



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL ANGELES CLINICA LONDRES
MEDICINA INTERNA

**PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM
DIFFICILE EN EL HOSPITAL ANGELES CLINICA LONDRES**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

MARCO ANTONIO CASTRO AYALA

TUTOR:

DR. DANIEL RAMÓN HERNÁNDEZ SALCEDO

TUTOR:

DR RAÚL VALENCIA LÓPEZ



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DEL 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA:

DR. DANIEL RAMÓN HERNÁNDEZ SALCEDO.

Medicina Interna / Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Hospital Angeles Clínica Londres.

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA:

DR RAÚL VALENCIA LÓPEZ.

Medicina Interna / Geriátría. Hospital Angeles Clínica Londres.

JEFE DE DEL DEPARTAMENTO DE EDUCACIÓN MÉDICA:

GUINCHARD Y SÁNCHEZ, ENRIQUE

Ortopedia y Traumatología. Hospital Angeles Clínica Londres.

A mi familia por su apoyo incondicional en todo lo que hago, Araceli “Roja”, el Viejo, Pepe “Pelillos” y la Owy, a todos ustedes, GRACIAS.

A mi maestro “El Doc” Daniel Hernández Salcedo, por enseñarme a ser mejor médico, mejor persona y guiarme, tanto en el ámbito de la medicina y la vida.

A usted Doctor Jose Luis Azueta Molina[†], muchas gracias por confiar y creer en mí.

INDICE

INDICE	4
1. DATOS GENERALES	5
1.1 TÍTULO DEL PROTOCOLO	5
1.2 AUTORES	5
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
2.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	5
2.3 JUSTIFICACIÓN	7
2.4 OBJETIVOS E HIPÓTESIS	7
2.4.1 OBJETIVO PRIMARIO	7
2.4.2 OBJETIVO SECUNDARIO	7
2.4.3 HIPÓTESIS	7
3. DISEÑO DEL ESTUDIO	8
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	8
3.2 TIPO DE DISEÑO	8
3.3 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	8
4. METODOLOGÍA	8
4.1 LUGAR Y DURACIÓN	8
4.2.1 UNIVERSO	8
4.2.2 UNIDADES DE OBSERVACIÓN	8
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCUSIÓN	9
4.4 VARIABLES EN ESTUDIO	10
4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS	13
4.6 PLAN DE ANÁLISIS	13
4.7 ASPECTOS ÉTICOS	13
5. ORGANIZACIÓN	14
5.1 RECURSOS HUMANOS	14
5.2 RECURSOS MATERIALES	14
5.3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	14
6. RESULTADOS	15
7. DISCUSIÓN	24
8. CONCLUSIÓN	26
BIBLIOGRAFÍA	28

1. DATOS GENERALES

1.1 TÍTULO DEL PROTOCOLO

Prevalencia de la infección por *Clostridium difficile* en el Hospital Angeles Clínica Londres.

1.2 AUTORES

Dr. Marco Antonio Castro Ayala, *residente de medicina interna de cuarto año del Hospital Angeles Clínica Londres*

Dr. Daniel Ramón Hernández Salcedo, *profesor titular del curso de medicina interna del Hospital Angeles Clínica Londres*

Dr. Raúl Valencia López, *profesor adjunto del curso de medicina interna del Hospital Angeles Clínica Londres*

2. MARCO TEÓRICO

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por *Clostridium difficile* ha aumentado, en el medio hospitalario privado aún no se cuenta con información estadística clara y objetiva de la prevalencia de esta enfermedad.

2.2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En 1950 se describió a la “diarrea asociada a antibiótico” (1) y para 1978 se estableció al *Clostridium difficile* como la causa más común de este tipo de diarrea, siendo responsable del 15 al 25% de los casos. Para el 2011 en Estados Unidos se estimó una incidencia de 453,000 casos de infección por *Clostridium difficile*, con 147.2 casos por cada 100,000 personas, y un estimado de 29,300 muertes asociadas (2).

El *Clostridium difficile* es un bacilo Gram positivo, anaerobio, formador de esporas, capaz de colonizar y proliferar en el intestino humano, la bacteria es no invasora y la infección fuera del colon es rara (3). El periodo desde la ingestión de las esporas (altamente resistentes al medio ambiente) hasta la aparición de los síntomas es variable, promediando las 4 semanas. La presentación clínica es variable y va desde una colonización intestinal transitoria hasta una enfermedad fulminante. El *Clostridium difficile* es una especie genéticamente diversa, que incluye cepas patógenas (productoras de toxinas) y no patógenas. Los efectos de dos exotoxinas, toxina A y toxina B, alteran las células epiteliales del colon y estimulan la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias (4).

La colonización por *Clostridium difficile* se produce por vía fecal-oral, generalmente por transmisión de persona a persona. La colonización asintomática puede ocurrir en el 20% ó más de los pacientes hospitalizados y el aumento en el tiempo de estancia, se correlaciona con una mayor adquisición. Ya establecida la colonización ciertos factores

favorecen el desarrollo de la enfermedad sintomática. La ruptura de la microbiota normal intestinal por el uso de antibiótico es la causa más común, el uso prolongado y el uso de múltiples antibióticos aumentan el riesgo de presentar enfermedad. Se han descrito otros factores relacionados como: el uso de quimioterápicos, inhibidor de la bomba de protones (IBP), bloqueadores de histamina H-2 (Anti H2), cirugía gastrointestinal, inmunodeficiencias (VIH, neutropenia), edad avanzada y enfermedad subyacente severa, en especial cuando coexisten más de uno (2, 5).

En pacientes que han estado hospitalizados por al menos 3 días, el *Clostridium difficile*, es por mucho, el patógeno estético más común. La infección debe ser considerada en pacientes con diarrea (≥ 3 evacuaciones líquidas en 24 horas) con o sin dolor abdominal, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo y sin diagnóstico alternativo obvio. Las presentaciones clínicas pueden ser: portador asintomático, diarrea leve asociada a antibiótico, colitis temprana, colitis pseudomembranosa hasta colitis fulminante (2).

Existen múltiples opciones para realizar el diagnóstico: cultivo de neutralización de citotoxicidad, cultivo, inmunoensayo para detección de toxinas A y B, reacción en cadena de la polimerasa (PCR), detección de glutamato deshidrogenasa (GDH). Ninguna prueba de forma individual, se considera el mejor método diagnóstico. Se recomienda usar un algoritmo de 2 pasos como: GDH más detección de toxinas A y B, detección de toxinas A y B más PCR ó GDH más detección de toxinas A y B y confirmación con PCR en caso de que los resultados sean discordantes (6). Otra prueba diagnóstica es la inspección directa por sigmoidoscopia o colonoscopia, las características placas elevadas amarillas de la mucosa, o pseudomembranas, son altamente sugestivas de diarrea asociada a *Clostridium difficile* (2).

La infección por *Clostridium difficile* puede ser clasificada en base a la severidad de la enfermedad en (7):

- A. No severa:** leucocitos $< 15,000$ cels/mL y creatinina sérica < 1.5 mg/dL.
- B. Severa:** leucocitos $> 15,000$ cels/mL ó creatinina sérica > 1.5 mg/dL
- C. Fulminante:** hipotensión o choque, ileo, megacolon

Las principales medidas de prevención y control para el *Clostridium difficile* son cuarto y baño propio para cada paciente, uso de guantes y medidas para el personal que entre a la habitación y mantenerlas por 48hrs posteriores al resolución del cuadro, lavado de manos con agua y jabón. Se deberá suspender el antibiótico precipitante de la infección, al igual que reducir la duración y cantidad de antibióticos (7).

El tratamiento se indicará dependiendo de la severidad de la enfermedad y el número de episodio (inicial, primera recurrencia y segunda o más recurrencias), entre la gama de antibióticos a utilizar se encuentran vancomicina oral o rectal, metronidazol oral o intravenoso y fidaxomicina (7).

2.3 JUSTIFICACIÓN

A nivel mundial falta información estadística clara sobre la infección por *Clostridium difficile*. En la república mexicana en el área de la salud, no se cuenta con información epidemiológica en cuanto a la atención hospitalaria en el medio privado. En el Hospital Angeles Clínica Londres no se cuenta con información estadística de la infección por *Clostridium difficile*.

La realización de este estudio brindará información epidemiológica sobre la prevalencia de la infección por *Clostridium difficile*, prueba diagnóstica utilizada, severidad, tratamiento recibido y tiempo de estancia hospitalaria, así como también se obtendrá información de los factores de riesgo: edad, enfermedades previas, tiempo de hospitalización previo al diagnóstico, antibióticos utilizados, familia a la que pertenecen y el tiempo utilizado.

Este proyecto de investigación además tiene como objetivo para el autor, obtener el título de especialista en medicina interna.

2.4 OBJETIVOS E HIPOTESIS

2.4.1 OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la prevalencia de infección por *Clostridium difficile* en el Hospital Angeles Clínica Londres del 01 de enero del 2016 al 30 de junio del 2019

2.4.2 OBJETIVO SECUNDARIO

- Determinar los factores asociados al desarrollo de la enfermedad
- Determinar el tipo, familia y tiempo de antibiótico previo al diagnóstico
- Identificar el método diagnóstico
- Identificar la severidad de la infección
- Identificar el tratamiento utilizado
- Determinar el tiempo de estancia hospitalaria hasta el egreso
- Determinar la mortalidad secundaria a infección por *Clostridium difficile*
- Iniciar las bases para una guía de atención hospitalaria para la infección por *Clostridium difficile* en el Hospital Angeles Clínica Londres

2.4.3 HIPÓTESIS

A) Hipótesis primaria

Los factores asociados con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* en el Hospital Angeles Clínica Londres son edad mayor de 60 años, el uso de antibióticos de amplio espectro, el uso prolongado de antibióticos y estancia hospitalaria prolongada.

B) Hipótesis nula

Los factores asociados con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* en el Hospital Angeles Clínica Londres no son edad mayor de 60 años, el uso de antibióticos de amplio espectro, el uso prolongado de antibióticos y estancia hospitalaria prolongada.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Observacional

3.2 TIPO DE DISEÑO

Transversal

3.3 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

- Con relación al método de observación: transversal
- Con relación al tipo de análisis: descriptivo
- Con relación a la temporalidad: retrospectivo

4. METODOLOGÍA

4.1 LUGAR Y DURACIÓN

Servicio de hospitalización, unidad de cuidados coronarios (UCC) y unidad de terapia intensiva (UTI) del Hospital Angeles Clínica Londres del 01 de enero del 2016 al 30 de junio del 2019.

4.2.1 UNIVERSO

Pacientes adultos con edad igual ó mayor de 18 años ingresados al servicio de hospitalización, UCC y UTI, en quienes se diagnosticó infección por *Clostridium difficile* del 01 de enero del 2016 al 30 de junio del 2019.

4.2.2 UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Expediente clínico de pacientes adultos con edad igual ó mayor de 18 años ingresados al servicio de hospitalización, UCC y UTI, con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*. Las mediciones son individuales.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

A) Criterios de inclusión

- Pacientes adultos con edad igual ó mayor de 18 años
- Ingresados al servicio de hospitalización, UCC y UTI
- Diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*

B) Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años

C) Criterios de eliminación

- Expediente clínico incompleto

4.4 VARIABLES EN ESTUDIO

Variable	Definición operativa	Codificación
Edad	Número de años cumplidos desde el nacimiento	
Adultos mayores	Edad > a 60 años	1. < 60 años 2. > 60 años
Sexo	Sexo al nacimiento	1. Hombre 2. Mujer
Enfermedades previas	Enfermedades de base del paciente	1. DM 2. HAS 3. ERC 4. IRC en TS 5. Insuficiencia cardíaca 6. Cancer 7. Hipotiroidismo 8. EII 9. EPOC 10. Enf. diverticular
Alteraciones Inmunológicas específicas previas	Enfermedades o condiciones de base del paciente que condicionan inmunosupresión	1. Infección por VIH 2. SIDA 3. Neutropenia
Uso de medicamentos predisponentes previos	Uso de medicamentos quimioterápicos, IBP o Anti H2 previos	1. Si 2. No
Medicamentos predisponentes previos	Uso de quimioterápicos, IBP o Anti H2	1. Quimioterapia 2. IBP 3. Anti H2
Hospitalizaciones previas	El paciente ha sido hospitalizado en esta unidad hospitalaria u otra, 3 meses previos al ingreso	1. Si 2. No
Estancia previa en UCC o UTI	El paciente fue hospitalizado en UCC o UTI durante el internamiento actual	1. Si 2. No
Tiempo de estancia en UCC o UTI	Tiempo en días en el que el paciente permaneció en esas instalaciones	

Variable	Definición operativa	Codificación
Tiempo de hospitalización hasta el diagnóstico	Tiempo en días en el que el paciente estuvo hospitalizado hasta el diagnóstico de infección por <i>Clostridium difficile</i>	
Uso de antibióticos	El paciente utilizó antibióticos durante la hospitalización en curso	1. Si 2. No
Antibiótico utilizado	Nombre del antibiótico empleado	1. Ceftriaxona 2. Claritromicina 3. Cefepime 4. Cefotaxima 5. Amikacina 6. Ertapenem 7. Meropenem 8. Metronidazol 9. Vancomicina 10. Linezolid 11. Fluconazol 12. Caspofungina 13. Ciprofloxacino 14. Levofloxacino 15. Fosfomicina 16. Ceftolozano 17. Piperacilina / Tazobactam 18. Ceftazidima 19. Voriconazol 20. Aciclovir 21. Valaciclovir 22. Tigeciclina 23. Teicoplanina 24. Anidalo fungina 25. Colistina 26. Ampicilina 27. Tedizolid

Variable	Definición operativa	Codificación
Familia de antibiótico	Familia a la que pertenece el antibiótico utilizado	1. Penicilinas
		2. Cefalosporinas
		3. Aminoglucósidos
		4. Macrólidos
		5. Carbapenémicos
		6. Nitroimidazoles
		7. Glucopéptidos
		8. Oxazolidinona
		9. Antifúngicos
		10. Quinolonas
		11. Derivado de ácido fosfórico
		12. Antiviral
		13. Polimixina
		14. Derivado de minociclina
Tiempo de uso de antibiótico	Tiempo en días en el que el paciente utilizó antibiótico hasta el diagnóstico de infección por <i>Clostridium difficile</i>	
Número de antibióticos utilizados	Cantidad de antibióticos utilizados por el paciente	1. Uno
		2. Dos
		3. Tres ó más
Presentación clínica	Signos y síntomas que presentó el paciente	1. Diarrea
		2. Dolor abdominal
		3. Fiebre
Número de episodio	Número de eventos de infección por <i>Clostridium difficile</i> presentados por el paciente	1. Primer episodio
		2. Primer recaída
		3. 2° o más recaídas
Prueba diagnóstica utilizada	Estudio de laboratorio o gabinete usado para confirmar el diagnóstico de infección por <i>Clostridium difficile</i>	1. GDH
		2. Toxinas AB
		3. Cultivo
		4. Colonoscopia
Definición clínica de la infección	Estratificación de la infección por <i>Clostridium difficile</i>	1. No severa
		2. Severa

Variable	Definición operativa	Codificación
Criterios de severidad	Alteración paraclínica presente	3. Fulminante
		1. Leucocitos, cels/mL
Complicaciones	Complicaciones presentadas secundarias a la infección por <i>Clostridium difficile</i>	2. Creatinina, mg/dL
		1. Ileo
		2. Mega-colon
Tratamiento recibido	Tratamiento antibiótico que recibió el paciente como manejo para la infección por <i>Clostridium difficile</i>	3. Choque
		1. Vancomicina VO
		2. Metronidazol VO
		3. Fidaxomicina VO
		4. Vancomicina IV
		5. Metronidazol IV
Tiempo de estancia hospitalaria	Tiempo en días desde el ingreso del paciente hasta el egreso hospitalario	6. Vancomicina rectal
Mortalidad	El paciente falleció	1. Si
		2. No

4.5 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizará la revisión de los expedientes clínicos que cumplan con los criterios de inclusión y la información obtenida será registrada en una base de datos.

4.6 PLAN DE ANÁLISIS

Se analizará con medidas de estadística descriptiva (media, moda, mediana), variables de dispersión, para conocer la epidemiología.

4.7 ASPECTOS ÉTICOS

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987; última reforma publicada DOF 02.04.2014) TITULO SEGUNDO De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. CAPITULO I Disposiciones Comunes. ARTICULO 17. se trata de una investigación sin riesgo, la cual se considera estudio que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo, en donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Por lo tanto no se requiere consentimiento informado.

5. ORGANIZACIÓN

5.1 RECURSOS HUMANOS

La recolección de la información, revisión de expedientes, análisis de datos y presentación de resultados será realizada por el Dr. Marco Antonio Casto Ayala residente de medicina interna de cuarto año.

Los asesores de la presente tesis serán el Dr. Daniel Ramón Hernández Salcedo y el Dr. Raúl Valencia López profesores titular y adjunto del curso de mediana interna del Hospital Angeles Clínica Londres.

Jaime J. Villegas; Jefe de Archivo Clínico y Bioestadística del Hospital Angeles Clínica Londres.

5.2 RECURSOS MATERIALES

El material que se utilizará para llevar a cabo este trabajo son:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Computadora
- Software Numbers

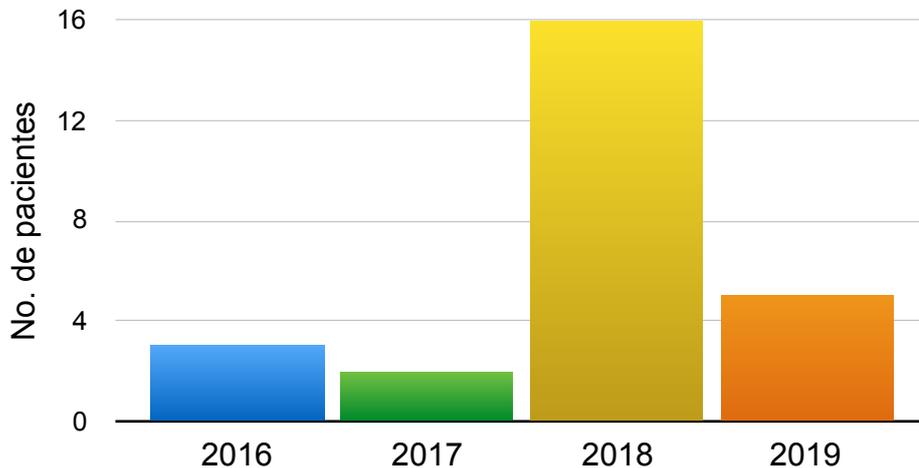
5.3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Diciembre 2018	Enero 2019	Febrero - Mayo 2019	Junio - Agosto 2019
Inicio del protocolo	X			
Elaboración del marco teórico	X			
Presentación al comité de investigación		X		
Revisión de expedientes y recolección de información		X	X	X
Análisis de datos				X
Elaboración y presentación de resultados				X

6. RESULTADOS

Se ingresaron 26 pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* durante el periodo de estudio. Siendo la distribución por año de diagnóstico: en 2016 con 3 pacientes (11.5%), en 2017 con 2 pacientes (7.8%), en 2018 con 16 pacientes (61.5%) y de enero a junio 2019 con 5 pacientes (19.2%).

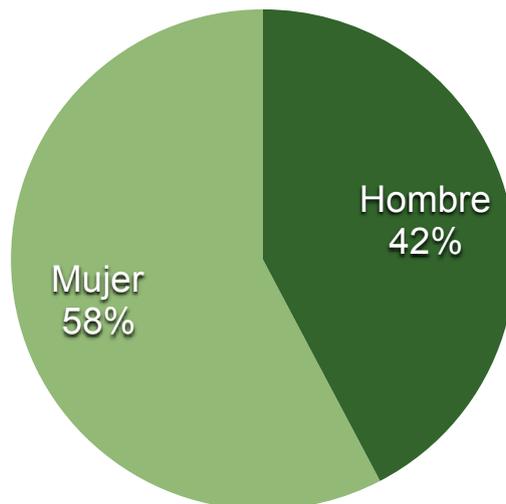
Gráfico 1. Año de diagnóstico



El promedio de edad fue de 62.65 años con edad mínima de 23 años y máxima de 91 años, con desviación estándar de 19.69 años. La población mayor de 60 años fue la predominante con 57.69% (15 pacientes).

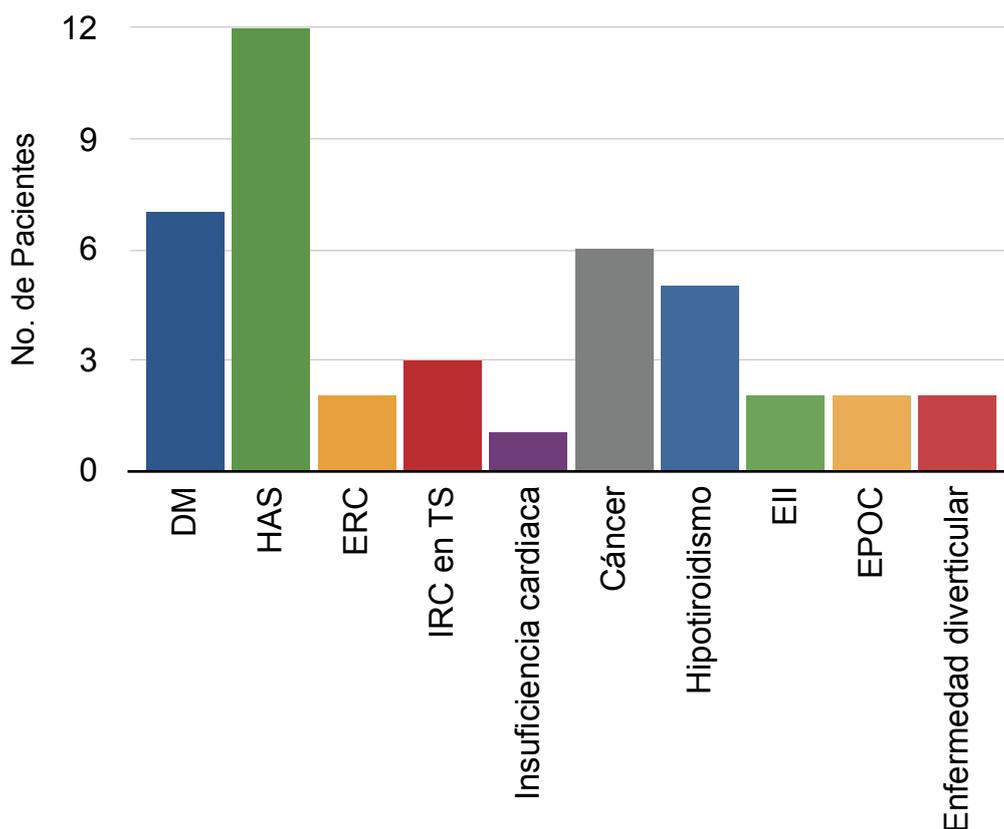
El 58% del total de caso, correspondieron al sexo mujer y el 42% al sexo hombre.

Gráfico 2. Sexo



La enfermedad previa más común fue la hipertensión arterial sistémica (12 pacientes), seguido de diabetes mellitus tipo 2 (7 pacientes) y en tercer lugar el cáncer (6 pacientes), mencionando que solo un paciente presentó insuficiencia cardiaca.

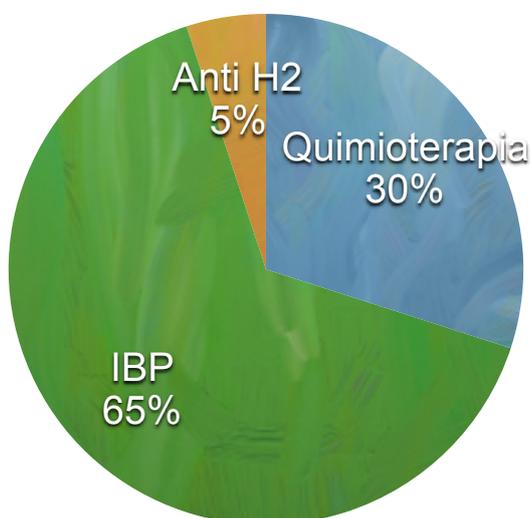
Gráfico 3. Enfermedades previas



Solo 3 pacientes (11.5%) presentaron alteraciones inmunológicas previas, que fueron: 1 paciente con infección por VIH y 2 pacientes con neutropenia.

Un total de 16 pacientes (61.5%) utilizaron medicamentos predisponentes previos, predominando el uso de Inhibidores de bomba de protones (IBP) por 13 pacientes (65%), en segundo lugar la quimioterapia en 6 pacientes (30%) y solo un paciente utilizó anti-histamínicos H2 (5%).

Gráfico 4. Medicamentos previos predisponentes



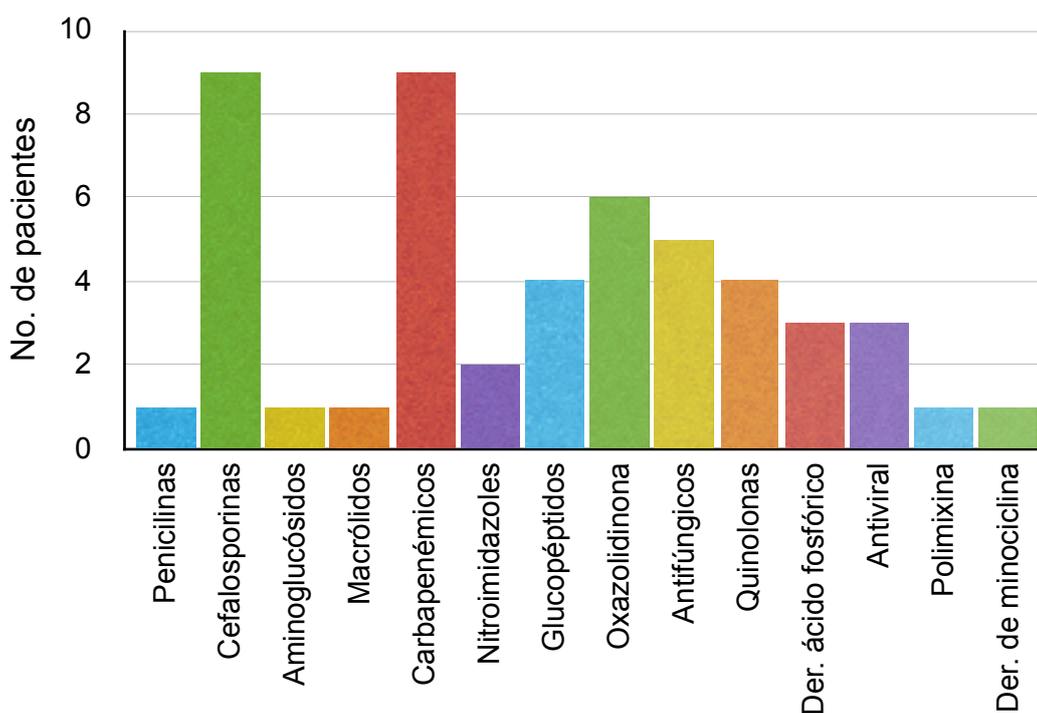
En cuanto a hospitalizaciones previas, 16 pacientes (61.5%) estuvo hospitalizado en un periodo de 3 meses previos al ingreso.

Durante el internamiento, previo al diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*, 10 pacientes (38.4%) fueron ingresado a unidades de cuidados intensivos (Terapia intensiva o unidad de cuidados coronarios). Con un tiempo de estancia promedio de 10.2 días, con tiempo mínimo de 3 días, máximo de 25 días, con una desviación estándar de 7.63 días.

El tiempo de hospitalización desde el ingreso del paciente hasta el diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*, promedió los 8.31 días, con mínimo de 0 días, máximo de 35 días, con desviación estándar de 9.29 días.

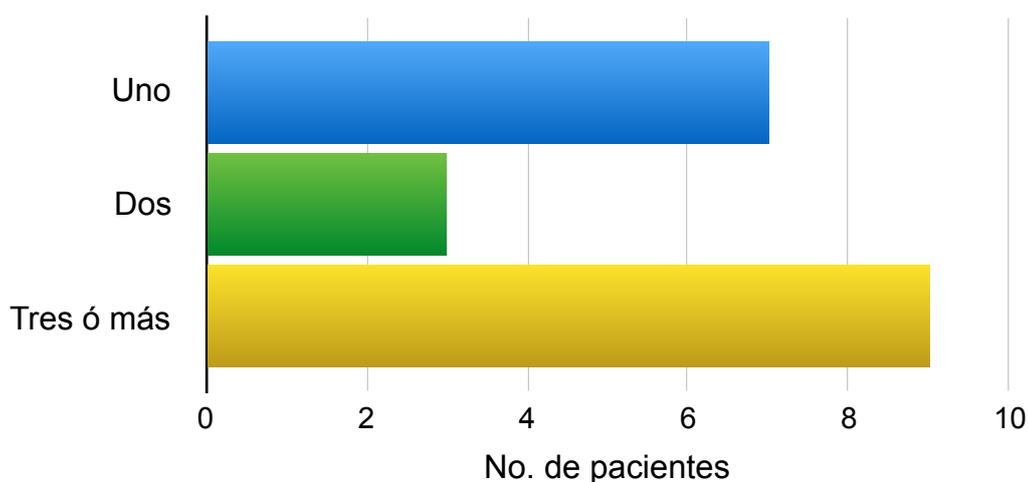
En total 19 pacientes (73.1%) utilizaron antibióticos previo al diagnóstico. Siendo el antibiótico más usado el meropenem (9 pacientes) y en segundo lugar el linezolid (4 pacientes). Por familia de antibiótico, las más utilizadas son las cefalosporinas (9 pacientes) y los carbapenémicos (9 pacientes), en segundo lugar las oxazolidinonas (6 pacientes) y en tercer lugar los antifúngicos (5 pacientes).

Gráfico 5. Familia de antibiótico



El tiempo de uso de antibióticos previo al diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* promedió los 7.53 días, con mínimo de 1 día y máximo de 28 días, con desviación estándar de 6.94. De los 19 pacientes que utilizaron antibióticos, en cuanto al número de antibióticos utilizados antes del diagnóstico predominó el uso de tres o más antibióticos (9 pacientes), en segundo lugar un antibiótico (7 pacientes) y por último dos antibióticos (3 pacientes).

Gráfico 6. Número de antibióticos

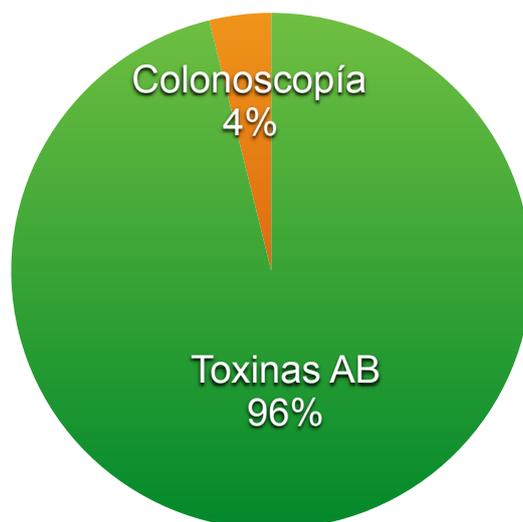


La presentación clínica de los pacientes predominó con diarrea (25 pacientes), seguido de dolor abdominal (12 pacientes) y lo menos común fue fiebre (6 pacientes).

El número de episodio de infección por *Clostridium difficile* que se presentó en su mayoría fue en 23 pacientes (88.46%) como primer episodio y solo 3 pacientes (11.53%) como primer recaída, no se encontraron pacientes con 2 ó más recaídas.

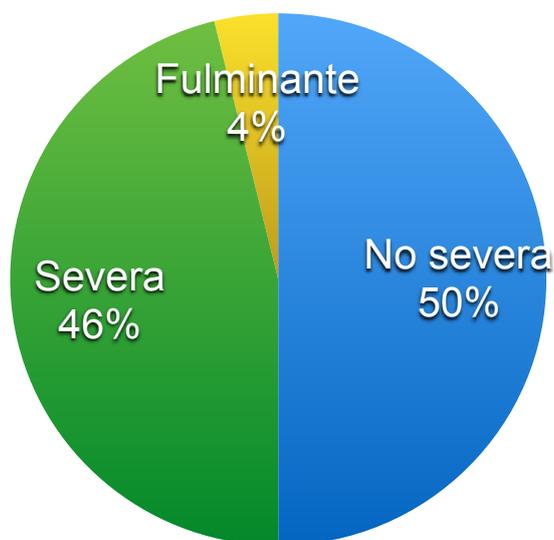
La prueba diagnóstica que predominó fue la detección de toxinas A y B, solicitadas en 25 pacientes (96%) y solo un caso (4%) diagnosticado con colonoscopia.

Gráfico 7. Método diagnóstico



En cuanto a la definición clínica de la infección por *Clostridium difficile* predominaron los casos no severos en 13 pacientes (50%), en segundo lugar los casos severos en 12 pacientes (46%) y solo un caso (4%) fulminante.

Gráfico 8. Definición clínica de la enfermedad

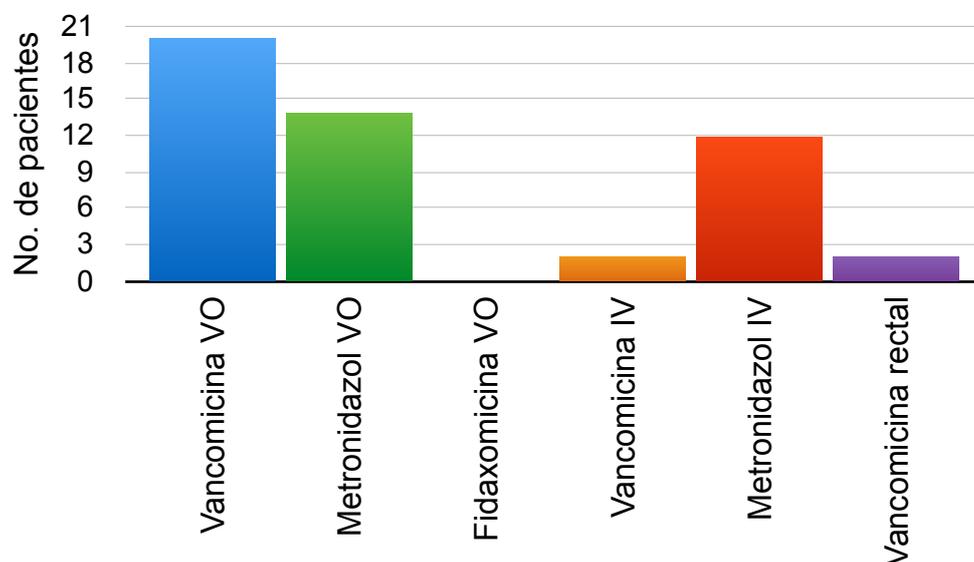


De los criterios de severidad, la cuenta leucocitaria promedio fue de 11,447.19 cels/mL, con mínimo de 257 cels/mL máximo de 32,800 cels/mL, con desviación estándar de 7,647 cels/mL. Los niveles de creatinina promedio fueron de 1.62 mg/dL, con mínimo de 0.55 mg/dL, máximo de 6.92 mg/dL, con una desviación estándar de 1.4 mg/dL.

De los 26 pacientes del estudio, 12 pacientes (46.15%) presentaron complicaciones; la complicación presentada en 11 pacientes fue el ileo y solo uno presentó choque, no se reportaron casos con megacolon.

El tratamiento recibido para la infección por *Clostridium difficile* fue: vancomicina vía oral en 20 pacientes, metronidazol vía oral en 14 pacientes, metronidazol intravenoso en 12 pacientes, vancomicina rectal en 2 pacientes, vancomicina intravenosa en 2 pacientes y ningún paciente recibió fidaxomicina.

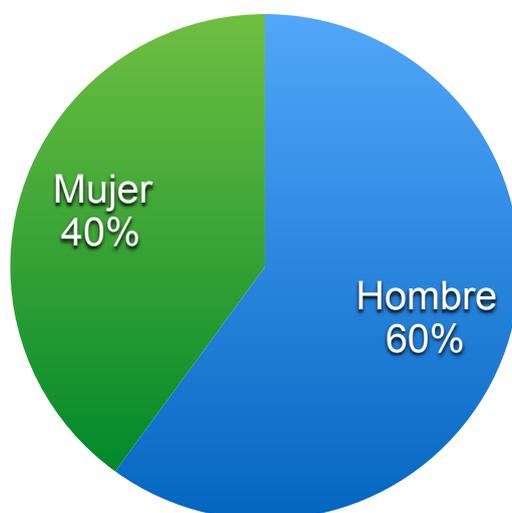
Gráfico 9. Tratamiento recibido



El tiempo de estancia hospitalaria total de los pacientes diagnosticados con infección por *Clostridium difficile*, desde el ingreso hasta el egreso del paciente fue en promedio de 19.96 días, con mínimo de 5 días, máximo de 54 días, con desviación estándar de 13.20 días.

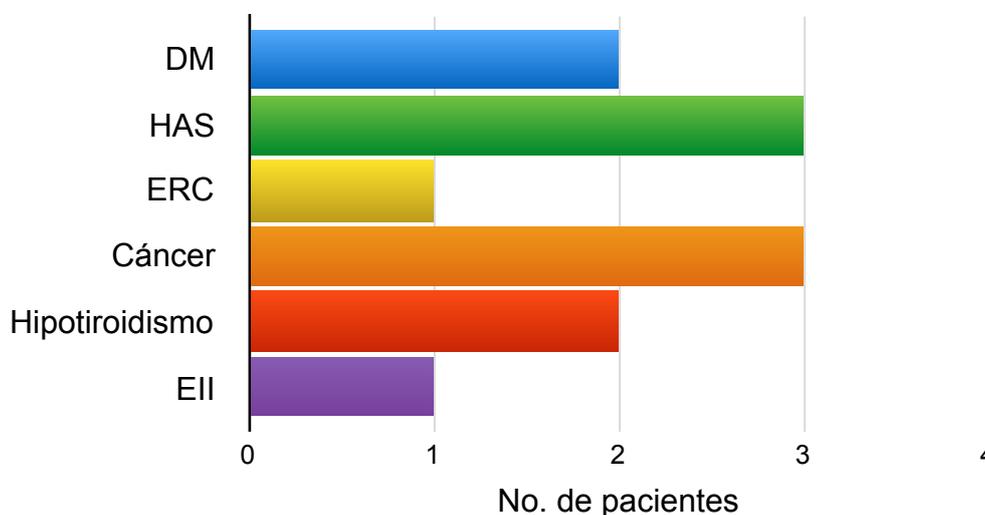
De los 26 pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* se presentaron 5 defunciones (19.23%), 4 en el año 2018 y una en el año 2019; el promedio de edad fue de 74.4 años, con mínimo de 56 años y máximo de 91 años, con desviación estándar de 12.42 años, 4 pacientes eran adultos mayores. De esas 5 defunciones 3 fueron hombres y 2 mujeres.

Gráfico 10. Sexo en pacientes que fallecieron



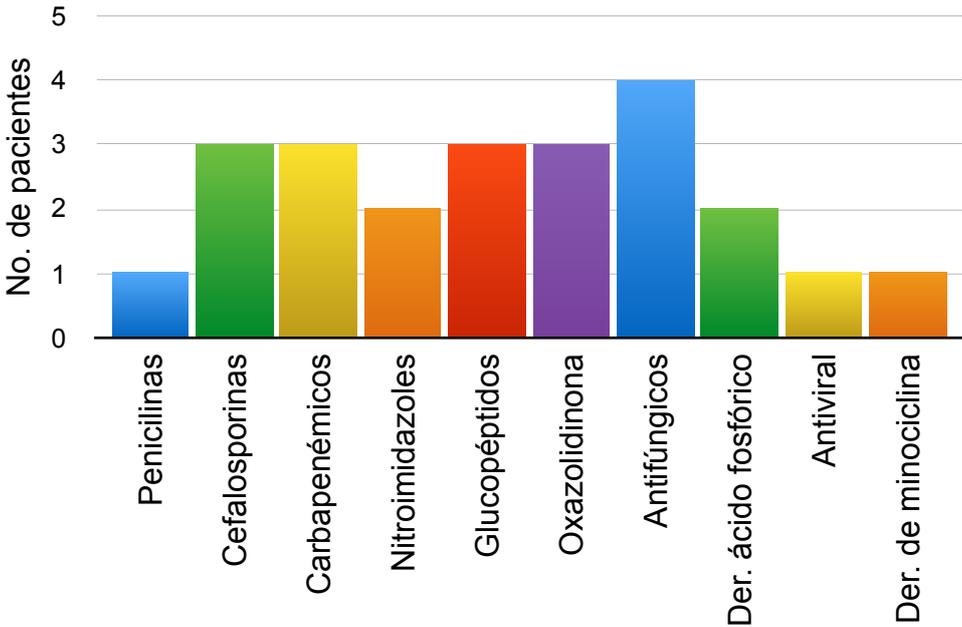
En las 5 defunciones las enfermedades previas que predominaron fueron la hipertensión (3 pacientes) y el cáncer (3 pacientes). Ninguno presentó alteraciones inmunológicas previas.

Gráfico 11. Enfermedades previas en pacientes que fallecieron



De los pacientes que fallecieron, 4 utilizaron medicamentos predisponentes, en primer lugar inhibidores de bomba de protones (3 pacientes) y en segundo lugar quimioterapia (2 pacientes). De esas 5 defunciones, 4 pacientes estuvieron hospitalizados en un periodo de 3 meses previos al ingreso. Durante el internamiento 4 de los pacientes que fallecieron, requirieron ser ingresados a alguna unidad de cuidados intensivos (unidad coronaria o terapia intensiva) con un tiempo de estancia promedio en dichas unidades de 16 días, con mínimo de 4 días, máximo de 25 días y desviación estándar de 9.49 días. Los pacientes que fallecieron promediaron un tiempo de hospitalización desde el ingreso del paciente hasta el diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*, de 19.6 días, con mínimo de 3 días, máximo de 35 días y desviación estándar de 11.99 días. Los 5 pacientes que fallecieron utilizaron antibióticos previo al diagnóstico, siendo el más común el meropenem (3 pacientes), por familia de antibiótico se resalta el predominio de los antifúngicos (4 pacientes), seguido por el uso de cefalosporinas, carbapenémicos, glucopéptidos y oxazolidinonas (3 pacientes).

Gráfico 12. Familia de antibiótico en pacientes que fallecieron



En las 5 defunciones, el tiempo de uso de antibióticos previo al diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* promedió los 12.8 días, con mínimo de 3 días y máximo de 28 días, con desviación estándar de 9.2 días; en cuanto al número de antibióticos utilizados antes del diagnóstico predominó el uso de tres o más antibióticos (4 pacientes), solo un paciente utilizó un antibiótico.

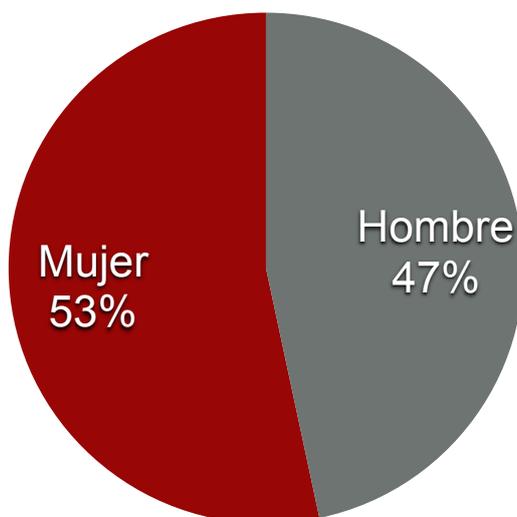
La presentación clínica en los pacientes que fallecieron fue: los 5 pacientes presentaron diarrea, 2 dolor abdominal y solo 1 fiebre. En los 5 casos fue su primer episodio de infección por *Clostridium difficile*, los 5 casos fueron diagnosticados utilizando solo detección de toxinas A y B, la definición clínica de la enfermedad fue de 2 casos no severos y 3 severos, ninguno fue fulminante.

En los pacientes que fallecieron, de los criterios de severidad, la cuenta leucocitaria promedio fue de 8,060.0 cels/mL, con mínimo de 3,500 cels/mL máximo de 15,500 cels/mL, con desviación estándar de 4,814.87 cels/mL. Los niveles de creatinina promedio fueron de 1.08 mg/dL, mínimo de 0.56 mg/dL, máximo de 1.89 mg/dl, con desviación estándar de 0.63 mg/dL.

De esas 5 defunciones, solo 2 pacientes presentaron complicaciones, que fue ileo. El tratamiento que recibieron para la infección por *Clostridium difficile* fue: vancomicina vía oral en 5 pacientes, metronidazol vía oral en 4 pacientes, metronidazol intravenoso en 3 pacientes, vancomicina rectal en 1 paciente, nadie recibió vancomicina intravenosa ni fidaxomicina. El tiempo de estancia hospitalaria total desde el ingreso hasta el egreso por defunción fue en promedio de 37.4 días, con mínimo de 10 días, máximo de 54 días, con desviación estándar de 16.33 días.

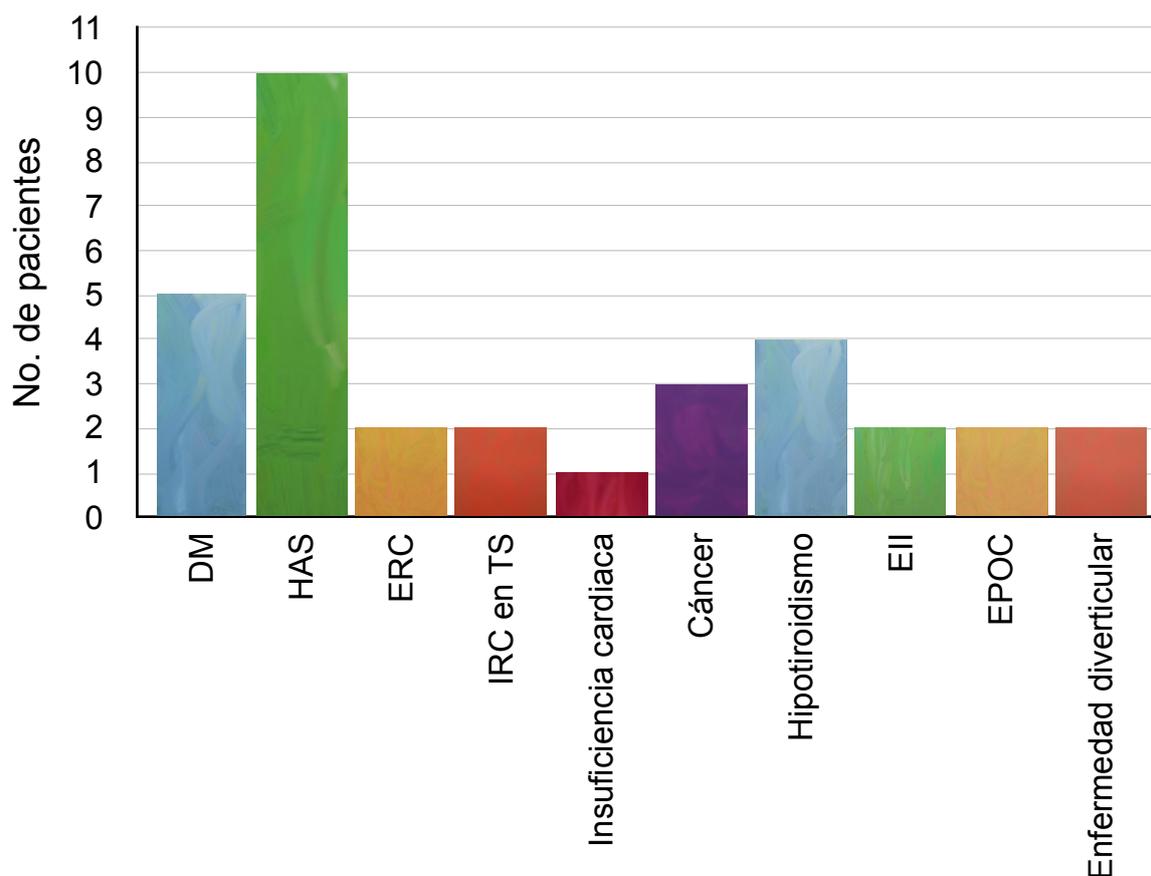
Otros datos a resaltar se encuentran dentro del grupo de adultos mayores (> 60 años), como: fueron el 57.69% (15 pacientes) de la población, presentaron una edad promedio de 77.2 años, con mínimo de 63 años, máximo de 91 años y desviación estándar de 8.03 años. Por sexo la distribución fue de 8 mujeres (53%) y 7 hombres (47%).

Gráfico 13. Sexo en mayores de 60 años



En los adultos mayores, la enfermedad previa que predominó fue la hipertensión arterial por 10 pacientes y en segundo lugar la diabetes mellitus tipo 2 en 5 pacientes. ningún adulto mayor presentó alteraciones inmunológicas previas. 11 pacientes (73.3%) de los adultos mayores utilizaron medicamentos predisponentes previos siendo el más utilizado los inhibidores de bomba de protones (10 pacientes), seguido de la quimioterapia (2 pacientes) y solo un paciente utilizó anti-histamínicos H2.

Gráfico 14. Enfermedades previas en mayores de 60 años



De los adultos mayores, 11 pacientes estuvieron hospitalizados en un periodo de 3 meses previos al ingreso. Durante el internamiento 5 de los pacientes adultos mayores, requirieron ser ingresados a alguna unidad de cuidados intensivos (unidad coronaria o terapia intensiva) con un tiempo de estancia promedio de 11 días, con mínimo de 4 días, máximo de 22 días y desviación estándar de 6.93 días. Los adultos mayores promediaron un tiempo de hospitalización desde su ingreso hasta el diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*, de 8.87 días, con mínimo de 0 días, máximo de 25 días y desviación estándar de 7.83 días. Del grupo de adultos mayores, 12 pacientes (80%) utilizaron antibióticos previo al diagnóstico, el más común, el meropenem (3 pacientes), por familia de antibiótico predominaron las cefalosporinas (7 pacientes), seguido por los carbapenémicos (5 pacientes) y en tercer lugar las oxazolidinonas (4 pacientes). El tiempo de uso de antibióticos previo al diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* en promedio fue 6.42 días, con mínimo de 1 día y máximo de 12 días, con desviación estándar de 4.1 días; el número de antibióticos utilizados antes del diagnóstico predominó el uso de tres o más antibióticos (7 pacientes), un antibiótico (3 pacientes) y dos antibióticos (2 pacientes).

En los adultos mayores la presentación clínica fue: diarrea en 15 pacientes, dolor abdominal en 6 pacientes y fiebre en 3 pacientes. En 12 pacientes adultos mayores fue su primer episodio de infección por *Clostridium difficile* y para 3 pacientes la primer recaída, 14 casos fueron diagnosticados con detección de toxinas A y B y es en el

grupo de los adultos mayores donde se diagnosticó un caso por medio de colonoscopia; la definición clínica de la enfermedad fue de 7 casos no severos y 8 severos, ninguno fulminante.

En el grupo de adultos mayores, de los criterios de severidad, la cuenta leucocitaria promedio fue de 11,164.67 cels/mL, con mínimo de 770 cels/mL máximo de 20,500 cels/mL, con desviación estándar de 5,418.33 cels/mL. Los niveles de creatinina promedio fueron de 1.63 mg/dL, mínimo de 0.56 mg/dL, máximo de 3.76 mg/dl, con desviación estándar de 1.1 mg/dL. De los 15 adultos mayores, 6 pacientes (40%) presentaron complicaciones, la cual fue ileo. El tratamiento que recibieron para la infección por *Clostridium difficile* fue: vancomicina vía oral en 13 pacientes, metronidazol vía oral en 9 pacientes, metronidazol intravenoso en 5 pacientes, vancomicina rectal en 2 paciente, ninguno recibió vancomicina intravenosa ni fidaxomicina. En los adultos mayores el tiempo de estancia hospitalaria total desde el ingreso hasta el egreso promedió los 21 días, con mínimo de 8 días, máximo de 42 días, con desviación estándar de 11.77 días. Fallecieron 4 pacientes (26.66%) del grupo de adultos mayores.

7. DISCUSIÓN

Desde que se describió a la “diarrea asociada a antibiótico”, la prevalencia de la enfermedad a aumentado, esto propiciado por el aumento en los factores de riesgo, entre ellos el más importante, el uso de antibióticos (mayor tiempo y mayor cantidad) (8).

El número de casos registrado en nuestro hospital presenta la misma tendencia reportada en la literatura, esto a pesar de que no se comenzó a llevar un registro o base de datos hasta a partir del 2018. Identificando la prevalencia por año: en el 2016 se internaron en el Hospital Angeles Clínica Londres 4,496 pacientes, se identificaron 3 casos de infección por *Clostridium difficile* que corresponde al 0.066%; en el año 2017 se hospitalizaron 5,198 pacientes, identificando 2 casos de infección por *Clostridium difficile* que corresponde al 0.038%; en el año 2018 se hospitalizaron 6,474 pacientes, identificando 16 casos de infección por *Clostridium difficile* que corresponde al 0.24%; del 1º de enero de 2019 hasta el 30 de junio de 2019 se hospitalizaron 3,215 pacientes y se identificaron 5 casos de infección por *Clostridium difficile* que corresponde al 0.15%.

Desde el 1º de enero del 2016 hasta el 30 de junio del 2019 se hospitalizaron en total 19,383 pacientes en el Hospital Angeles Clínica Londres, identificando 26 casos de infección por *Clostridium difficile* que corresponde al 0.13% de todos los pacientes hospitalizados.

Dentro de los factores asociados presentados por esos pacientes, el principal y mayormente descrito en toda la literatura, el uso de antibióticos, fueron utilizados por el 73.1% de la población (19 pacientes). A pesar de que anteriormente la clindamicina solía ser el antibiótico mayormente asociado al desarrollo de infección por *Clostridium difficile*, en nuestro estudio ningún paciente utilizó dicho antibiótico, el antibiótico que

predominó (9 pacientes) fue el meropenem y por familia se encontró que los más utilizados fueron los carbapenémicos y las cefalosporinas (ambos usados en 9 pacientes). Entre los pacientes que utilizaron antibiótico, promediaron un tiempo de uso de una semana (7.5 días). En los aspectos que se deben resaltar es que de esos 19 pacientes que utilizaron antibiótico, 9 de ellos utilizaron tres ó más antibióticos.

Como otros factores asociados, en segundo lugar se encontró el uso de medicamentos predisponentes por el 61.5% de la población (16 pacientes), el más utilizado, los inhibidores de bomba de protones por 13 pacientes, después la quimioterapia y solo un paciente utilizó anti-histamínicos H2.

Otro factor de riesgo descrito en la literatura como factor debilitante, ser adulto mayor (mayor de 60 años) (2), se presentó en un 57.69% (15 pacientes), más de la mitad, este dato debe llamar la atención ya que aún no se considera como uno de los factores de más importancia para el desarrollo de la enfermedad.

El factor de riesgo que menos se presentó fue la presencia de alteraciones inmunológicas previas, solo presente en 3 pacientes (11.5%).

En cuanto a las pruebas diagnosticas utilizadas se observa, que en nuestro hospital se utilizó determinación de toxinas A y B en el 96% de los casos (25 pacientes) y solo uno determinado por colonoscopia. Este hecho no cumple las recomendaciones internacionales para confirmar el diagnostico de la enfermedad, ya que se sugieren métodos de dos pasos, nunca utilizar una sola prueba de forma individual (2, 4, 5 y 6).

La definición clínica de la enfermedad en nuestro estudio predominó la enfermedad no severa en el 50% de los casos (13 pacientes), seguido de la enfermedad severa en el 46% de los casos (12 pacientes) y solo un caso de enfermedad fulminante, esta última catalogada así ya que el paciente presentó choque.

El tratamiento utilizado en su mayoría y con base en la guía internacional de *Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)*, son los medicamentos por vía oral (7), en primer lugar la vancomicina (20 pacientes) y en segundo lugar el metronidazol (14 pacientes). El tercer medicamento utilizado fue el metronidazol IV (12 pacientes), que su utilización esta indicada para pacientes que presenten ileo, esta complicación presentada en 11 pacientes. En último lugar se encontró la utilización de vancomicina rectal solo en 2 pacientes, cuyo uso también esta justificado en pacientes con ileo, con este se puede observar que la experiencia en nuestro hospital utilizando la vancomicina rectal es poca. Se encontraron dos casos que usaron vancomicina intravenosa a pesar de que no está indicada, desconocemos su indicación por esta vía, debido a ser un estudio retrospectivo. Ningún caso utilizó fidaxomicina, esto debido a que no existe en el país.

Los pacientes promediaron desde el ingreso hasta su egreso, un tiempo de estancia de casi 3 semanas, siendo en promedio de 19.96 días.

La mortalidad fue del 19.23% (5 pacientes). De estos pacientes se tienen que resaltar varios hechos, en cuanto a sus factores asociados a destacar, el primero es que 4 de ellos son adultos mayores, con promedio de edad 74.4 años y en segundo lugar los 5 utilizaron antibióticos de manera previa. En cuanto a los antibióticos, el más utilizado

fue el meropenem (3 pacientes), pero por familia lo más utilizado fueron los antifúngicos (4 pacientes), esto de gran importancia, ya que no se considera por la literatura a los antifúngicos como factor de riesgo; promediaron un tiempo de uso de antibióticos de 12.8 días y de lo más destacable es que 4 de estos pacientes usaron 3 ó más antibióticos. Todo esto justo como lo describe la literatura. Otro hecho importante de esos pacientes es que 4 de ellos presentaron estancia previa en unidad de cuidados coronarios o en terapia intensiva, con un tiempo de estancia promedio de 16 días, dato que llama la atención y puede ser considerado a futuro para realizar más estudios y lograr identificar, si la estancia previa en alguna unidad de cuidados intensivos, es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad o aumento en la mortalidad. Los 5 pacientes que fallecieron presentaron una estancia prolongada previa al diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*, con un promedio de 19.6 días. Se debe resaltar que la familia de antibiótico que predominó en los pacientes que fallecieron, fueron los antifúngicos (4 pacientes) . A pesar de fallecer, la enfermedad fue clasificada en 3 casos como severos y en 2 como no severos, ninguno fulminante, además solo 2 casos presentaron complicaciones, la cual fue ileo. Su tiempo de estancia total de hospitalización hasta el egreso por defunción, superó el mes, promediando 37.4 días.

8. CONCLUSIÓN

Se logró identificar la prevalencia en el tiempo señalado, así mismo se conocieron los factores asociados que presentaron esos pacientes, siendo el uso de antibióticos el que predominó. El segundo factor asociado predominante fueron los medicamentos predisponentes y de ellos el uso de inhibidores de bomba de protones fue el más utilizado. Se debe resaltar que el tercer factor asociado que se presentó, fue ser adulto mayor y dentro de los pacientes que fallecieron, 4 de ellos eran adultos mayores, ya que por la literatura internacional no se le da el suficiente peso como factor de riesgo, es considerado como factor debilitante.

Se observó que la familia de antibiótico predominante en los pacientes que fallecieron fueron los antifúngicos, los cuales aún no son tan mencionados en la literatura internacional.

Con este estudio se observa que el método diagnóstico en el Hospital Angeles Clínica Londres es incompleto, no se llevan a cabo las recomendaciones internacionales que sugieren el método de dos pasos.

Se conoce más la epidemiología de la infección por *Clostridium difficile*, factores asociados, métodos de diagnóstico, presentación clínica, tratamiento utilizado y mortalidad en el Hospital Angeles Clínica Londres.

Durante la realización de este trabajo se obtuvo mucha información, pero, debido a ser un estudio retrospectivo y a la falta de base datos en el Hospital Angeles Clínica Londres, se sospecha que no se lograron capturar todos los casos de infección por *Clostridium difficile* en las fechas determinadas.

Tomando este estudio como apertura a nuevas áreas de estudio sobre la infección por *Clostridium difficile*, se pueden realizar nuevas líneas de investigación, para identificar

nuevos factores asociados, estudios prospectivos para determinar incidencia, relaciones entre variables, haciendo hincapié en dos datos que logramos identificar: ser adulto mayor y el uso de antifúngicos.

Que este estudio sirva para motivar e iniciar las bases de una guía para el manejo de la infección por *Clostridium difficile* y no solo eso, comenzar con una base de datos digital en el Hospital Angeles Clínica Londres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Khanna, Sahil, and Darrell S. Pardi. "Clostridium Difficile Infection: New Insights Into Management." *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 87, no. 11, 2012, pp. 1106–1117., doi: 10.1016/j.mayocp.2012.07.016.
2. Guh, Alice Y., and Preeta K. Kuty. "Clostridioides Difficile Infection." *Annals of Internal Medicine*, vol. 169, no. 7, Feb. 2018, doi:10.7326/aitc201810020.
3. Daniel A. Leffler, and J. Thomas Lamont. "Clostridium Difficile Infection." *The New England Journal of Medicine* 372, no. 16 (2015). doi:10.1056/NEJMra1403772.
4. Martin, Jessica S. H., Tanya M. Monaghan, and Mark H. Wilcox. "Clostridium Difficile Infection: Epidemiology, Diagnosis and Understanding Transmission." *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 13, no. 4 (2016): 206-16. doi:10.1038/nrgastro.2016.25
5. Napolitano, Lena M., and Charles E. Edmiston. "Clostridium Difficile Disease: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment Update." *Surgery* 162, no. 2 (February 25, 2017): 325-48. doi:10.1016/j.surg.2017.01.018.
6. Bagdasarian, Natasha, Krishna Rao, and Preeti N. Malani. "Diagnosis and Treatment of Clostridium Difficile in Adults A Systematic Review." *JAMA* 313, no. 4 (January 27, 2015): 398-408. doi:10.1001/jama.2014.17103.
7. Mcdonald, L Clifford, et al. "Clinical Practice Guidelines for Clostridium Difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)." *Clinical Infectious Diseases*, vol. 66, no. 7, 2018, pp. 987–994., doi:10.1093/cid/ciy149.
8. Ricciardi, Rocco, David A. Rothenberger, Robert D. Madoff, and Nancy N. Baxter. "Increasing Prevalence and Severity of Clostridium Difficile Colitis in Hospitalized Patients in the United States." *Archives of Surgery* 142, no. 7 (2007): 624-31. doi: 10.1001/archsurg.142.7.631.