



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO
HOSPITAL GENERAL "DR. FERNANDO
QUIROZ GUTIÉRREZ"

**Prevalencia y factores de riesgo relacionados con la infección por *clostridium difficile* ribotipo
BI / NAP1 / 027 en el Hospital Fernando Quiroz.**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD

DR. LUIS GERARDO GARCIA DEMUNER

REALIZADORES:

TUTOR DE TESIS: INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. LUIS GERARDO GARCIA DEMUNER

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DRA. VERÓNICA MÁRQUEZ MARTÍNEZ



Ciudad de México

Febrero 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE FIRMAS

Dra. Lourdes Norma Cruz Sánchez

Directora

Dra. Claudia Itzel Cruz Ugalde

Coordinadora Enseñanza e Investigación

Dr. Luis Gerardo García Demuner

Profesor Titular del Curso de Especialidad

Dr. Luis Gerardo García Demuner

Asesor de Tesis

Comité que autoriza la Tesis

Dra. Laura Silvia Ibáñez Hernández

DEDICATORIA

A mi familia que me apoyo en todo momento desde que inicié mi formación como Médico y durante el recorrido que no ha sido fácil y siempre han estado conmigo en los días buenos y malos, caminando junto a mi hasta este momento, siendo un logro de todos.

A mis grandes maestros que he conocido en esta dichosa carrera y han marcado mi vida y participado en mi formación, en especial a la Dr. Hernández Matamoros y al Dr.

Luis Gerardo García Demuner agradeciendo sus consejos y siendo los guías para poder lograr mi formación como Médico Internista.

Agradezco a mi alma mater por los conocimientos y brindarme la oportunidad de conocer grandes amigos y hermanos que si bien la vida nos ha separado un poco, seguimos estando juntos en los pensamientos y corazón.

Agradezco al destino, por poner en mi camino a amigos y personas, que si bien algunas se han ido, formaron parte importante de mi vida en estos años, me ayudaron en los momentos difíciles e hicieron más ameno este recorrido.

Gracias al Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez y a mis pacientes que gracias a ellos soy la Dra. Ramos, son la el motivo y el resultado de lo que soy hoy. Gracias a los Doctores, Maestros y hermanos de mi Hospital, mi segunda casa, que son clave importante en mi crecimiento como ser humano y médico ya que ellos han visto lo peor y mejor de mí y se que siempre estarán ahí para mí y yo para ellos.

Gracias Dios por nunca abandonarme siempre pero sobre todo en estos cuatro años que si bien han sido los más difíciles, también los mejores en mi formación y pido me sigas iluminando en esta la mejor carrera que es Medicina.

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	Página 5
2. MARCO TEORICO.....	Página 6
3. PATOGENIA.....	Página 7
4. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS.....	Página 8
5. MANIFESTACIONES CLINICAS.....	Página 9
6. DIAGNÓSTICO.....	Página 10
7. METODOS DIAGNÓSTICOS.....	Página 10
8. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS.....	Página 11
9. ALGORITMOS DE TRATAMIENTO PARA LA INFECCION POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE.	Página 12
10. NUEVOS AGENTES PARA EL TRATAMIEÑO.....	Página 17
11. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	Página 18.
12. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	Página 18.
13. JUSTIFICACIÓN.....	Página 18.
14. OBJETIVO GENERAL.....	Página 19.
15. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	Página 19.
16. HIPOTESIS.....	Página 19
17. MATERIAL Y METODOS.....	Página 20
18. DESCRIPCION DE VARIABLES.....	Página 20
19. ANALISIS ESTADISTICO.....	Página 22.
20. ASPECTOS ETICOS.....	Página 22
21. RESULTADOS.....	Página 24
22. DISCUSION.....	Página 30
23. CONCLUSIONES.....	Página 31
24. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	Página 32
25. BIBLIOGRAFIA.....	Página 33
26. ABREVIATURAS.....	Página 35
27. ANEXOS.....	Página 36

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile es un bacilo grampositivo que durante los últimos años se ha convertido en una de las principales infecciones gastrointestinales adquiridas en el hospital para el ser humano. Recientemente su incidencia y prevalencia se ha incrementado implicando cepas más virulentas que afectan nuevos grupos de pacientes que antes no se tenían contemplados, generando cambios en la presentación clínica y en la respuesta al tratamiento que influyen en el pronóstico de la enfermedad. (1)

Se ha visto un incremento de brotes hospitalarios que se atribuyen en gran medida a la cepa NAP1 / BI / 027. Desde entonces, la infección por *C. difficile* ha aumentado considerablemente. Con este estudio se buscara la asociación de los principales factores de riesgo más importante en nuestra población del Hospital Fernando Quiroz. De igual manera se determinara cuales fueran las estrategias sobre el diagnóstico, tratamiento y medidas de aislamientos con base en la gravedad de la infección por *C. difficile* lo que será fundamental para mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento médico en nuestra población. (1)

MARCO TEORICO

Antecedentes históricos:

Clostridium difficile es un bacilo gram positivo esporulado, anaerobio estricto, no invasivo, productor de toxinas descrito por primera vez en 1935 (1)

La colitis pseudomembranosa (PMC) se describió por primera vez en 1973, antes de la disponibilidad de antibióticos, como una complicación posoperatoria de la gastroyeyunostomía, días después de la cirugía el paciente desarrolló diarrea hemorrágica y falleció. Después de la autopsia la enfermedad fue identificada como colitis diftérica en Marzo de 1978, un estudio sugiere que *Clostridium difficile* fue el agente causal de PMC. Los autores encontraron altos títulos de toxina en el las heces de todos los pacientes con PMC, de estos pacientes estudiaron e hipotetizaron que la bacteria puede estar presente en pequeñas cantidades en los intestinos de adultos sanos y que bajo las condiciones apropiadas, era capaz de multiplicarse y causar diarrea posoperatoria o PMC debido a su potencial para la producción de toxinas. (1)

En mayo de 1978, se informó que CDI era responsable de PMC y la asociación con uso de antibióticos como clindamicina, presumiblemente como resultado de un cambio en la flora bacteriana. Finalmente, a fines de 1978, se afirmó que la vancomicina elimina la producción de toxina *Clostridium difficile* del colon y se asocia con una rápida mejoría clínica en pacientes con colitis pseudomembranosa. Desde entonces, el número de informes que documentan la infección de *Clostridium difficile* en los hospitales aumentó y se convirtió en el patógeno de la años 90. A principios de la década de 2000, un aumento en la incidencia, gravedad y a tasa de mortalidad de CDI se informó en Europa y América del Norte, asociado con la aparición de una nueva cepa hipervirulenta, PCR- ribotipo 027. (2)

Otro tema de preocupación es el CDI en pacientes inmunocomprometidos, de tal manera que empezaron a realizar evaluaciones en adultos infectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y *Clostridium difficile*, encontrándose en estos pacientes presentaban episodios de diarrea y uso de antibióticos de manera indiscriminada, encontrándose a *Clostridium difficile* como el patógeno bacteriano más comúnmente identificado. Lo que demuestra la importancia de establecer acceso controlado y regulado antibióticos en los países en desarrollo, así como la importancia del diagnóstico temprano de patógenos intestinales para reducir la morbilidad (3) y tasas de mortalidad, especialmente entre personas VIH positivas. Además estos tipo de pacientes a menudo adquirieron CDI en la comunidad y asociados con el uso empírico de antimicrobianos, con frecuencia fluoroquinolonas. (2)

Patogenia

La infección por *C. difficile* es consecuencia de la ingestión de las esporas de una cepa toxigénica. Tras ser ingeridas, estas van a resistir la acción del ácido gástrico llegando al intestino delgado. Allí germinan y colonizan el colon, donde van a elaborar diversas toxinas que inician una serie de fenómenos que culminan con la pérdida de la función de la barrera que poseen las células epiteliales, la aparición de diarrea y la formación de pseudomembranas. La patogenia de *C. difficile* resulta de la producción por las cepas toxigénicas de dos exotoxinas: mayoritariamente la toxina A (TcdA) enterotóxica, y la toxina B (TcdB) citotóxica, esencial en la virulencia de la bacteria y 10 veces más potente que la TcdA. Ambas son introducidas en la célula mediante endocitosis por células epiteliales, se unen a la superficie del epitelio colónico para ser internalizadas y catalizar la glucosilación de proteínas citoplásmicas y la consecuente inactivación de Rho-GTPasas (Rho, Rac y Cdc42), ocasionando inflamación, infiltración de neutrófilos, producción de especies reactivas de oxígeno, activación de mastocitos, producción de sustancia P y daño a la mucosa intestinal. (2) (3) (4)

Algunas cepas como el ribotipo 027, son productoras de una toxina binaria que aumenta la adhesión de *C. difficile* y a nivel del citoesqueleto provoca una mayor pérdida de líquidos. Como consecuencia de todo este proceso, las células epiteliales se desestructuran separándose entre ellas e incluso muriendo y, facilitando la migración de neutrófilos y mediadores de la inflamación como IL-1 β , TNF α e IL-8 que contribuyen a la respuesta inflamatoria típica de la colitis y la formación de pseudomembranas. (2) (3) (4)

Visión general de la genética, expresión y secreción de las toxinas de *C. difficile*.

Aunque hay varios factores de virulencia que contribuyen a la adherencia y colonización de *C. difficile*, los síntomas de la infección por este microorganismo están directamente relacionados con la producción de dos exotoxinas: la toxina A (TcdA) y la toxina B (TcdB). Los genes que codifican para las toxinas A y B están localizados en un locus de patogenicidad (PaLoc) que mide 19,6 kB. Este locus está formado por 5 genes (tcdA, tcdB, tcdC, tcdE y tcdR). Los genes tcdA y tcdB codifican dos toxinas TcdA y TcdB respectivamente, proteínas de 308 y 270 kDa responsables de la patogenicidad de *C. difficile*. Tanto TcdA como TcdB son citotoxinas con actividad glucosiltransferasa, causando la interrupción de las fibras de actina del citoesqueleto que resulta en una disminución de la resistencia transepitelial, la acumulación de líquido y la destrucción del epitelio intestinal. TcdA y TcdB pertenecen a la familia de toxinas LCTs (large clostridial toxins), un grupo homólogo compuesto por proteínas de alto peso molecular que incluyen las toxinas letales y hemorrágicas de *C. sordellii* (TcsL y TcsH respectivamente), la toxina alfa de *C. novyi* (Tcn-alfa) y una citotoxina de *C. perfringens* (TpeL). Las LCTs son glucotransferasas que inactivan específicamente las GTPasas Rho y Ras, lo que conlleva la pérdida de función de las células del huésped. Algunas cepas de *C. difficile*, como las que tiene el ribotipo 027 y 028, producen una tercera toxina denominada C. difficile transferasa (CDT) denominada también toxina binaria. (3) (4) (5)

Se ha observado en diversos estudios el comportamiento de cepas virulentas A-B+, concluyendo que TcdB es suficiente para dañar la integridad epitelial y causar toxicidad en el colon. Además, como ya he citado anteriormente, en ensayo clínico de fase III MODIFY II, ha demostrado que el anticuerpo monoclonal que neutraliza la toxina B, bezlotoxumab, puede reducir el índice de recurrencias de la CDI. Resumiendo la infección e intoxicación han demostrado que tanto TcdA como TcdB juegan un papel importante en las infecciones, siendo probablemente TcdB más importantes en los aspectos severos de la enfermedad. Sin embargo, las cadenas que producen la toxina binaria CDT pero no TcdA o TcdB, han demostrado, tras haber sido aisladas, que su contribución a la enfermedad es dudosa. Los estudios más recientes in vitro e in vivo

sugieren que la actuación de CDT en solitario no es suficiente para causar la enfermedad por *C. difficile*, sino que actúa junto con TcdA activando el factor de transcripción nuclear NF-κB e induciendo una producción masiva de citoquinas proinflamatorias. (3) (4) (5)

Una barrera desgastada junto con una inflamación activa lleva a un aumento de la permeabilidad intestinal y vascular, promoviendo probablemente la secreción de fluidos. La pérdida de la barrera permite la entrada de toxinas y/o bacterias al lumen intestinal, lo que contribuirá a la inflamación. Una exposición prolongada del sistema inmune innato contra los mediadores proinflamatorios van a amplificar el daño tisular pudiendo comprometer el estado del individuo y conducir a estados severos de la enfermedad. Se piensa que el daño de la barrera epitelial, la respuesta inflamatoria intensa con infiltración de neutrófilos en la luz intestinal y el daño tisular contribuyen a la formación de pseudomembranas, las cuales se observan en los casos severos de infección por *C. difficile*. (5) (6) (7) (8)

Aspectos microbiológicos

Clostridium difficile es un bacilo gram positivo esporulado y productor de toxinas causante de una infección del colon que se manifiesta con un cuadro diarreico que aparece frecuentemente tras el uso de antibióticos de amplio espectro que han dañado la microbiota colónica previamente. En las últimas décadas se ha producido un aumento importante de la incidencia de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, siendo actualmente la principal causa de diarrea en pacientes adultos hospitalizados además de una causa importante de morbilidad y mortalidad. Los síntomas de la infección por este microorganismo están directamente relacionados con la producción de dos exotoxinas: la toxina A (TcdA) y la toxina B (TcdB). Además, algunas cepas de *C. difficile*, producen una tercera toxina denominada *C. difficile* transferasa (CDT) o toxina binaria, la cual está implicada en una mayor citotoxicidad. (7) (8)

Toxina binaria CDT

A principios de la década de 2000, un aumento en la incidencia, gravedad y a tasa de mortalidad de CDI se informó en Europa y América del Norte, asociado con la aparición de una nueva cepa hipervirulenta, PCR-ribotipo 027. (2)

El primer reporte de la cepa NAP1/027 en Latinoamérica provino de Costa Rica, donde esta se detectó en 54 % de los casos clínicos de diarrea en un hospital. (2)

Una tercera toxina, la toxina binaria (CDT), cuyo papel patogénico se había pasado por alto en gran medida hasta hace unos años, hoy en día se ha detectado en el 5% -23% de las cepas. *C. difficile* se ha extendido por todo el mundo. (2)

La mayoría de las cepas de *C. difficile* que albergan los genes de la toxina binaria también son A + B + (A + B + CDT +). Varios estudios han informado que la producción de CDT además de TcdA y TcdB por *C. difficile* está asociada con una enfermedad grave, una mayor mortalidad y un riesgo elevado de recurrencia en humanos, lo que sugiere que la CDT podría desempeñar un papel importante en la patogenia de la enfermedad. Entre las cepas A + B + CDT +, el tipo más frecuente es la epidemia PCR ribotipo 027 / toxina tipo III, también conocida como 027 / B1 / NAP1. Este ribotipo tiene una eliminación de 18 pares de bases en nt117 de TcdC, un regulador negativo de expresión de TcdA o TcdB, por lo tanto, hay una producción excesiva de TcdA y TcdB hasta 16 veces más. (5) (8) (9).

Manifestaciones Clínicas. Tabla 1

Algunos signos típicos de la ICD leve-moderada son leucocitosis $<15.000\text{cel}/\mu\text{l}$ y niveles de creatinina sérica menor a 1.5 del nivel basal, dentro de los factores de riesgo asociados, encontramos el uso de antibióticos, hospitalización previa, uso de inhibidores de la bomba de protones, quimioterapia, enfermedad renal crónica. Se cataloga cuadro grave, los signos típicos leucocitosis mayor 15.000 cel / ml , niveles de $\text{cr} > 1.5$ del valor basal, de los factores de riesgo asociados encontramos edad avanzada e infección por la cepa 027, cabe destacar que las manifestaciones sistémicas suelen aparecer en caso de enfermedad moderada o grave. La evidencia de colitis grave incluye fiebre (de hasta 40°C), cólico abdominal, leucocitosis $\geq 15.000\text{cel}/\mu\text{l}$, hipoalbuminemia (con niveles de albúmina sérica $<2,5\text{mg}/\text{dl}$), presencia de leucocitos en heces e inflamación colónica visualizada por endoscopia (para pseudomembranas) o tomografía axial computarizada (para observar el engrosamiento de la pared del colon). La presencia de colitis pseudomembranosa puede ser suficiente para el diagnóstico de la ICD en ausencia de otra causa evidente y se diagnostica mediante endoscopia, tras colectomía o bien en la autopsia.

La enfermedad fulminante por *C.difficile* ocurre en menos del 5% de los pacientes y cursa con dolor abdominal severo, diarrea abundante (aunque en ocasiones puede cursar sin diarrea), mientras el paciente progresa rápidamente al desarrollo de íleo o megacolon tóxico que puede llevar a sepsis, shock o muerte. (7) (11) (12)

Tabla 1

Categoría de la ICD	Signos clínicos y de laboratorio	Factores de riesgo asociados
Leve a moderada	Diarrea sin signos sistémicos de infección, recuentos leucocitarios $< 15.000/\mu\text{l}$, creatinina sérica $< 1,5$ veces el nivel basal	Uso de antibióticos, hospitalización previa, prolongada estancia hospitalaria, uso de inhibidores de la bomba de protones, quimioterapia, enfermedad renal crónica, sonda de alimentación
Grave	Signos sistémicos de infección y/o recuentos leucocitarios de $\geq 15.000/\mu\text{l}$ o creatinina sérica $\geq 1,5$ veces el nivel basal	Edad avanzada, infección por la cepa BI/NAP1/027
Grave, complicada	Signos sistémicos de infección incluyendo hipotensión, íleo o megacolon	Todos los anteriores más cirugía reciente, historia de enfermedad inflamatoria intestinal y tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas
Recurrente	Reurrencia en las 8 semanas siguientes tras haber completado el tratamiento para ICD correctamente	Paciente de ≥ 65 años, uso concomitante de antibióticos, presencia de comorbilidades significativas, uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones, mayor gravedad del episodio inicial, alta carga de <i>C. difficile</i> en muestra de heces

Fuente: adaptado de Bagdasarian et al.²⁵.

Las manifestaciones extraintestinales representan menos del 1% de las CDI afectan principalmente a pacientes hospitalizados que han sufrido una manipulación quirúrgica reciente del tracto gastrointestinal y con factores de riesgo comunes a la CDI intestinal. Los factores de virulencia responsables de las infecciones extraintestinales no se conocen bien, aunque se han descrito numerosos casos en los que la infección está causada por cepas de *C.difficile* no toxigénicas sugiriendo la implicación de otros factores distintos de las

toxinas A y B. La mayoría de las infecciones se caracterizan por afectar a la región abdominopélvica generalmente asociada a una perforación intestinal a partir de una infección o a una filtración tras cirugía. También se han descrito casos de infección de herida por contaminación por heces, o de bacteriemia, pudiendo producirse infecciones en otras localizaciones mediante diseminación por bacteriemias transitorias. (7) (11) (12)

Diagnóstico

El diagnóstico de la CDI suele basarse en al menos 2 criterios: por un lado, la detección de la toxina y/o aislamiento de *C.difficile* toxigénico en heces en ausencia de otra causa para la diarrea o la evidencia colonoscópica o histopatológica de colitis pseudomembranosa y, por otro la presencia de diarrea (≥ 3 deposiciones no formes/24h) o la existencia de íleo o megacolon tóxico. El diagnóstico de laboratorio debe realizarse solamente en los pacientes sintomáticos (diarrea y/o dolor abdominal, frecuentemente acompañados de leucocitosis y fiebre) y en heces no formes (niveles 5 a 7 de la escala de Bristol), con la importante excepción de los casos en que haya sospecha de íleo paralítico o megacolon tóxico donde la diarrea puede no estar presente y las heces pueden estar formada. Las heces no formadas y frescas deben ser probado para fines de diagnóstico, la muestra debe estar líquida, es importante tener en cuenta que la toxina de *C. difficile* se degrada a temperatura ambiente y puede ser indetectable dentro de las dos horas posteriores a la recolección; por lo tanto, las muestras deben mantenerse a 4°C. Las heces formadas solo deben analizarse si provienen de pacientes con íleo o megacolon tóxico potencial o en el caso de estudios epidemiológicos. (13) (14)

Métodos diagnósticos.

Según la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), el diagnóstico de CDI recomienda el uso de un algoritmo de dos o tres pasos. El primer paso consiste en un inmunoensayo enzimático glutamato deshidrogenasa (GDH-EIA) o la prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) como prueba de detección. La detección de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), una proteína producida de forma constitutiva y en grandes cantidades por la mayoría de las cepas de *C.difficile*. La sensibilidad de su detección es elevada, con valores cercanos al 90% cuando se compara con el cultivo toxigénico; sin embargo, posee una especificidad y un valor predictivo positivo relativamente bajos debido a que detecta tanto cepas productoras como no productoras de toxinas. (10) La prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) de los genes de las toxinas de *C.difficile* son pruebas bastante rápidas (entre 45min y 3h) que suelen tener como diana el gen de la toxinaB (*tcdB*), aunque algunos detectan el gen de la toxina A (*tcdA*). Algunos equipos son capaces de detectar, además, uno o ambos genes de la toxina binaria e incluso las cepas hipervirulentas del ribotipo O27. (10) (11)

Actualmente, los ensayos de PCR en tiempo real (RT-PCR) se han desarrollado comercialmente para superar la falta de sensibilidad de la EIA. Los RT-PCR diseñados para detectar la región de *tcdB* dentro del locus de patogenicidad (PaLoc), XpertTM90-100% 92.9-98.6%. (10).

El **cultivo toxigénico** consiste en el cultivo de las muestras de heces y la detección de las toxinas en los aislados de *C.difficile*. Los medios selectivos tradicionales (agar CCFA, Brazier o CCEY, con cicloserina, cefoxitina y yema de huevo) han sido desplazados por medios selectivos con sangre que a menudo, llevan taurocolato o lisozima como favorecedores de la germinación de las esporas de *C.difficile*. En medios con sangre y tras 48h de incubación, las colonias de *C.difficile* presentan un aspecto de un color verde-grisáceo con apariencia de vidrio esmerilado y con un olor muy característico a «cuadra de caballo» debido a la producción de p-cresol. En la tinción de Gram se observan bacilos grampositivos con esporas ovales

subterminales. El cultivo toxigénico es una técnica muy sensible y con una alta especificidad, aunque es lenta (1-3días), laboriosa y requiere personal preparado. El cultivo toxigénico es necesario para realizar tanto monitorización de técnicas implantadas en la rutina diagnóstica como evaluaciones de otras técnicas de diagnóstico nuevas y además, se trata de una técnica fundamental para poder realizar estudios de epidemiología molecular o sensibilidad antibiótica. (7) (10) (12).

Factores de riesgo asociados

A lo largo de la historia se han descrito múltiples factores de riesgo relacionados con el desarrollo de infección por CDI, sin embargo los más importantes se consideran antecedente de hospitalización reciente o actual, edad avanzada, gravedad de las enfermedades subyacentes, ser portador de enfermedades gastrointestinales como EII, y el uso de inhibidores de la bomba de protones.

Sin embargo el factor más importante ha sido la exposición a antibióticos, dentro del grupo de antibióticos más estudiados se encuentran las penicilinas, cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos, fluoroquinolonas y clindamicina. Cabe mencionar que cuando la infección de adquiere en la comunidad, los dos grupos de antibióticos más comunes comúnmente implicados son clindamicina y cefalosporina. Si la infección de adquirió de manera nosocomial los carbapenémicos con los antibióticos más comúnmente asociados. (7) (10) (15)

De los estudio multicentricos mas importantes reconoce que los carbapenémicos se asociaron con más episodios de CDI que fluoroquinolonas [razón de riesgo (RR) = 2.44, intervalo de confianza (IC) del 95% 1.32–4.49] en comparación con cefalosporinas (RR = 2.24, IC 95% 1.46–3.42). (15)

Las cefalosporinas se asociaron con más CDI que penicilinas (RR = 2.36, IC 95% 1.32–4.23) en comparación con el grupo de las fluoroquinolonas (RR = 2.84, IC 95% 1.60-5.06). No hubo diferencia en la frecuencia de CDI entre fluoroquinolonas y penicilinas (RR = 1.34, 95% IC 0,55–3,25). Finalmente, la clindamicina se asoció con más episodios de CDI que las cefalosporinas y la penicilinas (RR = 3.92, IC 95% 1.15–13.43). (15)

La asociación de carbapenémicos con más episodios de CDI podría atribuirse a la resistencia de *C. difficile*, se han encontrado concentraciones del carbapenémicos en la mucosa colónica y las heces que podrían asociarse a los cambios en la microflora del colon incluida la colonización por *C. difficile* durante el período de restauración. (15) (16)

Un segundo factor de riesgo asociado es la edad mayor de 65 años. La edad avanzada, generalmente considerada mayor de 65 años, es asociada con mayor riesgo de adquirir CDI, desarrollo de enfermedad más grave y mayor recurrencias de la enfermedad, lo que resulta en una mayor morbilidad, mortalidad y costo.

De igual manera la prevalencia de NAP1 / BI / 027 aumentado con la edad, esta relación con la cepa BI 027 fue asociada con un riesgo 1,6 veces mayor de recurrencia ($p = 0,01$) en pacientes mayor de 60 años, así como una mayor esporulación, una mayor producción de toxinas. (15) (16)

Según el modelo de regresión, el riesgo de la recurrencia aumentó 17% por década de edad (OR = 1.17, IC 95% = 1.04–1.30, $P = .007$). La edad avanzada se asoció con menos curas, más recurrencias, y menos respuestas clínicas sostenidas, y todos las tendencias fueron altamente significativas ($P < .01$), por lo que la edad fue un predictor de resultados clínicos independientes del tratamiento recibidos; en este estudio analizaron el efecto de la edad con la respuesta al tratamiento con fidaxomicina, metronidazol y vancomicina. (15) (16)

Un tercer factor de riesgo asociado es los unos de inhibidores de la bomba de protones IBP contribuyendo a un mayor crecimiento bacteriano intestinal, los IBP tienen efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, por lo que se ha sugerido que favorecen la translocación bacteriana. Y dado que algunos microorganismos muestran diferente tolerancia a distintos niveles de pH gástrico pudiera incrementarse el riesgo de infección por determinados patógenos, especialmente: *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* enteroinvasiva, *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae* y *Listeria spp.* (12) (15) (16)

Algoritmos de tratamiento para la infección por *Clostridium difficile*.

Clostridium difficile, reclasificado recientemente como *Clostridioides difficile*, es la causa más común de diarrea infecciosa adquirida en el hospital y está fuertemente asociada con el uso de antibióticos. Los síntomas clínicos asociados con la infección por *C. difficile* (CDI) varían desde diarrea leve y autolimitada hasta colitis fulminante (pseudomembranosa) y megacolon tóxico, lo que lleva a perforación intestinal, sepsis y / o insuficiencia orgánica múltiple. Aproximadamente el 20% de CDI se repite, muy probablemente asociado a la persistencia de la bacteria en la microbiota del tracto intestinal y la formación de insuficientes de anticuerpos contra toxinas de *C. difficile*. (7)

En 2014 Debast et al. Publicó una directriz sobre el tratamiento de CDI, aprobada por la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID). El metronidazol, la vancomicina y, en menor medida, la fidaxomicina se consideraron la piedra angular del tratamiento con antibióticos para la CDI.

Cuadro clínico compatible con CDI:

CDI se define como un cuadro clínico compatible con CDI, como la diarrea, íleo y megacolon tóxico en combinación con la evidencia microbiológica de toxinas libres en las heces o la presencia de toxigénica *C. difficile* en las heces sin evidencia razonable para una causa alternativa de la diarrea; o colitis pseudomembranosa diagnosticada durante la endoscopia, después de la colectomía o en la autopsia.

CDI recurrente (rCDU).

El CDI recurrente (rCDI) se define como una recurrencia de los síntomas de CDI dentro de las 8 semanas posteriores al inicio de un episodio anterior, siempre que los síntomas del episodio anterior se resuelvan después de completar el tratamiento inicial. Esta definición no incluye criterios clínicos y microbiológicos específicos. (7)

CDI severo

Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. **Tabla 3**

El CDI severo se define como un episodio de CDI con (uno o más signos y síntomas específicos de) colitis severa o un curso complicado de la enfermedad, con efectos tóxicos y shock significativos, que resulta en la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, colectomía o muerte.

Cada asociación agrega factores pronósticos desfavorables que hay que considerar.

Uno o más de los siguientes factores pronósticos desfavorables pueden estar presentes sin evidencia de otra causa:

- Leucocitosis marcada (recuento de leucocitos $> 15\,000$ células / mm^3)
- Disminución de la albúmina en sangre (< 30 g / L).
- Aumento del nivel de creatinina sérica (≥ 133 μM / L o ≥ 1.5 veces el nivel basal).

Colegio Americano de Gastroenterología

Cualquiera de los siguientes eventos atribuibles a CDI:

- Admisión a la UCI.
- Hipotensión Temperatura ≥ 38.5 ° C.
- Íleo.
- Distensión abdominal significativa.
- Alteración del estado mental.
- Recuento de glóbulos blancos $\geq 35\,000$ células / mm^3 o < 2000 células / mm^3 .
- Nivel de lactato sérico > 2.2 mmol / L
-

IDSA: Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América.

Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos de $15\,000$ células / ml o más ó nivel de creatinina sérica ≥ 1.5 veces el nivel basal)

Cura inicial y sostenida

- La cura inicial se define como ausencia de diarrea durante dos días consecutivos después de la finalización de la terapia antibiótica estándar de atención.
- La curación sostenida (o global) se define como la curación clínica inicial del episodio basal de CDI y sin infección recurrente a lo largo de 12 semanas de seguimiento

Pautas actuales de tratamiento de CDI. Tabla 2

Es importante tener en cuenta las estrategias de tratamiento auxiliar importantes para CDI.

1. Suspender la terapia con el (los) agente (s) antibiótico (s) incitante (s) lo antes posible, ya que esto puede influir en el riesgo de recurrencia de CDI (*recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada*).
2. La terapia con antibióticos para CDI debe iniciarse empíricamente para situaciones donde se espera un retraso sustancial en la confirmación de laboratorio, o para CDI fulminante.

Los mejores tratamientos de un episodio inicial de CDI para garantizar la resolución de los síntomas y la resolución sostenida 1 mes después del tratamiento.

1. Se recomienda vancomicina o fidaxomicina sobre metronidazol para un episodio inicial de CDI. La dosis es vancomicina 125 mg por vía oral 4 veces al día o fidaxomicina 200 mg dos veces al día durante 10 días (*recomendación fuerte, evidencia de alta calidad*) IDSA 2017.
2. En entornos donde el acceso a vancomicina o fidaxomicina es limitado, sugerimos usar metronidazol para un episodio inicial de CDI no grave solamente (*recomendación débil, evidencia de alta calidad*). La dosis sugerida es 500 mg de metronidazol por vía oral 3 veces al día durante 10 días. Evitar ciclos repetidos o prolongados debido al riesgo de neurotoxicidad acumulativa y potencialmente irreversibles (*recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*). IDSA 2017

Un metaanálisis de 2017 de Nelson et al. también concluye que el metronidazol es inferior en comparación con la vancomicina en el tratamiento de la CDI. Guery y col. en 2017 mostró que un programa de tratamiento con fidaxomicina (días 1 a 5, tratamiento con 200 mg dos veces al día, seguido de una vez al día en días alternos durante los días 7 a 25) es superior (p 0.03) en un resultado clínico sostenido de cura 30 días después del final del tratamiento en el 70% de los pacientes, vs vancomicina 125 mg cuatro veces al día por 10 días, con una curación clínica sostenida de 59%. **Tabla 2**

Tabla 2

Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* en adultos

Definición clínica	Datos clínicos de apoyo	Tratamiento recomendado ^a	Fuerza de la recomendación / Calidad de la evidencia
Episodio inicial, no severo	Leucocitosis con un recuento de glóbulos blancos de ≤ 15000 células / ml y un nivel de creatinina sérica < 1.5 mg / dL	• VAN 125 mg administrados 4 veces al día durante 10 días, O	Fuerte / alto
		• FDX 200 mg administrados dos veces al día durante 10 días.	Fuerte / alto
		• Alternativo si los agentes anteriores no están disponibles: metronidazol, 500 mg 3 veces al día por vía oral durante 10 días.	Débil / Alta
Episodio inicial, severo ^b	Leucocitosis con un recuento de glóbulos blancos de ≥ 15000 células / ml o un nivel de creatinina sérica > 1.5 mg / dL	• VAN, 125 mg 4 veces al día por vía oral durante 10 días, O	Fuerte / alto
		• FDX 200 mg administrados dos veces al día durante 10 días.	Fuerte / alto

Segunda recurrencia o posterior	...	• VAN en un régimen cónico y pulsado, O	Débil / baja
		• VAN, 125 mg 4 veces al día por vía oral durante 10 días seguido de rifaximina 400 mg 3 veces al día durante 20 días, O	Débil / baja
		• FDX 200 mg administrados dos veces al día durante 10 días, O	Débil / baja
		• Trasplante de microbiota fecal ^c	Fuerte / moderado

Abreviaturas: FDX, fidaxomicina; VAN, vancomicina.

Guía de tratamiento actual de CDI por Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. (ESCMID) tabla 3.

Episodio	Tratamiento			Tratamiento no antibiótico
	Primera opción	Segunda elección	Tercera elección	
Primer episodio de CDI no severo	Metronidazol por vía oral 500 mg tres veces al día durante 10 días.	Vancomicina por vía oral 125 mg cuatro veces al día durante 10 días ²³	Fidaxomicina por vía oral 200 mg dos veces al día durante 10 días ²³	Para casos leves; deje de inducir antibióticos y observe la respuesta clínica a las 48 horas
Episodio severo de CDI	Vancomicina por vía oral 125 mg cuatro veces al día durante 10 días	Fidaxomicina por vía oral 200 mg dos veces al día durante 10 días.		En caso de perforación del colon o inflamación sistémica grave, está indicada la cirugía.
Episodio severo cuando el tratamiento oral no es posible	Metronidazol 500 mg tres veces al día 10 días y vancomicina oral 500 mg cuatro veces al día durante 10 días			En caso de perforación del colon o inflamación sistémica grave, está indicada la cirugía abdominal.
Primera recurrencia de CDI	Vancomicina por vía oral 125 mg cuatro veces al día durante 10 días ²³	Fidaxomicina por vía oral 200 mg dos veces al día durante 10 días ²³		
Recurrencias múltiples de CDI	Fidaxomicina por vía oral 200 mg dos veces al día durante 10 días ²³	Vancomicina por vía oral 125 mg cuatro veces al día durante 10 días, seguido de la estrategia de pulso de vancomicina o la estrategia de reducción ²³		FMT agregado al tratamiento con antibióticos

Los mejores tratamientos de CDI fulminante

Para el CDI fulminante *, la vancomicina administrada por vía oral es el régimen de elección (*recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada*). Si el íleo está presente, la vancomicina también se puede administrar por recto (*recomendación débil, evidencia de baja calidad*). La dosis de vancomicina es de 500 mg por vía oral 4 veces al día y 500 mg en aproximadamente 100 ml de solución salina normal por recto cada 6 horas como un enema de retención. IDSA 2017.

El metronidazol administrado por vía intravenosa debe administrarse junto con vancomicina oral o rectal, particularmente si hay íleo (*recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada*). La dosis de metronidazol es de 500 mg por vía intravenosa cada 8 horas. IDSA 2017

Si el tratamiento quirúrgico es necesario para pacientes gravemente enfermos, realice una colectomía subtotal con preservación del recto (*recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada*). La desviación de la ileostomía en asa con lavado colónico seguida de sofocos de vancomicina anterógrada es un enfoque alternativo que puede conducir a mejores resultados (*recomendación débil, evidencia de baja calidad*) IDSA 2017.

Tratamientos para el CDI recurrente.

Trate una primera recurrencia de CDI con vancomicina oral como un régimen cónico y pulsado en lugar de un segundo ciclo estándar de vancomicina de 10 días (*recomendación débil, evidencia de baja calidad*) IDSA 2017.

Trate una primera recurrencia de CDI con un ciclo de 10 días de fidaxomicina en lugar de un ciclo estándar de 10 días de vancomicina (*recomendación débil, calidad de evidencia moderada*), IDSA 2017.

1. Trate una primera recurrencia de CDI con un ciclo estándar de vancomicina de 10 días en lugar de un segundo ciclo de metronidazol si se usó metronidazol para el episodio primario (*recomendación débil, evidencia de baja calidad*). IDSA 2017.
2. Las opciones de tratamiento con antibióticos para pacientes con > 1 recurrencia de CDI incluyen terapia de vancomicina oral usando un régimen cónico y pulsado (*recomendación débil, baja calidad de evidencia*), un curso estándar de vancomicina oral seguido de rifaximina (*recomendación débil, baja calidad de evidencia*), o fidaxomicina (*recomendación débil, evidencia de baja calidad*). IDSA 2017.
3. El trasplante de microbiota fecal se recomienda para pacientes con recurrencias múltiples de CDI que han fallado los tratamientos antibióticos apropiados (*recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada*). IDSA 2017.

Terapias moduladoras de microbiota intestinal y recurrencia de CDI.

Trasplante de microbiota fecal:

El trasplante de microbiota fecal (FMT) restaura la composición y funcionalidad de la microbiota intestinal, incluida la restauración de la resistencia a la colonización, la recuperación de la síntesis secundaria de ácidos biliares y la inhibición de la supresión directa de los ácidos biliares secundarios por péptidos antimicrobianos y / o la reintroducción de bacteriófagos . (12) (14)

Las heces de los donantes se pueden administrar mediante sonda nasogástrica, sonda duodenal, colonoscopia, enema y cápsulas. Antes de la FMT, los pacientes reciben tratamiento antibiótico dirigido a CDI durante al menos 4 días. Además 1 día antes de FMT, el lavado intestinal se realiza en la mayoría de los pacientes. Se ha sugerido que al menos 50 g de heces de donantes deben usarse para un solo tratamiento. (16) (12) (14)

La seguridad del trasplante fecal es generalmente segura y bien tolerada. Los eventos adversos más comúnmente observados son hinchazón, calambres abdominales, náuseas, diarrea o estreñimiento. Los eventos adversos más graves están relacionados con el procedimiento de acuerdo con la vía de administración, o de acuerdo con la colonoscopia o la colocación del tubo duodenal. Se han notificado casos de aspiración durante la sedación para colonoscopia, shock séptico con megacolon tóxico y neumonía por aspiración debido a regurgitación de materia fecal. Se sabe menos sobre los efectos a largo plazo de la FMT. El desarrollo de efectos a largo plazo, incluidos tumores malignos, enfermedades autoinmunes y otras enfermedades asociadas a la microbiota intestinal en pacientes que recibieron FMT, debe investigarse en el futuro. (15) (16) (11) (17).

Nuevos agentes para el tratamiento de CDI.

Anticuerpos monoclonales bezlotoxumab y actoxumab

Bezlotoxumab (MK-6072) es un anticuerpo monoclonal de isotipo IgG1 / kappa humano recombinante. En 2016 se aprobó globalmente para su uso como tratamiento complementario en pacientes con riesgo de rCDI (incluida la vejez y / o el uso de antibióticos distintos del tratamiento anti-CDI. Bezlotoxumab se une a las

regiones de los dominios combinados de oligopéptidos repetitivos de la toxina- Bloquea la acción de la toxina B de *C. difficile* y potencialmente evita el daño y la inflamación que pueden conducir a los síntomas asociados con el CDI. Actoxumab (anteriormente conocido como MK-3415) se une específicamente a la toxina A y se desarrolló junto con bezlotoxumab (anteriormente conocido como MK-3415A). La administración combinada de estos dos anticuerpos monoclonales completamente humanos se denomina actoxumab y bezlotoxumab (anteriormente conocido como MK-3415A).

La vida media de bezlotoxumab es de 19 días; la C_{max} medida después de una dosis iv de 10 mg / kg fue de 185 μg / ml. Los estudios de las concentraciones de bezlotoxumab en las heces son muy limitados y no concluyentes, al igual que los estudios que describen la concentración de bezlotoxumab requerida para la inactivación de la toxina B en la luz intestinal para prevenir el rCDI. (13) (15) (16).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Clostridium difficile es un bacilo grampositivo que durante los últimos años se ha convertido en una de las principales infecciones gastrointestinales adquiridas en el hospital para el ser humano. Recientemente su incidencia y prevalencia se ha incrementado implicando cepas más virulentas que afectan nuevos grupos de pacientes que antes no se tenían contemplados, generando cambios en la presentación clínica y en la respuesta al tratamiento que influyen en el pronóstico de la enfermedad.

Se ha visto un incremento de brotes hospitalarios que se atribuyen en gran medida a la cepa NAP1 / BI / 027. Desde entonces, la incidencia de la infección por *C. difficile* ha aumentado considerablemente. Con este estudio se buscara la asociación de los principales factores de riesgo más importante en nuestra población del Hospital Fernando Quiroz. De igual manera se determinara cuales fueran las estrategias sobre el diagnóstico, tratamiento y medidas de aislamientos con base en la gravedad de la infección por *C. difficile* lo que será fundamental para mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento médico en nuestra población.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la Prevalencia y factores de riesgo relacionados con la infección por clostridium difficile ribotipo BI / NAP1 / 027, en pacientes del Hospital Fernando Quiroz?.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no conocemos la prevalencia de la infección por *C. difficile* ribotipo 027 y los factores de riesgos asociados en pacientes de nuestro Hospital. Con esta investigación se busca dar a conocer cuáles fueron los factores de riesgos asociados en la población de nuestro hospital y compararla con la literatura descrita. Así como determinar el grupo de antibiótico más comúnmente asociado con el cuadro infeccioso, y el impacto en la mortalidad que tuvo la presencia del ribotipo BI / NAP1 / 027 en el Hospital Fernando Quiroz.

De igual manera se determinara cuales fueran las estrategias sobre el diagnóstico, tratamiento y medidas de aislamientos con base en la gravedad de la infección por *C. difficile* lo que será fundamental para mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento médico en nuestra población a corto y largo plazo.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados a infección por clostridium difficile ribotipo BI / NAP1 / 027, en pacientes del Hospital Fernando Quiroz del 01 de marzo 2017 al 31 diciembre 2019.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar qué grupo de antibióticos y el número de antibióticos que se asoció más al desarrollo de infección por *clostridium difficile* ribotipo 027.
- Determinar cuál fue la temporalidad del uso de antibiótico y el desarrollo de enfermedad por *clostridium difficile* ribotipo 027.
- Cuantos casos de infección de *clostridium difficile* de asociaron al uso prolongado de Inhibidores de la bomba de protones (IBPsT).
- Determinar la mortalidad asociada a infección por *clostridium difficile* ribotipo 027 durante el periodo del 01 de Marzo 2017 al 31 diciembre 2019.
- Determinar el tiempo de instauración de medidas de aislamiento, desde la sospecha diagnóstica.

HIPOTESIS DE INVESTIGACIÓN

Si se determinan los principales factores de riesgo asociados a la infección por *C. difficile*, se mejoran las estrategias de diagnóstico y tratamiento médico en nuestra población a corto y largo plazo.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio Observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, de pacientes del Hospital General Fernando Quiroz durante el periodo del 01 de marzo 2017 al 31 diciembre 2019, de los cuales corresponden con el diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile*. Se analizaron 84 pacientes de los cuales cumplían con los criterios de inclusión de los cuales se obtuvieron datos relacionados con la definición operación de infección por *C. difficile*, principales factores de riesgo encontrados en nuestra población del Hospital Fernando Quiroz.

Variable	Clasificación de variables	Categorización	Conceptualización	Operacionalización	Variable estadística	Escala de Medición	Valor
Edad	Cuantitativa	Independiente	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo expresado en años de una persona desde su nacimiento hasta la fecha de la última nota médica en el expediente clínico.	Continua	Escala ordinal	
Sexo	cualitativa	Independiente			Nominal	Escala nominal	
Uso de IBPs en los últimos 2 meses	Cualitativa	Dependiente	Fármacos que actúan inhibiendo de manera irreversible la enzima H ⁺ /K ⁺ -ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica.	Con base a la historia clínica, en búsqueda de uso dentro de los últimos 2 meses.	Nominal	Escala nominal	Si:1 No:2
Hospitalización en el último mes	Cualitativa	Dependiente	Período de tiempo que una persona enferma	Con base a la historia clínica	Nominal	Escala nominal	Si:1 No:2
Antecedente de uso de antibiótico	Cualitativa	Dependiente	Medicación de fármacos específicos contra las bacterias.	Con base a la historia clínica	Nominal	Escala nominal	Si:1 No:2
Número de antibióticos utilizados durante la hospitalización	Cuantitativa	Dependiente	Grupo amplio y heterogéneo de fármacos cuya eficacia en el tratamiento de las enfermedades infecciosas	Con base a la historia clínica	Discreta	Escala de intervalo	
Presencia de comorbilidades	Cualitativa	Dependiente	Término utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona	Con base a la historia clínica	Nominal	Escala nominal	Si:1 No:2
Presencia de	Cualitativa	Dependiente	alteración	Con base a la historia	Nominal	Escala	Si:1

enfermedad renal crónica			estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses, con o sin deterioro de la función renal; o un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m2 sin otros signos de enfermedad renal	clínica		nominal	No:2
Se indicó tratamiento al diagnóstico	Cualitativa	Dependiente.	Tratamiento es el principio de toda terapéutica	Con base a la historia clínica	Nominal	Escala nominal	Si:1 No:2
Número de pacientes con ribotipo 027	Cuantitativa	Dependiente	Número de pacientes con CDI ribotipo 027	Con base a la historia clínica	Discreta	Escala ordinal	
Tiempo de instauración de medidas de aislamiento desde el diagnóstico	Cuantitativa	Independiente	Tiempo de la instauración de las medidas de aislamiento al diagnóstico, obtenido a partir de los registros en el expediente	Con base a la historia clínica	Discreta	De razón	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El Análisis Estadístico, se calculó la prevalencia de *C. difficile* en el periodo observado mediante la siguiente fórmula: **pacientes ingresados con *C. difficile* en heces en el periodo de estudio / ingresos totales en periodo de estudio.**

Respecto a la incidencia anual, se utiliza la siguiente fórmula para su cálculo: ***pacientes ingresados con C. difficile en heces en un año / ingresos totales en ese año.***

El análisis estadístico de los datos obtenidos se han realizaron con el programa estadístico SPSS versión 21. Los análisis realizados incluyen un análisis descriptivo de la muestra, en la que se muestra las frecuencias para las variables categóricas y la media y la desviación típica para las variables cuantitativas. Se ha usado regresión logística para identificar predictores independientes de recidiva o muerte. Se ha establecido un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo para todos los análisis realizados.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se realizará con base a la normatividad legal correspondiente para estudios de investigación en salud establecida por la Secretaria de Salud y señalada en Ley General de Salud y el REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de servicios de atención médica y REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Podemos indicar que el presente estudio comprende el análisis de tratamientos médicos que contribuyeron al conocimiento de la práctica médica clínica; la prevención y control de uno de los varios problemas de salud que se consideran prioritario para la población mexicana.

Este estudio se basa en los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, como es el código de Helsinki, las Guías de buena práctica clínica para estudios en humanos, Nüremberg y la carta general de los derechos de los pacientes; además de que es un estudio que no expone a riesgos ni daños innecesarios a ningún individuo, ya que sólo se analizará el expediente clínico; por tal motivo todos los datos procedentes de los pacientes serán manejados con confidencialidad y de acuerdo a los criterios y recomendaciones emitidas por la LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES, la NOM-012-SSA3-2012 y Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico. El procesamiento de los datos, se realizará bajo los preceptos de la ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares. Sólo podrán tener acceso a los datos las personas autorizadas para tal efecto de acuerdo a las disposiciones generales, los principios de protección de datos personales, de los derechos de los titulares de los datos personales, del ejercicio de los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, de la transferencia de datos, del procedimiento de derechos, del procedimiento de verificación y demás disposiciones en dicha ley.

La presente investigación contemplara los principios Bioéticos de beneficencia; este estudio permitirá prevenir enfermedades del corazón, contribuirá al conocimiento médico favoreciendo no sólo el tratamiento oportuno de los pacientes sino salvará vidas de pacientes que desconocen padecer esta

condición. Principio de no maleficencia: en ningún caso se manipulará la información y no se le causará daño. Principio de justicia los datos del expediente serán tratados de igual forma sin distinción de ningún tipo y con confidencialidad, con base en las recomendaciones del Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales INAI, en posesión de los particulares. Además, los nombres de los pacientes serán cambiados por una número de identificación; solo los investigadores del estudio, el Comité de Ética del Hospital y las agencias regulatoria nacionales (COFEPRIS) podrán tener acceso a la información completa. Los datos publicados en la tesis o artículo no lo identificarán de ninguna forma a los pacientes. Los involucrados en el estudio se comprometen a guardar en todo momento la confidencialidad de los datos.

Los autores declaramos no tener conflicto de interés.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se registraron 84 pacientes en el periodo del 01 de marzo 2017 al 31 diciembre 2019, en los cuales se les realizó un análisis en heces determinado por PCR para *Clostridium difficile* que incluían pacientes de los servicios de Cirugía general, Medicina interna, Ginecología, Terapia Intensiva, Urgencias. Los servicios que mayor número de muestras fueron Medicina interna con 62 pacientes (20.10 %), Cirugía general 18 pacientes (10.67%), UCI, Ginecología y Urgencias adultos 4 pacientes (2.40%). Del total de muestras enviadas, 35 resultaron positivas para *C. difficile* ribotipo 027, y los restantes 49 pacientes obtuvieron un resultado negativo para el ribotipo 027.

Prevalencia e incidencia:

La prevalencia fue de 0.0015 que equivale a una tasa de frecuencia de 10.54 casos por cada 10.000 pacientes hospitalizados.

La tasa de incidencia fue de 5.14 casos por cada 10.000 pacientes hospitalizados en el año de 2018 en donde se registró un brote epidemiológico.

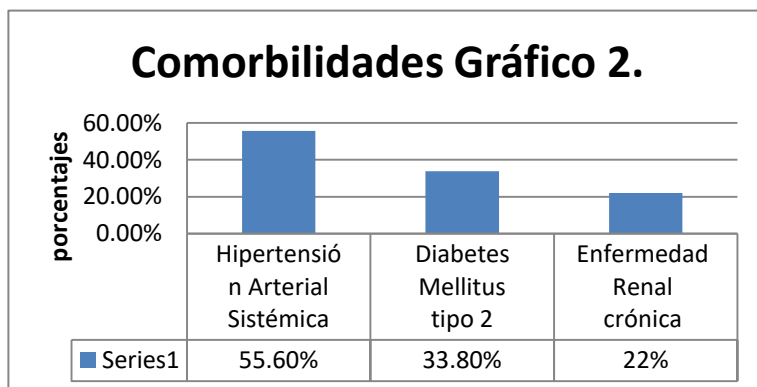
Análisis descriptivo de los datos obtenidos :

De los 84 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio, un 50.4 % fueron mujeres y un 49.5 % varones. La edad media fue 68.32 años. (Tabla 1). Gráfico 1.



Comorbilidades:

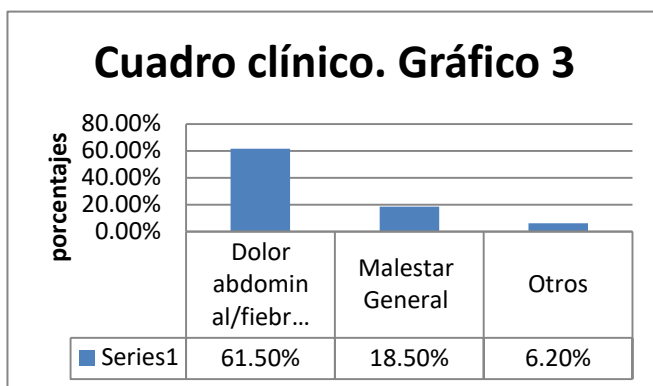
Respecto a las enfermedades concomitantes de la población de estudio, las más frecuentes encontradas fue la hipertensión arterial con más de la mitad de los pacientes 55.6 % seguido de Diabetes Mellitus tipo 2 con un 33.8 % y por último Enfermedad renal crónica con un 22 %. (Tabla 2). Gráfico 2.



Motivo de consulta al diagnóstico y estancia hospitalaria media

Entre los motivos de consulta más comúnmente registrados, se destaca el dolor abdominal, fiebre y diarrea con un 61.5 %. Con el diagnóstico principal por infección por *C.difficile* en un 22.9 % de los registros. (Tabla 3). Gráfico 3

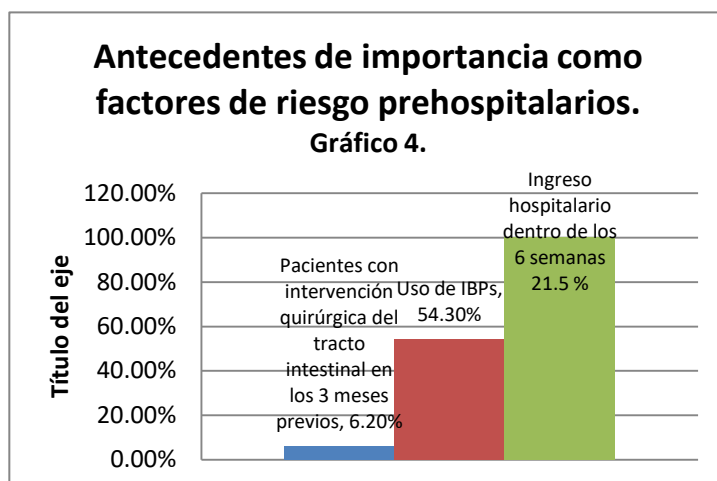
La estancia hospitalaria media de días hasta el aislamiento microbiológico del *C.difficile* fue de 12.33 días.



Antecedentes:

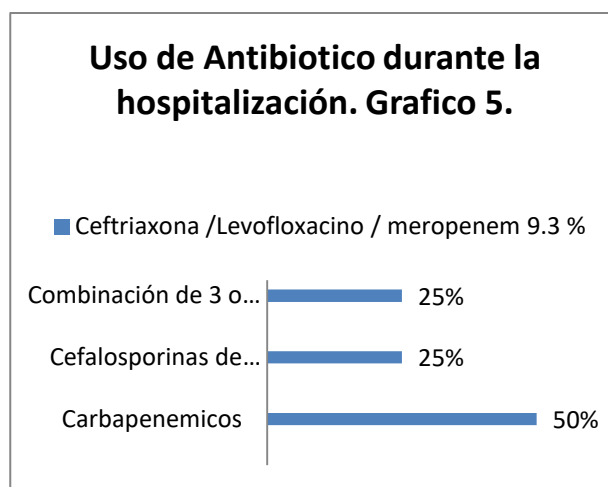
Un 21.5 % de los pacientes estudiados, presento un ingreso dentro de las seis semanas previas. A un 6.2 % de los pacientes se les había sometido a alguna intervención quirúrgica del tracto intestinal en los 3 meses previos.

Los inhibidores de la bomba de protones se encontraron en un 40.8% de los pacientes. El inhibidor de bomba de protones más utilizado fue omeprazol con un 54.3 % del total de las prescripciones dentro de este grupo. Un 21 % de los pacientes había recibido tratamiento antibiótico. De la antibioterapia previa recibida, el porcentaje mayor fue 6.2 % para cefalosporina de tercera generación y quinolonas con un 4.6 %. (Tabla 4). Gráfico 4.



Antibiótico durante el ingreso:

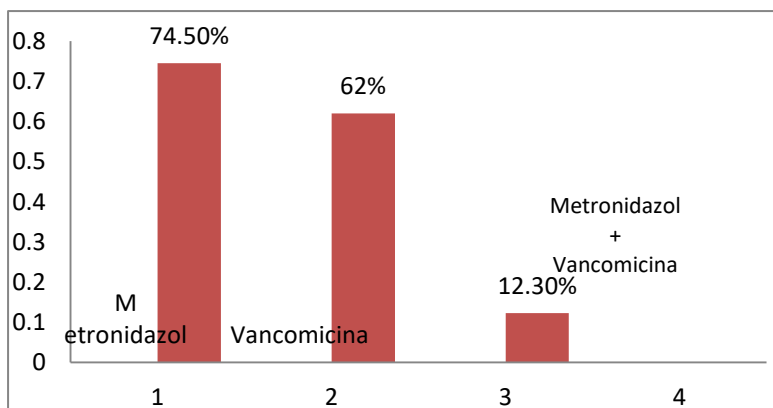
El porcentaje de pacientes que recibieron antibioterapia durante el ingreso fue del 62%. El esquema terapéutico más frecuentemente empleado fue una combinación de tres o más antibióticos, la combinación más frecuente ceftriaxona /Levofloxacino/ Meropenem, representando carbapenemicos y cefalosporinas de tercera generación y quinolonas un 9.3 %. (Tabla 5). Gráfico 5.



Manejo del episodio de ICD:

El tratamiento erradicador empleado con fue el Metronidazol con un 74.5 %, seguido de Vancomicina vía oral con un 55.6 %. (Tabla 6).

Gráfica 6.



Diagnóstico de Laboratorio:

El diagnóstico microbiológico se realizó mediante detección de ácidos nucleicos (PCR) con el sistema Xpert para *C. difficile*. Actualmente, los ensayos de PCR en tiempo real (RT-PCR) se han desarrollado comercialmente para superar la falta de sensibilidad de la EIA. Los RT-PCR diseñados para detectar la región de tcdB dentro del locus de patogenicidad (PaLoc), XpertTM90 tiene una sensibilidad 100% y especificidad 92.9-98.6%. En cuanto a registro de pacientes con el ribotipo 027 en nuestro estudio se encontró detectado en el 5% de las cepas. *C. difficile*.

Evolución durante la hospitalización

Medidas de Aislamiento preventivas.

En los 84 pacientes del estudio se adoptó medidas de aislamiento para el control de la diseminación de la infección.

Evolución

La media de edad fue de 67.5 años (DE 9.52) y el 21.4% de los pacientes eran mayor de 65 años. Respecto a la distribución de sexos un 60 % eran Mujeres y un 40 % eran hombres. (Tabla 6).

El tratamiento antibiótico durante el ingreso se objetivó en un 40 % de los pacientes (50 % carbapenémicos, un 25 % cefalosporinas de tercera generación y un 25 % combinación de 3 o más antibióticos. (Tabla 6).

Muerte

El 3.7 % de los pacientes fallecieron durante el episodio de estudio (tabla 7). La edad media de este grupo fue de 68.5 años (DE 8.9). En este grupo de pacientes reunían los siguientes factores de riesgo, la comorbilidad más frecuente fue Hipertensión Arterial Sistémica, un 55.5%, un 83 % recibió IBPs y durante su hospitalización recibieron la combinación de 3 o más antibióticos, como tratamiento de erradicación recibieron metronidazol. (Tabla 7).

Tabla 1. Datos Demográficos N= 84 pacientes.

Sexo	
Femenino	50.4 %
Masculino	49.5 %
Edad	
< 65 años	48 (64.6 %)
>65 años	36 (35.6%)
Edad media	68.32 años

Tabla 2. Enfermedades Concomitantes

Hipertensión Arterial Sistémica	40 (55.6%)
Diabetes Mellitus tipo 2	38 (33.8%)
Enfermedad Renal crónica	6 (22) %

Tabla 3. Motivo de consulta

Dolor abdominal + fiebre+ diarrea	61.5 %
Malestar General	18.5 %
Otros	6.2 %
Con el diagnostico principal por infección por <i>C.difficile</i> .	22.9 % de los registros

Tabla 4. Antecedentes

Ingreso hospitalario dentro de los 6 semanas	21.5 %
Pacientes con intervención quirúrgica del tracto intestinal en los 3 meses previos	6.2 %
Tratamiento previo antibiótico	21%
Uso de IBPs	54.3 %

Tabla 5. Antibioterapia durante el ingreso hospitalario.

Porcentaje de uso de antibióticos total	62 %
Combinación más frecuente	Ceftriaxona /Levofloxacino / meropenem 9.3 %
Carbapenemicos	50 %
Cefalosporinas de tercera generación	25%
Combinación de 3 o más antibióticos	25%

Tabla 6. Tratamiento de erradicación y evolución

Metronidazol	74.5 %
Vancomicina	62 %
Metronidazol+vancomicina	8 (12.3)%

Tabla 7. Evolución durante la hospitalización

Aislamiento preventivo	96.3%
Alta a domicilio con diagnostico confirmado ribotipo 027	60.0 %
Muerte con diagnostico confirmado ribotipo 027	2(3.7)%

Tabla 8. multivariantes

Comorbilidades	P	OR	IC (95)%
Hipertensión Arterial	NS	0.955	0.327-4.707
Diabetes Mellitus	NS	0.933	0.245-4.156
ERC	NS	0.387	0.309-2.967
Tratamiento previo			
IBPs	NS	0.575	0.047-3.619
Antibioterapia	NS	0.938	0.064-5.130
Tratamiento erradicador			
Metronidazol	NS	0.875	0.132-2.760
Vancomicina	NS	0.605	0.095-5.502

- i. ERC (Enfermedad renal crónica)
- ii. IBPs(Inhibidores de la bomba de protones)
- iii. NS (no estadísticamente significativo)

DISCUSIÓN

El resultado obtenido tras el análisis de la población estudiada coincide con lo publicado hasta el momento en la literatura científica revisada para este trabajo de investigación.

Mayoritariamente los pacientes estudiados superan los 65 años y presentaron una estancia hospitalaria superior a los 30 días. Las comorbilidades recientes en mayor porcentaje fueron enfermedades crónicas como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica esta última considerada en la literatura factor de mal pronóstico para el cuadro clínico. (12)

El motivo de consulta más comúnmente encontrado fue la triada sintomática compuesta por diarrea, fiebre y dolor abdominal. El uso de inhibidores de la bomba de protones fue del 56.8% con omeprazol. Lo que se refleja como en la literatura ser unos de los factores de riesgo importantes para el desarrollo de esta infección. (15) (16)

Sin embargo el factor más importante y con mayor impacto es el uso de antibioterapia relacionada ampliamente en la bibliografía, encontrando se en este estudio en el 62 % de los pacientes, siendo el grupo de fármacos más comúnmente empleados cefalosporinas de tercera generación, carbapenemicos, quinolonas. (7) (10) (15)

Como en el metaanálisis realizado por Slimings C, Riley TV 2018. En donde reconoce que los carbapenemicos se asociaron con más episodios de CDI que fluoroquinolonas [razón de riesgo (RR) = 2.44, intervalo de confianza (IC) del 95% 1.32–4.49] en comparación con cefalosporinas (RR = 2.24, IC 95% 1.46–3.42). (16,18)

Las cefalosporinas se asociaron con más CDI que penicilinas (RR = 2.36, IC 95% 1.32–4.23) en comparación con el grupo de las fluoroquinolonas (RR = 2.84, IC 95% 1.60-5.06). No hubo diferencia en la frecuencia de CDI entre fluoroquinolonas y penicilinas (RR = 1.34, 95% IC 0,55–3,25). Finalmente, la clindamicina se asoció con más episodios de CDI que las cefalosporinas y la penicilinas (RR = 3.92, IC 95% 1.15–13.43). (16,18)

La asociación de carbapenemicos con más episodios de CDI podría atribuirse a la resistencia de *C. difficile*, se han encontrado concentraciones del carbapenemicos en la mucosa colónica y las heces que podrían asociarse a los cambios en la microflora del colon incluida la colonización por *C. difficile* durante el período de restauración. (16) (18).

El tratamiento erradicador de primera elección en nuestro hospital fue Metronidazol, seguido de Vancomicina lo que demuestra que tenemos que cambiar el tratamiento según las últimas actualizaciones de tratamiento de las diferentes guías de tratamiento.

Los mejores tratamientos de un episodio inicial de CDI para garantizar la resolución de los síntomas y la resolución sostenida 1 mes después del tratamiento.

1. Se recomienda vancomicina o fidaxomicina sobre metronidazol para un episodio inicial de CDI. La dosis es vancomicina 125 mg por vía oral 4 veces al día o fidaxomicina 200 mg dos veces al día durante 10 días (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) IDSA 2017.

2. En entornos donde el acceso a vancomicina o fidaxomicina es limitado, sugerimos usar metronidazol para un episodio inicial de CDI no grave solamente (recomendación débil, evidencia de alta calidad). La dosis sugerida es 500 mg de metronidazol por vía oral 3 veces al día durante 10 días. Evitar ciclos repetidos o prolongados debido al riesgo de neurotoxicidad acumulativa y potencialmente irreversibles (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). IDSA 2017.

Un metaanálisis de 2017 de Nelson et al. también concluye que el metronidazol es inferior en comparación con la vancomicina en el tratamiento de la CDI. Guery y col. en 2017 mostró que un programa de tratamiento con fidaxomicina (días 1 a 5, tratamiento con 200 mg dos veces al día, seguido de una vez al día en días alternos durante los días 7 a 25) es superior (p 0.03) en un resultado clínico sostenido de cura 30 días después del final del tratamiento en el 70% de los pacientes, vs vancomicina 125 mg cuatro veces al día por 10 días, con una curación clínica sostenida de 59%.

La distribución por edades, comorbilidades, el tratamiento recibido previamente así como la antibioterapia durante el ingreso no mostraron diferencias al comparar la población de nuestro hospital con la literatura descrita.

CONCLUSIONES

La infección por *C.difficile* es un problema de impacto creciente en la actualidad tanto a nivel sanitario como por los costes económicos derivados.

Es la primera causa de diarrea debida asociada a uso de antibiótico y diarrea nosocomial. Es foco de alarma para mejorar los lineamiento para el uso vigilado de antibióticos y de un correcto funcionamiento de programas de control y vigilancia de las infecciones nosocomiales.

La prevención es la herramienta clave para reducir la prevalencia e incidencia en el ámbito hospitalario. Así como el correcto uso del aislamiento de contacto del pacientes infectado, lavado de manos del personal implicado en el cuidado sanitario son medidas fundamentales para evitar la trasmisión.

Es necesario adoptar una mejor estrategia para dar a conocer a todo el hospital las actualizaciones en cuanto al diagnóstico rápido tras la sospecha clínica del episodio y mejorar los esquemas de tratamiento ante la sospecha diagnostica, de acuerdo a las guías actuales de tratamiento.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DE PROTOCOLO

		CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DE PROTOCOLO																														
ACTIVIDADES	SEMANA	DICEIMRE 2019				ENERO 2019				FEBRERO 2019				MARZO 2010				ABRIL 2020				MAYO 2020				JUNIO 2020				RESPONSABLE		
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4			
Diseño del protocolo		█	█	█	█	█	█	█	█																							Dra. Márquez Dr. García
Identificación de la muestra						█	█	█																								Dra. Márquez Dr. García
Presentación al comité							█	█	█																							Dra. Márquez Dr. García Dra. Ibáñez
Evaluación del paciente y de expedientes, recopilación de información y realización de base de datos										█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█							Dra. Márquez Dr. García Dra. Ibáñez
Procesamiento de datos. Análisis estadístico																								█	█	█	█					Dra. Márquez Dr. García Dra. Ibáñez
Publicación de resultados																										█	█	█	█			Dra. Márquez Dr. García Dra. Ibáñez

BIBLIOGRAFÍA. Especificar las referencias bibliográficas conforme a la Normatividad de Vancouver

- (1)M. Rupnik. (2016). Introduction to the special issue on *Clostridium difficile* and the history of the International *Clostridium difficile* Symposium (ICDS), *Anaerobe* 37 1-12.
- (2)Camacho-Ortiz A, et al. (2015). First Report of *Clostridium difficile* NAP1/027 in a Mexican Hospital, *PLoS ONE* 10(4) e0122627. Doi: 10.1371/ journal.pone.0122627.
- (3)Walker, A. S. et al. (2016).Characterisation of *Clostridium difficile* hospital ward-based transmission using extensive epidemiological data and molecular typing. *PLoS Med.* 9, e1001172
- (4)Zacharioudakis, I. M. et al. (2015). Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and metaanalysis. *Am. J. Gastroenterol.* 110, 381–390
- (5)Gerding, D. N. et al. (2015). *Clostridium difficile* binary toxin CDT: mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. *Gut Microbes.* 5, 15–27
- (6)M. Falcone. Et al. (2018).Risk factors for recurrence in patients with *Clostridium difficile* infection due to 027 and non-027 ribotypes. / *Clinical Microbiology and Infection.*
- (7) S Johnson. Recurrent *Clostridium difficile* infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect* 2019.
- (8) Surawicz CM, Brandt LJ, et al. (2016); Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *AmGastroenterol* 108:478e98.
- (9) Tara N, Palmore MD, SeJean Sohn MPH, Sharp F. (2016).Risk factors for acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhea among outpatients atba cancer Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; 26: 680-84.Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*; 20:35.
- (10)Leffler DA, Lamont JT. (2018). Infección por *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.*; 372 (16): 1539–1548.
- (11)Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. (2016). Carga de infección por *Clostridium difficile* en los Estados Unidos. *N Engl J Med.*; 372 (9): 825–834.
- (12)Centros de Control y Prevención de Enfermedades. (2017) Casi medio millón de estadounidenses sufrieron infecciones por *Clostridium difficile* en un solo año; 2015. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/releases/2015/p0225-clostridium-difficile.html>. Consultado el 12 de agosto de 2017.
- (13)Smits, W. K. (2013).Hype or hypervirulence: a reflection on problematic *C. difficile* strains. *Virulence* 4, 592–596
- (14)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).
- (15)Kuntz JL, Chrischilles EA, Pendergast JF, Herwaldt LA, Polgreen PM. (2016). Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: anested case–control study. *BMC Infect Dis*; 11:19.

(16) Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. (2015). Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. *Agents Chemother*; 57:2326–32

(17) Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Sferra TJ, et al. (2015). Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*; 68:1951–61.

(18) Slimings C, Riley TV. (2015). Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*; 69:881–91

(19) Thomas C, Stevenson M, Riley TV. (2013). Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*; 51:1339–5



ISSSTE
HOSPITAL GENERAL "DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"
UNIDAD DE VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA



CUESTIONARIO FACTORES DE RIESGO PARA *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

VOBO COORDINADOR DEL SERVICIO

	Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombre (s)
Fecha de Nacimiento:		Edad:	Sexo: M () F ()
Número de Expediente:	Comorbilidades Si () No () ¿Cuáles? _____		

Características del cuadro clínico:		Fecha Inicio de Síntomas:		____/____/____	
¿Ha tenido episodios de diarrea en los últimos 2 meses? Si () No ()				Día / Mes / Año	
Número de deposiciones en últimas 24 hrs:					
¿Ha consumido mariscos, pescado en últimas 72 hrs? Si () No ()					
Marque con una "X" si ha presentado alguno de los siguientes síntomas:				Signos Vitales	
Intolerancia Oral	()	Dolor Abdominal	()	T/A	FC
Nausea	()	Vómito	()	FR	Temperatura
Sangre	()	Moco	()	SO2	Glucosa
Fiebre	()	Calosfríos	()	Peso	Talla

Factores asociados a Infección por <i>Clostridium difficile</i>		
¿Ha acudido a consulta médica en los últimos 3 meses?	Si ()	No ()
	5 pts.	0 pts.
¿Hospitalización en últimos 3 meses?	Si ()	No ()
	15 pts.	0 pts.
En caso de si; especifique: Lugar de Hospitalización: Hospital Gral. Fernando Quiroz Si () No () Especifique lugar: _____		


Servicio donde fue hospitalizado: _____		
Fecha de Egreso: ____/____/____ (Día/Mes/Año)		
¿Consumo de antimicrobianos en últimos 3 meses?:	Si ()	No ()
pts.	10 pts.	0
En caso de Si; especifique los antimicrobianos utilizados: _____		
¿Consumo de antiácidos en los últimos 2 meses? (Omeprazol, Ranitidina, etc.)	Si ()	No ()
	5 pts.	0 pts.

Total de Puntaje obtenido () ()

¿Se indicó tratamiento? Si () No ()
¿Cuál? _____
Nombre y Cargo de quien elaboró: _____

Medidas de aislamiento por contacto

* 30 pts. o más  Realización toxina AB por Inmunoensayo Clostridium difficile

* < 30 pts.  Seguimiento epidemiológico/Medidas de aislamiento por contacto (Amarilla)

Recuerde la importancia del lavado de manos, así como la desinfección del equipo utilizado, Posterior a cada evaluación realizada.