



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

**APLICACIÓN DEL PUNTAJE ATLAS EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR
CLOSTRIDIODES DIFFICILE**

TESIS

PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
GASTROENTEROLOGIA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA PATRICIA JAEN VILLANUEVA

ASESOR DE TESIS

DR. EUMIR ISRAEL JUARÉZ VALDÉS



CIUDAD DE MEXICO, 28 DE OCTURE 2021



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.

Dra. Erika Gómez Zamora
Subdirectora de Enseñanza

Dr. Erik Efraín Sosa Durán
Jefe de Posgrado

Dra. Scherezada Mejía Loza
Profesor titular Curso de Gastroenterología

Dr. Eumir Israel Juárez Valdés
Asesor de Tesis

INDICE

Dedicatoria.....	1
Agradecimientos	2
Antecedentes.....	3
Justificación	19
Pregunta de investigación.....	20
Hipótesis	21
Objetivo	22
Diseño de la investigación	23
Definición de la población.....	23
Criterios de inclusión.....	23
Criterios de exclusión	23
Definición de las variables.....	24
Análisis e interpretación de los resultados.....	28
Recursos.....	28
Aspectos Éticos.....	29
Discusión	32
Conclusiones.....	34
Recomendaciones	35
Bibliografía.....	36

Dedicatoria

A DIOS

Por permitirme llegar hasta el día de hoy y cumplir mi sueño de ser especialista

A mis padres:

Por ser los pilares fundamentales de mi vida, por su abnegación, perseverancia para formar en mí lo que hoy en día soy; un profesional con valores y principios.

A mi familia y amigos:

Por su apoyo y aprecio porque de una u otra forma han contribuido en mi formación personal y profesional

Agradecimientos

Al Doctor Eumir Juárez quien con su experiencia y dedicación me dirigió durante la elaboración de este trabajo

A cada uno de los profesores adscritos del servicio de gastroenterología por el tiempo dedicado, empeño y paciencia para lograr mi formación.

A las autoridades del Hospital Juárez de México por facilitar la realización de este trabajo.

Antecedentes

Desde 1978 *Clostridiodes Difficile* se identificó como el patógeno causante de la mayoría de los casos de colitis asociada al uso de antibióticos, principalmente a clindamicina, posteriormente se describieron casos asociados al uso de penicilinas y cefalosporinas (L. Clifford McDonald, 2017).

Desde 2003 al 2006 se observan casos más graves, con refractariedad al tratamiento estándar y más recaídas, estos casos estaban ligados a cepas hipervirulentas como BI, NAP1 o ribotipo, conllevando al incremento de la mortalidad en 30 días y complicaciones como sepsis, colectomía, megacolon tóxico y muerte (L. Clifford McDonald, 2017).

A nivel mundial, desde 2010 se reporta incremento en la incidencia de la infección por *Clostridiodes Difficile*. Actualmente es la causa más común de diarrea nosocomial, representa el 8% de los pacientes hospitalizados, 15-25% de los casos de diarrea asociada al uso de antibiótico, 50-75% de colitis asociadas al uso de antibióticos y 90% de colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos. (Abreu,A.T, 2019)

Dada la alta incidencia, altos costos en el sistema de salud, se han realizado esfuerzos por diseñar un instrumento que evalúe de forma fácil y práctica la gravedad de estos pacientes, y logre predecir su pronóstico. Uno de estos sistemas es el puntaje ATLAS, que fue validado en 2011, basándose en 2 grandes ensayos clínicos que comparaban vancomicina y fidaxomicina (Lungulescu O. , 2011)

En 2015 R. Hernández et al, describe que el puntaje de ATLAS es una herramienta útil para evaluar la gravedad en pacientes con infección por *Clostridiodes Difficile*. (Hernández G, 2015)

En este trabajo se pretende aplicar el puntaje ATLAS y describir su utilidad para predecir respuesta al tratamiento, mortalidad en 28 días y riesgo de colectomía en los pacientes con infección por infección por *Clostridiodes difficile* en el Hospital Juárez de México.

La infección por *Clostridioides difficile* sigue siendo una infección frecuente y potencialmente grave en el ámbito hospitalario. Desde el 2000 su incidencia ha se ha incrementado de forma exponencial a nivel mundial, observando incremento en mortalidad, complicaciones y recaídas, lo que categóricamente fue asociado a la aparición de cepas hipervirulentas como BI, NAP1 o ribotipo las que producen más toxinas y que se asocian al uso de fluorquinolonas (L. Clifford McDonald, 2017)

Desde 2010-2018 la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y la Sociedad de Epidemiología de la Atención Médica de América (SHEA) convocaron un panel de expertos para actualizar el protocolo de diagnóstico y manejo de la infección por *Clostridioides difficile*, sin embargo, hasta la actualidad se debate un algoritmo de diagnóstico único. (L. Clifford McDonald, 2017)

Actualmente a mundial la infección por *Clostridioides difficile* se presenta el 8% de los pacientes hospitalizados y es la causa de diarrea nosocomial más común. Es el agente causal del 15-25% de los casos de diarrea asociada a antibióticos, del 50-75% de colitis asociada a antibióticos y del 90-100% de colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos. CDC de Atlanta reportó que el 50% de los casos de infección por *Clostridioides difficile* comienzan en la comunidad (Abreu,A.T, 2019).

En México un estudio retrospectivo en 4 hospitales de 3 ciudades diferentes reportó que la incidencia de infección por *Clostridioides difficile* es importante. De 487 casos de infección por *Clostridioides difficile* incluidos, el 43 (8.8%) fueron diagnosticados en 2012,

22 (4.5%) en 2013, mostrando un importante incremento en 2014, con 121 casos (24.8%), y 301 casos (61.8%) en 2015 (Abreu,A.T, 2019)

Los casos graves también han incrementado, asociándose al aumento en cepas con mayor virulencia (cepas hipervirulentas) como la cepa PCR-ribotipo 027 o NAP1 (del inglés North American pulsed field gel electrophoresis type 1) o endonucleasa de análisis de restricción grupo BI, conocida como cepa NAP1/BI/027 (Abreu,A.T, 2019).

A mediados del 2000, la aparición de una nueva cepa hipervirulenta del ribotipo 027 se asoció con una mayor incidencia, gravedad y mortalidad, dando lugar a brotes en América del Norte, Inglaterra, partes de continente Europa y Asia. Los aislados recientes de la cepa 027 son más resistentes a las fluoroquinolonas en comparación con las cepas clásicas. Esto asociado al uso cada vez mayor de fluoroquinolonas a nivel mundial, probablemente contribuyó la diseminación de una cepa que alguna vez fue poco común (L. Clifford McDonald, 2017).

Se logró demostrar que los infectados por la cepa epidémica 027 tenían una enfermedad más grave que los pacientes infectados con otras cepas y se logró demostrar que la cepa 027 fue predominante entre los pacientes con infección por *Clostridiodes difficile*, mientras que otras cepas fueron más comunes entre los pacientes portadores asintomáticos. En 2009 y 2011, el ribotipo 027 fue la cepa más prevalente en el 28,4% de los casos y se asoció con enfermedad más grave, complicaciones y muerte que otras cepas (L. Clifford McDonald, 2017)

Desde la aparición y propagación de 027, Europa reporta que la prevalencia de esta cepa está disminuyendo. Inglaterra ha experimentado una disminución drástica de la prevalencia de 027 desde el establecimiento de una red nacional de ribotipado en 2007 (L. Clifford McDonald, 2017).

El ribotipo 027 disminuyó significativamente entre 2007 y 2010, pasando de una prevalencia del 55% al 21%, coincidiendo con disminuciones significativas en la incidencia de infección por *Clostridioides difficile* y la mortalidad relacionada (L. Clifford McDonald, 2017). La disminución en la prevalencia de 027 probablemente fue impulsada por reducciones significativas en el uso de fluoroquinolonas durante este período de tiempo (Smits, 2016).

Sin embargo, la tipificación molecular de detección de cepas emergentes de *Clostridioides difficile* ha permitido la detección de cepas emergentes de *Clostridioides difficile* con nuevos factores de virulencia, factores de riesgo y patrones de resistencia a los antibióticos (Smits, 2016).

En México, la prevalencia de la cepa NAP1/BI/027 varía entre el 28 y el 91% (Abreu,A.T, 2019). Camacho-Ortiz et al en 2015 estudió 22 pacientes, encontrando que el 91% de los casos fueron positivos para la cepa NAP1/BI/027. (Abreu,A.T, 2019). MorfínOtero et al, observó los brotes de infección por *Clostridioides difficile* en un hospital de tercer nivel durante 12 meses, incluyendo 128 pacientes, y encontrando que la cepa NAP1/BI/027 se identificó en 31 (39%) de los casos confirmados con infección por *Clostridioides difficile*, presentándose con mayor frecuencia en pacientes con antecedente de prescripción de quinolonas. Dávila et al, reportan que el 51.1% de casos correspondía a *Clostridium difficile* cepa NAP1/BI/027 (Adrián Camacho-Ortiz , 2017).

Clostridide difficile es un bacilo gram-positivo, anaeróbico, formador de esporas y productor de toxinas, pasó a llamarse oficialmente en 2016 a Clostridioides difficile (Smits, 2016). El nuevo nombre refleja las diferencias taxonómicas entre esta especie y otros miembros del género Clostridium. Las esporas de *Clostridiudes difficile* se transmiten por vía fecal-oral y el patógeno está ampliamente presente en el medio ambiente (Czepiel J. , 2019).

Posibles reservorios de *Clostridiodes difficile* incluyen portadores asintomáticos, pacientes infectados, el medio ambiente contaminado y el tracto intestinal animal (canino, felino, porcino, aviar). Aproximadamente el 5% de los adultos y el 15-70% de los lactantes están colonizados por *Clostridiodes difficile*, y la prevalencia de la colonización es varias veces mayor en pacientes hospitalizados o residentes en hogares de ancianos (Czepiel J. , 2019).

La transmisión de *Clostridiodes difficile* es resultado de la propagación de persona a persona, por la vía fecal-oral, y alternativamente por la exposición directa del individuo en un ambiente previamente contaminado (L. Clifford McDonald, 2017).

La prevalencia de colonización asintomática con *Clostridiodes difficile* es del 3% al 26% entre los pacientes adultos hospitalizados y del 5% al 7% en pacientes ancianos en centros de atención de largo plazo. Por el contrario, la prevalencia de *Clostridiodes difficile* en adultos asintomáticos sin exposición reciente a un centro sanitario es menor al 2% (L. Clifford McDonald, 2017)

Se reporta que la tasa de colonización asociada a ingreso hospitalaria fue de 8.1%, siendo el principal factor de riesgo de la colonización la hospitalización previa. El uso de antibióticos y la infección por *Clostridiodes difficile* previa no se asociaron con la colonización al ingreso (Caputo, GM, Weitekamp, MR, Bacon, AE, 1994), (L. Clifford McDonald, 2017).

El período entre la colonización inicial con *Clostridiodes difficile* y la aparición de la infección *Clostridiodes difficile* (es decir, el período de incubación) es aproximadamente 2-3 días (L. Clifford McDonald, 2017), sin embargo, hay estudios que sugieren que el período de incubación podría ser mas de 7 días ((María E Negrón, 2016).

Curry y col, en un estudio en el que incluyeron portadores asintomáticos de *Clostridiodes difficile*, encontraron 7 de 100 pacientes con infección por *Clostridiodes difficile* que dieron positivo en cepas de *Clostridiodes difficile* relacionadas entre 8 y 28 días antes del diagnóstico de la infección. (Curry SR, 2013). Otros estudios iniciales sugirieron que las personas que permanecen colonizadas asintómicamente con *Clostridiodes difficile* durante períodos de tiempo más prolongados tienen un riesgo reducido, en lugar de aumentado, de desarrollar infección por *Clostridiodes difficile* (McFarland, 1989)

Por el contrario, un metaanálisis encontró que la colonización anterior aumentaba 6 veces el riesgo de infección por *Clostridium difficile* posterior; sin embargo, no se examinó la evolución temporal desde la primera detección de la colonización hasta la aparición de los síntomas ni el impacto de los métodos de diagnóstico sobre este riesgo (IM, 2015)

Por tanto, es probable que el riesgo diario de progresión de la colonización a la infección no sea estático, sino que disminuya con el tiempo; si es así, la protección proporcionada por una colonización más prolongada puede estar mediada por el refuerzo de los niveles de anticuerpos en suero contra las toxinas A y B de *Clostridiodes difficile* (L. Clifford McDonald, 2017)

Los principales medios de propagación son las manos del personal médico previamente contaminadas con esporas de *Clostridiodes difficile* y la contaminación ambiental (WN, 2001). Otras de las rutas de transmisión significativas es utilizar una habitación no sanitizada de un paciente previo con infección por *Clostridiodes difficile*, esto representa aproximadamente el 10% de los casos de *Clostridiodes difficile* (L. Clifford McDonald, 2017). También se describe la aparición de brotes en los que los pacientes compartían fomites de alto riesgo, como los termómetros rectales electrónicos u orinales de cama que no se limpiaban adecuadamente (Czepiel J. , 2019).

Actualmente se destaca el papel de los portadores asintomáticos en la transmisión de *Clostridiodes difficile*, se reporta que hasta el 29% de los casos de infección por *Clostridiodes difficile* en un hospital estaban asociados con portadores asintomáticos, en comparación con el 30% que estaban asociados con pacientes con infección por *Clostridiodes difficile* comprobada (L. Clifford McDonald, 2017).

Por otro lado, hay literatura que destaca el papel de los antibióticos, relacionando a estos con el incremento del riesgo de infección por *Clostridiodes difficile* en pacientes hospitalizados (IM, 2015). Se describe que el uso de antibióticos en pacientes hospitalizados incluyendo pacientes sin infección por *Clostridiodes difficile* previa, así como en pacientes en los que si se ha comprobado la infección y pacientes colonizados asintomáticos y se plantea que el uso de antibióticos es un factor de riesgo de para la infección por *Clostridiodes difficile* independiente de otros factores individuales (Brown, 2015).

También se describe el riesgo individual de la infección en pacientes ingresados a una habitación donde se administró antibiótico a un paciente sin infección sintomática, lo que sugiere la eliminación inducida de *Clostridiodes difficile* en portadores asintomáticos (L. Clifford McDonald, 2017). La diseminación de esporas de *Clostridiodes difficile* es particularmente alta entre los pacientes tratados recientemente por infección comprobada, incluso después de la resolución de la diarrea, lo que sugiere una población de portadores asintomáticos podrían tener más probabilidades de transmitir el microorganismo (Curry SR, 2013)

El mecanismo exacto por el cual de *Clostridiodes difficile* causa una infección sintomática aún no está claro, pero se sabe que el microorganismo no es invasivo y la producción de toxinas es la clave de la patogénesis. Por lo tanto, es necesario saber que clínicamente, se trata de un cuadro heterogéneo que varía. Los escenarios con los que el clínico se puede encontrar son (Czepiel J. , 2019)

- Portador asintomático: Período de incubación de 2-3 días, puede ser hasta más de 7 días. Se caracteriza por afectación colónica. (Abreu,A.T, 2019)

- Enfermedad leve: El síntoma característico es diarrea acuosa (≥ 3 deposiciones blandas en 24 horas). Se puede asociar a otras manifestaciones incluyendo dolor abdominal, febrícula, náuseas y anorexia. La diarrea puede estar asociada con moco o sangre oculta, pero la melena o la hematoquecia son raras. La fiebre se asocia a la infección en el 15% de los casos con temperatura $> 38,5^{\circ} \text{C}$ en el contexto de caso leve, moderado o grave (Bagdasarian, 2015).

Los criterios de laboratorio propuestos para la infección por *Clostridioides difficile* no grave incluyen un recuento de glóbulos blancos ≤ 15.000 células / ml y creatinina sérica $< 1,5$ mg / dl (Bagdasarian, 2015).

- Enfermedad grave: Las manifestaciones clínicas de la colitis grave incluyen: Diarrea, dolor en cuadrante inferior o dolor abdominal difuso, distensión abdominal, fiebre, hipovolemia, acidosis láctica, hipoalbuminemia, creatinina elevada y leucocitosis marcada (recuento de glóbulos blancos de hasta 40.000 células / ml o superior) (Bagdasarian, 2015).

Los criterios de enfermedad grave son recuento de glóbulos blancos $> 15\ 000$ células / ml o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg / dl (Bagdasarian, 2015).

- Colitis fulminante: Poco frecuente, de hecho, la progresión a colitis fulminante es del 1-3% sin embargo, la mortalidad en este grupo es considerable por la evolución a megacolon tóxico y perforación colónica y su identificación oportuna radica en que el 0.2-1.6% de estos pacientes requieren colectomía. Se presenta de forma aguda como íleo, con poca o sin diarrea (Bagdasarian, 2015).

Se debe de sospechar de megacolon tóxico en pacientes con toxicidad sistémica grave junto con evidencia radiográfica de dilatación del intestino grueso (> 7 cm de diámetro en el colon y > 12 cm de diámetro en el ciego) (Abreu,A.T, 2019)

- Enfermedad recurrente: Se define por resolución de los síntomas de infección por *Clostridiodes difficile* durante el tratamiento apropiado, seguido de reaparición de los síntomas dentro de 2 a 8 semanas después del tratamiento (L. Clifford McDonald, 2017).

El diagnóstico de infección por *Clostridiodes difficile* debe sospecharse en pacientes con diarrea aguda (≥ 3 deposiciones blandas en 24 horas) sin una explicación alternativa obvia, particularmente en el contexto de factores de riesgo relevantes (incluido el uso reciente de antibióticos, hospitalización y edad avanzada) (L. Clifford McDonald, 2017).

Se debe de establecer el diagnóstico mediante una prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) positiva para el gen de la toxina B de *Clostridiodes difficile* o una prueba de heces positiva para la (s) toxina (s) de *Clostridiodes difficile*, a continuación, se describen cada uno de los métodos recomendados (Gerding, 1995)

NAAT: las NAAT (que incluyen la reacción en cadena de la polimerasa) detectan uno o más genes específicos de cepas toxigénicas; el gen crítico es *tcdB*, que codifica la toxina B. Las NAAT son muy sensibles, su sensibilidad es mayor que la de la prueba de inmunoensayo enzimático (EIA) y comparable con el ensayo de citotoxicidad (Luo, 2010).

Las NAAT son específicas para cepas toxigénicas, pero no analizan la producción de toxina activa y son capaces de detectar portadores asintomáticos de *Clostridiodes difficile*; por lo tanto, solo deben analizarse muestras de heces líquidas de pacientes con ≥ 3 heces blandas en 24 horas (Luo, 2010).

Solo debe analizarse una sola muestra de heces, los resultados de NAAT pueden estar disponibles en aproximadamente una hora, pueden ser falsamente negativos si se retrasa la recolección de muestras de heces o si el paciente ha sido tratado empíricamente por sospecha de infección por *Clostridiodes difficile* (Luo, 2010).

Dada su alta sensibilidad y su incapacidad para distinguir la infección por *Clostridiodes difficile* del portador asintomático, una NAAT puede ser un riesgo para hacer un diagnóstico (Planche, 2013).

La prueba de inmunoensayo enzimático (EIA) para el antígeno GDH de *Clostridiodes difficile*:

El antígeno GDH es una enzima esencial producida constitutivamente por todos los aislados de *Clostridiodes difficile* ; sin embargo, su detección no puede distinguir entre cepas toxigénicas y no toxigénicas (Ticehurst, 2006). Por lo tanto, la prueba del antígeno GDH es útil como un paso de detección inicial en un enfoque de varios pasos, que también consiste en pruebas posteriores con ensayos más específicos, como EIA o NAAT de toxina A y B en muestras que son positivas al antígeno GDH, la sensibilidad de esta prueba es buena y sus resultados se obtienen en aproximadamente una hora (Wilkins T. D., 2013).

Pruebas de inmunoensayo para *Clostridiodes difficile* toxinas A y B:

La mayoría cepas de *Clostridiodes difficile* producen ambas toxinas A y B, aunque algunas cepas producen sólo toxina B (Limaye, 2000). De hecho no se ha informado de infección por *Clostridiodes difficile* debida a cepas productoras solo de toxina A. Sin embargo, se ha descrito que la prueba de ambas toxinas mediante inmunoensayo proporciona una sensibilidad más alta que la prueba de la toxina B sola (L. Clifford McDonald, 2017). La sensibilidad de la prueba de inmunoensayo para las toxinas A y B es de aproximadamente 75%, pero esta varía según el ensayo específico utilizado; la especificidad es alta hasta el 99% (Blossom D. B., 2007).

Existe una tasa de falsos negativos relativamente alta, ya que deben estar presentes de 100 a 1000 pg de toxina para que la prueba se exprese como positiva (Bartlett, 2002). Por lo tanto, la prueba de antígeno GDH se usa a menudo junto con la prueba de inmunoensayo para toxina A y B. Si el GDH es positivo pero la prueba de inmunoensayo para toxina es negativa, la adjudicación con NAAT es beneficiosa (Wilkins T. , 2003)

El cultivo anaeróbico selectivo rara vez se emplea para el diagnóstico clínico, ya que los resultados tardan varios días en completarse. El cultivo en medio selectivo con pruebas de toxina de *Clostridiodes difficile* aislado es un método de diagnóstico muy sensible,

aunque el no puede distinguir las cepas productoras de toxinas de las cepas no productoras de toxinas (Shanholtzer C. , 2012). Se requiere el uso de una segunda prueba (prueba de inmunoensayo , NAAT) para detectar la producción de toxinas en cepas cultivadas de *Clostridiodes difficile* . El cultivo anaeróbico puede ser una herramienta de diagnóstico útil para pacientes con íleo y sospecha de infección por *Clostridiodes difficile*, pero la disponibilidad de sus resultados es tardada (Blossom D. , 2007)

El ensayo de citotoxicidad en cultivo celular es sensible y específico, pero requiere mucho tiempo y recursos; no es una prueba de diagnóstico clínico de rutina. El ensayo se desarrolló al mismo tiempo que el descubrimiento de *Clostridiodes difficile* y se ha utilizado como prueba estándar de oro para el diagnóstico; es más sensible que el inmunoensayo enzimático, aunque está limitado por la falta de estandarización, el requisito de una instalación de cultivo celular y la demora de su resultado, aproximadamente dos días (Shanholtzer C. J., 1992).

El ensayo de citotoxicidad del cultivo celular se realiza añadiendo una muestra de heces preparada (diluida, tamponada y filtrada) a una monocapa de células cultivadas . Si la toxina de *Clostridiodes difficile* está presente, ejerce un efecto citopático caracterizado por el redondeo celular; la especificidad de la citotoxicidad se demuestra mediante la neutralización del efecto citopático con antisuero específico (Shannon-Lowe, 2010).

Es importante señalar que la toxina de *Clostridiodes difficile* se degrada a temperatura ambiente y puede ser indetectable dentro de las dos horas posteriores a la recolección; por lo tanto, las muestras para pruebas basadas en la detección de toxinas (EIA para toxinas de *Clostridiodes difficile* y ensayo de citotoxicidad de cultivo celular) deben mantenerse a 4°C si se prevé un retraso en las pruebas de laboratorio. Además, un presunto brote debería provocar la congelación de las muestras de heces para una investigación posterior (Reddymasu, 2006).

La utilización de métodos complementarios como los estudios de imagen radiografía simple de abdomen y tomografía contrastada, se justifica para los pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedad grave (dolor abdominal intenso, distensión abdominal con aparente íleo, fiebre, hipovolemia, acidosis láctica, hipoalbuminemia, y / o marcada leucocitosis) o colitis fulminante (caracterizado por hipotensión o íleo) para evaluar la presencia de megacolon tóxico, perforación intestinal u otros hallazgos que justifiquen una intervención quirúrgica.

La evidencia radiográfica de dilatación colon transversa (> 7 cm de diámetro) en el contexto clínico de infección por *Clostridioides difficile* grave es diagnóstica de megacolon tóxico. Otros hallazgos radiográficos compatibles con megacolon tóxico incluyen dilatación del intestino delgado, niveles hidroaéreos (que imitan una obstrucción intestinal o isquemia) y "impresión del pulgar" (festoneado de la pared intestinal) debido a edema submucoso. En caso de perforación intestinal, se puede observar aire abdominal libre (Kawamoto, 1999).

La tomografía computarizada del abdomen y la pelvis con contraste oral e intravenoso es la modalidad de imagen preferida; las radiografías simples pueden ser útiles para circunstancias en las que la tomografía no está fácilmente disponible. Los hallazgos consistentes con colitis pseudomembranosa (inflamación severa del revestimiento interno del intestino) en el examen radiográfico son altamente sugestivos de infección por *Clostridioides difficile* y deben motivar la realización de pruebas de laboratorio si aún no se han realizado, un ejemplo de esto es el "signo del acordeón" que es muy sugestivo de colitis pseudomembranosa, y que consiste en edema de la mucosa e inflamación que afecta al intestino grueso. Se observa cuando el material de contraste administrado por vía oral queda atrapado entre los pliegues haustrales engrosados, dando la apariencia de bandas alternas de alta atenuación (material de contraste) y baja atenuación (haustras edematosas) (Kawamoto, 1999).

La colonoscopia no está justificada en pacientes con manifestaciones clínicas típicas de infección por *Clostridioides difficile*, una prueba de laboratorio positiva y / o respuesta clínica al tratamiento empírico pueden ser suficientes. La colonoscopia puede realizarse en

circunstancias en las que se sospecha un diagnóstico alternativo que requiere visualización directa y / o biopsia de la mucosa intestinal. También puede ser útil para pacientes con íleo o colitis fulminante en ausencia de diarrea, ya que puede permitir la visualización de pseudomembranas. La decisión de proceder con la realización de una colonoscopia debe tomarse con cuidado; de hecho, se prefiere la sigmoidoscopia flexible limitada con insuflación mínima o nula de aire para evitar la perforación del colon inflamado (L. Clifford McDonald, 2017).

Los hallazgos en la colonoscopia incluyen edema de la pared intestinal, eritema, friabilidad e inflamación. El hallazgo de pseudomembranas en la superficie de la mucosa inflamada es muy sugestivo de ICD y debe impulsar la confirmación diagnóstica de laboratorio si aún no se ha realizado (mediante análisis de heces o, en el caso de íleo, un hisopo rectal para análisis de toxinas o cultivo anaeróbico) (Tedesco.F, 1979) . Sin embargo, no todos los pacientes con infección por *Clostridioides difficile* tienen pseudomembranas, particularmente los pacientes con infección leve o parcialmente tratada, y la ausencia de pseudomembranas no descarta la infección. Las pseudomembranas rara vez se observan en el contexto de casos recurrente o una enfermedad inflamatoria intestinal (Goodhand, 2011).

La formación de pseudomembranas se produce después de la formación de úlceras inducidas por la toxina de *Clostridioides difficile* en la superficie mucosa del intestino, lo que facilita la liberación de proteínas séricas, moco y células inflamatorias (Riegler, 2014). Las pseudomembranas se manifiestan como placas elevadas de color amarillo o blanquecino de hasta 2 cm de diámetro esparcidas sobre la mucosa del colon. Algunos pacientes con colitis pseudomembranosa tienen lesiones dispersas con mucosa intermedia de apariencia relativamente normal, mientras que otros tienen una pseudomembrana confluyente que cubre toda la mucosa. Las pseudomembranas pueden estar ausentes en el área rectosigmoidea, pero se presentan más proximalmente, aunque la colonoscopia para la evaluación proximal del colon no está justificada para el diagnóstico de *Clostridioides difficile* dada la friabilidad potencial del tejido intestinal y el riesgo de perforación (Abreu,A.T, 2019).

No se necesita una biopsia para el diagnóstico de la infección, la biopsia puede estar justificada para establecer un diagnóstico alternativo, particularmente para pacientes que no

responden clínicamente a la terapia apropiada para la presunta infección por *Clostridiodes difficile* (Czepiel J. , 2019).

Desde el aumento en la incidencia de la infección por *Clostridiodes difficile*, se necesitado una ruta de evaluación de estos pacientes desde su ingreso al hospital. En 2004 se propone que el o los instrumentos deben de ser capaces de diferenciar los casos de enfermedad grave de enfermedad moderada (L. Clifford McDonald, 2017).

En EEUU, se diseñó un modelo de herramienta que fue llamado "Puntuación de índice de gravedad de infección por *Clostridium difficile*". Al diseñar esta herramienta los autores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, entre enero de 2004 y diciembre de 2007, incluyeron 255 pacientes con infección por *Clostridiodes difficile*. La infección grave se definió como los casos que requirieron colectomía, manejo de la unidad de cuidados intensivos, terminaron en muerte u hospitalización de > 10 días (Lungulescu O. A., 2011). Para aplicar la puntuación del índice de gravedad de infección por *Clostridium difficile*, incluyeron cuatro factores de riesgo de infección grave que se identificaron mediante análisis univariante: antecedentes de malignidad, recuento de glóbulos blancos al ingreso > 20.000 / dl, albúmina en sangre < 3,0 mg / dl, y creatinina al ingreso > 1,5 veces el valor inicial. Se asignó un punto a cada uno de los factores de riesgo, la estadística reveló que esta puntuación, predijo infección grave mucho mejor que el azar , también el riesgo de desarrollar infección grave aumentó en un factor de 2,9 (IC del 95%: 1,82-4,59) por cada aumento de 1 punto en la puntuación de la puntuación de índice de gravedad de infección por *Clostridium difficile*. Una puntuación con un valor de corte de 2 tenía una sensibilidad y una especificidad del 82% y el 65%, respectivamente (Lungulescu O. , 2011). En 2011 se acepta que con este sistema se pueden cuantificar el riesgo de infección grave en el momento de la admisión y ayudar en la identificación temprana de los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento más agresivo, también predijo infección grave mucho mejor que el azar (estadística c de 0,50), sin embargo, no logró predecir riesgo de mortalidad en 30 días ni el riesgo exacto de complicaciones (Lungulescu O. , 2011).

En 2013 Miller y col. analizaron la base de datos de los mismos dos ensayos clínicos para desarrollar una herramienta clínica de estratificación de gravedad basada en una combinación de cinco variables clínicas y de laboratorio: edad, tratamiento antibiótico, leucocitos, albúmina y creatinina sérica. A esta escala derivada se le llamó puntuación clínica simple al pie de la cama o ATLAS (Miller M. , 2013). Para el diseño y aplicación de este puntaje se consideraron seis parámetros clínicos y de laboratorio, y se midieron en los pacientes en las primeras 48 horas de tener positiva toxina para *Clostridiodes difficile*, todos los pacientes incluidos fueron tratados con Fidaxomicina o con Vancomicina (Miller M. , 2013).

Los resultados de ATLAS fueron prometedores, logró predicción muy alta para respuesta al tratamiento, sin embargo, no logró predecir recurrencia a los 28 días de la terapia. Si bien la combinación de variables clínica y de laboratorio que proporciona ATLAS logró predecir respuesta al tratamiento con fidaxomicina y vancomicina, se necesita una herramienta más objetiva y que logre predecir mortalidad. Por tal razón más tarde en 2011 se diseñó ATLAS-A, una herramienta derivada del puntaje ATLAS, esta ocasión se aplicó en pacientes mayores de 60 años y se valoró su sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad en 30 días; y se demostró que entre la mortalidad es mayor con puntuaciones de ATLAS más altas (Miller M. , 2010).

En 2015 Hernández- García et al, aplican el puntaje ATLAS en dos hospitales universitarios mexicanos y compararon los hallazgos. Los pacientes se incluyeron en el estudio estuvieron hospitalizados durante más de 48 horas y tuvieron más de tres evacuaciones intestinales en las 24 horas previas (escala de Bristol 6-7) y ninguna otra causa de diarrea más un ensayo de toxina de *Clostridiodes difficile* positivo (Toxina AB de Immunocard, Meridian Bioscience Inc.); y / o una colonoscopia que muestre colitis pseudomembranosa. La curación clínica se definió como la ausencia de diarrea o respuesta inflamatoria al final del tratamiento y la ausencia de recurrencia 28 días después del final del

tratamiento. Ningún paciente fue tratado con fidaxomicina ya que no está disponible en México (Hernández G, 2015).

Los resultados de este estudio fueron similares a los anteriores, los pacientes con una puntuación ≤ 3 puntos tuvieron muy buen pronóstico, mientras que aquellos que tuvieron puntuaciones entre 4 y 7, tuvieron una mayor probabilidad de ameritar colectomía, y los pacientes con puntuaciones ≥ 8 tuvieron una mortalidad del 100%. La diferencia de ATLAS en población mexicana es que parece ser útil para predecir necesidad de colectomía (Hernández G, 2015).

Justificación

La incidencia de la infección por *Clostridiodes difficile* va en ascenso, en la actualidad es el responsable del 8% de las hospitalizaciones a nivel mundial, y se considera la primera causa de diarrea nosocomial. Es el agente causal del 25% de los casos de diarrea asociada al uso de antibióticos, y el 50% de casos de colitis pseudomembrabosa.

Su presencia en México no es despreciable, es la primera causa de diarrea nosocomial y desde 2012 se reporta un notable incremento. Se estima que el 47% de los casos de infección por *Clostridiodes difficile* son adquiridos en el ambiente hospitalario, y el 11.7% son casos adquiridos en la comunidad.

También se ha incrementado los casos graves, éstos relacionados a cepas hipervirulentas como NAP1/BI/027 principalmente en los casos asociados a atención hospitalaria, asociándose a complicaciones como la colectomía temprana, choque séptico, megacolon tóxico y muerte.

Por lo tanto, es necesario la validación de un instrumento de evaluación para los pacientes con infección por *Clostridiodes difficile* que se fácil de utilizar, rápido y objetivo.

En este trabajo se propone aplicar el puntaje ATLAS a todos los pacientes diagnosticados con *Clostridiodes difficile* como una herramienta capaz de predecir respuesta al tratamiento, mortalidad y complicaciones como colectomía. Esta herramienta será de gran utilidad en la práctica clínica y disminuirá los costos en el sistema de salud.

Pregunta de investigación

¿El puntaje de ATLAS es una herramienta útil para predecir mortalidad a 28 días y complicaciones en los pacientes con infección por *Clostridiodes difficile*?

Hipótesis

El puntaje de ATLAS aplicado a todos los pacientes con infección por *Clostridiodes difficile* reducirá mortalidad, además de otorgar un tratamiento oportuno en los pacientes con potencial de complicación

Objetivo

General

1. Determinar la utilidad del puntaje de ATLAS en pacientes con infección por *Clostridiodes difficile* para reducir mortalidad y riesgo de complicaciones

Específico

1. Disminuir los días de estancia hospitalaria en los pacientes con infección por *Clostridiodes difficile*

Diseño de la investigación

De acuerdo con el método de investigación se realizó un estudio de cohorte, observacional transversal, analítico y ambispectivo.

Definición de la población

Se estudiaron pacientes con diagnóstico de *Clostridioides difficile* (por cultivo, determinación de toxina A y B ó GDH), en los pacientes hospitalizados en el hospital Juárez de México, en el período comprendido entre Enero 2015-Enero 2021

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes con diagnósticos de infección por *Clostridioides difficile* por cualquier método en el tiempo comprendido entre Enero 2015- Enero 2021 del Hospital Juárez de México

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplieron con los criterios establecidos para infección por *Clostridioides difficile*,
- Otra etiología de diarrea diagnosticada
- Pacientes que no reunieron los estudios completos para aplicar las variables bioquímicas del puntaje de ATLAS.

Tamaño de la muestra

Se contó con 135 pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de infección por *Clostridioides difficile*.

Definición de las variables

Infección por *Clostridiodes difficile*

- Definición conceptual: Se define como caso de infección por *Clostridiodes difficile* la presencia de diarrea en número de 3 o más evacuaciones no formadas en 24 horas o evidencia de megacolon tóxico o íleo severo y una prueba diagnóstica de laboratorio positiva o para *Clostridiodes difficile* o evidencia de pseudomembranas en endoscopia o histopatología.
- Definición operacional: infección por *Clostridiodes difficile* con pruebas diagnósticas como GHD, toxinas A y B, cultivo para *Clostridiodes difficile*.
- Tipo de variable: Cualitativa, nominal
- Escala de medición: Dicotómica
- Unidad de medida: Positivo o negativo

Toxinas A y B

- Definición conceptual: Prueba de inmunoensayo enzimático para las toxinas A y B de *Clostridiodes difficile*
- Definición operacional: Determinación en heces de toxinas A y B para *Clostridiodes difficile*
- Tipo de Variable: Cualitativa, nominal
- Escala de medición: Dicotómica
- Unidad de medida: Positiva o negativa

Determinación de glutamato deshidrogenasa de *Clostridiodes difficile*

- Definición conceptual: Inmunoensayo enzimático para glutamato deshidrogenasa de *Clostridiodes difficile*

- Definición operacional: Determinación por inmunoensayo en heces de glutamato deshidrogenasa de *Clostridiodes difficile*
- Tipo de Variable: Cualitativa, nominal
- Escala de medición: Dicotómica
- Unidad de medida: Positiva o negativa

Cultivo para *Clostridiodes difficile*

- Definición conceptual: Cultivo anaeróbico selectivo
- Definición operacional: Determinación de *Clostridiodes difficile* en cultivo de heces
- Tipo de Variable: Cualitativa, nominal
- Escala de medición: Dicotómica
- Unidad de medida: Positivo o negativo

Puntaje ATLAS

- Definición conceptual: Puntaje diseñado para predecir respuesta a la terapia en pacientes con infección por *Clostridiodes difficile*.
- Definición operacional: determinación del puntaje del 1 al 10
- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Dicotómica
- Unidad de medida: Porcentaje de mortalidad y de curación

Edad

- Definición conceptual: Tiempo en años que ha vivido una persona
- Definición operacional: Determinación de la edad al momento del estudio

- Tipo de Variable: Cuantitativa continua
- Unidad de Medida: Dicotómica
- Escala de medición: Años

Creatinina Sérica

- Definición conceptual: Sustrato que se deriva del metabolismo de la creatina en el músculo esquelético, de la ingesta de carne en la dieta y de los túbulos glomerulares proximales y se utiliza para la determinación de la tasa de filtrado glomerular.
- Definición operacional: Determinación de niveles de creatinina en sangre
- Tipo de Variable: Cuantitativa continua
- Unidad de Medida: $\leq 1.3\text{mg/dl}$, $1.4-2 \text{ mg/dl}$, $\geq 2.1\text{mg/dl}$ - Escala de Medición: Dicotómica

Uso de antibióticos por 24 horas o mas

- Definición conceptual: Utilización de uno o más antibióticos en las ultimas 24 horas o más.
- Definición operacional: Determinación del uso de antibióticos
- Tipo de Variable: Cualitativa, nominal
- Unidad de Medida : Si o no
- Escala de Medición: Dicotómica

Albúmina sérica

- Definición conceptual: Proteína terciaria sintetizada en el hígado, es la mas abundante a nivel plasmático y se encarga de mantener la presión oncótica coloidal del plasma y el transporte de grandes moléculas orgánicas.
- Definición operacional: Determinación de niveles séricos de albúmina

- Tipo de Variable: Cuantitativa, continua
- Unidad de Medida: ≥ 3.5 g/dl, 2.6 g/dl - $3.5 < 3.5$ g/dl, ≤ 2.6 g/dl
- Escala de Medición: Dicotómica

Recuento sérico de leucocitos

- Definición conceptual: Cantidad de leucocitos contados microscópicamente en muestra sanguínea.
- Definición operacional: Determinación de leucocitos séricos
- Tipo de Variable: Cuantitativa, continua
- Unidad de Medida: $< 16,000$ cel/ μ L, 16,000 a 25,000 cel/ μ L, > 25.000 cel/ μ L -
Escala de Medición: Dicotómica

Colectomía

- Definición conceptual: Técnica quirúrgica utilizada para reseccionar la parte dañada del colon
- Definición operacional: Verificar si al paciente se le realizó colectomía o no
- Tipo de Variable: Cualitativa, nominal
- Escala de Medición: Dicotómica
- Unidad de Medida: Si o no

Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

A partir de la integración metodológica antes descrita, se aplicará la técnica cuantitativa de investigación, que consiste en el llenado de ficha de recolección estructurada y previamente diseñada a partir de la revisión de los expedientes clínicos de los casos en estudio.

Análisis e interpretación de los resultados

La creación de la base de datos se basó en el instrumento de recolección. Se creó una plantilla para captura de datos y cada ficha digitalizada en una base de datos creada en el programa SPSS versión 24 (IMB Statistic 2019).

Para el plan de tabulación, se realizó análisis que corresponden a la calidad de las variables que se pretende incluir. Los cuadros de salida con las tablas de contingencia con porcentaje total y las pruebas de correlación y medidas de asociación que sean necesarias realizar.

Para el plan estadístico realizó medidas de tendencia central porcentajes frecuencia media y mediana.

Recursos

Para la realización de esta investigación se contó con recursos humanos y físicos. Recursos humanos: 1 Médico residente y 1 médico adscrito del servicio de gastroenterología del Hospital Juárez de México.

Recursos materiales: Expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, laptop con programas estadísticos y de office para la creación de la base de datos digital.

No se contará con ningún financiamiento.

Aspectos Éticos

En este estudio únicamente se revisó expediente clínico para la elaboración de la base de datos, por lo tanto, es una investigación sin riesgo.

Aspectos de Bioseguridad

La presente investigación fue sin riesgo, no se llevó a cabo ninguna intervención.

Resultados

Se incluyeron 135 pacientes con ICD, a continuación, se presenta la distribución por género (Tabla 1), siendo predominantemente mayor en mujeres 54% (n=73) y 46% (n=62) hombres; la edad media fue de 46 años, con estancia hospitalaria promedio de 23 días.

Tabla 1. Distribución por género de la infección por *Clostridiodes difficile* y la estancia hospitalaria.

Género	Edad promedio	Estancia hospitalaria
Mujeres	46 años	23 días
Hombres	45 años	22.8 días

El uso de antibióticos antes del diagnóstico de ICD se encontró en el 49%(n=66), las fluoroquinolonas fueron el antibiótico más utilizado con el 28% (n=38), seguido de las cefalosporinas de tercera generación que representó el 15% (n=20). El grupo con puntaje ≥ 8 el 100%(n=16) usaron antibióticos antes del diagnóstico de ICD. A continuación, se reflejan los resultados en la tabla 2 y tabla 3.

Tabla 2. Distribución del uso de antibióticos previo al diagnóstico de infección por *Clostridiodes difficile*

Uso de Antibiótico previo al diagnóstico	Pacientes con ICD	Valores de p
Si	49% (n= 66)	P=<0.05
No	51% (n=69)	P=<0.05

Tabla 3. previo al diagnóstico de infección por *Clostridiodes difficile*

Antibiótico	Pacientes con ICD	Valores de p
Fluoroquinolonas	28% (n=38)	P=<0.05
Cefalosporinas 3ra generación	15% (n=20)	P=<0.05

Los pacientes con ICD tuvieron puntuación de ATLAS promedio de 4 puntos. El 38% (n=51) con puntaje de 0-3, el 50% (n=68) con puntaje de 4-7 y 12% (n=16) con puntaje de ≥ 8 , se muestran estos resultados en la tabla 4.

Tabla 4. Distribución de puntaje ATLAS en cada grupo

ATLAS 0-3	ATLAS 4-7	ATLAS ≥ 8
38% (n=51)	50% (n=68)	12% (n=16)

La mortalidad en el grupo con puntaje ≥ 8 fue de 100%, mientras que en el grupo con puntaje de 4-7(n=16) fue de 11% siendo ambas asociaciones estadísticamente significativas con $p=0.05$. El 93%(n=15) de los pacientes con puntaje ≥ 8 presentaron complicaciones asociadas a la infección por *Clostridiodes*, mientras que sólo 29% (n=19) de los pacientes con puntaje entre 4-7. Se expresan este resultado en la tabla 5.

Se realizó prueba de independencia de Chi-cuadrado para la relación de puntaje ATLAS ≥ 8 y puntaje 4-7 con complicaciones; esta relación fue estadísticamente significativa $p= <0.05$. Se expresan estos resultados en la tabla 5.

La complicación más prevalente en el grupo con puntaje ≥ 8 fue el choque séptico 63% (n=10), en cambio en el grupo con puntaje ATLAS 4-7 prevaleció la colectomía temprana con el 47% (n=9). A continuación, se presentan la tabla 5 con los resultados expresados anteriormente.

Tabla 5. Correlación entre Puntaje ATLAS, mortalidad y aparición de complicaciones

Descripción correlación entre Puntaje ATLAS mortalidad y complicaciones					
	ATLAS 0-3 puntos	ATLAS 4-7 puntos		ATLAS ≥ 8 puntos	
Mortalidad	0%	24%	P=<0.05	100%	P=<0.05
Complicaciones	0%	29%	P=<0.05	100%	P=<0.05
<i>Choque séptico</i>	0%	26%		62%	
<i>Megacolon tóxico</i>	0%	27%		7%	
<i>Colectomía</i>	0%	47%		31%	

Discusión

Se estudiaron 135 pacientes con infección por *Clostridiodes difficile* en el Hospital Juárez de México, en un período comprendido entre enero 2015 a enero 2021.

Con relación a características demográficas como el género y edad; la infección por *Clostridiodes difficile* predominó en pacientes mujeres 54%. La edad de los pacientes estudiados fue de 46 años. A diferencia con publicaciones como la de Hernández G et al 2015, donde describe que en México la prevalencia de la infección por *Clostridiodes difficile* es predominantemente mayor en hombres que en mujeres con media es 49 años. La estancia hospitalaria promedio según Hernández G et al 2015 es de 24 días, similar a la de esta investigación.

El uso de antibióticos antes del diagnóstico de infección por *Clostridiodes difficile* se encontró en el 49%, siendo las fluoroquinolonas el antibiótico más utilizado con seguido de las cefalosporinas de tercera generación. Ochoa- Hein et al 2018, reportan que el uso de antibióticos antes del diagnóstico de infección por *Clostridiodes difficile* es un factor de peso importante, refiriendo que el grupo de antibiótico que mas se asocia a la infección son las cefalosporinas de tercera generación a diferencia de este estudio.

En cuanto a la aplicación del puntaje ATLAS, se reporta puntaje promedio de 4 puntos, al igual que datos publicados en la literatura. En grupo con puntaje ≥ 8 , todos los pacientes usaron antibióticos antes del diagnóstico. Todos los pacientes de este grupo murieron y 93% presentaron complicaciones previo al fallecimiento.

La complicación más común en el grupo de pacientes con ATLAS ≥ 8 fue el choque séptico presentándose en el 63% de los pacientes. Hernández G et al 2015, la colectomía temprana la complicación más común en este grupo.

En el grupo de pacientes con puntaje de ATLAS 4-7, se reporta mortalidad de 11% y la complicación mas común fue la colectomía temprana. Hernández G et al 2015, a diferencia de esta investigación, reporta a la colectomía temprana solo en el 3.9% de los casos.

Hay una asociación estadísticamente significativa entre los grupos con puntaje de ATLAS ≥ 8 y el grupo con ATLAS 4-7 y la aparición de complicaciones. Hernández G et al 2015, reporta altas incidencia de complicaciones y mortalidad en el grupo de pacientes con puntaje de 8 a mas y sólo 24% en el grupo de 4-7 puntos.

Conclusiones

La presente investigación sobre la aplicación del puntaje ATLAS en pacientes con infección por *Clostridioides difficile* en el Hospital Juárez de México, concluyendo los siguiente:

1. El puntaje de ATLAS es útil para predecir de forma oportuna riesgo de mortalidad y aparición de complicaciones
2. La infección por *Clostridioides difficile* predomina en mujeres, con edad media de 46 años; con estancia hospitalaria promedio de 23 días.
3. El uso de antibióticos previo al diagnóstico fue un precipitante importante, las fluoroquinolonas fueron el grupo de antibióticos más utilizados.
4. Se estableció una relación directamente proporcional entre el incremento del puntaje, la mortalidad y la aparición de las complicaciones.
5. La complicación mas común en el grupo de pacientes con puntaje ATLAS ≥ 8 puntos fue el choque séptico, y en el grupo de puntaje de 4-7 fue la colectomía, mientras que en el grupo de 0-3 puntos la curación fue del 100%.

Recomendaciones

1. Establecer un protocolo de atención para los pacientes con sospecha de infección por *Clostridiodes difficile* que permita predecir de forma oportuna mortalidad y riesgo de complicaciones.
2. Promover el uso adecuado y justificado de terapia antibiótica, en pacientes con factores de riesgo establecidos para el desarrollo de infección por *Clostridiodes difficile*.

Bibliografía

- Abreu, A.T. (2019). Consenso Mexicano sobre prevención, diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile*. *Revista Mexicana de Gastroenterología*, 204-219.
- Adrián Camacho-Ortiz . (2017). Role of the Intestinal Microbiota in Resistance to Colonization by *Clostridium difficile*. *e. PLoS*, 12 (12).
- Bagdasarian, N. (2015). Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA*, 313(4), 398–408.
- Bartlett, J. (2002). Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *The New England journal of medicine*, 346(5), 334–339.
- Blossom, D. (2007). The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious diseases*, 45(2), 222–227.
- Brown, K. (2015). Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA internal medicine*, 175(4), 626-633.
- Caputo, GM, Weitekamp, MR, Bacon, AE. (1994). *Clostridium difficile* infection. *Journal of General Internal Medicine*, 528–533.
- Curry SR. (2013). Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 57(8), 1094–1102.
- Czepiel, J. (2019). *Clostridium difficile* infection: review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 38:1211–1221.
- Gerding, D. (1995). *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infection control and hospital epidemiology*, 16(8), 459–477.
- Goodhand, J. R. (2011). *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 33(4), 428–441.
- Hernández G. (2015). Application of the ATLAS score for evaluating the severity of *Clostridium difficile* infection in teaching hospitals in Mexico. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 399-402.
- IM, Z. (2015). Colonization with toxinogenic *C. Difficile* upon hospital admission risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology*, 110-381.

- Kawamoto, S. (1999). Pseudomembranous colitis: spectrum of imaging findings with clinical and pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America*, 19(4), 887–897.
- L. Clifford McDonald. (2017). Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society of Epidemiology of America (SHEA) . *Clinical Infectious Diseases*, 1-48.
- Limaye, A. P. (2000). Pseudomembranous colitis caused by a toxin A(-) B(+) strain of Clostridium difficile. *Journal of clinical microbiology*, 38(4), 1696–1697.
- Lorraine Kyne, M. (2000). Asymptomatic Carriage of Clostridium difficile and Serum Levels of IgG Antibody against Toxin A. *The New England Journal of medicine*, 390-397.
- Lungulescu, O. (2011). CSI: a severity index for Clostridium difficile infection at the time of admission. *Journal of Hospital Infection*, 151-154.
- Luo, R. (2010). Is repeat PCR needed for diagnosis of Clostridium difficile infection? *Journal of clinical microbiology*, 48(10), 3738–3741.
- María E Negrón, Rezaie A, Barkema HW, Rioux K, De Buck J, Checkley S, Beck PL, Carroll M, Fedorak RN, Dieleman L, Panaccione R, Ghosh S, Kaplan GG. (2016). Ulcerative Colitis Patients With Clostridium difficile are at Increased Risk of Death, Colectomy, and Postoperative Complications: A Population-Based Inception Cohort Study. *Am J Gastroenterol*, 111(5):691-704.
- McFarland. (1989). Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection . *The New England journal of medicine*, 204-210.
- Miller, M. (2010). ATLAS-A Bedside Scoring System Predicting Mortality Due to Clostridium difficile infection in Elderly Hospitalized Patients. *The Infectious Diseases Society of America*, 452.
- Miller, M. (2013). Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for Clostridium difficile infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis*, 13 (148154).
- Planche, T. D. (2013). Differences in outcome according to Clostridium difficile testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of C difficile infection. *The Lancet. Infectious diseases*, 13(11), 936–945.
- Reddymasu, S. (2006). Is Fecal Leukocyte Test a good predictor of Clostridium difficile associated diarrhea? *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 5-9.

- Riegler, M. (2014). Clostridium difficile toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. *The Journal of clinical investigation*, 95(5).
- Shanholtzer, C. (2012). Comparison of the VIDAS Clostridium difficile toxin A immunoassay with C. difficile culture and cytotoxin and latex tests. *Journal of clinical microbiology*, 30(7), 1837–1840.
- Shannon-Lowe, J. (2010). Prevention and medical management of Clostridium difficile infection. *BMJ (Clinical research ed.)*, 340, c1296.
- Smits, W. K. (2016). Clostridium difficile infection. *Nature Review*, Vol 2, 1-9.
- Tedesco, F. (1979). Antibiotic associated pseudomembranous colitis with negative proctosigmoidoscopy examination. *Gastroenterology*, 77(2), 295–297.
- Ticehurst, J. R. (2006). Effective detection of toxigenic Clostridium difficile by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. *Journal of clinical microbiology*, 44(3), 1145–1149.
- Wilkins, T. D. (2013). Clostridium difficile testing: after 20 years, still challenging. *Journal of clinical microbiology*, 41(2), 531–534.
- WN, F. (2001). Molecular epidemiology of endemic Clostridium difficile infection. *Epidemiology and infection*, 343-350.