



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**“Prevalencia y factores de riesgo de la enfermedad asociada
a *Clostridium difficile* en un hospital de tercer nivel de
México: estudio de casos y controles”**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTADA POR :
DR. ADRIÁN CAMACHO ORTIZ

TUTOR DE TESIS : DR. JOSE SIFUENTES OSORNIO

ASESORES DE TESIS: DR. ARTURO GALINDO FRAGA
DR. ALFREDO PONCE DE LEON GARDUÑO

MEXICO D.F.

AGOSTO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

**“Prevalencia y factores de riesgo de la enfermedad
asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de tercer
nivel de México: estudio de casos y controles”**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTADA POR :

DR. ADRIÁN CAMACHO ORTIZ

TUTOR DE TESIS :

DR. JOSE SIFUENTES OSORNIO

ASESORES DE TESIS:

DR. ARTURO GALINDO FRAGA

DR. ALFREDO PONCE DE LEON GARDUÑO



MEXICO D.F.

AGOSTO 2008

DEDICATORIA

A mis padres Aída y Felizardo, por su apoyo incondicional
y por darme las alas para volar.

A Yeera, Nayla y Omar, por hacer que mis travesías
siempre las enfrente con una sonrisa.

A Gisela mi vida, por llenarme de esperanza y por disipar
las nubes del cielo en el que vuelo.

AGRADECIMIENTOS

En el curso de la vida conocemos personas extraordinarias que con el trato cotidiano, enseñanzas y amistad logran que nosotros seamos mejores seres humanos.

Sin embargo, pocas veces se conoce a tantas personas extraordinarias en un período tan breve.

Para estas personas no hay palabras de agradecimiento que alcancen.

A mis profesores por dirigir mi camino y por engrandecer mis ideas

Al todo personal del Laboratorio de Microbiología Clínica del INCMNSZ por su apoyo, tiempo y paciencia en especial a Melissa, Andrea, Miriam, Esau, Denek y Ernesto.

A todos mis compañeros de Infectología.

Al resto de mi tétada Suria, Norma y Alethse por su amistad.

De nuestra incapacidad para dejar en paz; del gran fervor por lo nuevo y el desagrado por lo antiguo; de anteponer el conocimiento a la sabiduría, la ciencia al arte y la habilidad al sentido común; de tratar a los pacientes como casos y de hacer que la curación de la enfermedad sea más penosa que el sufrimiento de la misma, líbranos Dios mío.

Sir Robert Hutchinson.

Hoja de Firmas

José Sifuentes Osornio

Tutor de Tesis

Profesor de titular de Infectología y Medicina
Interna, UNAM

Guillermo Ruiz Palacios y Santos

Profesor de Infectología y Medicina Interna,
UNAM

Luis Federico Uscanga Domínguez

Luis

Jefe de la Dirección de Enseñanza

Índice

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Marco Teórico.....	3
1.-Antecedentes Generales	
a)Históricos	
b)Microbiológicos y clínicos	
c)Fisiopatología	
d)Enfermedad	
e)Diagnóstico	
f)Tratamiento	
2.-Antecedentes Directos	
Justificación.....	9
Hipótesis.....	9
Objetivos.....	9
Metodología.....	10
1.-Diseño del estudio	
2.-Pacientes y sitio	
3.-Estudio de casos y controles	
4.-Determinación de toxina A de <i>Clostridium difficile</i>	
5.-Criterios de inclusión	
6.-Criterios de exclusión	
7.-Criterios de eliminación	
8.-Definiciones operacionales	
9.-Análisis estadístico	
Resultados.....	14
Discusión.....	15
Conclusión.....	20
Anexos (tablas y figuras).....	21
Bibliografía.....	28

RESUMEN

Introducción.

Una cuarta parte de los casos de diarrea asociados a antibióticos y casi todos los casos de colitis por antibióticos son causadas por *Clostridium difficile*. En América Latina incluyendo a México la información sobre esta enfermedad es escasa.

Métodos.

Se estudiaron las características, factores de riesgo y evolución de los casos de infección por *C. difficile* diagnosticados en un hospital de tercer nivel en la ciudad de México de 2003 a 2007, y se compararon con controles pareados por fecha de egreso. El diagnóstico se realizó por determinación de toxina A de *C. difficile* en heces usando un método convencional.

Resultados.

De 3170 pruebas realizadas, se seleccionaron 113 casos y 226 controles. No hubo diferencia en género, edad o enfermedad de base. Después del análisis multivariado, la estancia hospitalaria prolongada, el empleo de antibióticos y la hospitalización reciente se asociaron a la enfermedad ($p < 0.001$), así como un mayor uso de fluorquinolonas (RM 3.11, IC 95% 1.12-8.62) y cefalosporinas (RM 3.41 IC95% 1.56-7.46) se asociaron con mayor frecuencia a la enfermedad. Se describieron dos brotes que ocurrieron durante los meses de agosto de 2004 y 2005, con tasas de 24.4 y 29.5 casos por 1000 egresos, respectivamente. Igualmente, se observó un mayor número de casos durante el verano a lo largo del estudio. No hubo una mayor incidencia en pacientes de edad avanzada ni encontramos mortalidad asociada.

Conclusión.

Estos datos muestran una tasa de infección baja en relación a los reportes epidémicos en otros centros en el mundo, a pesar de que nuestros pacientes comparten los mismos factores de riesgo para *C. difficile* y sugieren un predominio de la enfermedad asociada a *C. difficile* durante el verano.

ABSTRACT

Introduction.

Up to a quarter of antibiotic-associated diarrhea and almost all of the cases of colitis secondary to antibiotics are caused by *Clostridium difficile*. In Latin America including Mexico, the information regarding this disease is scarce.

Methods.

We studied the characteristics, risk factors and outcome of patients diagnosed with *C. difficile* infection in a tertiary-care center in Mexico City from 2003 to 2007, and compared them with controls selected by same discharge date. The diagnosis was made by detection of toxin A in stools.

Results.

Of 3170 toxin exams performed in the hospital, 113 cases with 226 controls were selected. There were no differences in gender, age or primary diagnosis. After a multivariate analysis, prolonged hospital stay, previous antibiotic use and recent hospitalization were associated with the disease ($p < 0.001$), as were use of fluoroquinolones (OR 3.11, 95% CI 1.12-8.62) and cephalosporins (OR 3.41, 95% CI 1.56-7.46). Two outbreaks that occurred in the months of August 2004 and 2005, with rates of 24.4 and 29.5 cases per 1000 discharges, respectively. A greater number of cases were observed in the summer during the study period. There was no greater incidence in elderly patients and we found no attributable mortality.

Conclusion.

Our data show a low rate of infection compared with epidemic reports from other tertiary-care centers, although our patients had the same risk factors for *C. difficile* infection. The study also suggests a trend of *C. difficile* associated-disease during the summer.

Antecedentes Generales

Históricos

En 1893 Finey describió un caso de diarrea hemorrágica en una mujer joven tras 10 días de haber sido sometida a cirugía gástrica. El reporte de la autopsia describe los cambios como “colitis diftérica” por la presencia de pseudomembranas similares a las observadas en la difteria. Esta descripción fue realizada más de 40 años antes de la introducción de antibióticos¹. En 1935 Hall y O’tootle describen al *Bacillus difficile* como flora colónica habitual en neonatos². Durante los años cincuenta los casos de enterocolitis pseudomembranosa fueron atribuidos a *Staphylococcus aureus*, un organismo cuya incidencia había aumentado en pacientes hospitalizados que habían sido expuestos a antibióticos². En 1974 Tedesco realizó un estudio prospectivo de 200 pacientes tratados con clindamicina, donde detectó diarrea en 21% y colitis pseudomembranosa en 10%³. Tres años después se describió la toxina de *Clostridium difficile* en hámsteres como factor de virulencia⁴. Para la década de los años 80, el metronidazol y la vancomicina fueron establecidos como tratamientos de primera línea².

A finales de los años 90 se notó un aumento en las tasas hospitalarias de infecciones asociadas a *C. difficile* en Europa y América del Norte. Dichos casos eran frecuentemente refractarios al tratamiento de primera línea, presentaban una mayor recurrencia; al mismo tiempo se apreció un aumento de complicaciones y en la mortalidad asociada⁵⁻⁸. La epidemia que involucra a los hospitales de estas regiones ha sido asociada en gran parte a la aparición de una cepa nueva de *C. difficile* que cuenta con características genéticas distintas y que principalmente produce una gran cantidad de toxinas⁹.

Microbiológicos y Clínicos

Clostridium difficile es un bacilo gram positivo, anaerobio estricto y esporulado. Mide aproximadamente de 2 a 17 micrómetros y es de crecimiento rápido. De 2% a 3% de la población general está colonizada por este microorganismo en el tracto digestivo inferior. Las esporas son muy resistentes al medio ambiente, pero la forma vegetativa es

muy sensible al oxígeno¹. El medio óptimo para su crecimiento es CCFA (agar de Cicloserina-Cefoxitima-Fructosa) pero no se encuentra disponible en cualquier laboratorio. *Clostridium difficile* produce 3 toxinas principales. La toxina A, también llamada enterotoxina, pesa 308 kDa, se asocia a secreción intestinal, daño a la mucosa e inflamación. La toxina B (citotoxina) pesa de 250-270 kDa y es 1000 veces más potente como citotoxina; su papel exacto en la fisiopatología de la enfermedad no es del todo claro, pero se cree que actúa en conjunto con la toxina A para dañar la mucosa colónica. Ambas toxinas son letales en modelos animales si se inyectan por vía intravenosa, por lo que se cree que poseen efecto neurotóxico, además de inducir la liberación de citolisinas. Algunas cepas de *C. difficile* producen una toxina binaria (CDT) cuyo papel aún no es claro dentro de la patogénesis de la enfermedad¹⁰.

Los factores predisponentes habituales son: el haber sido receptor de antibióticos, la edad avanzada y la hospitalización¹¹. Virtualmente cualquier antibiótico puede verse involucrado en el desarrollo de diarrea asociada a *C. difficile*. En la década de los años setenta la enfermedad se asoció con mayor frecuencia al uso de ampicilina y clindamicina; posteriormente hacia los ochentas y noventas la relación se estableció con cefalosporinas de tercera generación⁶. Actualmente las fluorquinolonas cada vez juegan un papel más importante como factor predisponente¹¹. Los pacientes de edad avanzada son más propensos al desarrollo de enfermedad asociada a *C. difficile*. Se ha calculado que el riesgo para pacientes mayores de 65 años de desarrollar esta infección es 20 veces mayor que el que presentan aquellos pacientes de 20 años de edad. Existen estudios que han demostrado que la proporción de colonización asciende hasta 20% a 40% en pacientes adultos hospitalizados¹⁰. Otros factores de riesgo como procedimientos invasivos de tubo digestivo, uso de laxantes o enemas y quimioterapia también están descritos. El haber recibido inhibidores de bomba de protones y bloqueadores de los receptores H2 se han asociado de manera inconsistente con el desarrollo de enfermedad asociada a *C. difficile* (EACD)¹².

Fisiopatología

Inicialmente los pacientes entran en contacto con *C. difficile* por la ingesta de esporas de este microorganismo que posteriormente se transformarán en la forma vegetativa, es decir, en la forma colonizante. El siguiente evento se origina tras una alteración en la flora colónica habitual, lo cuál generalmente es propiciado por el

empleo de antibióticos que seleccionan a la microbiota intestinal, procedimientos invasivos o algún otro factor. Estas condiciones le permiten a *C. difficile* que de ser un colonizante, pueda proliferar y sobrepoblar el epitelio colónico¹². En esta etapa pueden desarrollarse diversas situaciones: si la inmunidad del huésped es adecuada y si los factores agresores se eliminan, el paciente puede controlar la sobrepoblación e inclusive eliminar la colonización, evitando así la enfermedad. Por el contrario, si la inmunidad se ve alterada y los factores agresores persisten, se propiciará la proliferación de *C. difficile* e iniciará la liberación de sus exotoxinas, lo cual provocará daño a la mucosa e inflamación de la misma, con manifestaciones clínicas floridas¹². En la enfermedad, el epitelio colónico es el principal blanco de ataque para las toxinas de *C. difficile*. Estas causan alteración en la barrera al abrir las uniones estrechas del epitelio. Este efecto está mediado por la ruptura de filamentos de actina y por la inactivación de las proteínas Rho que regulan estas uniones complejas (Figura 1). Estos efectos de ruptura de barrera de las toxinas A y B incrementan la permeabilidad y sirven de base para la aparición de diarrea la cual es una manifestación típica de la infección por *C. difficile*¹³.

Enfermedad

Los síntomas inician de manera característica tras 5 a 7 días de haber iniciado el uso de antibióticos, pero este lapso es tan variado ya que puede presentarse desde el primer día y hasta 10 semanas después de haber suspendido su uso¹⁴. El espectro de la enfermedad es muy amplio y va desde el portador asintomático hasta la colitis fulminante y muerte. La diarrea asociada a *C. difficile* sin colitis generalmente se presenta como un cuadro con menos de 10 evacuaciones por día, asociadas a fiebre, náusea, vómito, malestar generalizado y dolor abdominal leve. De 15% a 23% de estos pacientes tendrán un curso autolimitado de diarrea si se elimina el factor agresor, que en la mayoría de los casos son antibióticos². Los cuadros de colitis pseudomembranosa son más intensos, con mayor ataque al estado general, mayor dolor abdominal y distensión, así como sangrado colónico y leucocitosis con neutrofilia importante; en estos casos la imagen percibida durante la colonoscopia es la presencia de lesiones blanco-amarillentas de 3mm a 5mm que son fácilmente desprendibles. Algunos casos no se presentan con cuadros diarreicos, sino con un megacolon tóxico, que presenta un deterioro rápido y que puede llevar al paciente a ser sometido a colectomía o hasta la muerte¹⁴.

Diagnóstico

Generalmente el cuadro clínico es el que gobierna y el diagnóstico definitivo se puede hacer por varios métodos de laboratorio o histopatológicos. La imagen de pseudomembranas por colonoscopia aunada a las características clínicas y factores de riesgo son suficientes para hacer el diagnóstico. Sin embargo, no todos los pacientes con EACD son sometidos a colonoscopia y no todos los pacientes con EACD desarrollan colitis pseudomembranosa por lo que se requieren de métodos de laboratorio para auxiliar en el diagnóstico. El cultivo de *C. difficile* es un método sensible pero poco específico ya que las cepas que no son productoras de toxinas no son patógenas y pueden representar sólo la colonización en un paciente con diarrea por otra etiología. Las toxinas detectadas mediante cultivo tisular sobre una línea de fibroblastos tienen una sensibilidad aproximada de 85% y una especificidad de 99%. Este método detecta cantidades tan pequeñas como de 10 pg de toxina, sin embargo, consume mayor tiempo, esfuerzo y mayor gasto que los ensayos modernos; el tiempo para tener resultados es de 1 hasta 4 días. El método habitual en la mayoría de los laboratorios es el ELISA, que detecta cantidades de 100 a 1000 pg, tiene una sensibilidad aproximada de 75% y se puede reportar en horas, es más económica y consume menor esfuerzo ⁶. Hay varios equipos comerciales que pueden detectar toxinas A y/o B además de otros antígenos. Su sensibilidad y especificidad oscila entre 55.4% a 89.1%, y 89.7% a 99.7%, respectivamente ¹⁵.

Tratamiento

La medida básica y primordial para el control de la enfermedad asociada a *C. difficile* es la eliminación del agente agresor que por lo general son antibióticos de espectro amplio. Si no es posible suspender el o los antibióticos, se recomienda el empleo de antibióticos de espectro reducido. No es aconsejable el empleo de antidiarreicos ya que pueden generar complicaciones como megacolon tóxico². El metronidazol oral se recomienda como medicamento de inicio en los casos leves a moderados ya que es económico, eficaz y alcanza concentraciones inhibitorias adecuadas en presencia de diarrea. Se ha documentado resistencia de *C. difficile* en 3% a 6.3% de los aislados en países como Francia y España ⁶. Hay que considerar que el metronidazol se concentra muy poco en caso de no haber diarrea y su uso intravenoso

no alcanza la concentración adecuada en la luz intestinal por lo que no se recomienda por esa vía en la mayoría de los casos. El único tratamiento aprobado por la FDA de Estados Unidos (“Food and Drug Administration” por sus siglas en inglés) para el tratamiento de infección por *C. difficile* es vancomicina oral. Por esta vía la vancomicina no se absorbe, y alcanza concentraciones hasta 100 veces más que la CMI (concentración mínima inhibitoria), por lo que se prefiere en casos graves¹⁶; si el paciente no tolera la vía oral se recomienda administrarla por medio de enemas. Uno de los grandes problemas con el uso de vancomicina es la posibilidad de generar cepas de *Enterococcus spp.* resistente. Además, la presentación oral de vancomicina no se encuentra disponible en México. Hay otros medicamentos como bacitracina, nitazoxanida que están disponibles pero que se reservan para casos selectos. Para casos refractarios actualmente está en uso la terapia con probióticos, ya que éstos en combinación con metronidazol y/o vancomicina han demostrado disminuir el número de recurrencias y la duración de la diarrea. Otras terapias que se han empleado para casos refractarios son la inmunoglobulina y el trasplante fecal.^{2,17}

Antecedentes directos

La epidemia mundial que se está viviendo en los hospitales de Europa y de América del Norte ha puesto en alerta a todos los hospitales de esas comunidades debido a la propagación rápida entre hospitales de la cepa NAP1/toxinotipo III. Esta cepa ha sido vinculada con una gran proporción de casos graves de la enfermedad⁵⁻⁸. En la población mexicana existen factores tales como la automedicación y el empleo poco juicioso de antibióticos que pueden asociarse a la aparición de estas cepas. Además, por su cercanía con Estados Unidos y por la población migrante, se tiene un riesgo aumentado de importar cepas de *C. difficile* a no decir de la afluencia bidireccional de turistas de ambos países. Hasta el momento desconocemos cómo se comportan los pacientes con enfermedad asociada a *C. difficile* en los hospitales mexicanos y cuáles son los factores predisponentes asociados a nuestra población.

La cantidad de muestras para pruebas de búsqueda de toxina A de *C. difficile* ha aumentado en 92% en el INCMNSZ de 2001 a 2007; es decir, en 2001 se solicitaron 349 pruebas y en 2007 se solicitaron 673. Sin embargo, sólo 3.8% en 2007 fueron positivas (n=26) (datos no publicados). Esto puede reflejar que ha habido un incremento

en la cantidad de episodios de diarrea nosocomial, o bien una mayor difusión de información a la población médica con respecto a *C. difficile* y probablemente un sobre uso de esta herramienta diagnóstica. Desafortunadamente desconocemos los datos precisos.

Justificación

Hasta el momento no existen trabajos publicados en la literatura médica que describan la incidencia, factores de riesgo y comportamiento de los pacientes diagnosticados con enfermedad asociada a *C. difficile* en la población mexicana.

Hipótesis

Los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán comparten los mismos factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad asociada a *C. difficile* descritos en otras poblaciones. De igual forma, las complicaciones y mortalidad atribuible son menores a las descritas en los brotes epidémicos.

Objetivos

Describir los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* que afecta a los pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Comparar las características clínicas de los pacientes hospitalizados con enfermedad asociada a *C. difficile* con pacientes hospitalizados durante el mismo período los cuales no desarrollaron la enfermedad.

Material y Métodos

Diseño

Estudio de casos y controles

Pacientes y Sitio

Se revisaron los resultados de las pruebas de detección de toxina A de *C. difficile* realizadas en muestras de heces de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (hospital de tercer nivel de 200 camas del Sistema de Salud Mexicano) de enero de 2003 a diciembre de 2007. Se incluyeron todos los pacientes con resultado positivo en el ensayo para la determinación de toxina A de *C. difficile*. Se eliminaron los resultados positivos de un mismo paciente, cuando la segunda muestra positiva fue detectada en un período menor a 8 semanas después de la muestra inicial y también aquellos casos en los cuales no fue posible obtener información. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos.

Estudio de Casos y Controles

Para determinar los factores de riesgo, se diseñó un estudio comparativo de casos y controles (en una relación de 1 a 2, respectivamente). Los casos fueron los pacientes con prueba positiva de toxina A de *C. difficile* en heces y enfermedad asociada a *C. difficile* y los controles fueron pacientes que egresaron del hospital en una fecha similar al caso correspondiente. Se registraron los antibióticos empleados por vía enteral o parenteral [intramuscular (IM) o intravenosa (IV)] durante las 6 semanas previas al diagnóstico de EACD. Se clasificaron los motivos de hospitalización como quirúrgico en quienes presentaron cualquier enfermedad que requirió intervención quirúrgica durante la hospitalización, y como no quirúrgico en el resto de los pacientes.

Determinación de toxina A de *Clostridium difficile*

Las muestras de heces fueron tomadas a partir de una deposición del paciente. La muestra se transportó en un frasco estéril. La toxina se determinó por el método Toxina A de VIDAS II (CDA2, BioMerieux®, Durham, Reino Unido) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Este método ha sido validado previamente con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 80.6%, 96.8%, 96.7%, y 81.1%, respectivamente¹⁹.

Criterios de inclusión.

Se incluyeron todos los pacientes con edad mayor a 18 años que tuvieron un resultado positivo en la prueba para detección de toxina A de *C. difficile* positiva en heces, durante el lapso de 2003 a 2007

Criterios de exclusión

Enfermedad asociada a *C. difficile* recurrente.

Criterios de eliminación

Se eliminaron todos aquellos casos en los cuales la información concerniente a las características del paciente y resultados de pruebas de detección de toxinas no se encontraran disponibles. De igual forma, se eliminaron los casos en donde hubo pruebas positivas subsecuentes de un mismo caso y solo se considero la primera como caso.

Definiciones operacionales

Diarrea:

Heces que se amoldan a un contenedor o más de 200ml de materia fecal de consistencia líquida o semilíquida durante 1 o más evacuaciones durante 24 hrs.

Megacolon tóxico:

Dilatación anormal del colon asociada a íleo, sin otra explicación.

Enfermedad Asociada a *Clostridium difficile* (EACD):

Se define como diarrea o megacolon tóxico asociado a por lo menos 1 de los siguientes puntos:

- Toxina A y/o B detectada en heces o cultivo positivo para *C. difficile*
- Colitis pseudomembranosa diagnosticada por colonoscopia o cirugía.
- Colitis pseudomembranosa diagnosticada por histopatología.

EACD Recurrente:

Enfermedad que cumple los criterios de EACD, que fue resuelta con o sin tratamiento y que cumple los mismos dentro de las 8 semanas siguientes a partir del inicio del primer episodio.

EACD nosocomial o asociado a cuidados de salud:

Cumple criterios para EACD siempre y cuando los síntomas inicien a más de 48 hrs. de haber sido ingresado al hospital y menos de 12 semanas después de haber sido egresado del hospital.

EACD comunitario:

Cumple criterios de EACD que inician durante las primeras 48 hrs después de haber ingresado al hospital siempre y cuando no haya sido hospitalizado durante las 12 semanas previas.

Para propósitos de muestras de laboratorios se consideran las siguientes:

- Muestra asociada al mismo caso: si la segunda toxina fue solicitada dentro de las primeras 2 semanas.
- Recurrencia de la enfermedad: si la segunda determinación de toxina fue solicitada en un tiempo mayor a 2 semanas y menos de 8.
- Nuevo episodio: si la segunda determinación de toxina fue solicitada en un lapso mayor a 8 semanas.

* Todas las definiciones operacionales fueron tomadas de la referencia número 18.

Análisis Estadístico

En el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva, medianas e intervalos, así como frecuencias y porcentajes. Se hizo análisis univariado utilizando pruebas *t* de Student o *U* de Mann-Whitney y/o prueba exacta de Fisher según fuera

conveniente. Posteriormente, se incluyeron las variables con un valor de $P < 0.09$ en un modelo de regresión logística como análisis multivariado.

Resultados

Se identificaron 3,171 resultados de muestras con determinación de toxina A, de los cuales 211 fueron positivos (6.6%); los casos con muestra repetida (n= 41) fueron excluidos con lo que se observó una tasa de positividad de 5.43% (170/3130). Posteriormente, los casos con información incompleta (n= 57) se eliminaron, quedando 113 casos para el análisis posterior. Se observó la siguiente distribución en tiempo: 30 casos en 2003; 66 en 2004; 63 en 2005; 20 en 2006, y 32 en 2007. Se encontró un número mayor de casos durante los meses de verano (julio, agosto y septiembre), en relación al resto del año (Figura 2). Las tasas más altas ocurrieron en los meses de agosto de 2004 y 2005, con 24.4 y 29.5 casos por 1000 egresos hospitalarios, respectivamente, cuando la tasa de casos fue de 14.3 para 2004 y de 14.2 para 2005 (Figura 3). Para el análisis se incluyeron 113 casos definidos de EACD y 226 controles. No hubo diferencias entre los grupos con respecto a género, edad y el diagnóstico de ingreso. Se encontró que los pacientes con una estancia hospitalaria prolongada, un mayor número y días de empleo de antibióticos antes del diagnóstico tuvieron un riesgo mayor de desarrollar EACD. Además, se observó que una albúmina plasmática <3gr/dL, ingreso y estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos también fueron factores de riesgo para presentar EACD ($p < 0.001$). El empleo de bloqueadores H2 se asoció a EACD, sin embargo, no fue así con los bloqueadores de bomba de protones. Una mayor proporción de pacientes con infección por VIH/SIDA pertenecieron al grupo de casos (Tabla 1).

Para los pacientes con EACD el tiempo de estancia promedio previo al diagnóstico fue de 38 días (2-201) y de 14.7 días (0-131) después del mismo. Más de la mitad (58.4%) de los casos presentaron fiebre y solamente dos desarrollaron megacolon tóxico, uno de los cuales requirió colectomía terapéutica. Los antibióticos con mayor asociación a EACD en el análisis univariado fueron ceftriaxona, cefepime, clindamicina y meropenem (Tabla 1).

Para el análisis multivariado agrupamos los antibióticos en fluorquinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino y moxifloxacino), cefalosporinas (ceftriaxona, ceftazidima, cefepime y cefuroxima), carbapenémicos (meropenem, ertapenem e imipenem), aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina/ac. clavulánico), glicopéptidos (vancomicina), ureidopenicilinas (piperacilina/tazobactam) y lincosamidas (clindamicina). Después del análisis multivariado, el empleo previo de cefalosporinas y

fluorquinolonas mostraron asociación con EACD (Tabla 2). Por cada día de estancia hospitalaria y por cada día de tratamiento con antibióticos, el riesgo relativo para el desarrollo de EACD aumentó 1.10 y 1.05 veces, respectivamente. De igual manera, la estancia previa en la unidad de cuidados intensivos confirió un riesgo 2.7 veces mayor. Con referencia al número de muestras con toxina positiva de *C. difficile*, observadas en los meses de enero, el número de casos observados en el resto de los meses, la diferencia fue estadísticamente significativa con valor de $P < 0.001$ (Análisis de varianza [ANOVA]). Durante el mes de agosto de 2005 se observó un aumento significativo en el número de casos de EACD comparado con el resto de los meses de agosto del periodo de estudio (t de Student -23.37, $P < 0.001$).

Discusión

En este estudio se describen los factores de riesgo para el desarrollo de EACD en una población de pacientes hospitalizados en un centro de atención médica de tercer nivel de la ciudad de México. En general se aprecian tasas bajas de complicaciones y de mortalidad en relación con esta enfermedad. Además, se señala la aparición de dos brotes de casos en los años 2004 y 2005. Nuestros datos confirman que los factores asociados a EACD son principalmente el empleo de antibióticos y estancia en las unidades de cuidados intensivos.

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán los pacientes que presentan diarrea intrahospitalaria y que cuentan con algún factor de riesgo para infección por *C. difficile* son sometidos a una prueba de detección de toxina de *C. difficile* en heces. Esto favorece a que la gran mayoría de los casos de enfermedad asociada a *C. difficile* puedan ser identificados y tratados oportunamente. De esta forma los datos encontrados en el presente estudio reflejan fuertemente la realidad de la población estudiada ya que el método de detección de toxina A empleada para la detección es adecuado para la evaluación inicial de la EACD.

El presente trabajo ofrece un panorama epidemiológico de la EACD en el INCMNSZ. Con estos datos conocemos las tasas anuales de infección por 1000 egresos hospitalarios en el INCMNSZ durante el periodo de 2003 a 2007 que son las siguientes: 6.3 para 2003, 14.3 para 2004, 14.2 para 2005, 4.62 para 2006 y 7.36 para 2007. Al comparar nuestros datos para el año 2004 con lo reportado por los hospitales alemanes²⁰ de 2.2 casos por 1000 egresos observamos que en ese año tuvimos una tasa de incidencia mayor a 6 veces la reportada en Alemania. Sin embargo, cuando

comparamos nuestras tasas con la reportada de 22.5 casos por 1000 por 12 hospitales de los Estados Unidos durante un brote multinstitucional en la primera mitad de 2004²¹, nosotros tuvimos una incidencia 43% menor a ellos. Un estudio reciente²² de un hospital canadiense de tercer nivel reporta las tasas de incidencia antes y durante un brote relacionado a una cepa ribotipo 27. En este hospital la tasa antes de la epidemia (1999-2003) era de 10.9 casos por 1000 hospitalizaciones lo cual aumento a 27.1 durante el periodo que comprende la 2ª mitad de 2003 a 2005. En estos periodos el INCMNSZ la tasa fue de 6.3 y para 2005 fue de 14.2. Aunque nuestras tasas no son tan elevadas como lo que se ha reportado en Canada, EUA y algunos países de Europa a partir de 2004, Mexico se debe poner en alerta epidemiológica para prevenir que esta epidemia se extienda estableciendo una vigilancia epidemiología molecular con el fin de identificar la presencia de cepas mutantes hipertoxigenicas.

En América Latina la información es muy escasa. En los estudios realizados en adultos con EACD (Tabla 3) se encontró que la mediana de pacientes por estudio es de 33 casos de EACD (intervalo de 16 a 113), se estudiaron pacientes mayores a 13 años y en general fueron pacientes hospitalizados salvo en el estudio de Fernández-Canigia y cols.²³, donde reportan algunos casos comunitarios. Con excepción de 2 reportes, la mediana de edad de los pacientes fue mayor a 60 años; Marcon y col.²⁴ reportaron un promedio de edad de 48.7 años, lo que es esperable ya que ellos se enfocaron en pacientes con cuidados críticos que tienden a ser mas jóvenes. Nuestro centro es un hospital de referencia de adultos que tiene una elevada afluencia de enfermedades reumatológicas, neoplasias hematológicas y trastornos endocrinológicos, por lo que la población también tiende a ser de menor edad. En éstos países los métodos de detección reportados son en general restringidos a la detección de toxinas, principalmente ensayos enzimáticos para detectar enzima A y/o AB y sólo 2 estudios^{23,25} emplearon métodos de cultivo celular para determinar los cambios citopáticos. Ningún estudio clínico empleó el cultivo de *C. difficile*, o métodos de biología molecular para el diagnóstico de EACD. La gran mayoría de los pacientes comparten los mismos factores de riesgo ampliamente descritos. Casi en su totalidad recibieron antibióticos durante los días previos y tenían una estancia hospitalaria prolongada antes del diagnóstico. Herrera y cols.²⁶ describen un aumento en la incidencia en pacientes con enfermedad renal crónica donde se identificaron 48 episodios en 35 pacientes sobre un total de 686 egresos, lo que da una incidencia de 7 casos por cada 100 egresos/año. Para ese período el resto del hospital tuvo una tasa de 0.53 casos por 100 egresos/año (p <0,001). La mortalidad asociada a

EACD en todos los estudios no rebasó 4% ²⁷, lo que contrasta con los reportes epidémicos.

Se observó un número mayor de casos durante el verano, una tendencia aún no descrita en la literatura médica en relación a la EACD; existen algunos microorganismos que se han asociado de manera clásica con una tendencia estacional; ejemplos son norovirus y *Escherichia coli* enteropatógena^{28,29}. En el caso particular de *C. difficile*, McFarland y cols³⁰ describieron en un estudio reciente que las tasas más altas de casos de EACD ocurrieron durante los meses de otoño y primavera; este patrón no se modificó después del cambio en el formulario farmacéutico de fluorquinolonas. En nuestro estudio, el predominio de los casos durante los meses del verano pudiera estar relacionado con un consumo mayor de antibióticos por los pacientes ambulatorios o bien a un número mayor de prescripciones de antimicrobianos durante este lapso.

La principal causa de diarrea bacteriana en pacientes con infección por VIH/SIDA es *C. difficile*³¹. En el presente trabajo una mayor proporción de pacientes con infección por VIH/SIDA pertenecieron al grupo de casos (Tabla 1). Sin embargo, tras haber realizado el análisis multivariado esta distribución no tuvo significancia estadística. Se cree que esto pueda estar relacionado a factores independientes de la infección por VIH y a un número reducido de estos pacientes.

El desenlace en nuestros casos fue de menor gravedad que en otros informes de la literatura médica reciente; no se observaron muertes relacionadas a EACD y solamente hubo un caso de colectomía terapéutica. Esto puede estar en relación con el tipo de cepas de *C. difficile* prevalentes en nuestro hospital, y posiblemente a la inexistencia de las cepas asociadas a brotes epidémicos (cepa NAP1/Ribotipo 027) descrita en hospitales de tercer nivel en otras naciones. Por otro lado, en nuestro hospital se ejerce una restricción permanente en el empleo de fluorquinolonas, dado que su uso se ha implicado en los brotes comentados³². Algunos estudios han demostrado que la restricción de fluorquinolonas en los formularios farmacéuticos favorece una reducción en el número de casos de gastroenteritis en una población susceptible, como en las personas de edad avanzada³². Desconocemos si existen factores relacionados a la población mexicana que interfieran en el desarrollo de cuadros clínicos graves. En este estudio se encontró un mayor número de pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana que presentaron EACD en relación a los controles. En varios estudios recientes, se ha observado que la principal causa bacteriana de diarrea en este grupo de pacientes es *C. difficile*³³. Los bloqueadores H2, pero no los de bomba de

protones, favorecieron la aparición de EACD en nuestro grupo. Ambos grupos de medicamentos se han asociado con EACD³⁴.

En relación al brote que se identificó en el mes de agosto de 2005, encontramos que estos casos no fueron diferentes al resto en edad, género y diagnóstico principal (tabla 4). Sí encontramos diferencia en la estancia en UTI ya que ninguno de los pacientes diagnosticados en este brote estuvo hospitalizado en la unidad de terapia intensiva. De igual manera estos pacientes recibieron una menor cantidad de antibióticos y 75% de ellos fueron hospitalizados durante las 12 semanas previas a el diagnóstico ($p < 0.05$). Los 12 casos se distribuyeron de la siguiente manera: 4 originados de la sala urgencias, 3 del 1er piso, 3 del 2º piso y 2 del tercer piso. Esto es similar a lo que se ha descrito con este agente, es decir una dispersión de los casos en múltiples áreas de hospitalización.

En este estudio hubo 11 casos que presentaron síntomas durante ≤ 48 horas de su arribo al hospital; 7 habían sido hospitalizados durante las 12 semanas previas al inicio de los síntomas, por lo que se clasifican como EACD asociado a los cuidados de salud de inicio comunitario y solamente 4 cumplieron estrictamente la definición de EACD comunitaria¹⁸. Recientemente se ha reportado que los casos de EACD comunitaria de igual manera que los nosocomiales han aumentado en incidencia y gravedad³⁵, y aunque el historial de tratamiento antimicrobiano reciente no es un antecedente cien por ciento confiable,³⁶ la población mexicana tiene fácil acceso a antimicrobianos en las farmacias comerciales^{37,38}, lo que muy probablemente puede influir en la aparición de casos comunitarios, un fenómeno que no ha sido explorado en nuestra población.

La elección de los controles fue basada en el periodo en el cual se egresaron los casos, de esta manera fue posible analizar todas las variables demográficas y epidemiológicas. Existe la posibilidad de que dentro de los controles haya pacientes que presentaron un cuadro de diarrea y que fueron negativos para la detección de toxinas, sin embargo al observar la mediana de evacuaciones registradas por los controles el número de pacientes asignados al grupo control con diarrea es limitado.

Una posible limitante de este estudio es haber realizado únicamente determinación de toxina A¹⁹. Aunque las cepas productoras exclusivamente de toxina B que infectan a adultos son escasas (alrededor de 5%)³⁹, no las habríamos detectado. Además, la prevalencia pudiera estar subestimada, debido a que no podemos asegurar que se realizó la determinación de toxina en todos los pacientes con diarrea intrahospitalaria, ya que el estudio se realizó sólo por solicitud del médico tratante. Aun faltan estudios de

epidemiología molecular para identificar las cepas de *C. difficile* que circulan en los hospitales mexicanos.

Conclusión

Los pacientes del INCMNSZ tienen una tasa de infección baja en relación a reportes recientes de otros centros que han presentado brotes epidémicos; aun así, los pacientes estudiados tienen tasas de infección similares a las reportadas antes de estos brotes. De igual manera comparten los mismos factores de riesgo para el desarrollo de EACD. En este estudio no se encontró mortalidad atribuible a la infección por *C. difficile*. Se describió una tendencia con predominio de los casos durante el verano, con brotes hospitalarios durante los meses de agosto de 2004 y 2005.

Tabla 1: Análisis univariado de las características generales y de los factores de riesgo para el desarrollo de EACD.

Característica	Casos n = 113 (%)	Controles n = 226 (%)	RM	IC 95%	Valor de p
Género femenino	70 (61.9)	114 (56.1)	0.787	0.49 – 1.25	0.317
Edad (Intervalo)	53 (*17-88)	51 (*17-92)			0.710
Mayor a 64 años	33 (29.2)	60 (26.5)	1.14	0.69 -1.88	0.606
Diagnóstico principal no quirúrgico	77 (68.1)	160 (70.7)	0.882	0.54 – 1.43	0.252
VIH/SIDA	6 (5.3)	1 (0.4)	12.61	1.50 – 106.11	0.003
Días de estancia hospitalaria	25.5 (*2-201)	9 (*1-90)	_____	_____	<0.001
Días de empleo de antibióticos antes del diagnóstico	15 (*0-115)	2 (*0-82)	_____	_____	<0.001
Número de antibióticos empleados previo al diagnóstico	3 (*0-11)	1 (*0-8)	_____	_____	<0.001
Número de evacuaciones diarias	3 (*0-12)	1 (*0-4)	_____	_____	<0.000
Más de 7 días de EIH	105 (92.9)	143 (63.3)	7.61	3.53 – 16.42	0.000
Hospitalización en las últimas 12 semanas	47 (41.6)	36 (15.9)	3.75	2.24 – 6.30	0.000
Estancia en UTI (%)	40 (35.4)	28 (12.4)	3.87	2.23 – 6.73	0.000
Más de 5 días en UTI	30 (26.5)	12 (5.3)	6.44	3.15 – 13.18	0.000
Más de 5 días de AB's	84 (74.3)	71 (31.4)	6.32	3.80 – 10.49	0.000
Albúmina menor a 3.0 g/dL [^]	41 (53.9)	31 (18.7)	5.10	2.80 – 9.26	0.000
Bloqueadores H2	68 (60.2)	106 (49.6)	1.71	1.08 – 2.70	0.021
Bloqueadores de bomba de protones	68 (60.2)	127 (56.2)	1.17	0.74 – 1.86	0.484
Uso de inmunosupresores	29 (25.6)	62 (27.4)	1.00	0.50 – 2.02	0.546
Clindamicina	31 (27.4)	19 (8.4)	4.11	2.20 – 7.70	0.000
Claritromicina	13 (11.5)	5 (2.2)	5.70	1.99 – 16.55	0.000
Vancomicina	26 (23.0)	18 (8.0)	3.40	1.80 – 6.62	0.000
Metronidazol	31 (27.4)	33 (14.6)	2.21	1.27 – 3.84	0.004
Ceftriaxona	50 (44.2)	48 (21.6)	2.94	1.80 – 4.80	0.000
Ceftazidima	17 (7.5)	32 (9.4)	1.88	0.90 – 3.92	0.088
Cefepime	47 (41.6)	21 (9.3)	6.95	3.87 – 12.47	0.000
Meropenem	21 (18.6)	14 (6.2)	3.45	1.68 – 7.09	0.000
Amikacina	46 (40.7)	33 (14.6)	4.01	2.37 – 6.79	0.000
Ofloxacina	20 (17.7)	14 (6.2)	3.25	1.57 – 6.72	0.001
Moxifloxacino	2 (1.8)	0	1.01	0.99 – 1.04	0.045
Tmp/Smx	9 (8.0)	5 (2.2)	3.82	1.25 – 11.69	0.012
Anfotericina B	7 (6.2)	3 (1.3)	4.90	1.24 – 19.35	0.013
Ampicilina	5 (4.4)	2 (0.9)	5.18	0.99 – 27.15	0.031
Otros	22 (19.5)	12 (5.3)	4.31	2.04 – 9.08	0.000
Mortalidad intrahospitalaria	5 (4.4)	6 (2.7)	1.69	0.50 – 5.68	0.386

[^]Sólo se analizaron los pacientes que tuvieron medición de albúmina \pm 72hrs de la fecha de toma de muestra para toxina (76 casos y 166 controles)

EIH estancia intrahospitalaria, UTI, unidad de terapia intensiva, AB's, antibióticos, VIH/SIDA, virus de inmunodeficiencia humana/Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

* Representa los intervalos

Factor	RR	IC 95%	Valor de p
Uso de bloqueadores H2	21.73	7.14 – 66.67	0.000
Edad menor a 65 años	10.21	2.74 – 38.00	0.001
Hospitalización durante las 12 semanas previas	4.39	1.81 – 40.64	0.001
Uso previo de cefalosporinas	3.41	1.56 – 7.46	0.002
Uso previo de fluorquinolonas	3.11	1.12 – 8.62	0.029
Estancia en UTI	2.76	1.38 – 5.49	0.004
Días de empleo de antibióticos antes del diagnóstico	1.05	1.01 – 1.09	0.010
Días de estancia hospitalaria	1.10	1.05 – 1.16	0.000

UTI. Unidad de terapia intensiva

Característica	Gardilic M y col.	Fernández Canigia L y col.	Álvarez L y col.	Herrera P y col.	Marcon AP y col.	García C. y col	Camacho y col.
País (año)	Chile (2000) ¹⁸	Argentina (2001) ¹³	Chile (2001) ¹⁶	Chile (2003) ¹⁷	Brasil (2006) ¹⁴	Perú (2007) ¹⁹	México (2008) ¹⁵
Tipo de estudio	Retrospectivo, descriptivo	Prospectivo, observacional	Prospectivo, observacional	Retrospectivo, descriptivo	Casos y controles	Transversal, observacional	Casos y controles
No. de pacientes con EACD	27	16	26	33	49	55	113
Grupo etario	Adultos	Adultos	≥ 15 años	≥ 15 años	> 13 años	≥ 14 años	Adultos
Característica del grupo estudiado	Todo paciente con detección de toxina positiva	Pacientes hospitalizados Y ambulatorios	Todo paciente hospitalizado	Pacientes de la sección de Nefrología	> 72hrs en UTI	Todo paciente hospitalizado	Todo paciente hospitalizado
Edad en años	65.5 (77.7% > a 65)	73	70* (80.7% > a 60)	63.2 (69% > a 60)	48.7	61	52*(39% > a 60)
Genero femenino (%)	62.9		57	51	45	38.2	61.9
Método de diagnóstico	Tox A (Becton-Dickinson)	Detección de efecto citopático y cultivo	Detección de efecto citopático	Tox A (Becton-Dickinson)	Toxin A/B kit (Radiascreen)	Toxina A y B (Remel, Lenexa, KS)	Toxin A Vidas2 (Biomereux)
Pacientes que recibieron antibióticos previo al diagnóstico	100%	100%	100%	79%	95.9%	-----	90.2%
Antibiótico con mayor asociación	Ciprofloxacino	Ciprofloxacino	Penicilina	Ciprofloxacino	Ceftriaxona	Clindamicina	Clindamicina y Cefepime
Días de EIH previo al diagnóstico (promedio)	25	-----	16.8	-----	-----		38
Tratamiento inicial	Metronidazol [^]	Metronidazol y Vancomicina	-----	Metronidazol	-----	-----	Metronidazol
Mortalidad atribuible	4%	-----	3.8%	3%	-----	-----	0%

Tabla 3: Recopilación de estudios clínicos realizados en América Latina publicados en los últimos años con relación a la enfermedad secundaria a *C. difficile*.

[^]Solo un caso inició tratamiento con vancomicina oral

*Mediana

EACD, Enfermedad asociada a *C. difficile*, UTI, Unidad de terapia intensiva.

Tabla 4: Análisis univariado de las características de los casos de EACD durante 2003 a 2007 comparándolos con los casos de agosto de 2005

Característica	Casos de 2003 a 2007 n = 113 (%)	Casos de agosto 2005 n = 12 (%)	RM	IC 95%	Valor p
Género femenino	70 (61.9)	6 (50)	0.61	0.18-2.02	0.62
Edad (Intervalo)	53 (17-88)	44 (21-78)	-----	-----	0.84
Mayor a 64 años	33 (29.2)	4 (33)	1.21	0.34-4.30	0.97
Diagnóstico principal no quirúrgico	77 (68.1)	10 (83.3)	2.34	0.49-11.22	0.45
VIH/SIDA	6 (5.3)	2(16.6)	3.57	0.63-20.05	0.36
Días de estancia hospitalaria	25.5 (2-201)	19 (2-143)	-----	-----	0.48
Días de estancia hospitalaria antes del diagnóstico	25.5 (2-201)	19 (2-143)	-----	-----	0.39
Días de empleo de antibióticos antes del diagnóstico	15 (0-115)	9 (0-38)	-----	-----	0.24
Número de antibióticos empleados previo al diagnóstico	3 (0-11)	3 (0-7)	-----	-----	0.03
Más de 7 días de EIH	105 (92.9)	8 (66.6)	0.15	0.04-0.62	0.02
Hospitalización en las últimas 12 semanas	47 (41.6)	9 (75)	4.21	1.08-16.42	0.05
Estancia en UTI (%)	40 (35.4)	0 (0)	0.14	0.02-1.10	0.06
Mas de 5 días en UTI	30 (26.5)	0 (0)	0.20	0.03-1.66	0.02
Mas de 5 días de AB's	84 (74.3)	7 (58.3)	0.48	0.14-1.64	0.40
Mortalidad intrahospitalaria	5 (4.4)	0 (0)	1.38	0.15-12.42	0.74

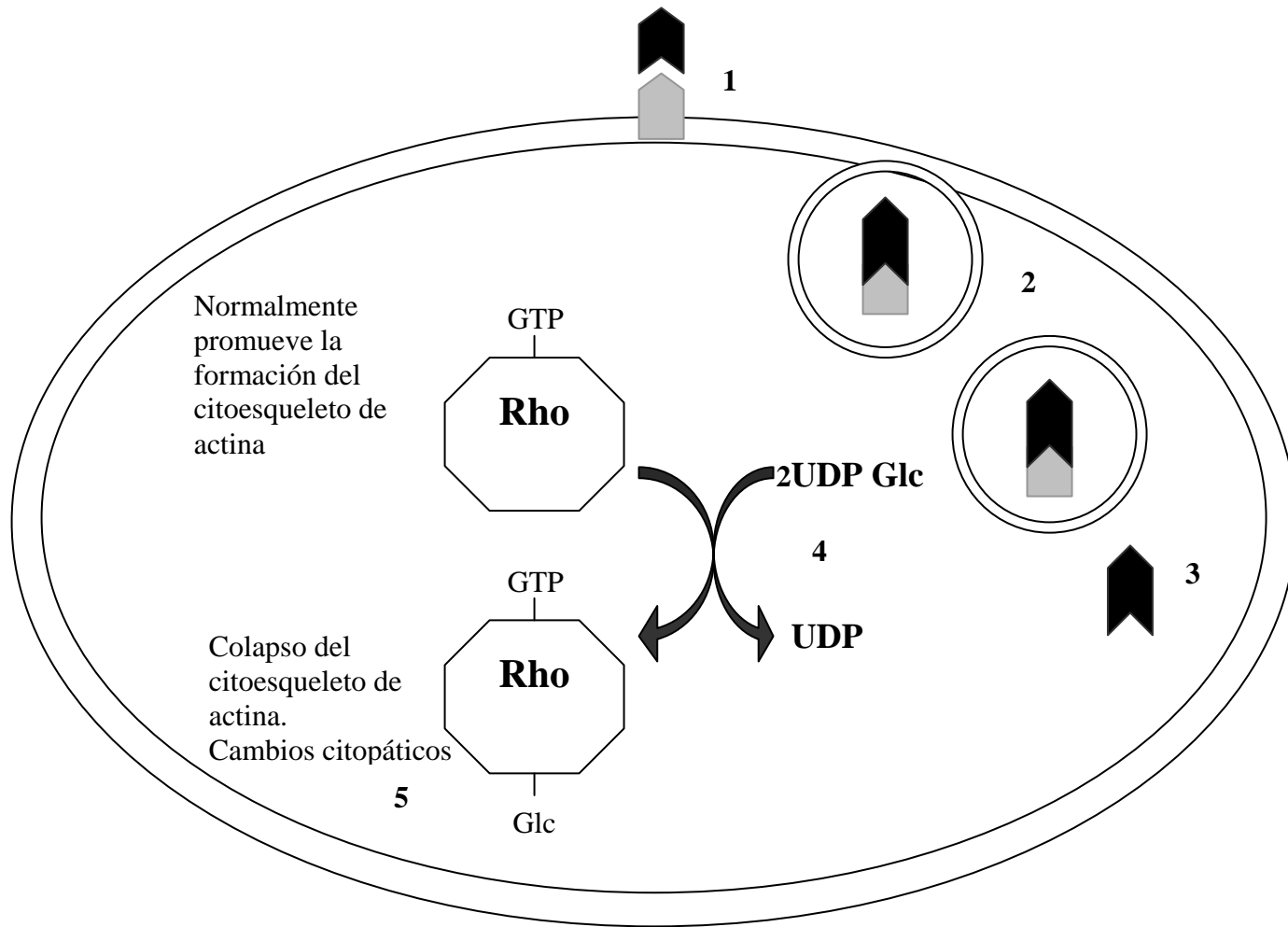


Figura 1: Representación simplificada de la acción de la toxina citopática de *C. difficile* sobre el epitelio colónico. Inicialmente (1) la toxina se une al receptor GAL β 1- Glc NAc para A específico. Tras entrar en la célula por endocitosis (2) hay una traslocación del endolisosoma (3). Posteriormente la proteína Rho y otras proteínas pequeñas de unión a GTP se glucosilan. Las proteínas glucosiladas causan colapso del citoesqueleto y el “apelotonamiento” en la morfología celular (5).

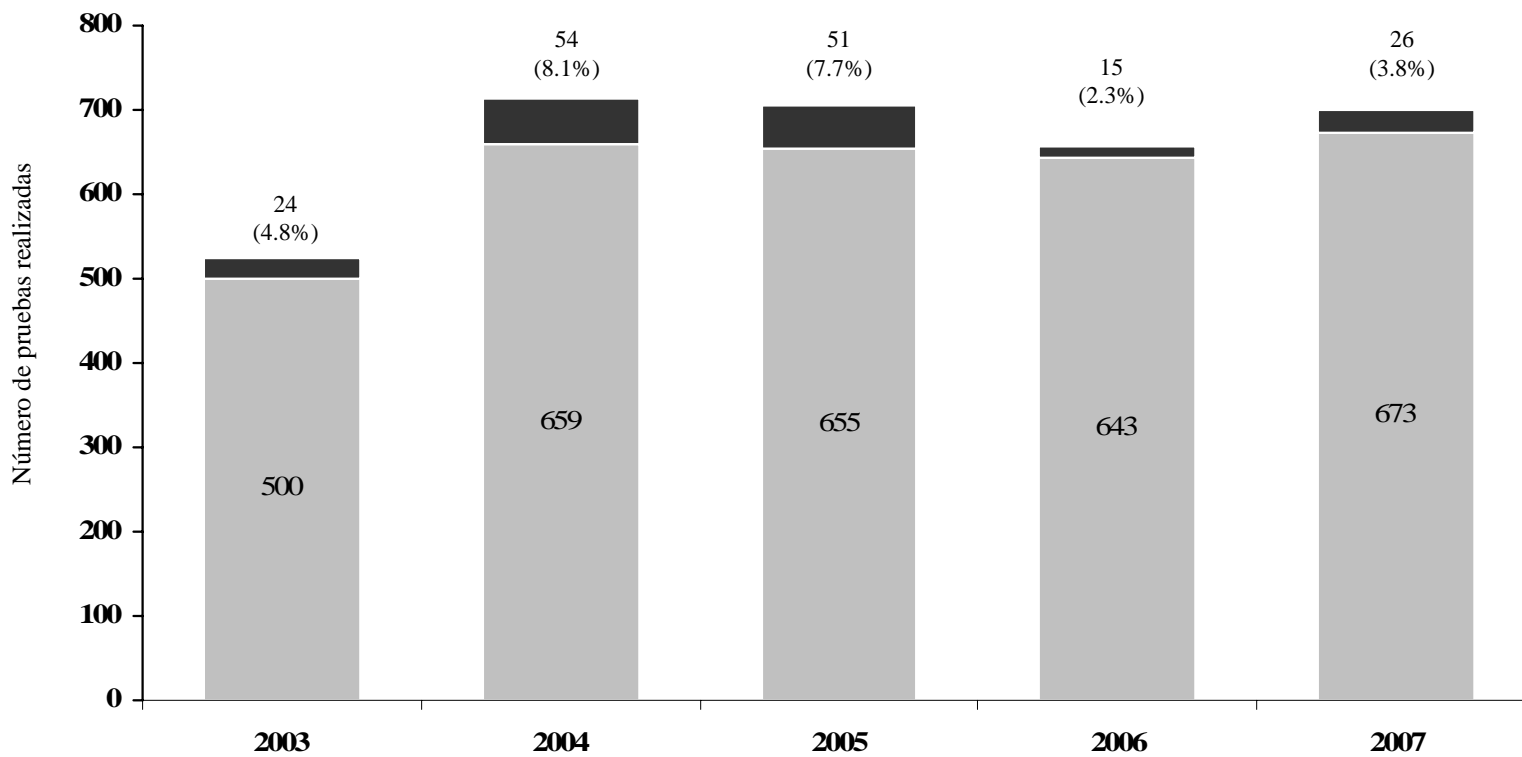


Figura 2: Distribución anual de las 3,130 pruebas realizadas para la detección de toxina A de *C. difficile* de 2003 a 2007: en la parte inferior (gris) de cada barra se encuentra el número total de pruebas realizadas correspondientes al año y en la parte superior (negro) el número y porcentaje de resultados positivos. Excluimos las pruebas repetidas (n=41)

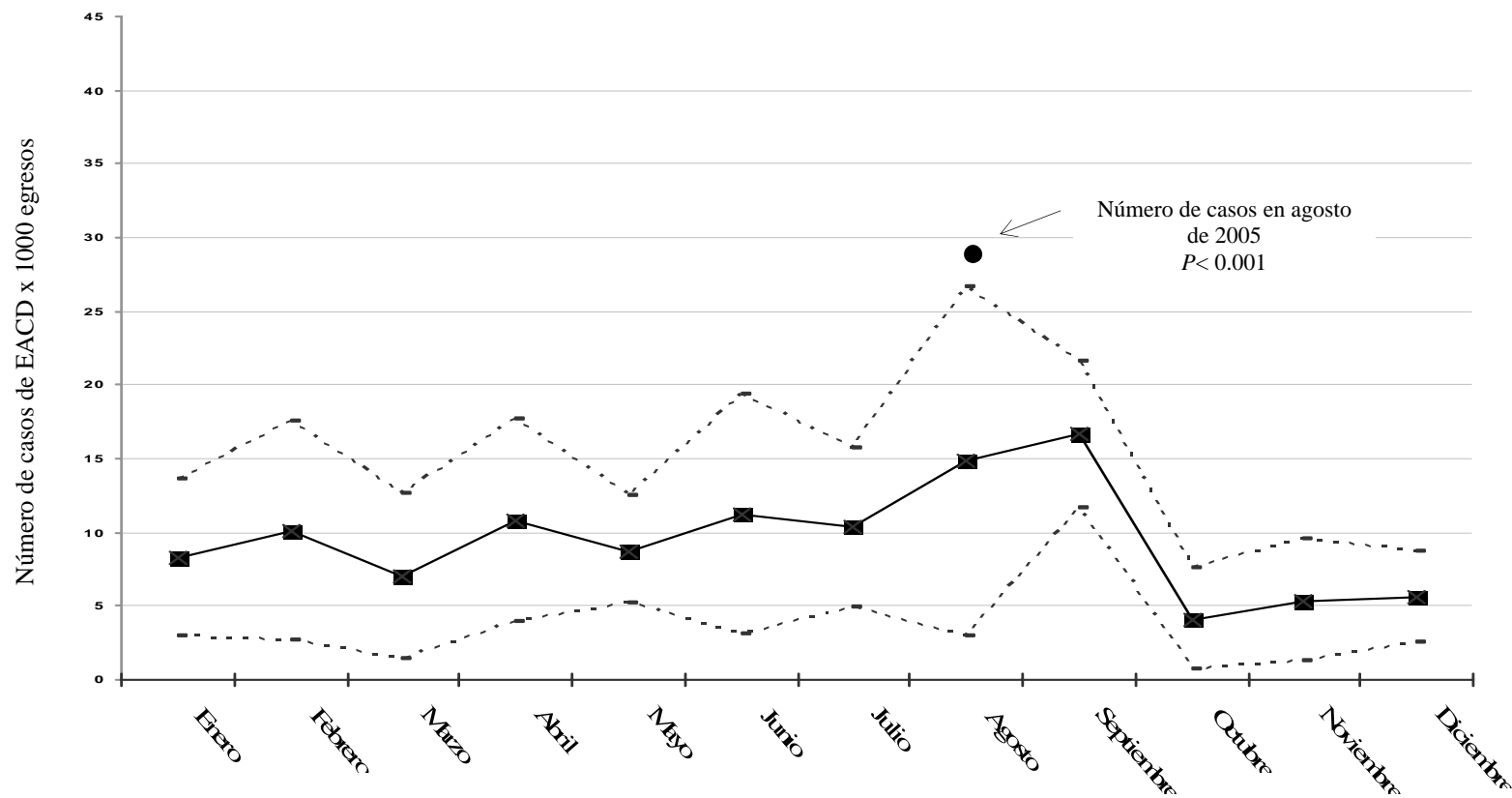


Figura 3: Canal epidemiológico de los casos de enfermedad asociada a *C. difficile* de 2003 a 2007. El punto representa el brote de casos registrados en agosto de 2005. La línea central (continua) indica la media de la tasa de casos, las líneas punteadas la desviación estándar.

Bibliografías

1. Mandell, Benett, Dolin. Principles and practice of infectious disease. Capitulo 63. www.ppidonline.com
2. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 549–57.
3. Tedesco FJ. Ampicillin-associated diarrhea: A prospective study. *Am J Dig Dis*. 1975; 20: 295-7.
4. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL. Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. *J Infect Dis*.1977; 136: 701-5.
5. Musher DM, Logan N, Mehendiratta V, Polk RE, Oinonen M, Pakyz A. Epidemic *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2006; 354: 1199-1203.
6. Bartlett JG. Narrative Review: The new epidemic associated enteric disease. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 758-64.
7. Wilkinson E. UK failure to control *Clostridium difficile* outbreaks. *Lancet infec dis* 2006; 6; 546.
8. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005; 173: 1037-42.
9. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakova SV, Sambol SP. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353: 2433-41.
10. Phillips D. *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 1994; 330: 256.

11. McCusker ME, Harris AD, Perencevich E, Roghmann MC. Fluoroquinolone use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2003; 6: 730-3.
12. LaMonte JT. Clinical manifestations and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. UpToDate 15.1 www.uptodate.com
13. Poxton IR, McCoubrey J, Blair G. The pathogenicity of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2001; 7: 421-7.
14. Aslam S, Musher DM.. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2006; 35: 315-35
15. Turgeon DK, Novicki TJ, Quick J, Carlson L, Miller P, Ulness B. Six rapid tests for direct detection of *Clostridium difficile* and its toxins in fecal samples compared with the fibroblast cytotoxicity assay. *J. Clin. Microbiol* 2003; 2; 667-70.
16. Pepin J. Vancomycin for the treatment of *Clostridium difficile* infection: For whom is this expensive bullet really magic?. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1493-8
17. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, Hirschl AM, Graninger W. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 1996;22:813-18.
18. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28;140-5

19. Lipson SM, Tortora G, Tempone A, Fedorko DP, Spitzer ED. Rapid detection of *Clostridium difficile* in stool using the VIDAS R *C. difficile* Toxin A II assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45:117-21.
20. Vonberg RP, Schwab F, Gastmeier P. *Clostridium difficile* in discharged inpatients, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 179-80
21. Loo VG, Poirier L, Millar M. y col. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-9.
22. Labbé AC, Poirier L, Maccannell D, Louie T, Savoie M, Béliveau C, Laverdière M, Pépin J. *Clostridium difficile* infections (CDI) in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Jun 23. (publicado vía electrónica, consultado 20 de agosto de 2008).
23. Fernandez-Canigia L, Nazar J, Arce M, Dadamio J, Smayevsky J, Bianchini H. *Clostridium difficile* diarrhea: frequency of detection in a medical center in Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Microbiol* 2001; 33: 101-7.
24. Marcon AP, Gamba MA, Vianna LA,. Nosocomial diarrhea in the intensive care unit. *Braz J Infect Dis*. 2006 ;10: 384-9.
25. Alvarez ML, González RD, Briceño IL, Cofre CD, Labarca JL, Vial PC, García PC. Diagnóstico de diarrea por *Clostridium difficile*: en busca de un enfoque clínico más eficiente. *Rev. méd. Chile* 2001;129: 620-625
26. Herrera PR, Cotera AF, Fica AC, Galdo TA, Alvo MA. Alta incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes nefrológicos. *Rev. méd. Chile* 2003;131: 397-403

27. Gardilic M, Fica A, Chang M, Llanos C, Luzoro A. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de adultos. Estudio descriptivo. Rev Chil Infect 2000; 17: 307-312
28. Nakajima H, Nakagomi T, Kamisawa T, et al. Winter seasonality and rotavirus diarrhoea in adults. Lancet 2001; 357:1950.
29. Cheng AC, McDonald JR, Thielman NM,. Infectious diarrhea in developed and developing countries. J Clin Gastroenterol 2005; 39:757-73
30. McFarland LV, Clarridge JE, Beneda HW, Raugi GJ. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile*-associated disease within a Veterans Administration health care system. Clin Infect Dis 2007 ;45: 1141-51.
31. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhasz M, Mintz E, Dworkin MS, Jones JL; Adult/Adolescent Spectrum of HIV Disease Study Group. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. Clin Infect Dis 2005;41:1621–1627
32. Mamdani M, McNeely D, Evans G, Hux J, Oh P, Forde N, Conly J,. Impact of a Fluoroquinolone Restriction Policy in an Elderly Population. Am J Med 2007; 120 :893-900
33. Sanchez TH, Brooks JT, Sullivan PS, Juhasz M, Mintz E, Dworkin MS, Jones JL. Bacterial diarrhea in persons with HIV infection, United States, 1992-2002. Clin Infect Dis 2005;41:1621-7.
34. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. JAMA 2005;294 :2989-95

35. Price MF, Dao-Tran T, Garey KW, Graham G, Gentry LO, Dhungana L, DuPont HL. Epidemiology and incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea diagnosed upon admission to a university hospital. J Hosp Infect. 2007; 65: 42-6
36. Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. J Antimicrob Chemother 2008. dkn163v1-9 . publicado por adelantado 22 de Abril de 2008, disponible en <http://jac.oxfordjournals.org/>
37. Casner PR, Guerra LG. Purchasing prescription medication in México without a prescription. The experience at the border. West J Med 1992; 156: 512-6
38. Calva J. Antibiotic use in a periurban community in México: A household and drugstore survey. Soc. Sci. Med.1996; 46:1121-8.
39. Kato H, Kato N, Watanabe K, Iwai N, Nakamura H, Yamamoto T, et al. Identification of toxin A-negative, Toxin B-positive *Clostridium difficile* by PCR. J. Clin. Microbiol 1998; 36: 2178–82.