al uso de antibióticos, 2/3 utilizaron antibióticos previo al ingreso hospitalario y todos fueron expuestos a antibióticos durante su internamiento. 2/3 de ellos utilizaron cefalosporinas, β-Lactámicos/Inhibidores de β-Lactamasa y carbapenémicos. 1/3 utilizaron vancomicina, quinolonas y un antibiótico perteneciente al grupo de otros. Ninguno fue expuesto a clindamicina o aminoglucósidos.

Cada paciente con ICD fue expuesto a un número diferente de antibióticos previo a su diagnóstico, siendo estos a: 2 AB, 3 AB y 6 AB, en cada caso. En la *tabla 8* se exponen la relación de los pacientes con ICD con los factores de riesgo medidos y la población con diarrea no-CD. En la *Tabla 9* se describe cada caso de ICD por paciente de manera individual.

Tabla 9. Descripción de pacientes con diagnóstico de infección por *C. difficile*.

#	ID		Estancia hospitalización		Días iH a iU ³	Estancia UTI					Factores de riesgo en UTI ⁴				Antibióticos al diagnóstico de ICD				Diagnóstico ICD		
	S	E	Dx ingreso ¹	D E ²		Dx ingreso	D E	S I *	S M **	S III Δ	V M I	H	NP	H	# AB U [†]	D AB ^º	D AB <iU [‡]	ABs usados Días [§]	D iH ICD ⁶	D iU ICD ⁷	Sitio ICD
1	F	42	Empiema + NAC	25	0	NAC + drenaje empiema	16	3	7	66	Si	216	Si	48	3	9	0	βL 5 CR 3 V 6	9	9	UTI
2	F	78	Estatus epiléptico	43	0	Estatus epiléptico.	25	10	11	57	Si	336	No	0	2	3	0	CF 1 βL 2	14	14	UTI
3	M	69	Urolitiasis	37	7	SICASEST + RV + CC.	4	7	7	31	Si	23	No	0	6	31	4	CF4+1 8 CR 9 O2+9 Q 16	33	29	8

1: Diagnóstico de ingreso hospitalario a área correspondiente.

2: Días de estancia en área hospitalaria correspondiente.

3: Días de ingreso hospitalario a ingreso/traslado a la unidad de terapia intensiva.

*: SOFA al ingreso a la unidad de terapia intensiva.

** : SOFA máximo registrado durante la estancia en la unidad de terapia intensiva.

Δ: SAPS-III al ingreso a la unidad de terapia intensiva.

4: Factores de riesgo limitados a terapia invasiva y las horas de uso de cada uno previo al diagnóstico de infección por *C. difficile*.

†: Número total de antibióticos usados durante el internamiento y previo al diagnóstico de infección por *C. difficile*.

º: Días de antibióticos usados durante el internamiento y previo al diagnóstico de infección por *C. difficile*.

‡: Días de antibióticos usados previo al ingreso a la unidad de terapia intensiva.

§: Antibióticos usados por cada paciente expresados en días de uso. Las sumas indican que fue más de un antibiótico de la misma familia.

6: Días de ingreso hospitalario al diagnóstico de infección por *C. difficile*.

7: Días de ingreso a la unidad de terapia intensiva al diagnóstico de infección por *C. difficile*.

Abreviaciones. AB: antibiótico. βL: β-Lactámicos/inhibidores de β-lactamasa. CC: Choque cardiogénico. CF: Cefalosporinas. CR: carbapenémicos. D: días. DE: días de estancia. Dx: Diagnóstico. E: Edad. H: horas. ICD: infección por *Clostridium difficile*. iH: ingreso hospitalario. iU: ingreso a unidad de terapia intensiva. NP: nutrición parenteral. NAC: neumonía asociada a la comunidad. O: otros antibióticos. Q: quinolonas. RV: Revascularización coronaria. S: sexo. SICASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST. SI: SOFA inicial. SM: SOFA máximo. SIII: SAPS-III. UTI/U: unidad de terapia intensiva. V: vancomicina. VMI: ventilación mecánica invasiva. <iU: previo a la unidad de terapia intensiva.

Discusión.

Para buscar la relación que tiene la infección por *C. difficile* y la estancia en la unidad de terapia intensiva durante el internamiento, se siguió a 136 pacientes egresados de la unidad de terapia intensiva en la cual el 21.3% de ellos presentó al menos un episodio de diarrea durante su evolución hospitalaria, incidencia elevada con respecto a estudios de epidemiología reportados pero dentro del rango de algunos otros^{23,24}. El 69% de los casos de diarrea intrahospitalaria comenzó en la unidad de terapia intensiva ($n= 20$), siendo la infección por *C. difficile* la causa en el 10.3% de ellos, equiparable a la epidemiología internacional reportada^{11,26}. La incidencia de ICD fue de 2.2% en toda la población, encontrándose en la porción baja reportada en la bibliografía^{2,11,23}. Algunas de las razones que pudieron influir pueden ser los protocolos existentes bien instaurados en el ingreso en terapia intensiva y que continúan durante el resto del internamiento, así como la vigilancia estrecha que se tiene de estos pacientes y los estudios diagnósticos que se realizan ante la sospecha, limitando así la transmisión con otros pacientes.

De la población con ICD en 2 de 3 casos el diagnóstico fue en la unidad de terapia intensiva siendo mucho mayor a la incidencia reportada en otros centros de tercer nivel (66.6% vs 0.7-2%)^{18,23-2}, aún así y en relación a los egresos totales de la UTI continúa siendo muy poca (2.2%). Otros agentes infecciosos causantes de diarrea fueron más frecuentes con un 17.2% y sin una causa infecciosa aparente el 72.4%, pero el estudio no estaba diseñado para la búsqueda de causas de diarrea diferentes a CD.

En el análisis de los factores de riesgo asociados tanto a diarrea y a ICD, la población con diarrea tenía una edad promedio de 67 años, ligeramente mayor a la de la población total (63.9 años), compatible con la bibliografía^{32,33}. Solamente dos de tres pacientes con ICD eran mayores de 65 años y femeninos.

Debido al número de casos de ICD, ningún diagnóstico de ingreso a hospitalización o a UTI puede ser relacionado directamente a ICD, sin embargo en pacientes con ICD, el número de diagnósticos al ingreso a UTI y la severidad de la enfermedad eran mayores que la población general: SOFA de ingreso UTI (5.7 vs 6.7) y SOFA máximo (7.9 vs 8.3). Por lo que las comorbilidades y complicaciones durante su estancia podrían ser consideradas como un marcador para mayor riesgo de ICD durante su estancia y tras el egreso de UTI^{5,17,24}.

El uso de inhibidores de bomba de protones en la población con diarrea de cualquier etiología se presentó en un 96.6% y en el 100% de los pacientes con ICD respectivamente, reflejando una asociación importante^{41,44-46}. Sin embargo, el 94.1% de la población total fue expuesta a inhibidores de bomba de protones durante el internamiento, presentando diarrea únicamente el 11.7% de la población usuaria ($n= 128$ pacientes). Del resto de los factores de riesgo para ICD, únicamente la diabetes mellitus se reportó en uno de los tres casos en comparación de 41.2% de la población con diarrea.

En pacientes con diarrea de cualquier etiología, el uso de fármacos inmunosupresores fue positivo en el 51.7% de ellos, pero sin presentarse en pacientes con ICD, contrario a lo propuesto por estudios recientes³⁶⁻³⁸.

El uso de ventilación mecánica invasiva, hemodiálisis y nutrición parenteral como factores de riesgo propios de la unidad de terapia intensiva en pacientes con diarrea se encontró en el 72.4%, 13.8% y 10.3% respectivamente, siendo positivos en pacientes con ICD en el 66.6% (VMI) y 33.3% (NP) únicamente. En pacientes con uso de VMI que desarrollaron diarrea ($n= 21$ pacientes) el promedio de horas de uso fue mayor (209h; 19-542h) que la población que no desarrolló diarrea (129h; 3-794h) y con respecto a la población total usuaria (147h; 3-794h), por lo que podemos sospechar que en pacientes con VMI, la prevalencia de la diarrea puede

estar relacionada al mismo uso de la ventilación o la estancia hospitalaria prologada, exhibiendo el tiempo de uso como un biomarcador pronóstico en la población con mayor exposición para presentar diarrea durante el internamiento^{31,45}. Por el número tan bajo de ICD en nuestra población, la relación que tiene la VMI con su aparición puede no ser significativa. Por otro lado, en pacientes con diarrea más nutrición parenteral ó hemodialisis presentaron menos horas de uso que la población total expuesta al factor de riesgo sin poder realizar una relación de temporalidad o causal como en otros estudios^{5,17,24,39,40}.

En cuanto al uso antibiótico como factor de riesgo para diarrea de cualquier etiología, los resultados fueron variados y con múltiples tendencias. El 91.2% de la población total fue expuesto a uno o más antibióticos. En pacientes con diarrea, el 96.6% fue sujeto a antibiótico durante el internamiento y en el 100% de los pacientes con ICD, siendo el 22.5% y 2.4% de la población usuaria de antibióticos respectivamente, lo cual es compatible con algunos estudios de asociación^{10,14,23-25}. Esto llama la atención, debido a que únicamente el 24% de los pacientes contaban con un diagnóstico infeccioso al ingreso hospitalario y el 21.8% al ingreso a la unidad de terapia intensiva, por lo que el uso indiscriminado de antimicrobianos en UTI o a la severidad y complicaciones de la enfermedad que los llevó ahí puede ser una explicación^{23-25,45}. El promedio de días de uso de antimicrobianos en la población con diarrea fue mayor al de la población sin diarrea (18.1 vs 15.4 días) así como el número total de antibióticos usados durante el internamiento (3.4 vs 2.5 antibióticos), consistente son lo reportado en la literatura^{31,45,47,54}. En pacientes con ICD, los esquemas antibióticos fueron muy variados y con duraciones diferentes previo al diagnóstico, por lo que es imposible realizar una asociación válida con respecto a estos dos puntos.

Los antibióticos más usados en la población con diarrea fueron las cefalosporinas (69%) y los β -Lactámicos/Inhibidores de β -Lactamasa (48.3%), quienes mostraron el menor número de días de uso (8.5 y 8.9 respectivamente) en estos pacientes, siendo los antibióticos mas relacionados a diarrea con el menor número de días de uso como en otros estudios^{45,65,66}.

Grossi-Lopes *et al*⁵, en una unidad de terapia intensiva latinoamericana (Brazil), reportó que el uso de glicopeptidos (39% vs 57.1% $p = 0.09$) y carbapenémicos (65.7% vs 44.1% $p = 0.04$) fueron los antibióticos más relacionados a diarrea por ICD. En nuestra población con diarrea, la exposición a vancomicina fue en el 27.6% de los pacientes y a carbapenémicos en el 34.5%, siendo el 28.5% y 23.8% de pacientes totales expuestos a vancomicina y carbapenémicos respectivamente. En los pacientes con diarrea, los días de uso de vancomicina y de carbapenémicos fueron no mucho menor que en la población total expuesta al medicamento (11 vs 12.6 días y 12.2 vs 13.3 días) por lo que el uso en UTI de estos medicamentos como factor de riesgo para diarrea puede no estar relacionado ni al uso ni al tiempo de exposición como en los estudios de meta-análisis recientes, sin embargo dentro de los pacientes con ICD, solo uno utilizó vancomicina y dos carbapenémicos, siendo imposible realizar una asociación con valor importante^{54,75-78}.

Los esquemas antimicrobianos de los pacientes con infección por *C. difficile* fueron variados, por lo que es no es posible realizar una conclusión significativa como factor de riesgo directo.

De los pacientes que recibieron antibiótico previo al ingreso hospitalario ($n = 22$), el 17.2% presentaron diarrea, de los cuales 2 hicieron ICD, siendo estos últimos el 9% de los expuestos a antibiótico previo al ingreso, lo cual no refleja lo reportado en series de caso donde se describe una incidencia mucho mayor de uso de antibióticos previo al ingreso y el diagnóstico de ICD^{14,23-25,31,45,47,54}. El número de días de antibióticos usados previos al ingreso a la UTI en pacientes con diarrea fue mucho mayor que en la población sin diarrea (5.1 vs 2.1 días), por lo que el uso de antibiótico previo al ingreso confiere mayor riesgo para diarrea^{3,11,24,47,50-53}. En los pacientes con ICD únicamente uno recibió antibióticos previo al ingreso a UTI y fueron 29 días de uso previo al ingreso a la unidad.

Las debilidades del estudio fueron su seguimiento a corto plazo, sin saber si a 6 o 12 meses se incrementaba el riesgo de ICD. Otra debilidad es que el reporte de eventualidades en el expediente clínico o información incompleta pudo alterar los resultados, sin embargo, todas las pruebas positivas durante el intervalo de estudio para *C. difficile* fueron identificadas reduciendo la posibilidad de errores en la muestra. Debido al número tan pequeño de casos de ICD en el tiempo, realizar asociaciones a los factores de riesgo propuestos no es posible y los resultados se prestan a la interpretación, pero describe la tendencia en uso de antibióticos en la terapia intensiva y su distribución tanto en pacientes con diarrea como en el resto de la población.

Conclusiones.

Cumpliendo el objetivo primario, la incidencia de infección por *C. difficile* en pacientes egresados de la UTI fue equiparable a estudios previamente reportados y confiere riesgo bajo para la infección durante el internamiento, sin embargo, no se realizó un seguimiento extendido (ej. >90 o >180 días) para conocer si a largo plazo confiere riesgo, por lo que realizar estudios donde el seguimiento vaya mas allá del tiempo de internamiento sería beneficioso para determinar el papel de la UTI como factor de riesgo a largo plazo para tener infección por *C. difficile*. Por el bajo número de casos de ICD, no se pudo realizar una asociación de riesgo con los factores de riesgo propuestos. Con base a los objetivos secundarios, el uso de VMI y sus horas de exposición, el número total de antibióticos usados así como el número de días administrados se relaciona a mayor riesgo para presentar diarrea con respecto al resto de la población del factor de riesgo, sin embargo no se pudo determinar su asociación en los casos de infección por *C. difficile*.

11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio retrospectivo y no atetar contra la seguridad del paciente, no fue necesario someterlo al comité de ética de la institución.

La confidencialidad de los datos recabados de los expedientes médicos fueron cuidados en todo momento, evitando su conocimiento por parte de cualquier persona no autorizada expresamente para recabar y analizar los datos.

12. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

Nos da la oportunidad de estudiar a largo plazo a estos pacientes y ayudar a determinar si es que tienen un mayor riesgo de tener infección por *C. difficile*. Nos mostró tendencias de uso de antibióticos en la población y el riesgo de diarrea de cualquier etiología, dando pie a nuevas líneas de estudio y seguimiento. Los resultados nos enseñan que los planes de contingencia y protocolos de seguridad de infecciones intrahospitalarias tiene un valor positivo en nuestra población y refuerza su eficacia.

13. REFERENCIAS

- 1.- Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL et al. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Pre-vot 1938. *Anaerobe* 2016; 40: 95–9
- 2.- Johan Karp, Jon Edman-Walle, et al. *Clostridioides difficile* incidence related to in-hospital cephalosporin use: a tale of two highly comparable hospitals. *J Antimicrob Chemother*. Volume 74, Issue 1, 1 January 2019, Pages 182–189.
- 3.- David D. Leedahl, Heather A. Personett, et al. Prevention of *Clostridium difficile* Infection in Critically Ill Adults. *Pharmacotherapy* 2018.

- 4.- Nagham Khanafer, Abdoulaye Touré *et al.* Predictors of *Clostridium difficile* infection severity in patients hospitalised in medical intensive care. *World J Gastroenterol* 2013 Nov 28; 19(44): 8034-8041.
- 5.- Grossi-Lopes C, *et al.* Clinical epidemiology of *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea in a university hospital of Brazil. *Anaerobe* (2018).
- 6.- Benjamin H Mullish, Horace RT Williams. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clinical Medicine* 2018 Vol 18, No 3: 237–41.
- 7.- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, *et al.* Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med.* 2015; 372(9):825–834
- 8.- Bartlett. *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis Clin N Am* 31 (2017) 489–495.
- 9.- Garcia C, Samalvides F, Vidal M, *et al.* Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a Peruvian tertiary care hospital. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77: 802-5
- 10.- Larcombe, Hutton, Lyras. Involvement of Bacteria Other Than *Clostridium difficile* in Antibiotic-Associated Diarrhoea. *Trends Microbiol.* 2016 Jun;24(6):463-476
- 11.- Bouza E, *et al.* Is *Clostridium difficile* infection an increasingly common severe disease in adult intensive care units? A 10-year experience. *J Crit Care* 2015.
- 12.- Daniel E. Freedberg, *et al.* Receipt of antibiotics in hospitalized patients and risk for *Clostridium difficile* infection in subsequent patients who occupy the same bed. *JAMA Intern Med.* 2016 Dec 01; 176(12): 1801–1808
- 13.- Miller AC, Polgreen LA, Cavanaugh JE, Polgreen PM. Hospital *Clostridium difficile* infection (CDI) incidence as a risk factor for hospital-associated CDI. *Am J Infect Control.* 2016
- 14.- Alvarez-Lerma, *et al.* Estudio epidemiológico de infección por *Clostridium difficile* en pacientes críticos ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva.* 2014 Dec; 38(9):558-66.
- 15.- Zhang *et al.* Colonization of toxigenic *Clostridium difficile* among ICU patients: a prospective study. *BMC Infectious Diseases* (2016) 16:397.
- 16.- Hung YP, Lee JC, Lin HJ, Liu HC, Wu YH, Tsai PJ, Ko WC. Clinical impact of *Clostridium difficile* colonization. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48:241–8.
- 17.- Fridkin S, Baggs J, Fagan R, *et al.* Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:194–200.
- 18.- Zahar *et al.* Outcome of ICU patients with *Clostridium difficile* infection. *Critical Care* 2012 16:R215.
- 19.- Dodek PM, Norena M, Ayas NT, Romney M, Wong H (2013) Length of stay and mortality due to *Clostridium difficile* infection acquired in the intensive care unit. *J Crit Care* 28: 335–340.
- 20.- Wang X, Cai L, Yu R, Huang W, Zong Z. ICU-Onset *Clostridium difficile* Infection in a University Hospital in China: A Prospective Cohort Study. *PLoS ONE* (2014) 9(11): e111735.

- 21.- Ang CW, Heyes G, Morrison P, Carr B (2008) The acquisition and outcome of ICU-acquired *Clostridium difficile* infection in a single centre in the UK. *J Infect* 57: 435–440.
- 22.- Salva, et al. *Clostridium difficile* in the ICU: Study of the incidence, recurrence, clinical characteristics and complications in a University Hospital. *Med Intensiva*. 2014;38(3):140-145.
- 23.- Florian Prechter, Katrin Katzer, *et al.* Sleeping with the enemy: *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Critical Care* (2017) 21:260
- 24.- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*. 2018 Mar 19;66(7):e1–48.
- 25.- Thibault, et al. Diarrhoea in the ICU: respective contribution of feeding and antibiotics. *Critical Care* 2013, 17:R153
- 26.- Micek ST, Schramm G, Morrow L, Frazee E, Personett H, Doherty JA, et al. *Clostridium difficile* infection: a multicenter study of epidemiology and outcomes in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 2013;41:1968–75.
- 27.- McFarland, L.V. (2008) Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment. *Future Microbiol*. 3, 563–578
- 28.- Tschudin-Sutter S, Carroll KC, Tamma PD, Sudekum ML, Frei R, Widmer AF, Ellis BC, Bartlett J, Perl TM. Impact of toxigenic *Clostridium difficile* colonization on the risk of subsequent *C. difficile* infection in intensive care unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36:1324–9.
- 29.- Galdys AL, Curry SR, Harrison LH. Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization as a reservoir for *Clostridium difficile* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12:967–80.
- 30.- Rotimi VO, Jamal WY, Mokaddas EM, Brazier JS, Johny M, Duerden BI. Prevalent PCR ribotypes of clinical and environmental strains of *Clostridium difficile* isolated from intensive-therapy unit patients in Kuwait. *J Med Microbiol*. 2003;52:705–9.
- 31.- Watkins, et al. *Clostridium difficile* Infection in Trauma, Surgery, and Medical Patients Admitted to the Intensive Care Unit. *Surgical Infections*. 2018 Jul;19(5):488-493.
- 32.- McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:409-15.
- 33.- Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: A changing pattern of disease severity. *CMAJ*. 2004;171:466-72.
- 34.- McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989;320:204-10.
- 35.- Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyras D, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med*. 1999;341:1645-51.
- 36.- Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: A review. *Clin Infect Dis*. 1993;17:109-13.

37. Morales Chamorro R, Serrano Blanch R, Mendez Vidal MJ, Gómez España MA, Rubio Pérez MJ, de la Haba Rodríguez JR, et al. Pseudomembranous colitis associated with chemotherapy with 5-fluorouracil. *Clin Transl Oncol*. 2005;7:258-61.
- 38.- Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhasz M, Mintz E, Dworkin MS, et al. Bacterial diarrhea in persons with HIV infections. United States, 1992-2002. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1621-7.
- 39.- Thibault A, Miller MA, Gaese C, et al. Risk factors for the development of *Clostridium difficile*-associated diarrhea during a hospital outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:345-8.
40. Bliss DZ, Johnson S, Savik K, Clabots CR, Willard K, Gerding DN. Acquisition of *Clostridium difficile* and *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med*. 1998;129:1012-9.
- 41.- Cummingham R, Dale B, Undy B, Gaunt N. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhea. *J Hosp Infect*. 2003;54:243-5.
- 42.- Vardakas KZ, Trigkidis KK, Boukouvala E, et al. *Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2016; 48: 1-10.
- 43.- Faleck DM, Salmasian H, Furuya EY, Larson EL, Abrams JA, Freedberg DE. Proton Pump Inhibitors Do Not Increase Risk for *Clostridium difficile* Infection in the Intensive Care Unit. *Am J Gastroenterol*. 2016 Nov;111(11):1641–8.
- 44.- MacLaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 receptor antagonists vs proton pump inhibitors on gastrointestinal tract hemorrhage and infectious complications in the intensive care unit. *JAMA Intern Med*. 2014 Apr;174(4):564–74.
- 45.- Press A, Ku B, McCullagh L, Rosen L, Richardson S, McGinn T. Developing a clinical prediction rule for first hospital-onset *Clostridium difficile* infections: a retrospective observational study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016; 37(8):896–900.
- 46.- Barletta JF, Sclar DA. Proton pump inhibitors increase the risk for hospital-acquired *Clostridium difficile* infection in critically ill patients. *Crit Care*. 2014; 18:714.
- 47.- Owens R, et al. Antimicrobial-Associated Risk Factors for *Clostridium difficile* Infection. *CID* 2008;46 (Suppl 1).
- 48.- Jasiak NM, Alaniz C, Rao K, et al. Recurrent *Clostridium difficile* infection in intensive care unit patients. *Am J Infect Control* 2016;44:36–40.
- 49.- Messick CA, Hammel JP, Hull T. Risk factors that predict recurrent *Clostridium difficile* infections in surgical patients. *Am Surg* 2017;83:653–659.
- 50.- Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323 – 2329.
- 51.- Dial S, Kezouh A, Dascal A, Barkun A, Suissa S. Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of *Clostridium difficile* infection. *CMAJ*. 2008; 179(8):767–772.

- 52.- Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67(3): 742–748.
- 53.- Rashid MU, Zaura E, Buijs MJ, et al. Determining the Long-term Effect of Antibiotic Administration on the Human Normal Intestinal Microbiota Using Culture and Pyrosequencing Methods. *Clin Infect Dis.* 2015; 60(Suppl 2):S77–84.
- 54.- Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi- institutional outbreak of *Clostridium difficile*–associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353:2442–9.
- 55.- Shaughnessy MK, Micielli RL, DePestel DD, et al. Evaluation of hospital room assignment and acquisition of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011; 32(3):201–206.
- 56.- T. Gao et al. Association of *Clostridium difficile* infection in hospital mortality: A systematic review and meta-analysis. *Ame Jor of Infection Control* 43 (2015). 1316-20.
- 57.- Kevan Akrami, Daniel A. Sweeney. The microbiome of the critically ill patient. *Curr Opin Crit Care* 2017, 23:000 – 000
- 58.- Zaborin, Smith, Garfield, et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *MBio* 2014; 5:e01314–e01361.
- 59.- Yeh A, Rogers MB, Firek B, et al. Dysbiosis across multiple body sites in critically ill adult surgical patients. *Shock* 2016; 46:649 – 654.
- 60.- Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2016 May 15;62(10):e51–77.
- 61.- Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic Review and Meta-Analysis of Procalcitonin-Guidance Versus Usual Care for Antimicrobial Management in Critically Ill Patients: Focus on Subgroups Based on Antibiotic Initiation, Cessation, or Mixed Strategies. *Crit Care Med.* 2018 May;46(5):684–90.
- 62.- Baines SD, Freeman J, Wilcox MH. Effects of piperacillin/tazobactam on *Clostridium difficile* growth and toxin production in a human gut model. *J Antimicrob Chemother.* 2005 Jun; 55(6):974-82.
- 63.- Freeman J, Wilcox MH. Ureidopenicillins and risk of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47:719.
- 64.- Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323 – 2329.
- 65.- Kazakova SV, Ware K, Baughman B, et al. A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of *Clostridium difficile*. *Arch Intern Med* 2006;166:2518–24.

- 66.- Owens RC. *Clostridium difficile*–associated disease: changing epidemiology and implications for management. *Drugs* 2007; 67:487–502.
- 67.- Dubberke ER, Reske KA, Olsen MA, et al. Evaluation of *Clostridium difficile*-associated disease pressure as a risk factor for *C difficile*-associated disease. *Arch Intern Med.* 2007; 167(10):1092– 1097
- 68.- Brown K, Valenta K, Fisman D, Simor A, Daneman N. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(4):626–633.
- 69.- Miller AC, Polgreen LA, Cavanaugh JE, Polgreen PM. Hospital *Clostridium difficile* infection (CDI) incidence as a risk factor for hospital-associated CDI. *Am J Infect Control.* 2016
- 70.- Brown KA, Khanafer N, Daneman N, et al. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57: 2326-32.
- 71.- Shrestha SK, Sunkesula VCK, Kundrapu S, Tomas ME, Nerandzic MM, Donskey CJ. Acquisition of *Clostridium difficile* on Hands of Healthcare Personnel Caring for Patients with Resolved *C. difficile* Infection. *Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2016 Apr;37(04):475–
- 72.- Seto CT, Jeraldo P, Orenstein R, Chia N, DiBaise JK. Prolonged use of a proton pump inhibitor reduces microbial diversity: implications for *Clostridium difficile* susceptibility. *Microbiome.* 2014;2:42.
- 73.- Pant C, Madonia P, Minocha A. Does PPI therapy predis- pose to *Clostridium difficile* infection? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 555-557
- 74.- Balch A, Wendelboe AM, Vesely SK, Bratzler DW. Antibiotic prophylaxis for surgical site infections as a risk factor for infection with *Clostridium difficile*. *PLoS ONE.* 2017;12(6):e0179117.
- 75.- von Baum H, Sigge A, Bommer M, et al. Moxifloxacin prophylaxis in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:891–4.
- 76.- Biller P, Shank B, Lind L, et al. Moxifloxacin therapy as a risk factor for *Clostridium difficile*–associated disease during an outbreak: attempts to control a new epidemic strain. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:198–201.
- 77.- Gaynes R, Rimland D, Killum E, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis* 2004;38:640–5
- 78.- Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*–associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:273–80.
- 79.- Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998;40:1–15.
- 80.- Lai KK, Melvin ZS, Menard MJ, Kotilainen HR, Baker S. *Clostridium difficile*–associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18:628–32.

81.- McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2003;9:730-3.

82.- Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1254-60.

14. Anexos.

14.1 Diagrama de Flujo.

