



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**IDENTIFICACIÓN DE SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES
TEMPRANOS PARA EL INICIO DE TRATAMIENTO
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE COLITIS
PSEUDOMEMBRANOSA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:

JONATHAN ENRIQUE AVALOS SIGALA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:

COLOPROCTOLOGÍA

ASESOR DE TESIS:

DR. HÉCTOR NORMAN SOLARES SÁNCHEZ

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO

157.2017

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2017





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.

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DRA. FLOR MARIA DE GUADALUPE
ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA**

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN**

DR. HÉCTOR NORMAN SOLARES SÁNCHEZ
PROFESOR TITULAR

DR. HÉCTOR NORMAN SOLARES SÁNCHEZ
ASESOR DE TESIS

“Si salimos, llegamos; si llegamos, entramos; si entramos, triunfamos”.

Fidel Castro Ruz - 1956

RESUMEN

Objetivos

Identificación de los síntomas gastrointestinales tempranos asociados a colitis pseudomembranosa, como predictores para el inicio de tratamiento médico.

Metodología

Se realizará un estudio transversal, retrospectivo y analítico, se revisaran expedientes de pacientes sometidos a revisión en el área de hospitalización durante el periodo comprendido entre el 1o marzo de 2016 hasta 28 de febrero de 2017 en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE, y que cumplan con los criterios de inclusión. Se tomaron en cuenta pacientes de género masculino y femenino N= 61 pacientes, con diagnóstico de Colitis Pseudomembranosa, se analizaron diversas variables como edad, ingesta de antibióticos, inicio de los síntomas, realización de toxinas A y B, presencia de pseudomembranas en la rectosigmoidoscopia rígida, entre otros.

Resultados

Se estudiaron 61 pacientes de los cuales, 34 pacientes del género femenino (55.7%) y 27 pacientes del género masculino (44.3%), presentaron colitis pseudomembranosa, se observó que el uso o combinación de antibióticos de las familias de quinolonas y beta lactámicos analizados con una Prueba de Chi-cuadrada de Pearson, obteniendo una $P= 0.039$, con un intervalo de confianza entre (1,018-5,029) con IC 95%, y riesgo relativo de 2.2, además de identificar el inicio de los días de los síntomas, y otros relacionados con la recidiva de la enfermedad. Los principales síntomas fueron, la presencia de dolor cólico abdominal, diarrea y moco en las evacuaciones. No encontramos relación significativa entre otras variables como género, edad, presencia de pseudomembranas, con el grupo de pacientes con diagnóstico de colitis pseudomembranosa.

Conclusiones

La identificación de síntomas gastrointestinales tempranos alrededor del quinto día (dolor, cambio en la consistencia de las heces, sangrado, etc) en pacientes con factores de riesgo para colitis pseudomembranosa; podría justificar el empleo de tratamiento médico con Metronidazol. Así como el hallazgo de sangrado implica mayor vigilancia por el riesgo de recurrencia como se observó en el estudio.

ABSTRACT

Objectives

Identification of early gastrointestinal symptoms associated with pseudomembranous colitis, as predictors for the initiation of medical treatment.

Methodology

Is a cross-sectional, retrospective and analytical study, records of patients undergoing revision in the hospitalization area will be reviewed during the period from March 1, 2016 to February 28, 2017 at the Adolfo López Mateos ISSSTE Regional Hospital, and that meet the inclusion criteria. Patients of male and female gender N= 61 patients, with Pseudomembranous Colitis diagnosis were analyzed. Various variables were analyzed, such as age, antibiotic intake, onset of symptoms, toxin A and B, presence of pseudomembranes in rigid rectosigmoidoscopy, among others.

Results

Sixty-one patients were studied, of which 34 women (55.7%) and 27 male patients (44.3%) had pseudomembranous colitis; the use or combination of antibiotics of the quinolone and beta lactam families analyzed With a Pearson Chi-square test, with a $P = 0.039$, with a confidence interval between (1,018-5,029) with 95% CI, and relative risk of 2.2, in addition to identifying the beginning of days of symptoms, And others related to recurrence of the disease. We found no significant relationship between other variables such as gender, age, presence of pseudomembranes, and the group of patients with a diagnosis of pseudomembranous colitis.

Conclusions

Identification of early gastrointestinal symptoms around the fifth day (pain, change in stool consistency, bleeding, etc.) in patients with risk factors for pseudomembranous colitis; Could justify the use of medical treatment with Metronidazole. As well as the finding of bleeding implies greater vigilance by the risk of recurrence as observed in the study.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente agradezco a Dios, por dejarme llegar a vivir esta experiencia de ser sub especialista, agradezco a la vida por dejarme estar en el momento preciso y el lugar preciso para aprender lo mejor.

Infinitas gracias a mi esposa Jared, a quien dedicó esta obra, ya que sin cuestionarme cree y creyó en este proyecto para crecer juntos, guardias, desveladas, enojos, triunfos y fracasos, además de tristezas y alegrías compartidas en tan difícil par de años separados, después de haber logrado un equipo juntos; eres mi inspiración y mi motor para seguir adelante que junto con Ximena han iluminado mi vida y ahora formamos una familia. Gracias por tanto amor, por creer en mí y seguirme las locuras, siempre juntos. Mi amor por siempre Jared, mi alma gemela, te honro y te admiro.

A mis padres, que con sabias palabras, me han apoyado incondicionalmente, gracias Papá y Mamá, recuerden que siempre los honraré y los ayudaré por siempre. Así a mis padres adoptivos (papá y mamá de Jared) gracias por su confianza y el apoyo. A mi familia toda ustedes mi gratitud.

A mi hermana Mónica, te admiro y te quiero.

A mis amigos, simplemente por ser mis hermanos y por estar ahí.

Mis hermanos, Osvaldo, Mirna, grandes momentos, grandes personas, excelentes amigos, gracias también Toño, Freddy, Cordero, Víctor y Gustavo....por aprender juntos.

Mis maestros: Dr. Solares, Dr. Soto, Dr. Rosado, Dra. Berman, mi respeto, mi admiración y tengan por seguro que llevaré el color de la camiseta de mi centro de enseñanza como Coloproctólogo. Fue un honor haber sido parte de esta interesante etapa de mi vida.

Agradecimiento profundo al servicio de Epidemiología, Medicina Preventiva, por ser parte de este estudio. Al Dr. Oswaldo Sánchez por sus certeras opiniones para mi trabajo.

La culminación de esta obra, por más insignificante que parezca, para los ojos de quien la realiza, es un triunfo personal y los que lo rodean saben del esfuerzo que este le llevó hacerla.

Gracias Vida, Gracias Dios, Gracias Universo.....

“Lo que piensas, lo serás. Lo que sientas, lo atraerás. Lo que imagines, lo crearás.” (Buda)

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN.....	9
MARCO TEÓRICO.....	9
ANTECEDENTES	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
Pregunta de investigación	12
JUSTIFICACIÓN	13
HIPÓTESIS	13
OBJETIVO GENERAL Y ESPECIFICOS.....	13
DISEÑO METODOLÓGICO.....	13
Tipo y diseño del estudio.....	13
Sede del estudio.....	14
Universo de estudio.....	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de no inclusión	14
Criterios de eliminación	14
Definición de variables	14
Material y métodos	15
Análisis estadístico.....	16
ASPECTOS ÉTICOS	16
RECURSOS HUMANOS Y FINANCIEROS	16
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

INTRODUCCIÓN

La infección por *Clostridium difficile* es considerada una de las bacterias patógenas hospitalarias más frecuentes, agente causal de la colitis pseudomembranosa asociada a antibióticoterapia. Actualmente esta infección es considerada un creciente problema de salud con repercusiones cada vez más serias en el mundo entero. Anteriormente se consideraba que la colitis pseudomembranosa era producto de una isquemia.

En la actualidad se sabe que la infección por *C. difficile* es responsable de virtualmente todos los casos de colitis pseudomembranosa y de hasta 20% de los cuadros de diarrea asociada con antibióticos sin manifestaciones de colitis. Ya que continúa infectando a millones de pacientes cada año, el *C. difficile* constituye un reto diagnóstico y de tratamiento al que se dedican numerosos estudios de investigación.

Gracias a este estudio se darán avances importantes en la comprensión de la fisiopatología de la infección por *C. Difficile*, así mismo de la identificación de síntomas tempranos, y además la relación de estudios endoscópicos como la rectosigmoidoscopia rígida junto con las toxinas A y B, como predictores para la variedad de tratamientos.

MARCO TEÓRICO

La colitis pseudomembranosa (CP) es una de las complicaciones graves de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) en pacientes tratados con antibioterapia de amplio espectro. Se caracteriza por una inflamación del colon con aparición de pseudomembranas de tejido necrótico.

En los últimos 20 años la infección por *Clostridium difficile* (CD) se ha convertido en un problema de salud creciente (1).

Constituye la causa más frecuente de diarrea nosocomial, este patógeno está presente en el 15–20% de diarreas asociadas al consumo de antibióticos y en el 96– 100% de la CP (2).

Actualmente asistimos también a un aumento de la incidencia de la infección por CD en el ámbito extrahospitalario. En un estudio en Reino Unido esta incidencia aumentó de menos de 1 caso por cada 100.000 habitantes a 20 por cada 100.000 entre los años 1994–2004(1). Por otra parte, se estima que el costo potencial de la DACD, en población europea, pueda llegar a 3.000 millones de euros al año, cifra que puede ascender a casi el doble en las próximas 4 décadas (3).

Se trata de una entidad de distribución universal, de carácter eminentemente nosocomial, con incidencia variable en las distintas series publicadas.

La abundante presencia de este microorganismo en el ambiente hospitalario, unido a una población sometida a tratamiento con antibióticos hace de los enfermos ingresados el principal objetivo de la infección por CD. Este germen está considerado actualmente como el agente causal más frecuente de la diarrea nosocomial, y del 15 al 20% de los casos de diarrea postantibiótica sin colitis. Puede presentarse, además de casos esporádicos, en forma de brotes nosocomiales de difícil control (4).

Para que el ser humano padezca la infección por CD requiere de la concurrencia de una serie de factores que permitan la interacción de microorganismo y huésped potencialmente susceptible, cumpliendo la denominada «cadena epidemiológica». CD es un bacilo grampositivo anaerobio con capacidad de formar esporas resistentes al calor y desecación que se mantienen viables durante meses, por lo que se encuentra, como otros microorganismos del género *Clostridium*, ampliamente distribuido en la naturaleza (3).

La contaminación ambiental por CD es especialmente frecuente en el ámbito hospitalario. Ha sido cultivado en diferentes muestras, fundamentalmente en suelos, servicios, asientos de inodoros ropa de cama y mobiliario del hospital, especialmente en áreas donde un paciente con infección ha sido previamente tratado (16-18).

Como hemos señalado, un porcentaje importante de personas que ingresan en un hospital se colonizan por CD, permaneciendo la mayor parte asintomáticos. Estos se convierten a su vez en reservorio y fuente de infección muy importante para el resto de los ingresados, dado que al no presentar clínica no se toman las medidas de control adecuadas.

Desde la fuente de infección o desde el reservorio, a través de mecanismo de transmisión directo paciente a paciente (fecal-oral) o indirecto a través de fómites, dicho organismo alcanza al huésped potencialmente susceptible. El personal sanitario contribuye a la diseminación de la infección, habiéndose aislado el microorganismo en sus manos, anillos y batas.

ANTECEDENTES

Clostridium difficile es un bacilo grampositivo esporulado, anaerobio estricto, asociado por primera vez a enfermedad en humanos en 1978, al identificarse como agente causal de la colitis pseudomembranosa (1,2). Causa una infección del colon que se manifiesta como un cuadro diarreico que aparece frecuentemente tras el uso de antimicrobianos y la consiguiente alteración de la flora del colon (2). Estudios realizados en Estados Unidos, en Canadá y en Europa han demostrado un importante aumento de la incidencia de los casos de diarrea asociada a *C. difficile* (DACD) desde finales de los años noventa, convirtiéndose en una importante causa de morbilidad y mortalidad(1,3-5.) Actualmente *C. difficile* es la principal causa de diarrea en pacientes adultos hospitalizados, aunque también se han descrito episodios a nivel comunitario (1).

El diagnóstico de colitis pseudomembranosa debe estar basado en una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. Una definición de caso para la presentación usual de infección por *Clostridium difficile* incluye los siguiente hallazgos: (1) la presencia de diarrea, definida como 3 evacuaciones o más de heces no formadas en 24 horas consecutivas o menos; (2) una prueba de heces con resultado positivo para la presencia de *C. difficile* toxigénico o sus toxinas o hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que demuestren colitis pseudomembranosa. Deben de usarse los mismos criterios para diagnosticar esta infección como recurrente. En la mayoría de los pacientes existen antecedentes de tratamiento con agentes antimicrobianos o antineoplásicos dentro de las previas semanas.(6)

En la práctica clínica, el uso antimicrobiano se considera a menudo parte de la definición operativa, pero no se incluye aquí debido a informes ocasionales de infección por *Clostridium difficile* en la ausencia de uso antimicrobiano, generalmente en casos adquiridos en la comunidad.(7) Una respuesta a la terapia específica para infección por *Clostridium difficile* sugiere su diagnóstico. Rara vez (en menos del 1% de los casos), un paciente sintomático presentará íleo y distensión de colon con poca diarrea o con ausencia de diarrea. (8) El diagnóstico en estos pacientes es difícil; la única muestra disponible puede ser una pequeña cantidad de heces formadas o una muestra fecal obtenida del recto o dentro del colon a través de una colonoscopia o rectosigmoidoscopia. En dichos casos, es importante comunicar al laboratorio la necesidad de realizar un análisis de toxinas o cultivo de *C. difficile* en la muestra de heces no diarreicas.

El CD se encuentra habitualmente en la flora intestinal como saprofito, su crecimiento patógeno se produce tras la toma de antibióticos, en pacientes predispuestos (4). Existen distintos factores de riesgo asociados a la aparición de colitis pseudomembranosa, los más importantes son la toma previa de antibióticos, la edad mayor de 65 años, la severidad de la patología asociada y la inmunosupresión.

La infección por *C. Difficile* puede ocasionar manifestaciones clínicas muy variadas, desde el estado de portador asintomático (0–3% en la comunidad y 20–35% en pacientes hospitalizados) hasta complicaciones más severas como son: colitis pseudomembranosa, megacolon toxico y colitis fulminante (9). De los infectados aproximadamente el 30% desarrollan diarrea asociada a *C. Difficile*, el 3–5% colitis fulminante y el resto se convierten en portadores asintomáticos (12).

Las formas severas se observan con mayor frecuencia en pacientes con patología asociada grave, inmunosupresión, antecedentes de colitis pseudomembranosa severa previa y en casos de retrasos en el diagnóstico y tratamiento. La mortalidad de la infección oscila entre 2% y 5%, en pacientes debilitados asciende al 10–20% y, en los casos de colitis fulminante alcanza cifras entre el 30–80%. (10)



Imagen tomada:
Gerding D, Muto C, Owens R. Treatment of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 2008.

Una vez en el colon, las esporas de CD adoptan la forma vegetativa, se multiplican y las cepas con capacidad para hacerlo producen dos tipos conocidos de exotoxinas que le confieren su virulencia. Se considera un germen habitualmente no invasivo, no detectable en la mucosa ni en los hemocultivos. Ambas toxinas son letales si se administran de forma intravenosa en animales de experimentación (11).

C. difficile produce al menos 2 toxinas llamadas toxina A (TcdA) y toxina B (TcdB), responsables principales de la patogenicidad. TcdA y TcdB (10 veces más potente que la A) alteran el citoesqueleto de las células del epitelio intestinal produciendo cambios morfológicos, inhibición de la división celular y de la función normal de la membrana celular y ocasionando una destrucción del epitelio intestinal. Es posible que haya otros factores como la producción de paracresol, una sustancia con propiedades bacteriostáticas que inhibiría la recolonización del intestino por la microbiota comensal tras el cese del tratamiento antibiótico y la producción por *Clostridium* de distintos factores de adhesión. (12)

Desde el año 2000 han aparecido brotes de diarrea por una cepa de *C. difficile* llamada "BI/NAP1/027". Esta cepa produce mayor cantidad de toxinas A y B, (Tabla 1) tiene una mayor capacidad de esporulación y es más resistente a las quinolonas además de producir una toxina binaria adicional. Tiene además una delección del gen *tcdC*, responsable del control de la producción de toxinas. Por todo ello se asocia con un aumento de la virulencia de la enfermedad. (16)

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Análisis de citotoxicidad celular	92,7-100	99-100
Cultivo tisular	96,4	99,1
ELISA para toxina A + B	66-96,2	93,5-100
ELISA para toxina A	65,4-88,3	65,4-100
Reacción en cadena de la polimerasa	87-91,5	96-100

Adaptada de Aslam y Musher.

Tabla 1.

Hay una serie de marcadores que se asocian con la gravedad de la colitis, aunque su valor pronóstico es incierto. Son signos de colitis grave:

- Clínicos: fiebre (temperatura > 38,5 °C), escalofríos; inestabilidad hemodinámica incluyendo signos de shock séptico; signos de peritonitis, incluyendo disminución marcada de los ruidos abdominales; distensión abdominal, defensa abdominal; signos de íleo, incluyendo vómito y ausencia de expulsión de heces.
- Analíticos: leucocitosis (recuento > 15 x 10⁹/l), desviación izquierda, aumento de la creatinina (> 50% por encima de la basal), aumento del lactato sérico.
- De imagen: presencia de colitis pseudomembranosa en la endoscopia, distensión del colon en radiografía simple o TC abdominal, engrosamiento de la pared abdominal, atenuación de la gasa pericólica o ascitis no explicada por otras causas.

También debe considerarse como grave la colitis por *Clostridium* que aparezca en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), con comorbilidades importantes, ingresados en la unidad de vigilancia intensiva, o con inmunodeficiencia, aunque no presenten ninguno de los signos o síntomas anteriores. (16-18)

La gran mayoría de las infecciones anaeróbicas surgen de fuentes endógenas. Sin embargo, varias infecciones e intoxicaciones importantes son causadas por organismos adquiridos de fuentes exógenas. *C. difficile* puede ser detectada en las muestras de heces de un gran porcentaje de niños sanos menores de 1 año de edad y en un porcentaje bajo de adultos. (9) Aunque estos datos respaldan la posibilidad de fuentes endógenas de infección humana, existen pruebas circunstanciales que sugirieren que este patógeno podría ser contagioso y adquirido de fuentes externas. (11) Estos casos a menudo aparecen en grupos y brotes dentro de instituciones. Los modelos de animales de la enfermedad también proporcionan evidencia de la capacidad de contagio de *C. difficile*. Posteriormente, muchos estudios epidemiológicos de infección por *Clostridium difficile* confirman su importancia como el patógeno transmisor en el nosocomio. (14)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección intrahospitalaria es contraída por pacientes ingresados en un recinto de atención a la salud, sabiendo que la colitis pseudomembranosa es de las más comunes, podemos determinar mediante la evaluación temprana de los síntomas presentados, iniciar un tratamiento médico o profiláctico, en pacientes con exposición hospitalaria previa. Así mediante el uso de toxinas específicas para *Clostridium Difficile* y realización de rectosigmoidoscopia rígida, iniciar tratamiento oportuno y disminuir la morbimortalidad de los pacientes, mejorando desde los días de estancia hospitalaria hasta erradicar en lo posible dicha bacteria sumamente infecto contagiosa. Además en la institución no contamos con algún estudio previo sobre el tema.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los principales síntomas gastrointestinales tempranos en pacientes con diagnósticos de colitis pseudomembranosa en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos?

JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Coloproctología del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos hemos tenido una importante incidencia de interconsultas relacionadas por colitis pseudomembranosa. De marzo del 2016 a Febrero del 2017 se solicitaron 105 interconsultas por este motivo. Es de interés determinar la frecuencia; así como los principales síntomas tempranos, para poder justificar con los resultados el inicio de un tratamiento médico oportuno y evitar complicaciones o morbilidad en los pacientes de riesgo.

En los últimos años se asocia cada vez con mayor morbimortalidad, por lo que el diagnóstico temprano y oportuno, precisa iniciar un tratamiento específico. Esperando disminuir la cantidad de pacientes con este patógeno y así mismo el contagio del mismo, adaptando medidas de protección en nuestro hospital y poder generar un planeamiento para generar recomendaciones a los servicios que con mayor frecuencia presentan estos casos, además de utilizar como método de diagnóstico temprano el uso de rectosigmoidoscopia rígida antes de solicitar algún otro estudio específico para su pronta detección. En la actualidad existen pocos trabajos de investigación en México en el que se demuestre la incidencia y determinación de síntomas gastrointestinales tempranos para iniciar un tratamiento oportuno.

HIPÓTESIS

Existen síntomas gastrointestinales tempranos asociados a colitis pseudomembranosa, como predictores para el inicio de tratamiento médico.

OBJETIVO GENERAL

Identificación de los síntomas gastrointestinales tempranos asociados a colitis pseudomembranosa, como predictores para el inicio de tratamiento médico.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la frecuencia de colitis pseudomembranosa en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos en el periodo de marzo 2016-febrero 2017.
2. Identificar los síntomas gastrointestinales tempranos en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos en el periodo de marzo 2016-febrero 2017.
3. Describir hallazgos endoscópicos en la Rectosigmoidoscopia rígida en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos en el periodo de marzo 2016-febrero 2017.
4. Identificar los factores de riesgo asociado a la colitis pseudomembranosa en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos en el periodo de marzo 2016-febrero 2017.
5. Revisar la relación de las toxinas A y B asociadas a Rectosigmoidoscopia rígida en la colitis pseudomembranosa en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos en el periodo de marzo 2016-febrero 2017.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo y diseño del estudio

Se realizará un estudio transversal, retrospectivo y analítico, se revisaran expedientes de pacientes sometidos a revisión en el área de hospitalización durante el periodo comprendido entre el 1o marzo de 2016 hasta 28 de febrero de 2017 en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE, y que cumplan con los criterios de inclusión.

Sede del estudio

Servicio de Coloproctología. Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).
Ciudad de México.

Universo de estudio

Pacientes de género masculino y femenino con diagnóstico de Colitis Pseudomembranosa, los cuales se les realizaron Toxinas A y B y rectosigmoidoscopia rígida entre los meses de Marzo del 2016 a Febrero del 2017.

Criterios de inclusión

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes de cualquier sexo.
3. Pacientes que tengan Expedientes con diagnóstico de colitis pseudomembranosa en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en el período descrito.

Criterios de no inclusión

1. Expedientes de pacientes incompletos con diagnóstico infección por clostridium difficile
2. Pacientes a los que no se les realizó toxinas A y B
3. Pacientes que no deseen participar en el estudio

Criterios de eliminación

1. Pacientes que no cumplan con criterios de inclusión
2. Pacientes de los cuales no se cuenta con la información necesaria en sus expedientes clínicos para cumplir con los objetivos del estudio
3. Pacientes a los cuales no se les realizó rectosigmoidoscopia

Definición de variables

Variable	Tipo	Definición	Escala de Medición	Calificación
Genero	Independiente	Características genotípicas del individuo, relativas a su papel reproductivo	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none">• Masculino• Femenino
Edad	Independiente	Tiempo transcurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none">• Años cumplidos
Toxinas A y B	Independiente	Tipo de toxina que determina presencia de C. Difficile	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none">• Si• No
Recidiva	Dependiente	Determinar por método diagnóstico la presencia de colitis pseudomembranosa	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none">• Si• No

Uso de inhibidores de bomba de protones	Independiente	Antecedente o uso actual de IBPs	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Inmunosupresión	Independiente	Antecedente de uso de corticoides, VIH u otra enfermedad	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Cirugías abdominales prolongadas	Independiente	Antecedente de cirugía previas	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Patología asociada severa	Independiente	Enfermedades crónicas degenerativas asociadas (DM-HAS).	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Hospitalizaciones prolongadas	Independiente	Estancia hospitalaria mayor a 7 días	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Ingesta previa de antibióticos de amplio espectro	Independiente	La ingesta de antibióticos de amplio espectro mayor a 10 a días	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Realización de rectosigmoidoscopia rígida	Independiente	Método endoscópico para la revisión de recto y colon sigmoides	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Episodios previos de colitis pseudomembranosa	Independiente	La presencia de la infección posterior a cuadro con diagnóstico y tratamiento previo	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Diarrea	Dependiente	Alteración intestinal que se caracteriza por mayor frecuencia, fluidez y volumen de las deposiciones	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
				<ul style="list-style-type: none"> •
Fiebre	Dependiente	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de 37°C	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Presencia de pseudomembranas en rectosigmoidoscopia rígida	Dependiente	Falsa membranas situada en la mucosa colonica	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Material y métodos

El presente estudio de tipo transversal, analítico y retrospectivo se realizó del 1o de Marzo del 2016 al 28 de Febrero del 2017, en ese lapso de tiempo se nos interconsultaron un total de 103 pacientes por sospecha diagnóstica de Colitis Pseudomembranosa, en el Servicio de Coloproctología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, por lo que se incluyeron 62 pacientes con expedientes completos, en los cuales se evaluaron 15 variables, de las cuales se incluyeron género, edad, recidiva de la infección, realización de toxinas A y B, además de búsqueda de pseudomembranas en la rectosigmoidoscopia flexible, así mismo se definieron los síntomas gastrointestinales tempranos en base al inicio de presentación de cuadro diarreico acompañado de moco, en algunos episodios sangrado en las heces y fiebre, por lo tanto la

hospitalización previa y el antecedente de exposición previa a manejo antibiótico rinden factores de riesgo para dicha identidad en base a lo anotado en el expediente clínico.

Análisis estadístico

Procesamiento de datos electrónico mediante programa Excel y Programa IBM SPSS V 20.0 con tablas y gráficos de resultados así como un análisis estadístico de las variables determinadas.

Chi Cuadrada para las variables cualitativas.

T de student para las variables cuantitativas.

Valor de $P < 0.05$ fue estadísticamente significativo.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio fue revisado y aprobado por el Departamento de Enseñanza e Investigación y el Comité de Ética del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE, Ciudad de México, con No. De registro 157-2017, del presente trabajo de investigación. Así mismo, se realizó de conformidad a los principios éticos para la investigación en seres humanos de la Declaración de Helsinki (revisión, 2008), a la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Prácticas Médicas, a los lineamientos del expediente clínico expresados en la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 y a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Por lo tanto en este estudio respeta la identidad del paciente y se compromete a que no se divulgaran datos de personales, se trata de un estudio no experimental, observacional y retrospectivo, por lo que no ha requerido consentimiento informado.

RECURSO HUMANOS

Investigador responsable: Jonathan Enrique Avalos Sigala, Médico Residente de 2º año de Coloproctología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE. Tiempo de estudio: 1 año. Dedicando 2 horas diarias para recolección de datos y análisis de los mismos con el asesor correspondiente.

Investigador asociado: Dr. Héctor Norman Solares Sánchez, Jefe de Servicio y Profesor Titular del Curso de Coloproctología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

RECURSOS MATERIALES

El material que se requiere únicamente es la base de datos y hojas de urgencias en archivos del servicio de Coloproctología 1º de marzo del 2016 al 28 de febrero del 2017, base de datos de toxinas positivas Epidemiología, expediente clínicos que cumpla con los criterios de inclusión ya que son una forma importante basado en la recolección de datos organizada para arrojar los resultados finales, computadora personal del investigador, impresora, hojas de papel bond tamaño carta, lapiceros y hojas de recolección de datos.

RECUROS FINANCIEROS

Los gastos generados por este trabajo fueron cubiertos por los investigadores participantes.

RESULTADOS

Los resultados de este estudio se presentan en cuadros y gráficas, las cuales representan las variables importantes, así mismo resultados detallados de la metodología estadística que se realizó para el estudio correspondiente.

De manera detallada, se hace énfasis en las diferentes resultados y en la significancia estadística documentada, así mismo tomando el valor de $p =$ menor de .05, con significancia estadística, así también teniendo en cuenta un IC de 95%.

El grupo de edades está representado a razón de cinco grupos, 61 pacientes los cuales representan el 47.6%. Cuadro 1. Y se presentó la frecuencia de infección por *Clostridium difficile* y con diagnóstico de colitis pseudomembranosa $N= 61$, en 34 pacientes del género femenino (55.7%) y 27 pacientes del género masculino (44.3%). Figura 1.

Edad por Grupo que presentó C. Pseudomembranosa

EDADES	Frecuencia	Porcentaje
21 a 45 años	6	9,5%
45 a 65 años	30	47,6%
66 a 80 años	19	33,4%
> 80 años	6	9,5%
Total	61	100%

CUADRO 1

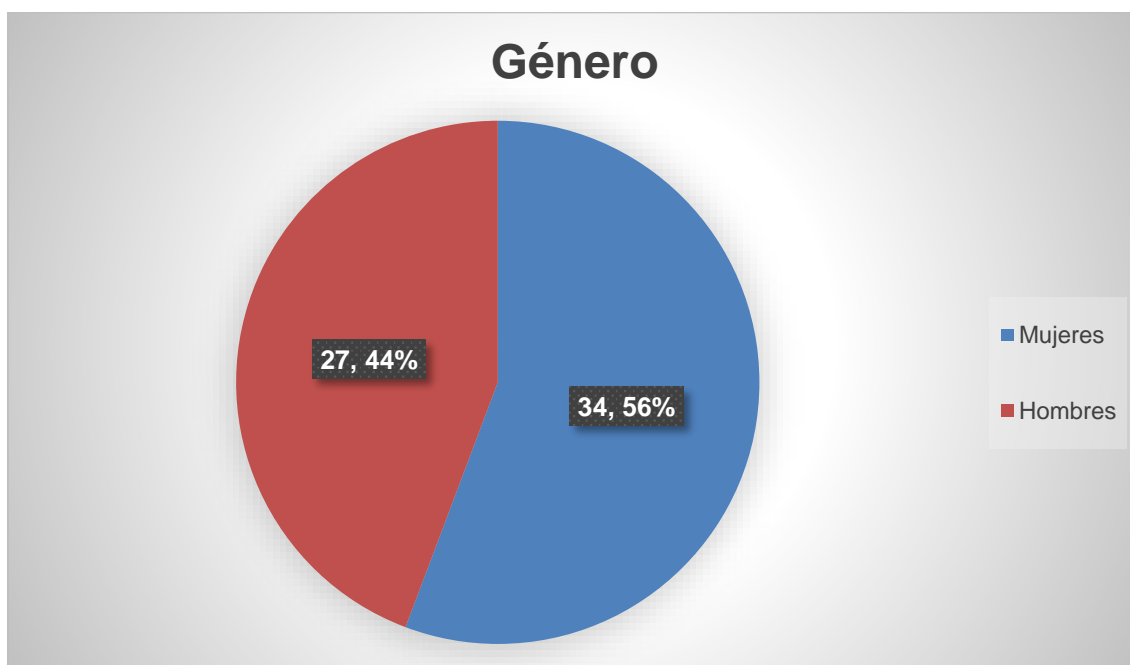


FIGURA 1

En cuanto a la presencia de colitis pseudomembranosa y la afectación que ocurrió durante el período comprendido entre el mes de Marzo de 2016 a Febrero del 2017, fue en el mes de julio, con una presencia de 10 casos positivos (15.9%). Figura 2.

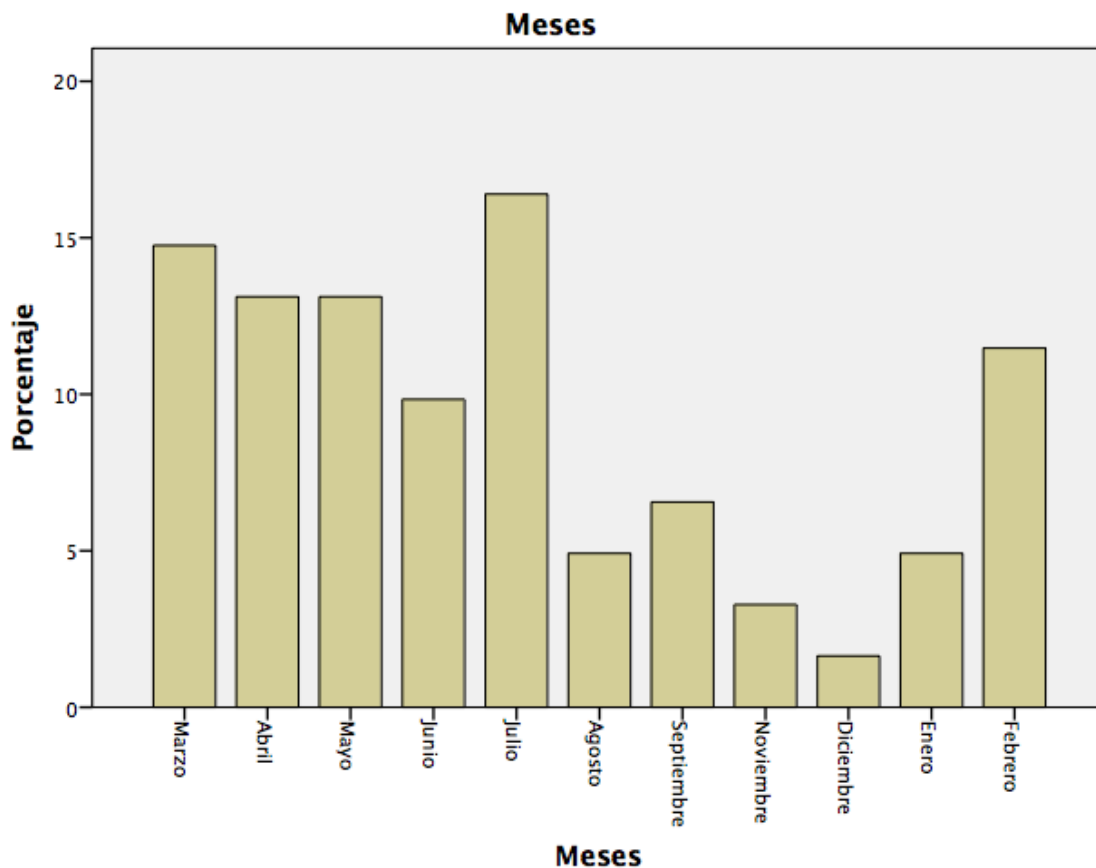


FIGURA 2

Servicios con más casos de Colitis Pseudomembranosa

	Frecuencia	Porcentaje
Medicina Interna	38	60,3%
Cirugía	14	22,2%
Urgencias	9	17,5%
Total	61	100%

CUADRO 2

El servicio mas afectado fue el servicio de Medicina Interna, con 38 pacientes (60.3%), y continúan los servicio de Criugía y Urgencias con 14 (22.2%) y 9 (17.5%) pacientes respectivamente. Cuadro 2

Presencia de Pseudomembranas

PSEUDOMEMBRANAS EN RECTOSIGMOIDOSCOPIA RIGIDA	Frecuencia	Porcentaje
Si	25	39,7%
No	36	60.3%
Total	61	100%

CUADRO 3

Casos de Colitis Pseudomembranosa por piso

PISO	Frecuencia	Porcentaje
Tercer Piso	24	38,1%
Cuarto Piso	13	23,8%
Quinto Piso	18	28,6%
Urgencias	6	9,5%
Total	61	100%

CUADRO 4

Los síntomas evaluados como dolor cólico, presencia de diarrea, moco y rectorragia, se presentaron 5 días posteriores a la asociación de los factores de riesgo anteriormente comentados . Figura 3.

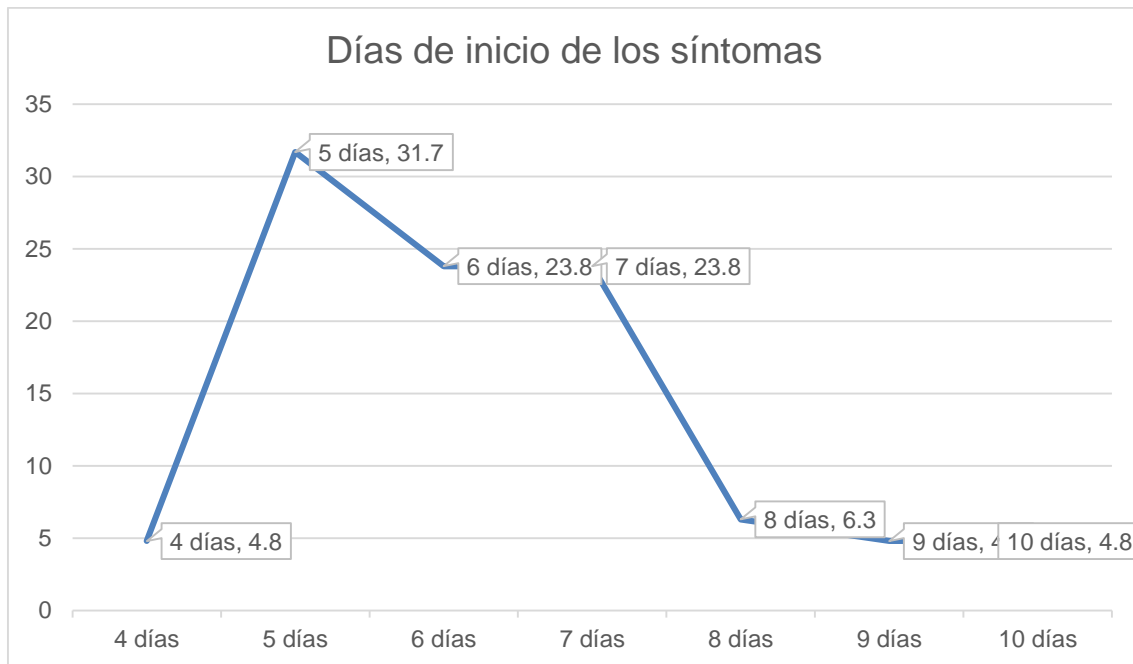


Figura 3

Uno de los valores con significancia estadística dentro de la metodología analizada en las variables cualitativas, es la relación entre la presencia de Pseudomembranas y el uso simple o combinado de antibióticos de las familias de quinolonas y beta lactámicos, analizado con una Prueba de Chi-cuadrada de Pearson, obteniendo una $P= 0.039$, con un intervalo de confianza entre (1,018-5,029) con IC 95%, y riesgo relativo de 2.2

Se encontró una relación significativa entre la recidiva de los casos de colitis pseudomembranosa y la presencia de rectorragia, que fue analizada con la Chi- Cuadrada de Pearson= 0.002, con riesgo relativo de 4.8, Intervalo de condianza de 95% (1,857-12,485).

No existe relación significativa de la edad (media 62.88años) con la presencia de pseudomembranas (25 pacientes), de acuerdo al resultado analizado con la T de Student ($p=0.619$).

Figura 4

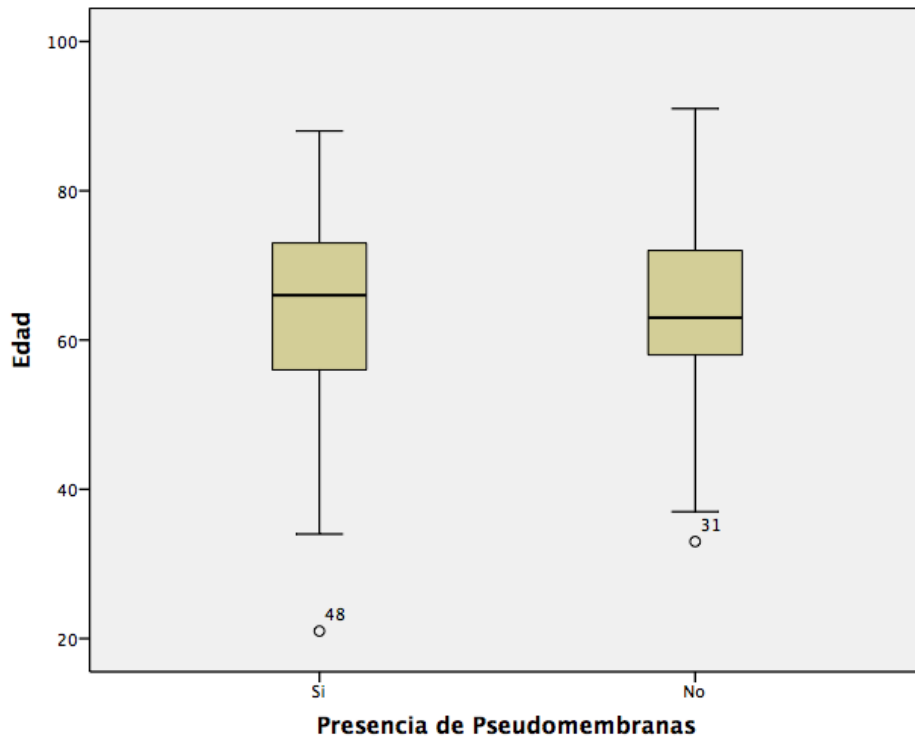


FIGURA 4. Relación edad y presencia de pseudomembranas

En cuanto a la relación del inicio de los síntomas (media 6.25 días) y la presencia de pseudomembranas (25 pacientes) se obtuvo un valor poco significativo con una $p=0.426$.
 Figura 5

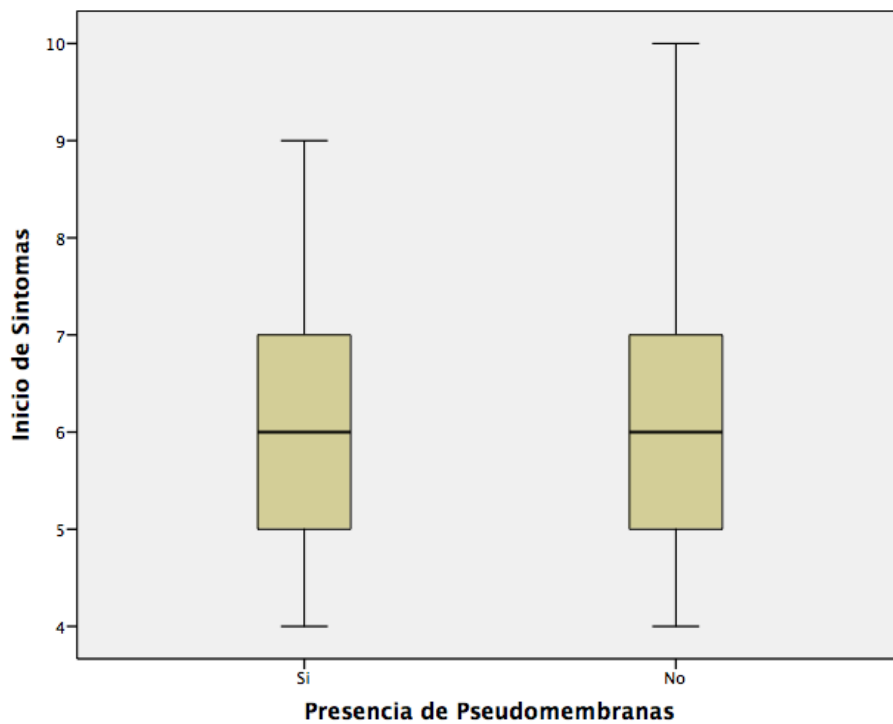


FIGURA 5 Relación inicio de síntomas con presencia de pseudomembranas.

Tampoco existe significancia estadística entre los días de exposición a antibióticos (media 11.48 días), y el hallazgo de pseudomembranas (25 pacientes); según el análisis con T de student ($p=0.783$). Figura 6.

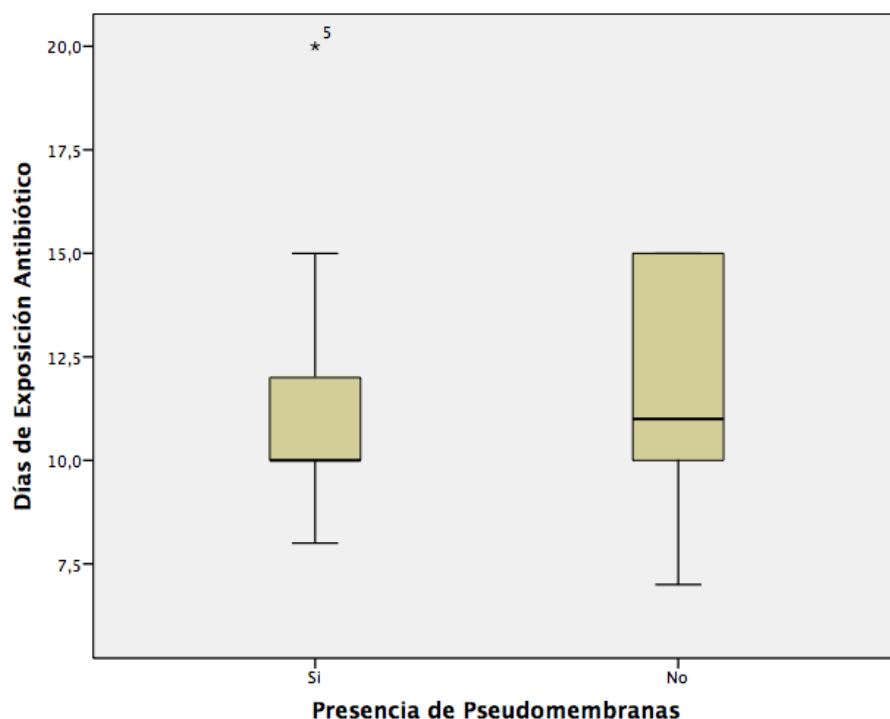


FIGURA 6. Relación días de exposición de antibióticos y presencia de pseudomembranas.

DISCUSIÓN

En los países occidentales el CD es la causa más frecuente de diarrea infecciosa en pacientes hospitalizados (0,8–20%), la incidencia de infección en la comunidad oscila entre 1–20/ 100.000 pacientes/año asistiendo en las últimas décadas a un incremento importante tanto en su frecuencia como en su gravedad (2). El CD se encuentra habitualmente en la flora intestinal como saprofito, su crecimiento patógeno se produce tras la toma de antibióticos, en pacientes predispuestos (4). Existen distintos factores de riesgo asociados a la aparición de colitis pseudomembranosa, los más importantes son la toma previa de antibióticos, la edad mayor de 65 años, el presente estudio comparado con la literatura médica de los 61 pacientes analizados, 30 pacientes contaban con un promedio de edad entre los 45 a 65 años de edad (47.6%), mientras que los mayores de 65 años de edad, fueron 19 pacientes (33.4%) ; la severidad de la patología asociada y la inmunosupresión, estas mismas variables y otras más descritas con anterioridad, se tomaron en cuenta para la realización de dicho estudio hecho en el hospital, y coinciden con los factores de riesgo que desarrollan dicha entidad patológica.

La infección por CD puede ocasionar manifestaciones clínicas muy variadas, desde el estado de portador asintomático (0–3% en la comunidad y 20–35% en pacientes hospitalizados) hasta complicaciones más severas como son: colitis pseudomembranosa, megacolon toxico y colitis fulminante (7,8). Las formas graves se observan con mayor frecuencia en pacientes con patología asociada graves como: inmunosupresión, antecedentes de DACD grave previa y en casos de retrasos en el diagnóstico y tratamiento (9). Así mismo en el estudio correspondiente analizando las variables, y posteriormente observando los resultados obtenidos se integran el inicio de los síntomas tempranos como predictores de tratamiento oportuno.

Dentro de las manifestaciones clínicas de la DACD, la diarrea acuosa es el síntoma cardinal de la infección por CD (que pueden ser de 10–15 veces al día), además de dolor abdominal cólico, fiebre baja, náuseas, distensión abdominal, deshidratación y compromiso del estado general, moco y sangre en las evacuaciones, evaluados en el estudio. Todos estos síntomas aparecen

con mayor intensidad y frecuencia a medida que evoluciona de diarrea simple, a las formas más graves. Un 20% de las formas graves pueden debutar sin diarrea, como abdomen agudo, íleo, signos sépticos y fallo multiorgánico (7). En los laboratorios destaca la leucocitosis, alteraciones hidroelectrolíticas, hipoalbuminemia y toxina de *Clostridium difficile* positiva (5). En el caso de la CP además de estos síntomas, presentan en la rectosigmoidoscopia unas pseudomembranas entre 2–10mm que pueden hacerse confluentes, aunque solo llegan a objetivarse en un 50% de los casos dependiendo de la gravedad (20% de los casos leves y en casi el 90% de los graves) (2,7) como se menciona en la literatura médica, las presencia de pseudomembranas se encontraron en 25 pacientes (n=61) con un 39.7%, lo que concuerda a la literatura médica. La evaluación inicial de los pacientes con diarreas debe incluir una historia detallada, duración de los síntomas, frecuencia y características de las heces y factores de riesgo. Un dato importante para el diagnóstico es la fiebre, lo que sugiere una infección por bacterias invasoras, también es importante preguntar sobre el uso reciente de antibióticos u hospitalizaciones previas que están directamente relacionadas con dicha entidad patogénica.

No hay un consenso claro sobre si hay que realizar cultivos de materia fecal en todos los casos de diarrea ya que es difícil predecir las causas bacterianas de la diarrea aguda que se refleja por la baja tasa de coprocultivos positivos que se obtienen en la mayoría de informes (1,5–5,6%), se recomienda solicitarlo de preferencia en pacientes que tengan factores de riesgo asociados o enfermedades severas. El método de laboratorio más empleado para el estudio de la diarrea asociada a CD es la detección de toxina A, B o ambas en heces por método rápido inmunoenzimático (ELISA) tiene una especificidad del 99% y una sensibilidad del 60–95%, es una prueba fácil, rápida y barata de ahí su amplia difusión. En el presente estudio se les realizo a los 61 pacientes, los cuales salieron positivos a las mismas, y tener seguro el diagnóstico de colitis pseudomembranosa y evaluar de forma temprana el tratamiento.

La rectosigmoidoscopia rígida, como se demuestra en el estudio, está indicada para descartar las posibles complicaciones graves de la diarrea asociada a la *C. Difficile*, una vez evidenciadas las pseudomembranas características de la colitis no es necesario realizar cultivos, pues el inicio de los síntomas gastrointestinales tempranos como fueron al quinto día en los pacientes, como dolor cólico, diarrea con moco y sangre, además de distensión abdominal.

En la presente investigación, se observó que la recidiva de los casos de colitis pseudomembranosa, esta asociada a la presencia de rectorragia, con una prueba de Chi-Cuadrada de Pearson= 0.002, con riesgo relativo de 4.8, Intervalo de confianza de 95% (1,857-12,485).

Una vez establecido el diagnostico, el tratamiento se inicia con la suspensión del antibiótico desencadenante del cuadro, aislamiento entérico, dieta absoluta y reposición de líquidos con electrolitos según requiera el caso, evitar antiperistálticos ya que en los casos de diarreas con moco, sangre o fiebre pueden producirse complicaciones graves como megacolon tóxico y enteritis necrotizante (7,11). En los casos leves de CP se puede o no dar tratamiento antibiótico ya que algunos casos suelen resolverse con la suspensión del antibiótico desencadenante; siendo el tratamiento de elección el metronidazol 500 miligramos cada 8 h vía oral durante 14 días y como segunda opción esta la vancomicina vía oral 125 mg cada 6 h durante 14 días. Ambos muestran una tasa de recurrencia de la enfermedad similar (12).

Además del tratamiento antibiótico se pueden asociar probióticos aunque para algunos estudios no tienen un beneficio concluyente, mientras que otro metaanálisis estudió 3 tipos de probióticos pero solo uno de ellos demostró eficacia en el tratamiento de la la diarrea asociada a *C. Difficile* (*saccharomyces boulardii*) (19).

CONCLUSIONES

Los pacientes que presentan cambios en la consistencia y número de evacuaciones, dolor abdominal cólico, moco en las evacuaciones y sangrado alrededor del quinto día de la administración de antibióticos de amplio espectro por alguna entidad nosológica. Debe considerarse la afección por *C. Difficile*.

La vigilancia de la presencia síntomas gastrointestinales en estos pacientes podría cambiar la evolución si se iniciara un tratamiento farmacológico con Metronidazol, en espera de los estudios que confirmen la colitis pseudomembranosa y/o infección por *C. Difficile*. Evitando posiblemente complicaciones, morbilidad o recidivas; esta última sobre todo en pacientes que presentan rectorragia por colitis pseudomembranosa.

Se requiere del apego y observación de las recomendaciones, como la vigilancia de la sintomatología del paciente, mediante el interrogatorio y la exploración física, para prevenir y tratar la colitis pseudomembranosa. Así como contar con valoraciones de servicios especializados como Coloproctología.

Este puede ser el precedente para nuevas líneas de investigación: como valorar el impacto en la evolución si se inicia tratamiento farmacológico basado únicamente en los síntomas gastrointestinales tempranos ya que existe una fuerte correlación con la confirmación del diagnóstico.

Pacientes con colitis pseudomembranosa, con rectorragia tienen mayor riesgo de recurrencia, lo que obliga al médico a vigilar más estrechamente a estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:529–49.
2. Sunenshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleve Clin J Med*. 2006;73:187–97.
3. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakowa SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2005;353:2433–41.
4. Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, Aliyu SH. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ*. 2010;340:c1296.
5. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, 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.
6. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2006;43:411–420.
7. Musher DM, Logan N, Hamill RJ, et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis* 2006;43:421–427
8. Kyne L, Merry C, O'Connell B, et al. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age Ageing* 1999;28:107–113.
9. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346:334-349.
10. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, et al. Nosocomial *Clostridium difficile* colonisation and disease. *Lancet* 1990;336:97–100
11. Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1554–80
12. Cabezón R. Colitis Pseudomembranosa. *Gastr Latinoam*. 2004;15:116–9.
13. Borody TJ, Leis S, Pang G, Wettstein A. Fecal bacteriotherapy in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection., Waltham, MA, 2010.
14. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:247–263.
15. Nolan NPM, Kelly CP, Humphreys IFH et al. An epidemic of pseudomembranous colitis: importance of person to person spread. *Gut* 1987; 28: 1.467-1.473.
16. Fekety R, Kim KH, Brown D, Batts DH, Cudmore M, Silva I Jr. Epidemiology of antibiotic-associated colitis: isolation of *Clostridium difficile* from hospital environment. *Am J Med* 1981; 70: 906-908.
17. Kaatz GW, Gitlin SD, Schaberg DR et al. Acquisition of *Clostridium difficile* from the hospital environment. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 1.289-1.294.
18. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *NEngl J Med* 1989; 320: 204-210.
19. McFarland L. Title meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101: 812–22.