



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

TÍTULO DEL PROYECTO:

**FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* POR EL RIBOTIPO B027 EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"**

TÉSIS:

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

FABIÁN ARMANDO CARRERA PATIÑO

ASESOR:

**ABEL FUENTES VENEGAS
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

CIUDAD DE MÉXICO A FEBRERO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

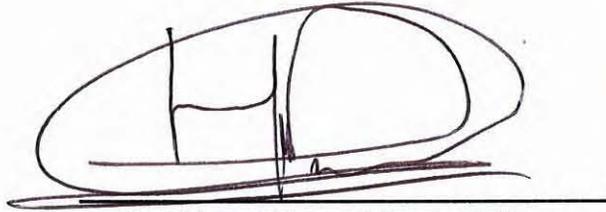
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

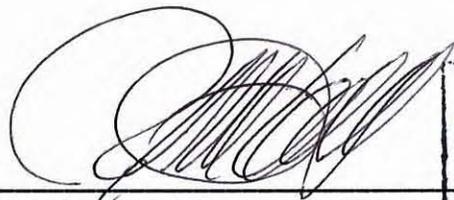
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

AUTORIZACIONES



Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación.



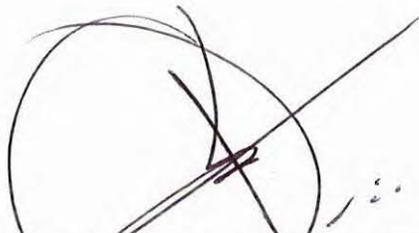
Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

SUBDIRECCION
DE INVESTIGACION



Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre
Jefe del Servicio de Medicina Interna

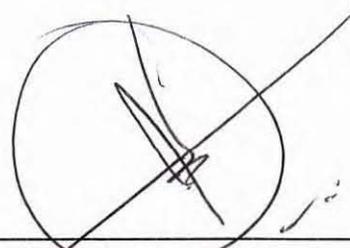


Dr. Abel Fuentes Venegas
Asesor de Tesis
Médico Adscrito de Medicina Interna

Este trabajo de tesis con número de registro: **14-72-2019** presentado por la ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis **DR. ABEL FUENTES VENEGAS** con fecha 19 de julio 2019 para su impresión final.



Dr. José Pablo Marávilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica

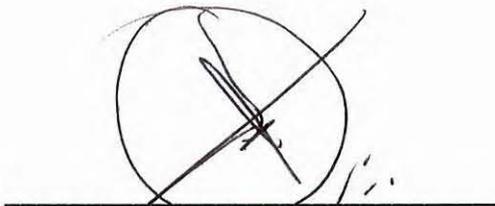


Dr. Abel Fuentes Venegas
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna

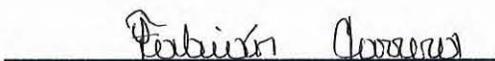
“Frecuencia de infección por *Clostridium difficile* por el ribotipo B027 en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Medicina Interna bajo la dirección del Dr. Abel Fuentes Venegas con el apoyo de la Dra. Erika Karina Tenorio Aguirre y los Doctores Juan Pablo Ramírez Hinojosa y el Dr. Alfredo Torres Viloría, médicos adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:



Dr. Abel Fuentes Venegas
Investigador Principal



Dr. Fabián Armando Carrera Patiño
Investigador Asociado Principal



Dr. Juan Pablo Ramírez Hinojosa
Investigador Asociado



Dr. Alfredo Torres Viloría
Investigador Asociado

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al departamento de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González por la enseñanza impartida durante el curso de la especialidad. De igual forma agradezco al apoyo incondicional de mi familia.

ÍNDICE

1. RESUMEN
2. INTRODUCCIÓN
3. MATERIALES Y MÉTODOS
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. CONCLUSIÓN
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
8. TABLAS Y FIGURAS

RESUMEN

Fuentes Abel, Carrera Fabián

INTRODUCCIÓN: La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea infecciosa intrahospitalaria en la población adulta. Su incidencia ha ido en aumento en la última década, en parte a la aparición de cepas hipervirulentas como el Ribotipo B027. Dentro de los factores de riesgo se mencionan la alteración de la microbiota colónica normal, el uso indiscriminado de antibióticos, la hospitalización reciente, así como la edad avanzada, dichos factores aumentan el riesgo de colonización por *Clostridium difficile* posterior a la exposición del patógeno seguido de diarrea; los adultos mayores tienen mayor riesgo de una enfermedad severa y complicada. En Estados Unidos, la frecuencia de la cepa B027, se estimó en un 43% entre el 2005 y el 2008, con una disminución a cifras que van desde 24.7% hasta 28.4% entre el 2008 y el 2013. Sin embargo no se cuenta con estudios nacionales que mencionen la frecuencia específica de infecciones por el ribotipo B027 en México.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, donde se incluyeron 20 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de Infección por *Clostridium difficile* positivos para el Ribotipo B027 en el piso de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" del 1 Marzo del 2016 al 30 de Noviembre del 2018. Los criterios de inclusión fueron expedientes clínicos que estuviesen completos de pacientes mayores de 18 años de edad, y de ambos sexos, así como expedientes clínicos de pacientes con síndrome diarreico agudo intrahospitalario confirmados por *Clostridium difficile*.

RESULTADOS: La edad promedio de los pacientes fue de 51.9 años (DE 15.6) con un mínimo de 25 años y un máximo de 76 años con un predominio mayor de hombres (n=11, 55 %) y 9 mujeres (45%). La frecuencia de infección por el ribotipo B027 fue del 31% del total de los pacientes infectados con *Clostridium difficile* durante la hospitalización en piso de medicina interna. Con respecto a las comorbilidades la más frecuente fue hipertensión arterial sistémica en 10 pacientes (50%), diabetes mellitus en 8 (40%), Cirrosis Hepática en 5 (25%) e Infección por VIH en 4 (20%). Los antibióticos más frecuentemente administrados en los pacientes con infección por el ribotipo B027, fueron las Cefalosporinas en 12 pacientes (40%), seguido en frecuencia de los Carbapenémicos 8 (26.67%), posteriormente las Penicilinas en 4 pacientes (13.33%), Macrólidos 3 y Quinolonas 3 (10% y 10 % respectivamente). El tiempo de estancia hospitalaria fue en promedio de 28.25 días (DE 29.82) con un mínimo de 2 días y un máximo de 114 días. En cuanto a las complicaciones derivadas de la infección por este ribotipo, fueron la sepsis encontrada en un 80% de los casos (16 pacientes), seguido del megacolon tóxico en 4 pacientes (20%). Es importante mencionar que la mortalidad por este ribotipo fue del 10 % (2 pacientes) en este estudio y fue principalmente por sepsis y megacolon tóxico desarrollados de forma simultánea.

CONCLUSIÓN: La frecuencia de infección por *Clostridium difficile* por el ribotipo B027 en este grupo de estudio representó el 31 % del total de los pacientes infectados con *Clostridium difficile*. Las complicaciones más frecuentes fueron sepsis y megacolon tóxico. Los principales antibióticos prescritos fueron las cefalosporinas (40%) y carbapenémicos (26%); En cuanto a la mortalidad representó el 10 % del total de los pacientes con infección por el ribotipo B027.

Palabras clave: Clostridium Difficile; Ribotipo B027; Frecuencia; Factores de riesgo

INTRODUCCIÓN

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea infecciosa intrahospitalaria en población adulta. Su incidencia ha cambiado durante las últimas décadas, con un importante aumento tanto de la incidencia, severidad, y variabilidad en cuanto a la presentación del cuadro clínico. El espectro de la enfermedad va desde cuadros leves de diarrea hasta eventos fulminantes asociados con la formación de pseudomembranas y megacolon tóxico. En años recientes se ha observado aumento en la tasa de infección, así como en la morbilidad y mortalidad asociadas con esta patología en regiones tan diversas como Europa, Canadá y Estados Unidos. No obstante, para México existe escasa información al respecto (1).

La incidencia de infección por este germen ha ido en aumento, tanto en pacientes hospitalizados como en la comunidad. Esto se debe en parte a la aparición de cepas hipervirulentas, a la mejora de los métodos diagnósticos disponibles en la actualidad, a la detección de DNA de la bacteria mediante estudios moleculares (por ejemplo estudios con PCR, entre otros), y al uso en ocasiones indiscriminado de antibióticos, en particular en relación al uso de penicilinas y fluoroquinolonas (2,3).

Durante la última década se han presentado brotes intrahospitalarios graves en Norteamérica y Europa, alcanzando la ICD una incidencia de hasta 92 por 100.000 habitantes. En Estados Unidos la incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* (CD) en pacientes adultos hospitalizados se incrementó de 5,5 casos por 10.000 habitantes a 11,2 por 10.000 habitantes en 2005 (4,5). La tasa de hospitalización por CD aumentó aproximadamente 23% por año entre 2000 y 2005, destacando un aumento entre las personas mayores de 65 años, con una incidencia cinco veces más alta en comparación a personas entre 45 y 64 años (6,7).

El *Clostridium difficile* (CD) es una bacteria anaerobia Gram positiva, formadora de esporas y se transmite vía fecal-oral, por contacto con personas infectadas sintomáticas o asintomáticas. La mayoría de las formas vegetativas de *Clostridium difficile* ingeridas son eliminadas en el estómago y sólo un 1% del inóculo llega al intestino delgado. Sin embargo, las esporas de esta bacteria son resistentes a la acidez del estómago y pueden germinar en el intestino delgado con la exposición a las sales biliares, reactivándose a su forma vegetativa. Cuando estas formas vegetativas llegan al ambiente anaerobio del ciego y el colon en un hospedero susceptible, proliferan y colonizan la mucosa. La alteración de la microbiota intestinal normal permite que las células en su forma vegetativa penetren la mucosa y se adhieran a la superficie del epitelio (8,9).

Diversos factores de virulencia se asocian al desarrollo de la enfermedad. Los más conocidos son las toxinas A y B, codificadas por los genes *tcdA* y *tcdB* respectivamente. Juntos a dos genes regulatorios (*tcdC* y *tcdD*) y un gen porina (*tcdE*) forman el locus de patogenicidad cromosómica (PaLoc). La expresión de *tcdA* y *tcdB* está regulada en forma positiva por *tcdD* y en forma negativa por el gen *tcdC*. Los polimorfismos o deleciones parciales de *tcdC* pueden llevar a una producción aumentada de las toxinas A y B. El gen *tcdE* facilita la liberación de las toxinas mediante la permeabilización de la pared celular del CD (10). Las toxinas A y B provocan inflamación a nivel de intestino grueso. Las toxinas generan aumento de la permeabilidad epitelial, producción de citoquinas, infiltración de neutrófilos, producción de intermediarios reactivos del oxígeno, activación de mastocitos, producción de sustancia P y daño directo a la mucosa intestinal (11).

Cualquier factor relacionado con la alteración de la microbiota colónica normal aumenta el riesgo de colonización por *Clostridium difficile* posterior a la exposición del patógeno seguida de diarrea. El factor de riesgo más conocido para el desarrollo de la infección por CD, es el uso de antibióticos (principalmente penicilinas y clindamicina). Entre otros factores de riesgo conocidos, destaca la hospitalización reciente, así como la edad avanzada; los adultos mayores tienen mayor riesgo de una enfermedad severa y complicada (12). También son de mayor riesgo aquellos pacientes con múltiples comorbilidades e inmunosuprimidos (aquellos con presencia de malignidad, quimioterapia, terapia con corticoides, trasplante de órgano y pacientes con cirrosis hepática). Otros factores de riesgo comúnmente citados son la cirugía digestiva, presencia de sondas nasogástricas, uso de inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de receptores de histamina (13).

El cuadro clínico de la infección por CD va desde portadores asintomáticos a una diarrea leve, colitis o una colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico con riesgo vital (9,10). La ICD se clasifica según su severidad. Esta clasificación es fundamental ya que entrega las directrices del tratamiento que se utilizarán (14). La ICD severa y complicada ocurre en 3–10% de los pacientes. Aunque la diarrea generalmente está presente, cuando hay un megacolon tóxico con ileo los pacientes pueden no tener diarrea e incluso presentar cuadro de constipación, situación que muchas veces se asocia a diagnóstico tardío de ICD (15,16). Las complicaciones incluyen perforación colónica y peritonitis. La mortalidad asociada al megacolon tóxico es alta, llegando incluso al 38% (9,16,17).

Se considera como recurrencia a la infección por CD que ocurra dentro de las ocho semanas de inicio de un episodio primario, tras haber finalizado el tratamiento antibiótico adecuado, existiendo un período asintomático (18). Las infecciones asociadas a *Clostridium difficile* poseen una elevada tasa de recurrencia, desde 15–30% después de un primer episodio de diarrea por CD. Luego de una primera recurrencia, las tasas de recurrencia llegan a 40% y sobre 60% después de dos o más recurrencias. De estos pacientes, entre un 3–5 % tendrá hasta más de seis recurrencias. Generalmente estos episodios se presentan dentro de los primeros 2 a 21 días posterior a la suspensión de los antibióticos, con un promedio de seis días (17,18). El diagnóstico de la Infección por *Clostridium difficile* se hace en función al cuadro clínico y al estudio de heces positivo o menos frecuente, en relación a los hallazgos de la colonoscopia. La muestra de laboratorio adecuada para el diagnóstico, es la materia fecal líquida no formada, la cual debe ser entregada rápidamente al laboratorio. Existen múltiples métodos diagnósticos en la actualidad como por ejemplo: Análisis de citotoxicidad en cultivo celular o neutralización de citotoxina, Cultivo toxigénico en heces, pruebas para antígeno común de *Clostridium difficile* (GDH) por EIA, sin embargo la detección mediante amplificación de ácidos nucleicos (AAN) por su fácil realización, velocidad para la obtención de resultados y su alta precisión, es actualmente una herramienta útil y eficiente para la realización del diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*, prefiriéndose los *Ensayos moleculares por Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR) para detección de toxinas* (19).

En numerosos estudios se ha encontrado una clara asociación entre *Clostridium difficile* y diarrea relacionada con antibióticos en uno de cada cuatro casos, así como en todos los casos de colitis vinculada con antimicrobianos. El daño e inflamación de la mucosa colónica se ha relacionado con los efectos nocivos directos de las toxinas A y B producidas por este microorganismo y cuya detección en heces es fundamental para definir el diagnóstico. La técnica que se ha utilizado para la identificación de las toxinas es la detección de citotoxina A para *C. Difficile* por inmunoensayo (Beckton Dickinson); la sensibilidad de esta técnica es de 85% y su especificidad es de 93% (12).

El espectro de infección por *Clostridium difficile* es muy amplio, variando desde un estado clínico asintomático hasta una presentación con diarrea severa que puede progresar a una colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico, con mayor riesgo de muerte. La epidemiología del *Clostridium difficile* ha cambiado durante la última década y un nuevo tipo ha emergido. Los brotes asociados a la cepa NAP (North American Pulsed) field type 01 / ribotipo 027, han sido descritos desde el 2004 inicialmente en Canadá, seguido por otros en Estados Unidos y Europa. Esta se caracteriza por tener una delección del gen *tcdC*, por producir toxina binaria y alta resistencia a fluoroquinolonas y mayores tasas de morbilidad, así como una enfermedad más severa con tasas de mayor mortalidad.

El Ribotipo B027 presenta una distribución mundial, ya que además de haber sido aislado en Canadá y estados unidos, también se ha aislado en países europeos como Francia, Alemania, Reino Unido, Holanda, Irlanda, Polonia, Suiza, Bélgica, España; en Asia en Japón y en Corea, e incluso hay algunos pocos casos reportados en Australia. En general, existe información limitada en cuanto a su prevalencia a nivel mundial.

En México el primer trabajo realizado al respecto se hizo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con pacientes que tuvieron pruebas de inmunoensayo positivas a toxinas A para CD de 2003 a 2007; se diseñó un estudio de casos y controles. La tasa de incidencia anual de la enfermedad asociada con *Clostridium difficile* durante el periodo de estudio fue de 5.04 casos x 1000 egresos. Se encontraron como factores asociados con valor significativo: la administración de bloqueadores H2, edad menor a 65 años, hospitalización 12 semanas previas al diagnóstico, administración previa de cefalosporinas y flouroquinolonas, estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y estancia hospitalaria prolongada, todos con asociación estadística significativa, con razones de momios e intervalos de confianza significativos (35).

Sin embargo no se cuenta con amplios estudios nacionales que mencionen la frecuencia y prevalencia específica de infecciones por el ribotipo B027 en México. Hay conocimiento de casos aislados y reporte de casos, por lo cual este estudio adquiere mayor relevancia para tratar de iniciar un registro de infecciones por dicha cepa, así como las diferentes complicaciones y mortalidad asociada.

La infección por *Clostridium difficile* es la causa más importante de enfermedad gastrointestinal relacionada con el sistema hospitalario que conlleva alta morbilidad y mortalidad con costos estimados en 3.2 millones de dólares anualmente, además se relaciona con una mayor estancia hospitalaria, así como complicaciones asociadas a la hospitalización.

El objetivo del estudio es conocer la frecuencia de la enfermedad, así como conocer los factores de riesgo conocidos, presentación clínica y complicaciones durante la hospitalización.

El tratamiento a indicar se basa en la estratificación de la severidad de la Infección por *Clostridium difficile*. Para el episodio de diarrea leve a moderado, el antibiótico de elección es Metronidazol por un período de 10 días. En relación a la duración es común prescribir 10–14 días de tratamiento. Sin embargo, no hay evidencia que señale una mayor efectividad con el uso prolongado de antibióticos, por ende no se recomienda el tratamiento por 14 días para la Infección leve a moderada cuando ya ha habido respuesta al tratamiento al décimo día. Si no responde a la terapia con Metronidazol a los 5–7 días, se debe escalar a Vancomicina vía oral (20).

Para la Infección severa, no se debe suspender la alimentación vía oral o enteral en pacientes sin ileo o distensión abdominal significativa, ya que los carbohidratos fermentables son fórmulas que contienen fibra o probióticos, los cuales son cruciales para la microbiota intestinal y pueden contribuir a su normalización. El tratamiento de elección es Vancomicina vía oral por 14 días (20,11).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, donde se incluyeron 20 expedientes clínicos de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de Infección por *Clostridium difficile* positivos para el Ribotipo B027 en el piso de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" del 1 Marzo del 2016 al 30 de Noviembre del 2018. Los criterios de inclusión fueron expedientes clínicos que estuviesen completos de pacientes mayores de 18 años de edad, y de ambos sexos, así como expedientes clínicos de pacientes con síndrome diarreico agudo intrahospitalario confirmados por *Clostridium difficile*.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con síndrome diarreico agudo intrahospitalario asociado también a otra etiología. Se cuantificó las características generales (Edad, sexo) y factores de riesgo conocidos (comorbilidades, exposición previa a antibióticos, y días de estancia hospitalaria), se realizó el análisis mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central (medias y desviación estándar) en las variables cuantitativas, así como frecuencias y porcentajes en variables cualitativas.

RESULTADOS

Se solicitaron 65 expedientes de pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*. Se incluyeron datos de 20 expedientes de pacientes con ribotipo B027 confirmada mediante PCR y que además cumplieron con los criterios de inclusión. Se excluyeron 45 expedientes. La edad promedio de los pacientes fue de 51.9 años (DE 15.6) con un mínimo de 25 años y un máximo de 76 años con un predominio mayor de hombres (n=11, 55 %) y 9 mujeres (45%). **(Tabla 1 y Figura 2).**

Con respecto a las comorbilidades la más frecuente fue hipertensión arterial sistémica en 10 pacientes (50%), diabetes mellitus en 8 (40%), Cirrosis Hepática en 5 (25%) e Infección por VIH en 4 (20%), El tiempo de estancia hospitalaria fue en promedio de 28.25 días (DE 29.82) con un mínimo de 2 días y un máximo de 114 días. **(Tabla 1).**

La frecuencia de infección por el ribotipo B027 fue del 31% del total de los pacientes infectados con *Clostridium difficile* durante la hospitalización en piso de medicina interna **(Figura 1).**

Los antibióticos más frecuentemente administrados en los pacientes con infección por el ribotipo B027, fueron las Cefalosporinas en 12 pacientes (40%), seguido en frecuencia de los Carbapenemicos 8 (26.67%), posteriormente las Penicilinas en 4 pacientes (13.33%), Macrólidos 3 y Quinolonas 3 (10% y 10 % respectivamente). **(Figura 3).**

En cuanto a las complicaciones derivadas de la infección por este ribotipo, fueron la sepsis encontrada en un 80% de los casos (16 pacientes), seguido del megacolon tóxico en 4 pacientes (20%). **(Figura 4).**

Es importante mencionar que la mortalidad por este ribotipo fue del 10 % (2 pacientes) en este estudio y fue principalmente por sepsis y megacolon tóxico desarrollados de forma simultánea. **(Figura 5).**

DISCUSIÓN

La frecuencia de infección por el ribotipo B027 fue del 31% del total de los pacientes infectados con *Clostridium difficile*. Lo cual es similar a las estadísticas reportadas en estados unidos y Canadá (28.4 % y 24.7% respectivamente)(29,30). El género con mayor afección fue el sexo masculino (55%) y la edad el promedio del grupo en general fue de 51.9 años, población más joven que la mencionada en otras series donde generalmente se trata de adultos mayores de 65 años (12). La mayoría de los pacientes tuvieron 2 o más comorbilidades siendo la asociación más habitual Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial con frecuencias importantes en la población de estudio con 50% y 40 % respectivamente. La exposición previa a los antibióticos mayormente administrados en los pacientes identificados con infección por Clostridium por el ribotipo B027 fueron las Cefalosporinas y los Carbapenemicos lo cual ha sido descrito por Penichea y colaboradores sobre el uso de antibióticos de amplio espectro y la infección por este microorganismo (10). En cuanto a los días de estancia hospitalaria el promedio fue de 28.25 días con DE 29.82; con desarrollo de complicaciones en todos los pacientes estudiados, 80% debido a sepsis y 20 % por desarrollo de megacolon tóxico. La mortalidad reportada en nuestro estudio fue del 10 % la cual es ligeramente superior a otras series realizadas, según lo reportado por Loo et al en Estados Unidos y Canadá (6.9%), sin embargo se debe tener en cuenta que por el tamaño de muestra y el tipo de metodología de este estudio, no es posible determinar la mortalidad asociada a la presencia de este ribotipo. En nuestro trabajo se observó que la principal causa de muerte fue la presencia simultanea de sepsis y megacolon tóxico en las defunciones.

Nuestros resultados describen características epidemiológicas y factores de riesgo que podrían estar asociados a la infección por este ribotipo, además reportó una importante presencia de complicaciones asociadas a este ribotipo (100 % de los casos), Lo cual es probable que haya tenido un impacto en la estancia hospitalaria prolongada.

La limitante más importante de nuestro trabajo es el tamaño de muestra pequeño; los hallazgos obtenidos no pueden generalizarse debido al tipo de metodología. Se requiere realizar otros estudios con mayor tamaño poblacional y diferente metodología para evaluar la asociación entre los diferentes factores de riesgo encontrados en este estudio y la presencia del ribotipo B027.

CONCLUSIONES

La frecuencia de infección por *Clostridium difficile* por el ribotipo B027 en este grupo de estudio representó el 31 % del total de los pacientes infectados con *Clostridium difficile*. Las complicaciones más frecuentes fueron sepsis y megacolon tóxico. Los principales antibióticos prescritos fueron las cefalosporinas (40%) y carbapenémicos (26%); En cuanto a la mortalidad representó el 10 % del total de los pacientes con infección por el ribotipo B027.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. V.R. Kee. Clostridium difficile Infection in Older Adults: A Review and Update on Its Management Am J Geriatr Pharmacother, 10 (2012), pp. 14-24.
2. D.E. Voth, J.D. Ballard Action and Role in Disease Clostridium difficile Toxins: Mechanism of Action and Role in Disease. Clin Microbiol. Rev., 18 (2005), pp. 247-263.
3. N.G. Diggs, C.M. Surawicz. Evolving Concepts in Clostridium difficile Colitis. Curr Gastroenterol Rep, 11 (2009), pp. 400-405.
4. C.P. Kelly, J.T. LaMont Clostridium difficile - More Difficult Than Ever. N Engl J Med, 359 (2008), pp. 1932-1940.
5. M.D. Zilberberg, A.F. Shorr, M.H. Kollef Increase in Adult Clostridium difficile-related Hospitalizations and Case-Fatality Rate, United States, 2000-2005 Emerg Infect Dis., 14 (2008), pp. 929-931.
6. S. Khanna, D.S. Pardi. The growing incidence and severity of Clostridium difficile infection in inpatient and outpatient settings. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol, 4 (2010), pp. 409-416.
7. L.C. McDonald, M. Owings, D.B. Jernigan Clostridium difficile infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. Emerg Infect Dis, 12 (2006), pp. 409-415.
8. S.M. Pacheco, S. Johnson. Important clinical advances in the understanding of Clostridium difficile infection. Curr Opin Gastroenterol, 29 (2013), pp. 42-48.
9. S.H. Cohen, D.N. Gerding, S. Johnson. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) Infect Control Hosp Epidemiol, 31 (2010), pp. 431-455.
10. A.G. Penichea, T.C. Savidgeb, S.M. Dann. Recent insights into Clostridium difficile pathogenesis. Curr Opin Infect Dis, 26 (2013), pp. 447-453.
11. S.M. Pacheco, S. Johnson. Important clinical advances in the understanding of Clostridium difficile infection. Curr Opin Gastroenterol, 29 (2013), pp. 42-48.
12. V.R. Kee. Clostridium difficile Infection in Older Adults: A Review and Update on Its Management Am J Geriatr Pharmacother, 10 (2012), pp. 14-24.
13. A. Deshpande, C. Pant, V. Pasupuleti. Association Between Proton Pump Inhibitor Therapy and Clostridium difficile Infection in a Meta-Analysis. Clinical Gastroenterol Hepatol, 10 (2012), pp. 225-233.
14. S.M. Poutanen, A.E. Simor. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. CMAJ, 171 (2004), pp. 51-58.

15. A.D. Olivas, K. Umanskiy, B. Zuckerbraun, J.C. Alverdy. Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect*, 11 (2010), pp. 299-305.
16. M.D. Neal, J.C. Alverdy, D.E. Hall, R.L. Simmons, B.S. Zuckerbraun. Diverting Loop Ileostomy and Colonic Lavage. An Alternative to Total Abdominal Colectomy for the Treatment of Severe, Complicated *Clostridium difficile* Associated Disease. *Ann Surg*, 254 (2011), pp. 423-429.
17. C.M. Surawicz, L.J. Brandt, D.G. Binion. Guidelines for Diagnosis, Treatment and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*, 108 (2013), pp. 478-498.
18. S. Khanna, D.S. Pardi. *Clostridium difficile* Infection: New Insights Into Management. *Mayo Clin Proc*, 87 (2012), pp. 1106-1117.
19. F.C. Tenover, E.J. Baron, L.R. Peterson, D.H. Persing. Laboratory Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection. Can Molecular Amplification Methods Move Us Out of Uncertainty? *J Mol Diagn*, 13 (2011), pp. 573-582.
20. H.L. Dupont. Diagnosis and management of *Clostridium difficile* infection *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11 (2013), pp. 1216-1223.
21. M. Pérez, A.I. Hurtado, I. Couto. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. *Rev Chilena Infectol*, 30 (2013), pp. 165-185.
22. A. Calderaro, M. Buttrini, M. Martinelli. Comparative analysis of different methods to detect *Clostridium difficile* infection. *New Microbiol*; 36 (2013), pp. 57-63
23. V. Lalande, L. Barrault, S. Wadel, C. Eckert, J.C. Petit, F. Barbut. Evaluation of a Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay for Diagnosis of *Clostridium difficile* Infections. *J Clin Microbiol*, 49 (2011), pp. 2714-2716
24. J. Kim, H. Pai, M. Seo, J.O. Kang. Clinical and microbiologic characteristics of *tcdA*-negative variant *Clostridium difficile* infections. *BMC Infect Dis*, 12 (2012), pp. 109.
25. W.Y. Su, J. Mercer, S.J. Van Hal, M. Maley. *Clostridium difficile* testing: have we got it right?. *J Clin Microbiol*, 51 (2013), pp. 377-378.
26. V.G. Loo, L. Poirier, M.A. Miller. A Predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of *Clostridium difficile* –Associated Diarrhea with High Morbidity and Mortality. *N Engl J Med*, 353 (2005), pp. 2442-2449.
27. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J et al. (2005) Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 366: 1079–1084.
28. Kuijper EJ, Coignard B, Tull P (2006) Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 12 Suppl 6: 2–18.

29. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med* 2015;372: 825e34.
30. Tickler IA, Goering RV, Whitmore JD, Lynn ANW, Persing DH, Tenover FC. Strain types and antimicrobial resistance patterns of Clostridium difficile isolates from the United States, 2011 to 2013. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4214e8.
31. Giancola SE, Williams RJ, Gentry CA. Prevalence of the Clostridium difficile BI/NAP1/027 strain across the United States Veterans Health Administration. *Clin Microbiol Infect.* 2018 Aug;24(8):877-881.
32. Quesada-Gómez C, Rodríguez C, Gamboa-Coronado Mdel M, Rodríguez-Cavallini E, Du T, Mulvey MR, et al. Emergence of Clostridium difficile NAP1 in Latin America. *J Clin Microbiol.* 2010;48:669–70.
33. Hernandez-Rocha C, Barra-Carrasco J, Pizarro-Guajardo M, Ibanez P, Bueno SM, Sarker MR et al. (2012) Epidemic Clostridium difficile ribotype 027 in Chile. *Emerg Infect Dis* 18: 1370–1372
34. López-Ureña D1, Quesada-Gómez C, Miranda E. Spread of epidemic Clostridium difficile NAP1/027 in Latin America: case reports in Panama. *J Med Microbiol.* 2014 Feb;63(Pt 2):322-4.
35. Camacho A, Galindo A, Rancel A et al. Factores asociados con el desarrollo de la enfermedad por Clostridium difficile en un hospital de tercer nivel en México: estudio de casos y controles. *Rev Invest Clin.* 2009; 61(5): 371-377.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

	n	%
Características clínicas		
Número de expedientes	65	100%
Edad (años)		
• Media ± DE	51.9 ± 15.6	
• Mediana	53	
• Edad mínima	25	
• Edad máxima	76	
Sexo (n)		
• Femenino	9	45 %
• Masculino	11	55 %
Comorbilidades (n)		
• Hipertensión Arterial Sistémica	10	50 %
• Diabetes Mellitus tipo 2	8	40 %
• Cirrosis Hepática	5	25 %
• Infección por VIH	4	20 %
• Infección por VIH	4	20 %
Estancia Hospitalaria en días		
• Media ± DE	28.25 ± 29.8	
• Mediana	25	
• Mínima	2	
• Máxima	114	
Uso previo de Antibióticos (n)		
• Cefalosporinas	12	40 %
• Carbapenemicos	8	26.6 %
• Penicilinas	4	13.33 %
• Macrólidos	3	10 %
• Clindamicina	0	0 %

Nota: Las variables continuas son representadas en media, mediana, desviación estándar (DE), valor máximo y mínimo. Las variables categóricas son representadas en porcentajes. (Mtx: Metotrexate, SFZ: Sulfasalazina, Lef: Leflunomide)

Figura 1.

Frecuencia de ICD ribotipo B 027

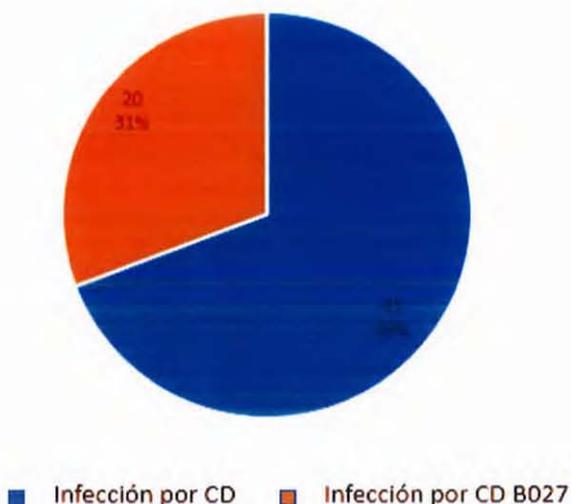


Figura 2.

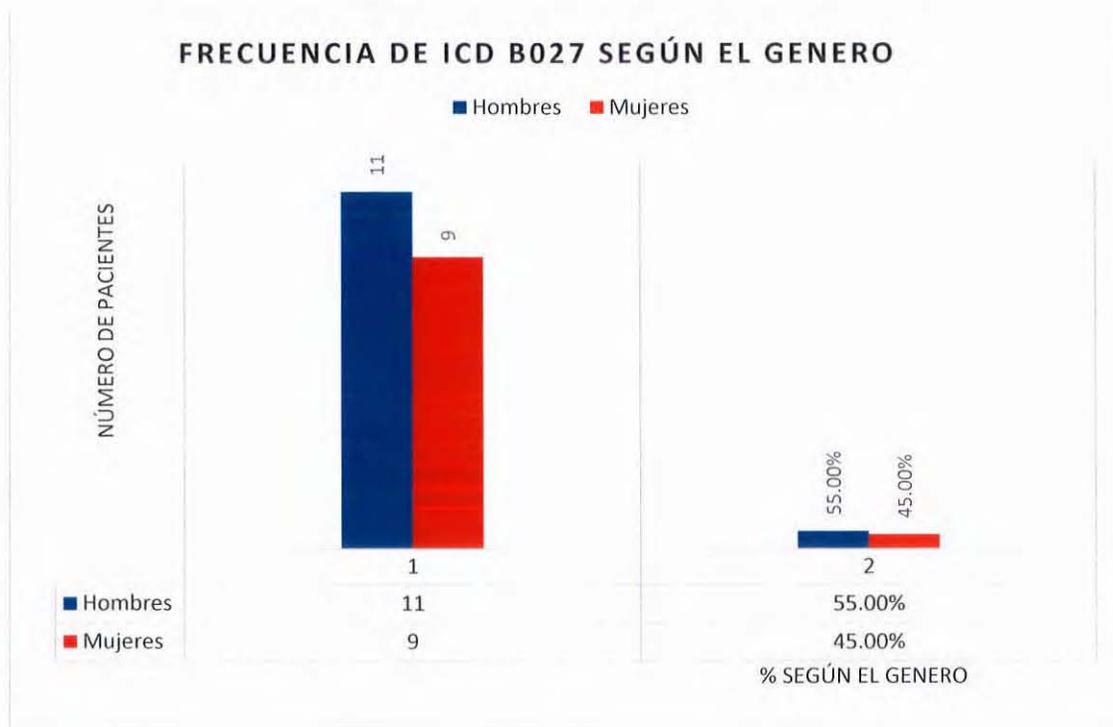


Figura 3.

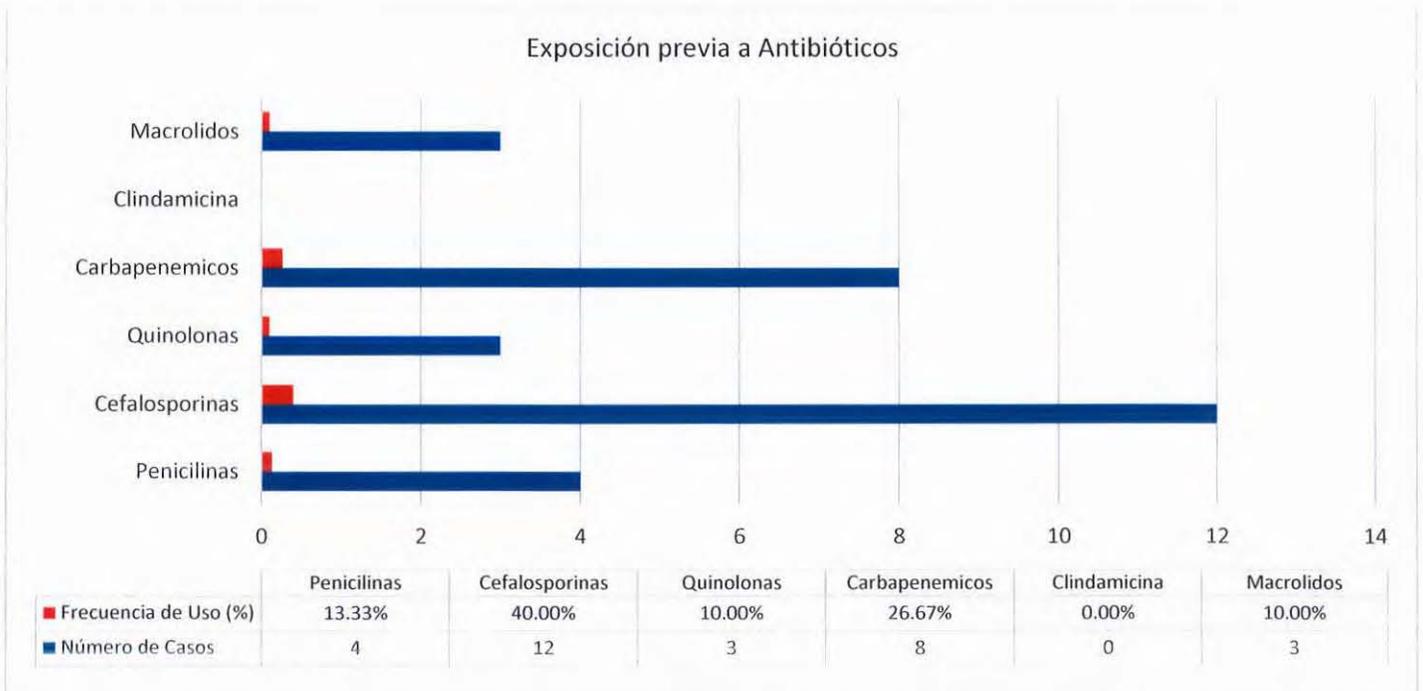


Figura 4.

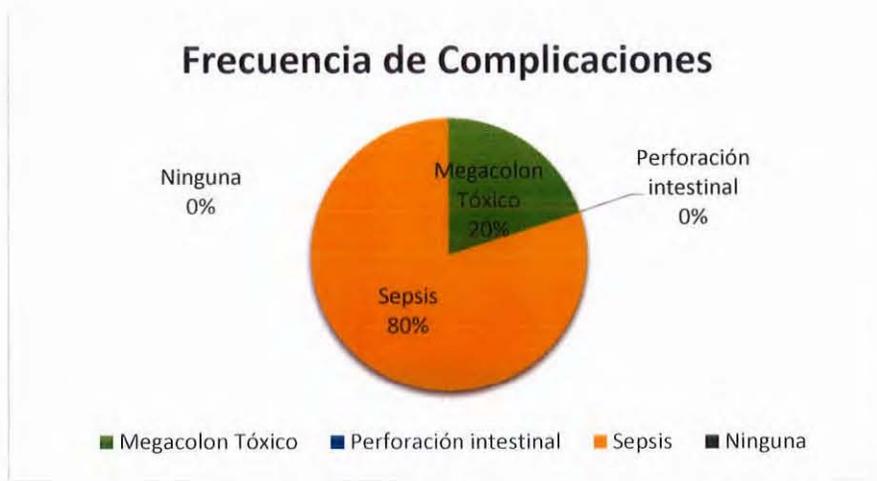


Figura 5.

