



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS ASOCIADAS  
CON EL DESENLACE EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR  
*CLOSTRIDIODES DIFFICILE* EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL  
DURANTE EL PERIODO 2020-2023

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALIDAD EN MEDICINA  
(MEDICINA INTERNA)

PRESENTA:

YELITZA PAOLA SANCHEZ ORJUELA

Asesor:

DR. ALDO NÉSTOR HERNÁNDEZ ALEMÓN



HOSPITAL REGIONAL  
ALTA ESPECIALIDAD

BAJÍO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2024



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.

## AUTORIZACIÓN

---

Dr. Aldo Néstor Hernández Alemon  
Director de Tesis  
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

---

Dra. Yelitza Paola Sanchez Orjuela  
Médico Residente de la Especialidad en Medicina Interna  
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a mi familia; a mis padres Luis Alberto Sánchez Pérez y Nelly Orjuela Gómez por su apoyo incondicional, su amor y por tenerme presente en sus oraciones ; a mis hermanos Adriana ,Johana , Alberto y John por animarme cada día a cumplir este logro ; a mis dos hermosas hijas Mariana Y Ariadna por ser mi motor y mi orgullo ; a Jose Francisco Gamarra por su paciencia y apoyo incondicional y a papito Dios por darme la fortaleza y la perseverancia estos 4 años.

A mis profesores por sus enseñanzas y sabios consejos que me llevaré para mi vida profesional ; a mis compañeros por ser un apoyo lejos de mi casa y a mi asesor el Dr. Aldo Néstor Hernández Alemon por ayudarme a hacer posible esta tesis.

## DEDICATORIA

*A mis hijas Mariana Alejandra y Ariadna Isabel  
a las que amo inmensamente.*

## **TÍTULO**

**“Características clínicas y sociodemográficas Asociadas con el desenlace en pacientes con infección por Clostridioides difficile en un hospital de tercer nivel durante el periodo 2020-2023”**

## ÍNDICE DE FIGURAS

Gráfica 1. Mortalidad en pacientes con ICD.....	31
---	----

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción de características sociodemográficas y comorbilidades.....	28
Tabla 2. Tipo de episodio y diagnóstico de ICD.....	28
Tabla 3. Antecedentes de tratamientos previos.....	29
Tabla 4. Cuadro clínico y tratamiento utilizado.....	30
Tabla 5. Descripción de valores de laboratorio.....	30
Tabla 6. Asociación de antecedentes demográficos, comorbilidades y desenlace.....	31
Tabla 7. Asociación de uso de medicamentos y desenlace.....	32
Tabla 8. Comparación de valores de laboratorio y desenlace.....	32
Tabla 9. Asociación de datos clínicos y desenlace.....	33

## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. MARCO TEÓRICO .....	2
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	13
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	13
5. JUSTIFICACIÓN .....	14
6. HIPÓTESIS .....	15
7. OBJETIVO GENERAL .....	16
8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
9. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
9.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	17
9.2 UNIVERSO DE ESTUDIO .....	17
9.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	17
9.4 TIPO DE MUESTREO.....	17
9.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	17
9.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES.....	17
9.7 PLAN GENERAL DE TRABAJO .....	19
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
11. ASPECTOS ÉTICOS.....	21
12. RECURSOS.....	23
13. RESULTADOS.....	24
15. CONCLUSIONES.....	36
16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es un problema de salud pública, debido a su elevada incidencia, a los costos de atención médica, número de complicaciones desarrolladas, días de estancia prolongada y mortalidad secundaria. Es una entidad que puede ser variable en su presentación clínica, lo cual depende de determinados factores en cada paciente como la edad, comorbilidades, tipo de antibiótico empleado previamente y su duración. Factores sociodemográficos, clínicos y bioquímicos pueden ser predictores de falla terapéutica y desenlace por lo cual es relevante la caracterización clínica y sociodemográfica en cada centro hospitalario con la finalidad de fortalecer la sospecha diagnóstica, la confirmación y tratamiento óptimo y oportuno

**Objetivo:** Determinar la asociación de las características clínicas y sociodemográficas con el desenlace en pacientes con infección por *Clostridioides difficile* en un hospital de tercer nivel durante el periodo 2020-2023.

**Metodología:** Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico en pacientes con infección por *Clostridioides difficile* atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad Bajío durante el periodo 2020-2023. Se analizaron las variables clínicas y sociodemográficas y la información se obtuvo del expediente clínico. Se realizó un muestreo no probabilístico, consecutivo, ya que se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección. Para el análisis estadístico se obtuvieron frecuencias simples, porcentajes, medida de tendencia central y de dispersión de acuerdo a prueba normalidad Kolmogorov-Smirnov. Se obtuvo la razón de momios (RM) con intervalos de confianza al 95%, además de prueba de contraste de hipótesis  $\chi^2$  y prueba U de Mann-Whitney, con valor  $p < 0.05$  considerado estadísticamente significativo.

**Resultados:** Se analizaron 91 pacientes con infección confirmada por *Clostridioides difficile*, con una media de 49.5 años de edad, 57.1% género masculino, cáncer (53.8%), hipertensión arterial (45.1%), diabetes (35.2%), con episodio adquirido en el hospital (60.4%), diagnóstico por GDH/Toxinas EIA (97.8%), uso de antibiótico previo (56%), uso de inhibidor de bomba de protones (67%), con dolor abdominal (46.2%), fiebre (23.1%), choque séptico (14.3%), estancia en UCI (15.4%), tratados con vancomicina (90.1%) y metronidazol (38.5%), leucocitos mediana de 8,370, neutrófilos 5,580, albúmina 2.7, creatinina 0.9. La mortalidad fue de 13.2%, principalmente en los primeros 30 días. Los factores asociados a mortalidad fueron inmunosupresión (RM 2.78), uso previo de más de 2 antibióticos (RM 2.33), uso concomitante de antibióticos (RM 2.92), uso de inhibidor de bomba de protones (RM 6.38), aumento en el valor de leucocitos, disminución del valor de albúmina, presentar choque séptico (RM 12.70), íleo (RM 12.67), dolor abdominal (RM 7.34), colon megatóxico (RM 2.60) y falla al tratamiento (RM 9.78).

**Conclusiones:** Existen factores clínicos y de laboratorio que incrementan el riesgo de presentar defunción en los pacientes con infección por *Clostridioides difficile*.

## 2. MARCO TEÓRICO

### Definición

La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea infecciosa asociada a cuidados sanitarios en países desarrollados, además de ser también una causa de diarrea adquirida en la comunidad y en el medio residencial.<sup>1</sup> Está asociada a una alta morbimortalidad y elevados costos para su atención médica, debido a que la clínica puede variar desde una diarrea leve hasta una colitis fulminante que puede comprometer la vida del paciente. El manejo adecuado de ICD debe basarse en una sospecha clínica, confirmación diagnóstica y tratamiento con temprano, con la finalidad de disminuir las complicaciones.<sup>2</sup>

### Epidemiología

El *Clostridioides difficile* (CD) es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto, formador de esporas, presente en la microbiota intestinal y capaz de proliferar y producir toxinas en algunas circunstancias.<sup>3</sup> CD fue asociado por primera vez a enfermedad en humanos en 1978, al identificarse como agente causal de la colitis pseudomembranosa.<sup>4</sup>

Se ha establecido que la ICD es la causa más frecuente de diarrea nosocomial y presenta un incremento en su incidencia con la edad. Las manifestaciones clínicas, la tasa de resistencia, el riesgo de recurrencia y la respuesta a los diferentes tratamientos es diferente en la población adulta joven comparado con la población mayor. En asociación con antibióticos, CD es el agente causal del 15-25% de los casos de diarrea, 50-75% de colitis y 90-100% de colitis pseudomembranosa.<sup>5</sup>

En España se producen 7,600 casos/año, con una incidencia de 17.1 episodios por año por cada 10,000 egresos hospitalarios, implicando un costo anual para el Sistema Nacional de Salud de 32 millones de euros, dividido en 3.9 millones de euros para atención de la primoinfección, 4.8 para la primera recurrencia y 5.9 para la segunda recurrencia. De estos gastos, 95.6% es secundario a la estancia hospitalaria prolongada, el 0.5% por el tratamiento antibiótico establecido, el 2.8% por la cirugía en los casos que se requiere y el 1.1% por medidas preventivas de control de la infección.<sup>6,7</sup>

Estudios realizados en Estados Unidos, Canadá y Europa han demostrado un importante aumento de la incidencia de los casos de diarrea asociada a CD desde finales de los años noventa, convirtiéndose en una importante causa de morbilidad y mortalidad. Actualmente CD es la principal causa de diarrea en pacientes adultos hospitalizados, aunque también se han descrito episodios a nivel comunitario.<sup>8</sup> Al respecto, el Programa de Infecciones Emergentes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) reportó que aproximadamente el 50% de todos los casos iniciales de ICD habían comenzado en la comunidad.<sup>9</sup>

En México, un estudio retrospectivo en 4 hospitales de 3 ciudades diferentes reportó en los 487 casos de ICD incluidos, prevalencia de 8.8% en 2012 (43 casos), 4.5% en 2013 (22), 24.8% en 2014 (121) y 61.8% en 2015 (301 casos), lo que traduce un incremento exponencial del número de casos.<sup>10</sup> Por su parte, Ochoa-Hein et al. reportaron en un estudio de casos y controles en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México (2015 y 2016) que 155 de 329 casos observados (47.1%) en el periodo fueron casos nuevos adquiridos en el hospital y que 37 casos (11.2%) fueron adquiridos en la comunidad.<sup>11</sup>

CD forma parte de la microbiota normal en el 1-3% en las personas que se encuentran en la comunidad y en más del 20% de los adultos hospitalizados. Al encontrarse en las heces de pacientes sintomáticos y asintomáticos, el contagio se produce a menudo dentro del hospital en un entorno contaminado por esporas, por lo que el riesgo aumenta en proporción a la duración de la hospitalización.<sup>12</sup> En mayores de 65 años se ha reportado una prevalencia de CD en portadores asintomáticos entre el 2% y 10% en la comunidad, y entre 3% y 21% en quienes ingresan a un hospital, porcentaje que aumenta proporcional a la prolongación de la estancia hospitalaria. En el ámbito residencial se han objetivado cifras similares a las de los enfermos hospitalizados (20%)<sup>13</sup> e incluso en algunos estudios hasta el 50% de los residentes son portadores asintomáticos.<sup>14-15</sup>

La toma previa de antibióticos CD afecta especialmente a pacientes mayores de 65 años (tasa de incidencia de 228 casos por cada 100,000 habitantes) hospitalizados o en centros geriátricos, en quienes, debido a la coexistencia de diferentes comorbilidades, el consumo de antibióticos es muy elevado.<sup>12</sup> lo cual aumenta el riesgo de colonización por CD.<sup>16</sup>

## **Patogenia**

La ICD es consecuencia de la ingestión de esporas de CD toxigénico que resisten la acción del ácido gástrico, ya que éste puede eliminar las formas vegetativas pero no sus esporas; posteriormente, germinan en el intestino delgado por la acción de las sales biliares y colonizan el colon en un ambiente anaerobio, donde elaboran diversas toxinas que inician una serie de fenómenos que culminan con la pérdida de la función de barrera que poseen las células epiteliales, la aparición de diarrea y la formación de seudomembranas,<sup>8</sup> especialmente en el caso de presentar una microbiota alterada, por ejemplo por la toma previa de antibióticos.<sup>14</sup> Estas seudomembranas se manifiestan como placas amarillo-blanquecinas de 1-2mm de diámetro que se unen hasta confluir en toda la pared del colon conforme evoluciona la enfermedad. En el estudio microscópico las seudomembranas contienen leucocitos necróticos, fibrina, moco y restos celulares, y la mucosa subyacente está infiltrada por neutrófilos.<sup>8</sup>

Entre los diferentes ribotipos del CD, los más frecuentes en España son: 078/126 (16%), 014/020 (13%), 001/072 (12%), mientras que solo un 3% son cepas pertenecientes al ribotipo 027; sin embargo, éste último es el más frecuente en el norte de Europa y en Estados Unidos, Y destaca por su gran virulencia (asociado a 40% de los casos con cuadros clínicos graves y 6% de la mortalidad). El ribotipo 027 presenta un riesgo de recurrencia del 40%, tiene una mayor capacidad de transmitirse por tener una toxina binaria, un mayor

porcentaje de esporas y liberación de toxina.<sup>17</sup>

En México, la prevalencia de la cepa NAP1/BI/027 varía entre el 28 y el 91%, dependiendo de otro tipo de factores del paciente.<sup>18</sup>

Todas las cepas de CD toxigénico presentan un locus de patogenicidad (PaLoc) que mide unos 19,6kb. Este *locus* está formado por 5 genes (*tcdA*, *tcdB*, *tcdC*, *tcdE* y *tcdR*). Los genes *tcdA* y *tcdB* codifican las toxinas A y B respectivamente, responsables de la patogenicidad de CD. El gen *tcdR* actúa como liberador de la expresión de *tcdA* y *tcdB*, y el gen *tcdC* como inhibidor evitando la expresión de todo el PaLoc. El ribotipo 027 presenta una mutación en el gen *tcdC* y es por esto que presenta mayor liberación de toxinas. El gen *tcdE* codifica una proteína (holina) que se encarga de romper la membrana citoplasmática para que se produzca la liberación de las toxinas, de tal forma que la ausencia de este gen da lugar a cepas toxigénicas que al no poder liberarse al exterior no producen ICD.<sup>17</sup>

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.<sup>19</sup>

El mecanismo de acción aún no está del todo dilucidado, pero las toxinas tras unirse a sus receptores, son introducidas en las células diana mediante endocitosis, dentro de estos endosomas, en un ambiente ácido ocurre la digestión autoproteolítica por la que la región N-terminal (con el dominio catalítico) se separa del resto de la toxina. Al parecer solo esta región catalítica es la que será liberada al citosol y ejercerá su función incorporando glucosa a determinadas guanosin trifosfatasa (GTPasas) como las proteínas Rho y Rac, entre otras. Estas GTPasas son responsables de la regulación de determinados procesos de señalización que están implicados en funciones relacionadas con el mantenimiento de la barrera epitelial y las interacciones intercelulares (formación del citoesqueleto), además de intervenir en la fagocitosis, la producción de citoquinas, etcétera. En consecuencia, las células epiteliales se desestructuran y facilitan la migración de neutrófilos hacia el intestino, contribuyendo a la respuesta inflamatoria típica de la colitis. TcdA estimula la liberación del factor de necrosis tumoral de macrófagos activados, así como la producción de citocinas.<sup>20</sup>

Además del mencionado PaLoc, algunas cepas de CD son portadoras de una transferasa (CDT) denominada también toxina binaria, formada por 2 subunidades (CDTa y CDTb), que está implicada en una mayor toxicidad de la cepa. Los genes que codifican esta toxina se encuentran en el *locus* Cdt (CdtLoc). El mecanismo patogénico de dicha toxina aún no está del todo descrito, pero se ha reportado que interviene incrementando la adhesibilidad de las cepas de CD y además actúa a nivel del citoesqueleto de la célula provocando una mayor pérdida de líquidos. Así, las cepas portadoras de CDT se asocian a una mayor virulencia.<sup>21</sup>

## **Factores de riesgo**

El incremento de la edad está relacionado con un mayor riesgo de padecer ICD, debido a la inmunosenescencia, alteraciones en la microbiota intestinal, reducción de la acidez gástrica con la edad, mayor prescripción de inhibidores de la bomba de protones (IBP), mayor toma de antibióticos y riesgo de contacto con esporas por hospitalización. En adultos mayores se observa una microbiota distinta con una menor capacidad inhibitoria del crecimiento de CD, con respecto a personas más jóvenes.<sup>22</sup>

El factor de riesgo más frecuentemente implicado en el desarrollo de la ICD es la administración de antibióticos, ya que la toma previa aumenta entre 7 y 10 veces el riesgo de ICD el primer mes, 3 veces al segundo mes.<sup>23</sup> Los principales antibióticos relacionados con la ICD son la clindamicina, las fluorquinolonas, las cefalosporinas de tercera o cuarta generación, las penicilinas de amplio espectro y los carbapenémicos.<sup>24</sup>

La relación de la toma de IBP y los bloqueadores de los receptores H2 con la ICD es algo controvertido en distintos estudios, aunque se suele recomendar la suspensión de estos, salvo que esté especialmente indicado su mantenimiento.<sup>25</sup>

Otros factores de riesgo asociados a la ICD son la sepsis previa, ingreso hospitalario no programado, estancia en centros sociosanitarios, diverticulitis, neumonía previa, quimioterapia, o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.<sup>22,26</sup>

## **Factores predictores de respuesta al tratamiento**

Se han analizado los factores que pueden predecir una buena respuesta al tratamiento, así como los parámetros que se asocian a mayor riesgo de recurrencia. Bauer et al., observó que la leucocitosis y la insuficiencia renal se asociaban a un mayor riesgo de fracaso terapéutico en ICD.<sup>27</sup> Miller et al., diseñaron un sistema de puntuación (ATLAS) que en el momento del diagnóstico es una herramienta para predecir la respuesta al tratamiento (Tabla 1).<sup>28</sup>

Tabla 1. Sistema de puntuación ATLAS como predictor de respuesta al tratamiento

Variable	0 puntos	1 punto	2 puntos
Edad	< 60 años	60-70 años	> 70 años
Tratamiento con antibióticos >1 día	No	—	Sí
Leucocitos totales	< 16.000	16.000-25.000	> 25.000
Albúmina sérica	> 3,5 g/dl	2,6-3,4 g/dl	< 2,5 g/dl
Creatinina	< 1,2 mg/dl	1,2-1,79 mg/dl	> 1,79 mg/dl

Fuente: Miller MA, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, *et al.* Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 148.

La temperatura también ha sido considerada, identificando un mayor riesgo de falla al tratamiento con  $>38.6^{\circ}\text{C}$  y una respuesta óptima con  $<37.5^{\circ}\text{C}$ . El índice de masa corporal menor de 17 en la ICD asocia mayor riesgo de mortalidad en la población general.<sup>8</sup>

### Factores de riesgo de recurrencia

Los factores de riesgo de recurrencia de ICD son la edad avanzada, la toma de antibióticos durante el tratamiento de la ICD, la mayor severidad de la enfermedad de base del paciente, el uso de nutrición enteral por sonda nasogástrica, recibir tratamiento con quimioterapia, la toma de IBP, la fragilidad, insuficiencia renal y la infección por el ribotipo 027, 078 o 244. Se ha observado que la elevación de anticuerpos antitoxina es mayor en personas sin comorbilidad, pero esto disminuye con la edad y además, los pacientes con ICD que elevan el título de anticuerpos antitoxina con la resolución de la diarrea, tienen menor riesgo de recurrencia.<sup>29</sup>

### Factores predictores de gravedad

Los factores predictores de mayor gravedad de la ICD son edad mayor de 65 años, leucocitosis ( $>15 \times 10^9/\text{mm}$ ), insuficiencia renal (elevación mayor del 50% de la creatinina respecto de la basal), albúmina  $<30 \text{ g/l}$  y tener una comorbilidad relevante (enfermedad crónica grave o inmunodeficiencia) al diagnóstico de la ICD, así como el ribotipo 027 o 078.<sup>30</sup>

Abou *et al.*, identificaron en su estudio que los factores con mayor influencia en ICD grave fueron urea  $>11 \text{ mmol/l}$  (OR 4.88), PCE  $\geq 150 \text{ mg/l}$  (OR 3.61), albúmina  $<25 \text{ g/l}$  (OR 3.11), leucopenia (OR 2.61), leucocitosis  $>20,000$  (OR 2.20), edad mayor a 80 años (OR 2.20), frecuencia cardíaca  $>90$  (OR 2.13) y frecuencia respiratoria  $>20$  (OR 1.75) (Tabla 2).<sup>31</sup>

Tabla 2. Factores de riesgo de ICD grave

Variable	Odds ratio (IC 95%)	p
Edad $\geq$ 80 años	2,20 (1,22-3,96)	0,009
Frecuencia cardiaca $>$ 90 lpm	2,13 (1,35-3,34)	0,01
Frecuencia respiratoria $>$ 20 rpm	1,75 (1,08-2,84)	0,023
Leucocitos ( $\times 10^9/l$ )		
$<$ 4	2,61 (1,25-5,45)	0,11
$\geq$ 20	2,20 (1,20-4,03)	0,11
Albúmina $<$ 25 g/l	3,11 (1,04-9,31)	0,043
PCR $\geq$ 150 mg/l	3,61 (1,81-7,2)	$<$ 0,01
Urea $>$ 11 mmol/l	4,88 (2,81-8,48)	$<$ 0,01

IC: Intervalo de confianza; PCR: reacción en cadena de polimerasa

Fuente: Abou Chakra CN, McGeer A, Labbé AC, Simor AE, Gold WL, Muller MP, *et al.* Factors Associated With Complications of Clostridium difficile Infection in a Multicenter Prospective Cohort. Clin Infect Dis. 2015; 61(12): 1781-1788.

Adicionalmente, se ha considerado el lactato sérico  $>$ 2.5 mmol/l como un factor de gravedad, así como la temperatura mayor de 38.5°C, más de 10 evacuaciones diarias, presencia de íleo paralítico o signos de peritonitis.<sup>8</sup>

### Cuadro clínico

La presentación típica es con diarrea que puede ser desde una forma leve hasta una grave con hipotensión y shock. En general, se consideran 3 o más deposiciones blandas diarias, excepto en un pequeño porcentaje de casos en que se puede presentar en forma de íleo, en quienes el pronóstico es peor, porque tienen más riesgo de complicaciones como hipotensión, megacolon tóxico o perforación. También pueden aparecer náuseas, vómitos y fiebre, o con mayor frecuencia febrícula y dolor abdominal tipo cólico. La incontinencia, el deterioro funcional y el *delirium* son otros síntomas presentes con frecuencia en adultos mayores.<sup>3</sup>

La presencia de sangre oculta en heces en la ICD es frecuente, pero la aparición de hematoquecia, rectorragia o melena franca obliga a descartar otra causa de la diarrea. La diarrea tras laxantes sin tratamiento antibiótico previo, es un factor de sospecha de portador asintomático de CD si las pruebas diagnósticas son positivas.<sup>3</sup>

La leucocitosis es un hallazgo de laboratorio frecuente que en ocasiones precede a la diarrea; de hecho una leucocitosis mayor de 20,000 sin otros datos clínicos asociados es indicativo de una ICD. La ICD puede asociarse de forma poco frecuente a manifestaciones extracolónicas, como artritis reactivas (rodilla y tobillo), abscesos, infecciones de heridas, osteomielitis, infecciones de prótesis, pleuritis y empiema e infecciones del tracto urogenital.<sup>3</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa en una combinación de criterios clínicos y datos de laboratorio:

- a) Diarrea (3 evacuaciones o más diarias durante más de 24 horas, no formadas, con niveles entre 5 y 7 de la escala de Bristol) sin otra causa identificable
- b) Evidenciar la presencia de las toxinas A y/o B en heces
- c) La identificación de seudomembranas en el colon mediante visión directa por colonoscopia (muy sugestivo, aunque no específico). La presencia de seudomembranas refleja una forma más avanzada de la enfermedad y se identifica solo en el 50% de ICD; por tanto, la negatividad de la colonoscopia no descarta la presencia de enfermedad.<sup>26</sup>

Se debe realizar el diagnóstico diferencial con diarrea por fármacos; por ejemplo, antibióticos como el ácido clavulánico y la eritromicina pueden producir diarrea por un aumento del tránsito intestinal de forma directa. Otros antibióticos pueden producir diarrea por disminución de los anaerobios fecales, que condiciona una disminución de la absorción de hidratos de carbono y un descenso del pH fecal.<sup>31</sup>

Para la detección de toxinas A y/o B se pueden emplear técnicas basadas en enzimoimmunoanálisis (sensibilidad entre el 50% y 80%, con una especificidad mayor a 95%) o técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detectan el gen formador de la toxina A o B (sensibilidad entre el 77% y 100%, y especificidad mayor a 91%).<sup>8</sup>

Otros métodos como el ensayo de citotoxicidad, que identifica la toxina B preformada en las heces, o el cultivo toxigénico, en donde se detecta en cultivos de muestras de heces la presencia de CD y su toxina, han sido desplazados por las técnicas previamente descritas, debido al tiempo para su realización y la demora para obtener un resultado, que puede ser hasta 3 días en el caso del cultivo.<sup>32</sup>

Es importante considerar que un estudio de heces negativo no debería ser repetido en el mismo episodio de diarrea, ya que el riesgo de falsos positivos aumenta y la rentabilidad diagnóstica no supera el 2%. Sin embargo, en caso de recurrencia de síntomas tras completar un tratamiento, se consideraría tomar nueva muestra para evitar tratar a individuos con diarrea por otra causa, hecho que podría producirse hasta en el 35% de los casos. Además, no es adecuado repetir el estudio para confirmar la curación tras un tratamiento exitoso (Tabla 3).<sup>3</sup>

Tabla 3. Aproximaciones metodológicas al diagnóstico de la infección por ICD toxigénica

Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Tiempo de respuesta	Observaciones
Estudio de citotoxicidad	65-85	> 97	2-3 días	Se necesita personal experimentado. Resultados subjetivos
Cultivo	> 90	80-90	2-3 días	No implica que la cepa sea toxigénica
Cultivo + estudio de citotoxicidad	> 90	> 95	3-4 días	Excesivamente laborioso y lento
<b>Enzimoimmunoensayos</b>				
Detección de glutamato deshidrogenasa	60-90	85-95	Minutos	Solo indica la presencia de <i>C. difficile</i> . Alto valor predictivo negativo. Se precisa completar con estudios posteriores
Detección de toxinas (A y/o B)	50-85	90-95	Minutos	Si bien son técnicas rápidas, en general presentan baja sensibilidad. Especialmente si solo se detecta la toxina A
Detección de ácidos nucleicos	> 90	> 97	Horas	Si bien son costosas, diferentes estudios de coste-beneficio en el global del coste por infección por <i>C. difficile</i> pueden justificar su aplicación

Fuente: Bermejo-Boixareu C, Tutor-Ureta P, Ramos-Martínez A. Updated review of *Clostridium difficile* infection in elderly. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2020; 55(4): 225-235.

## Tratamiento

Como medidas generales se encuentran:<sup>33</sup>

- a) Retirar los antibióticos desencadenantes del cuadro tan pronto como sea posible, ya que su mantenimiento se ha unido a un mayor riesgo de recurrencia y menor respuesta al tratamiento
- b) La reposición hidroelectrolítica.
- c) Suspender los IBP, si es posible.
- d) Evitar el empleo de agentes antidiarreicos como la loperamida

Para seleccionar el antibiótico y la duración, se debe tener en cuenta la gravedad de la ICD y la recurrencia o primoinfección, por lo cual los criterios más empleados para definir estas distintas situaciones clínicas según las guías americanas y europeas, son los siguientes (Tabla 4):<sup>3</sup>

Tabla 4. Clasificación clínica de la ICD

	IDSA/SHEA <sup>31</sup> (2017)	ESCMID <sup>59</sup> (2014)
ICD no grave	Leucocitos $\leq$ 15.000 cél/ml Creatinina $<$ 1,5 mg/dl	
ICD grave	Leucocitos $>$ 15.000 cél/ml y/o creatinina $\geq$ 1,5 mg/dl	Fiebre $>$ 38,5 °C o tiritona Inestabilidad hemodinámica lePeritonitis Leucocitosis $>$ $15 \times 10^9$ con neutrofilia $>$ 20% Creatinina con aumento $>$ 50% basal Lactato $\geq$ 5 Mm/l Albúmina $<$ 30 g/l Colitis pseudomembranosa Dilatación del colon transversal $>$ 6 cm Ascitis sin otra causa
ICD fulminante	Hipotensión, megacolon, fleo o shock	
Recurrencia	Los síntomas reaparecen 2-8 semanas tras finalizar tratamiento	Los síntomas reaparecen en las 8 semanas tras el inicio del episodio previo una vez que estos habían desaparecido con el tratamiento

ACG: American College of Gastroenterology; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infection; IDSA: Infectious Diseases Society of America; SHEA: Society for Healthcare Epidemiology of America.

Fuente: Bermejo-Boixareu C, Tutor-Ureta P, Ramos-Martínez A. Updated review of Clostridium difficile infection in elderly. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2020; 55(4): 225-235.

Una vez determinada la clasificación del caso, la elección terapéutica se basa en lo siguiente (Tabla 5):<sup>3</sup>

Tabla 5. Tratamiento recomendado para la ICD por las Sociedades Americana y Europea de Enfermedades Infecciosas

	DSA/SHEA <sup>31</sup> Duración del tratamiento: 10 días	ESCMID <sup>59</sup> Duración del tratamiento: 10 días
ICD no grave	Vancomicina (IIB) <sup>b</sup> Fidaxomicina <sup>b</sup> Alternativa: metronidazol intravenoso si lavía oral no es posible <sup>c</sup>	Metronidazol (AI) <sup>c</sup> Vancomicina (BI) <sup>b</sup> Fidaxomicina (BI) <sup>b</sup>
ICD grave	Vancomicina <sup>a</sup> Fidaxomicina <sup>b</sup>	Vancomicina <sup>a</sup> (AI) (BI) <sup>d</sup> Fidaxomicina <sup>b</sup>
ICD fulminante	Vancomicina <sup>d</sup> metronidazol intravenoso (IIC) <sup>c</sup> Si fleo: vancomicina rectal (IIC) <sup>c</sup> Si no respuesta y/o lactato $>$ 2,2 mmol/l: cirugía <sup>e</sup> Trasplante de microbiota fecal	Vancomicina <sup>a</sup> vs <sup>d</sup> o fidaxomicina <sup>b</sup> (BI) y metronidazol intravenoso (AI) <sup>c</sup> Vancomicina rectal si fleo <sup>e</sup> Cirugía: colectomía total e ileostomía <sup>f</sup>
ICD 1. <sup>a</sup> recurrencia	Vancomicina <sup>a</sup> si se usó metronidazolFidaxomicina <sup>b</sup> si se usó vancomicinaSi se usó vancomicina o fidaxomicina: vancomicina en pauta descendente <sup>f</sup> Anticuerpos monoclonales	Fidaxomicina <sup>b</sup> (BI)Vancomicina <sup>a</sup> (BI)Metronidazol <sup>c</sup> (CI)
ICD $\geq$ 2 recurrencias	Fidaxomicina <sup>b</sup> Vancomicina en pauta descendente <sup>f</sup> Vancomicina seguida de rifaximina <sup>h</sup> Tres o más recurrencias: trasplante de microbiota fecal (IB)	Fidaxomicina <sup>b</sup> (BI)Vancomicina <sup>f</sup> (BI)Trasplante de microbiota fecal combinado con antibiótico (AI)Probióticos (DI)

ACG: American College of Gastroenterology; ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infection; IDSA: Infectious Diseases Society of America; SHEA: Society for Healthcare Epidemiology of America.

A) Vancomicina oral o sonda nasogástrica 125mg 4 veces al día.

b) Fidaxomicina oral o sonda nasogástrica 200mg 2 veces al día.

c) Metronidazol oral o intravenoso 500mg cada 8h, empleando mejor la vía oral cuando sea posible por ser más efectivo.

d) Vancomicina 500mg cada 6h vía oral (o sonda nasogástrica).

e) Vancomicina rectal 500mg en 100ml salino en enema retenido 4 veces al día-2g diluidos en 100ml vía rectal. Cuidado por riesgo de perforación.

f) Vancomicina oral en pauta prolongada descendente: 125mg oral 4 veces al día 10-14 días; 125mg oral 2 veces

al día 7 días; 125mg orales una vez al día durante 7 días; 125mg orales cada 2-3 días durante 2-8 semanas (pauta intermitente o en pulsos).

g) Vancomicina rectal 500mg diluidos en 100ml vía rectal.

h) Rifaximina oral: 400mg 3 veces al día durante 20 días tras finalizar la toma de vancomicina.

i) Cirugía: colectomía subtotal con ileostomía o ileostomía lateral con lavado de colon.

Fuente: Bermejo-Boixareu C, Tutor-Ureta P, Ramos-Martínez A. Updated review of Clostridium difficile infection in elderly. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2020; 55(4): 225-235.

La duración del primer tratamiento es por lo regular de 10 días, pero se puede prolongar a 14 días en caso de mejoría, aunque sin resolución completa de los síntomas en los 10 primeros días. Se recomienda que en aquellos pacientes en los que la ICD sea secundaria a un antibiótico que no se ha podido suspender, la duración del tratamiento se prolongue hasta una semana tras suspender el antibiótico responsable. En general, los síntomas suelen mejorar en 48-72 horas tras el inicio del tratamiento, pero la resolución de la diarrea puede tardar en desaparecer completamente 4 o 5 días más. La consistencia y número de deposiciones pueden tardar meses en ser completamente normales.<sup>34</sup>

### **ICD no grave**

De forma general, el tratamiento con vancomicina es más eficaz que el tratamiento con metronidazol, pero estas diferencias son más relevantes en población adulta mayor, en la cual hay más resistencias y recurrencias con metronidazol que con vancomicina, lo cual puede deberse a que se reabsorbe a nivel intestinal y por tanto presenta menor disponibilidad en el colon.<sup>3</sup>

En un estudio de 999 pacientes con ICD, en el cual se valoró la respuesta clínica al tratamiento en función del envejecimiento, se observó que por cada década a partir de 40 años aumentaba el riesgo de fracaso terapéutico un 17%, el de recurrencia 17% y había 13% menor respuesta clínica sostenida. A partir de los 80 años aumentan a 25% los pacientes que presentan falla terapéutica y se correlaciona con los que tienen leucocitosis al diagnóstico, por lo que este grupo de enfermos no deberían ser tratados con metronidazol. Tampoco deberían ser tratados con metronidazol los pacientes anticoagulados (por la interacción significativa fármaco-fármaco), los que tienen enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatía, ni los que tienen una ICD grave sin otro fármaco asociado.<sup>35</sup>

Se ha observado que en los casos de falta de respuesta a las 72 horas a vancomicina a dosis de 125 mg cada 6 horas, aumentando la dosis a 500 mg cada 6 horas y pudiendo añadir metronidazol, se produce una mejor respuesta en 97% de los casos.<sup>36</sup>

### **ICD grave y fulminante**

La vancomicina oral (125 mg cada 6 horas) ha sido el tratamiento de elección en los casos graves, sin embargo, en los casos de ICD fulminante, la dosis se debe aumentar a 500 mg

cada 6 horas, en caso de íleo, puede administrarse también por vía rectal (500 mg en 100 ml de suero salino cada 6 horas en forma de enema), aunque la evidencia en este caso específicamente no es suficiente, existiendo controversias para su empleo.<sup>3</sup>

Al tratamiento con vancomicina, en caso de colitis fulminante o íleo, se aconseja asociar metronidazol (500 mg cada 8 horas vía intravenosa) aunque, igualmente, la evidencia no es muy sólida y está basada en enfermos con una edad media de 60-61 años.<sup>37</sup>

Los criterios de cirugía son el megacolon, la perforación intestinal, el abdomen agudo y el *shock* séptico. El procedimiento habitual es la colectomía subtotal, o bien la ileostomía con derivación intestinal y lavados colónicos con vancomicina.<sup>38</sup>

### **Probióticos**

Los estudios sobre el empleo de los probióticos (por ejemplo, *Saccharomyces boulardii*) en el tratamiento de las recurrencias parece apoyar su uso pero carece de ensayos controlados. En el estudio de Lee *et al.*, se incluyeron enfermos con al menos una recurrencia de ICD con edad media de 63 años, en donde la combinación de *S. boulardii* (1 g/día durante 28 días) junto con vancomicina se asoció a un menor riesgo de recurrencias, resaltando que la dosis empleada de vancomicina que mostró mayor eficacia fue de 2 g/día.<sup>39</sup>

Kassam *et al.*, en una muestra de enfermos con un primer episodio de diarrea por CD o recurrencia se empleó igualmente 1 g/día de *S. boulardii* durante 4 semanas, junto al tratamiento con metronidazol, vancomicina o una combinación de ambos. En este estudio, el empleo de *S. boulardii* mostró beneficios en los enfermos con ICD recurrente (34.6% vs 64.7%) y sin diferencias en los primeros episodios de ICD.<sup>40</sup>

### **Prevención**

Las medidas de prevención en el área de hospitalización están enfocadas en evitar la diseminación, para lo cual los pacientes con ICD deben estar en habitaciones aisladas, contemplando los insumos necesarios que deben retirarse antes de salir de la habitación. Estas medidas de aislamiento deben mantenerse hasta al menos 48 horas tras la resolución de la diarrea.<sup>3</sup>

El lavado de manos con agua y jabón es preferible al uso de soluciones antisépticas, ya que estas no erradican las esporas de CD; en cambio, son más eficaces para las formas no esporuladas de la bacteria. Las heces siguen siendo positivas para la detección del CD tras 6 semanas de haber sido tratadas pero aún no está claro el papel de los portadores de la bacteria en la diseminación de la enfermedad.<sup>3</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México la ICD ha incrementado exponencialmente su prevalencia, pasando de 8.8% en 2012 a 61.8% en 2015 o 47.1% en un estudio en 2016, las cuales son principalmente descritas en pacientes hospitalizados, pero también es un problema que afecta aproximadamente a 11.2% de personas en la comunidad, derivado en parte al uso indiscriminado o no justificado de antibióticos, que en conjunto con otros factores de pacientes predisponen a desarrollar ICD.

La trascendencia de la enfermedad deriva de los costos generados para su atención, así como la complejidad en la atención de las complicaciones desarrolladas y la mortalidad generada, los cuales dependen de múltiples factores clínicos y demográficos en la población afectada y son variables dependiendo de las condiciones de cada país. En México la literatura al respecto es limitada y ante el constante cambio y evolución en las herramientas clínicas y diagnósticas para ICD, es importante fortalecer la investigación al respecto.

Derivado de lo anterior, con la finalidad de contribuir a la literatura disponible en México y en este centro hospitalario, es relevante identificar estas características en la población atendida en el Hospital Regional de Alta Especialidad Bajío y dar a conocer los resultados que se obtengan para que sirvan de base para la toma de decisiones clínicas y terapéuticas en futuras valoraciones.

### 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación de las características clínicas y demográficas con el desenlace en pacientes con infección por *Clostridioides difficile* en un hospital de tercer nivel durante el periodo 2020-2023?

## 5. JUSTIFICACIÓN

La ICD es un problema de salud pública relevante en la población, especialmente en los pacientes hospitalizados o con factores de riesgo específicos como la edad, uso de antibióticos o comorbilidades específicamente. Es una enfermedad con prevalencia muy variable dependiendo de los factores demográficos y clínicos en cada población analizada, pero que genera en todos los centros hospitalarios, incremento en el gasto de atención médica, riesgo de complicaciones y defunción, así como riesgo de recurrencia para los pacientes egresados por mejoría.

Es importante considerar que la ICD presenta áreas de oportunidad al ser una entidad en la que se puede prevenir su diseminación y que cuenta con un tratamiento específico de acuerdo a la literatura, para lo cual se debe establecer una vigilancia estrecha en los pacientes afectados con la finalidad de obtener una evolución óptima.

Derivado de lo anterior, es importante conocer las características clínicas y demográficas en la población con ICD, que permitan establecer estrategias para la detección, clasificación, tratamiento oportuno y prevención de la diseminación, con el objetivo de disminuir el número de complicaciones en los pacientes, disminuir el gasto de atención médica en la institución y contribuir indirectamente a la disminución de la mortalidad y mejorar la calidad de vida.

## 6. HIPÓTESIS

Las características clínicas y sociodemográficas están asociadas con el desenlace en pacientes con infección por *Clostridioides difficile* en un hospital de tercer nivel durante el periodo 2020-2023.

## 7. OBJETIVO GENERAL

Determinar la asociación de las características clínicas y sociodemográficas con el desenlace en pacientes con infección por *Clostridioides difficile* en un hospital de tercer nivel durante el periodo 2020-2023.

## 8. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la asociación de las características sociodemográficas con el desenlace en pacientes con infección por *Clostridioides difficile*.
- Determinar la asociación de las características clínicas con el desenlace en pacientes con infección por *Clostridioides difficile*.
- Conocer el porcentaje de mortalidad de pacientes con infección por *Clostridioides difficile*.
- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con infección por *Clostridioides difficile*.
- Describir el tratamiento empleado y su duración en los pacientes con infección por *Clostridioides difficile*.

## 9. MATERIAL Y MÉTODOS

### 9.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, transversal, retrospectivo, analítico.

### 9.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años atendidos en el hospital de tercer nivel durante el periodo 2020-2023 en los diferentes servicios.

### 9.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con infección por *Clostridioides difficile* en un hospital de tercer nivel durante el periodo 2020-2023.

### 9.4 TIPO DE MUESTREO

Se empleó un muestro no probabilístico, de tipo consecutivo, ya que se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

### 9.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con infección por *Clostridioides difficile* confirmada por estudio de laboratorio, atendidos en todos los servicios de un hospital de tercer nivel durante enero 2020 a junio 2023.

#### Criterios de exclusión

Pacientes con infección por *Clostridioides difficile* diagnosticada en otra unidad médica y que ameritaron traslado o solicitaron su alta voluntaria. Pacientes con gastroenteritis por otro microorganismo confirmado.

#### Criterios de eliminación

Pacientes con datos faltantes en el expediente clínico.

### 9.6 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Nombre variable	Definición	Tipo de variable	Unidad de medida
Sexo	Conjunto de características orgánicas que distinguen entre ser hombre o mujer.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Masculino 2) Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento hasta la infección por <i>Clostridioides difficile</i> .	Cuantitativa Razón, discreta	Años cumplidos

Escolaridad	Es el máximo grado de estudios alcanzado.	Cualitativa. Nominal, politómica.	1) Analfabeta 2) Primaria 3) Secundaria 4) Bachillerato 5) Licenciatura 6) Posgrado
Nivel socioeconómico	Conjunto de condiciones sociales, culturales y de vivienda que se integran para el bienestar del individuo y que divide a la población en niveles socioeconómicos.	Cualitativa. Ordinal.	1) Bajo 2) Medio 3) Alto
Ocupación	Es el oficio o profesión que realiza una persona y para lo cual obtiene o no remuneración.	Cualitativa. Nominal, politómica.	1) Hogar 2) Empleado 3) Profesionista 4) Comerciante 5) Estudiante 6) Pensionado 7) Otra
Comorbilidades	Antecedente de enfermedades confirmadas.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Sí 2) No
Uso de antibiótico previo	Antecedente de haber empleado antibiótico en los últimos meses.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Sí 2) No
Tipo de antibiótico utilizado	Es el antibiótico empleado en los últimos meses.	Cualitativa. Nominal, politómica.	Tipo de antibiótico
Cuadro clínico	Son los signos y síntomas presentados en el paciente.	Cualitativa. Nominal, politómica.	1) Náusea 2) Vómito 3) Diarrea 4) Dolor abdominal 5) Fiebre 6) Otro
Leucocitos	Cantidad de glóbulos rojos en sangre por microlitro.	Cuantitativa Razón, continua	Valor reportado en laboratorio
Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, expresado en mg/dl.	Cuantitativa Razón, continua	Valor reportado en laboratorio
Temperatura	Valor máximo reportado durante la estancia hospitalaria.	Cualitativa Ordinal	Valor reportado
Pseudomembranas	Formación de membranas anormales en el intestino grueso.	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Sí 2) No
Días de estancia hospitalaria	Tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta el desenlace clínico.	Cuantitativa Razón, discreta	Número de días
Tratamiento establecido	Es la terapéutica empleada durante la estancia hospitalaria.	Cualitativa. Nominal, politómica.	1) Vancomicina 2) Metronidazol 3) Probióticos 4) Otro
Número de días con antibiótico	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de infección por <i>Clostridioides difficile</i> hasta el desenlace clínico.	Cuantitativa Razón, discreta	Número de días
Complicaciones	Es la evolución desfavorable en los	Cualitativa.	1) Sí

	pacientes con infección por <i>Clostridioides difficile</i> .	Nominal, dicotómica.	2) No
Desenlace clínico	Es el egreso hospitalario por alta o defunción en los pacientes con infección por <i>Clostridioides difficile</i> .	Cualitativa. Nominal, dicotómica.	1) Defunción 2) Alta por mejoría

## 9.7 PLAN GENERAL DE TRABAJO

Posterior a la revisión y registro del protocolo en el Comité Local de Investigación correspondiente, se identificaron aquellos pacientes con infección por *Clostridioides difficile*, que fueron atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad Bajío de enero de 2020 a junio de 2023 y que cumplieron con los criterios de inclusión descritos previamente, para la revisión del expediente clínico en cada paciente.

Se obtuvo información sobre variables clínicas y demográficas, lo cual fue registrado en un formato de recolección de información en un documento en Excel que se creó, para posteriormente exportar y analizar por medio del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 24 y obtener los resultados que responden a los objetivos planteados con anterioridad.

Se revisaron y analizaron los resultados obtenidos con el investigador asociado (asesor), se elaboraron las tablas y gráficas conforme a los objetivos del proyecto, se redactaron los resultados y se buscaron los artículos de investigación para la elaboración del apartado de discusión que permite el contraste del presente proyecto con lo establecido en la literatura disponible y de esta forma poder emitir las conclusiones correspondientes.

Debido a que es un estudio basado únicamente en la revisión de expedientes clínicos de los pacientes atendidos en el hospital, no fue necesaria la utilización de un consentimiento informado, ya que es considerada una investigación sin riesgo, de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación.

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se obtuvieron frecuencias simples, porcentajes, medida de tendencia central y de dispersión de acuerdo a prueba normalidad Kolmogorov-Sminov, los cuales se expresaron en tablas y gráficas de sectores, según corresponda a cada variable. Se obtuvo también la razón de momios (RM) con intervalos de confianza al 95%, además de prueba de contraste de hipótesis  $\chi^2$  y prueba U de Mann-Whitney, con valor  $p < 0.05$  considerado estadísticamente significativo.

Análisis de datos	Tipo de prueba
<b>Análisis descriptivo: Variables cualitativas</b> (sexo, comorbilidades, uso de antibiótico previo, tipo de antibiótico, cuadro clínico, tratamiento, complicaciones, desenlace).	Frecuencias simples y porcentajes
<b>Análisis descriptivo: Variables cuantitativas</b> (edad, leucocitos, creatinina, temperatura, días de estancia, número de días con antibiótico).	Medida de tendencia central (media o mediana) y medida de dispersión (desviación estándar o rango intercuartil) Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov
<b>Análisis inferencial: Variables cualitativas</b> (sexo, comorbilidades, uso de antibiótico previo, tipo de antibiótico, cuadro clínico, tratamiento, complicaciones, desenlace).	Prueba $\chi^2$ con $p < 0.05$ estadísticamente significativa
<b>Análisis inferencial: Variables cuantitativas</b> (edad, leucocitos, creatinina, temperatura, días de estancia, número de días con antibiótico).	Prueba U de Mann-Whitney (comparación de medianas) con $p < 0.05$ estadísticamente significativa
<b>Análisis inferencial:</b> Asociación de las variables clínicas y sociodemográficas con el desenlace en los pacientes.	Razón de momios (RM) con intervalos de confianza al 95% (IC <sub>95%</sub> )

## 11. ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo respeta los cuatro principios bioéticos básicos de la investigación en seres humanos:

**Autonomía:** Se estipula que los pacientes que se incluyan en el proyecto de investigación, no tuvieron que emitir un consentimiento informado debido a que solo se contempló el uso de su expediente clínico de forma confidencial, y si por algún motivo se tenía que eliminar del proyecto por información faltante, no iba a repercutir en su atención médica en este medio hospitalario.

**Beneficencia “Hacer el bien”.** Atendiendo a lo establecido de que las personas son tratadas éticamente, no sólo respetando sus condiciones y protegiéndolas del daño, sino también haciendo esfuerzos para asegurar su bienestar, se contempla que toda información se manejó con confidencialidad y únicamente para fines de esta investigación.

**No maleficencia: “Primum non nocere”.** En el presente protocolo no se compromete la integridad de las personas en ningún ámbito, ya que solo se realizó la revisión de registros en expedientes clínicos.

**Justicia:** Bajo el concepto de que las personas deben ser tratadas de forma igualitaria, se establece que no se tuvo predilección por algún participante bajo ninguna condición, y que los resultados obtenidos se contemplaron de forma igualitaria, sin omitir información.

**Declaración de Helsinki:** Con base en la Declaración de Helsinki de la 64ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial efectuada en 2013, este proyecto de investigación no afecta los derechos humanos, ni las normas éticas ni de salud en materia de investigación, por lo tanto, no se comprometen la integridad física, moral o emocional de las personas incluidas en este proyecto.

**Ley General de Salud:** De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, artículo 17, fracción I, se considera esta investigación “sin riesgo”, ya que únicamente se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes para la obtención de la información, por lo cual no se requirió la obtención del consentimiento informado.

**I. Investigación sin riesgo:** Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se guardó la total confidencialidad de los datos personales de los pacientes, al desvincular los mismos y en ninguno momento fueron presentados, todo lo anterior de acuerdo al INAI.

**Financiamiento y factibilidad:** Este protocolo de investigación no requirió financiamiento y no generó ningún costo, ya que se tuvieron los insumos necesarios para llevar a cabo el

proyecto. Además, los investigadores expresaron no tener conflicto de intereses para el desarrollo del presente protocolo de investigación.

## **12. RECURSOS**

### **12.1 RECURSOS HUMANOS**

- Médico residente de Medicina Interna.
- Asesor metodológico y director de tesis.

### **12.2 RECURSOS MATERIALES**

- Para el acopio de información: computadora personal y para el análisis estadístico SPSS versión 25.
- Espacio físico para la revisión de expedientes clínicos.

### **12.3 RECURSOS FINANCIEROS**

No se requirió de financiamiento, ya que se tuvieron los recursos materiales mencionados previamente.

### 13. RESULTADOS

Se analizaron 91 pacientes con ICD, de los cuales fueron del género masculino 52 (57.1%), la media de edad fue 49.5 años, con desviación estándar ( $\pm$ ) 17 años, la edad mínima fue de 18 y máxima de 90. De forma agrupada, el grupo de edad predominante fue 41 a 60 años con 43 casos (47.2%). La mayor parte de los pacientes fueron atendidos durante 2022 con 66 casos (72.5%). Como parte de las comorbilidades, se identificó que las más frecuentes fueron cáncer en 49 pacientes (53.8%), principalmente de tipo leucemia o colorrectal; hipertensión arterial en 41 pacientes (45.1%), diabetes mellitus en 32 (35.2%), enfermedad renal crónica en 14 (15.4%). La mediana del índice de Charlson fue de 4, con rango intercuartil (RIC) 4. **(Tabla 1)**

En cuanto al tipo de episodio, el más frecuente fue adquirido en el hospital en 55 casos (60.4%) y adquirida en la comunidad en 25 (27.5%). El tipo de diagnóstico fue mediante GDH/Toxinas EIA en 89 pacientes (97.8%). No se identificaron casos de recurrencia, tampoco identificación de cepa 027, ni se realizó colonoscopia en los pacientes. **(Tabla 2)**

Con respecto a tratamientos empleados, se utilizó antibiótico previo en 51 casos (56%), principalmente 2 medicamentos simultáneos en 26 casos (28.5%), los tipos más frecuentes fueron otros betalactámicos en 25 (27.5%), carbapenémicos en 21 (23.1%) y fluoroquinolonas en 15 (16.5%). Otros antecedentes frecuentes fueron uso de quimioterapia en 35 (38.5%), inmunoterapia en 14 (15.4%) y uso de inhibidor de bomba de protones en 61 casos (67%). **(Tabla 3)**

En el cuadro clínico, los síntomas predominantes fueron dolor abdominal en 42 pacientes (46.2%), fiebre en 21 (23.1%) y choque séptico en 13 (14.3%); ameritaron ingreso a UCI 14 casos (15.4%), en los cuales la mediana de estancia fue de 5 días (RIC 5), se realizó colectomía en 3 casos (3.3%) y se identificó coinfección con COVID-19 en 2 (2.2%). El tratamiento establecido fue principalmente con vancomicina en 82 casos (90.1%) y con metronidazol en 35 (38.5%). La mediana de días de tratamiento tanto con vancomicina como con metronidazol fue de 10 días, y se identificó falla al tratamiento solamente en 3 pacientes (3.3%). **(Tabla 4)**

En el análisis de los resultados de laboratorios obtenidos se determinó mediana de leucocitos de 8,370 (RIC 8,280), mediana de neutrófilos de 5,580 (RIC 7,000), albúmina de 2.7 (RIC 1.2), creatinina 0.9 (RIC 1.0), sodio 136 (RIC 6), potasio 3.9 (RIC 1.0) y cloro 106 (RIC 7). **(Tabla 5)**

Se observó mortalidad de 13.2%, que corresponde a 12 casos, **(Gráfica 1)** de los cuales 10 se presentaron en los primeros 30 días (11%) y los 3 casos restantes (2.2%) fueron posterior a los 30 días.

Se compararon los pacientes que fallecieron (12 casos) contra el grupo de los que

presentaron mejoría (79 casos), para evaluar los factores relacionados con la mortalidad y se observó lo siguiente:

**Variables sociodemográficas:** En cuanto al género, en ambos grupos predominó el masculino (66.7% y 55.7% respectivamente), con 1.5 veces más riesgo para los hombres de fallecer RM 1.59 (IC95% 0.44-5.72), comparado con las mujeres, sin diferencias significativas ( $p=0.47$ ). En el caso de la edad, de igual forma en ambos grupos predominó el grupo de 41 a 60 años (58.3% y 45.6%), con 17% mayor riesgo de presentar defunción RM 1.17 (IC95% 0.27-5.05), comparado con edades menores a 40 años, sin diferencias significativas ( $p=0.66$ ), y no se identificó un mayor riesgo para personas mayores de 60 años. (Tabla 6)

**Comorbilidades:** Para el caso de diabetes, no hubo una diferencia en el grupo que falleció con respecto a esta comorbilidad, mientras que en los que no fallecieron, solamente se identificó en 32.9%, con 2 veces más riesgo de presentar defunción con antecedente de diabetes RM 2.04 (IC95% 0.60-6.94), comparado con no ser diabético, sin diferencias significativas ( $p=0.25$ ). Para hipertensión arterial, se identificó en mayor proporción en los que fallecieron (58.3% y 43%), con 1.85 veces más de riesgo de presentar defunción si se tenía el antecedente de hipertensión RM 1.85 (IC95% 0.54-6.35), comparado con no ser hipertenso, sin diferencias significativas ( $p=0.32$ ). Se identificó inmunosupresión en 75% de los casos que fallecieron y 51.9% de los que no, con 2.78 veces más riesgo de fallecer si se tenía antecedente de alguna comorbilidad que condicionara inmunosupresión RM 2.78 (IC95% 0.70-11.04), comparado con no tener este antecedente, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.02$ ). En cuanto al antecedente de cáncer, se observó en 66.7% de las defunciones y 51.9% de los que no fallecieron, con 1.85 veces más de riesgo de fallecer si se tenía diagnóstico de cáncer RM 1.85 (IC95% 0.52-6.65), comparado con no tener este antecedente, sin diferencias significativas ( $p=0.40$ ). Se analizó también por tipo de cáncer y se identificó para cáncer colorrectal 2.38 veces más riesgo de fallecer con este tipo de neoplasia, RM 2.38 (IC95% 0.37-15.27) y para leucemia 1.46 veces más riesgo, RM 1.46 (IC95% 0.24-8.93), sin embargo, sin diferencias estadísticamente significativas para ningún tipo de cáncer. (Tabla 6)

**Uso de medicamentos:** Se identificó el uso de antibiótico previo en 58.3% de los que fallecieron y en 55.7% de los que no, con 1.11 veces más riesgo de fallecer con el uso de antibióticos previos RM 1.11 (IC95% 0.33-3.81), comparado con no haber utilizado antibiótico, sin diferencias significativas ( $p=0.87$ ). Sin embargo, al desglosar por número de antibióticos utilizados, se identificó que emplear más de 2 antibióticos se identificó en 25% de los pacientes que fallecieron, con 2.33 veces mayor riesgo de fallecer, RM 2.33 (IC95% 0.47-11.65), comparado con emplear un antibiótico o ninguno, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.03$ ). El uso de antibiótico concomitante fue identificado en 75% de las defunciones, con 2.92 veces mayor riesgo de fallecer, RM 2.92 (IC95% 0.74-11.61), comparado con no tener este antecedente, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.02$ ). El uso de inhibidor de bomba de protones se identificó en 91.7% de las defunciones y en 63.3% de los que no fallecieron, representando

6.38 veces mayor riesgo, RM 6.38 (IC95% 0.78-21.97), comparado con no haber utilizado este tipo de medicamentos, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.04$ ). (Tabla 7)

**Resultados de laboratorio:** Se identificó una mediana de leucocitos de 9,070 (RIC 22,545) en los pacientes que fallecieron, comparado con la mediana de 8,370 (RIC 7,870) en los que no fueron defunciones, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.04$ ). En el caso de la albúmina, se observó mediana de 2.4 (RIC 1.1) en los pacientes que fallecieron, comparado con la mediana de 2.9 (RIC 1.0) en los que no fueron defunciones, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.002$ ). Para el resto de los resultados de laboratorio que se obtuvieron, como neutrófilos, creatinina, sodio, potasio y cloro, no se observaron mayores diferencias al comparar los valores entre los grupos. (Tabla 8)

**Datos clínicos:** El dolor abdominal se identificó en 83.3% de los pacientes que fallecieron y 40.5% de los que no, con 7.34 veces mayor riesgo, RM 7.34 (IC95% 1.51-25.77), comparado con no tener dolor abdominal, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.006$ ). Íleo se identificó en 33.3% de las defunciones y en 3.8% de los que no fallecieron, representando 12.67 veces mayor riesgo para fallecer con este antecedente, RM 12.67 (IC95% 2.40-36.94), con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.001$ ). Se presentó choque séptico en 83.3% de las defunciones y en 3.8% de los que no fallecieron, representando 12.7 veces mayor riesgo para fallecer con este antecedente, RM 12.70 (IC95% 1.88-52.66), con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.001$ ). Por su parte, megacolon tóxico se identificó en 25% de las defunciones y en 1.3% de los que no fallecieron, representando 2.6 veces mayor riesgo para fallecer con este antecedente, RM 2.60 (IC95% 2.44-2.77), con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.001$ ). Y la falla al tratamiento se observó solamente en 3 casos, los cuales fallecieron, representando 9.78 veces mayor riesgo para defunción con este antecedente, RM 9.78 (IC95% 5.27-18.15), con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.001$ ). (Tabla 9)

**Tabla 1. Descripción de características demográficas y comorbilidades**

Variable	n = 91	Porcentaje (%)
<b>Género</b>		
Masculino	52	57.1
Femenino	39	42.9
Media de edad ( $\pm$ )*	49.5 (17)	
<b>Grupo de edad</b>		
18-40 años	27	29.7
41-60 años	43	47.2
>60 años	21	23.1
<b>Año de diagnóstico</b>		
2020	10	11.0
2021	15	16.5
2022	66	72.5
<b>Diabetes mellitus</b>		
Sí	32	35.2
No	59	64.8
<b>Hipertensión arterial</b>		
Sí	41	45.1
No	50	54.9
<b>Enfermedad renal crónica</b>		
Sí	14	15.4
No	77	84.6
<b>Díalisis peritoneal</b>		
Sí	5	5.5
No	86	94.5
<b>Cáncer</b>		
Sí	49	53.8
No	42	46.2
<b>Tipo de cáncer</b>		
Leucemia	15	16.5
Colorrectal	10	11.0
Mieloma	4	4.4
Linfoma	3	3.3
Otro	17	18.6
Ninguno	42	46.2
<b>VIH</b>		
Sí	2	2.2
No	89	97.8
<b>Charlson Score Mediana (RIC)**</b>	<b>4 (4)</b>	

\*Los datos representan la media y desviación estándar ( $\pm$ )

\*\*Los datos representan la mediana y rango intercuartil (RIC)

**Tabla 2. Tipo de episodio y diagnóstico de ICD**

Variable	n = 91	Porcentaje (%)
<b>Tipo de episodio</b>		
Adquirida en hospital	55	60.4
Adquirida en comunidad	25	27.5
Indeterminada	11	12.1
<b>Tipo de diagnóstico</b>		
GDH/Toxinas PCR	2	2.2
GDH/Toxinas EIA	89	97.8

**Tabla 3. Antecedentes de tratamientos previos**

Variable	n = 91	Porcentaje (%)
Uso de antibiótico previo		
Sí	51	56.0
No	40	44.0
Número de antibióticos utilizados		
1	13	14.3
2	26	28.5
3	10	11.0
4	2	2.2
Ninguno	40	44.0
Tipo de antibiótico empleado		
Cefalosporina de 3a generación	9	9.9
Carbapenemico	21	23.1
Otro betalactámico	25	27.5
Fluoroquinolona	15	16.5
Clindamicina	3	3.3
Otro	30	33.0
Uso de esteroides		
Sí	0	0.0
No	91	100.0
Uso de quimioterapia		
Sí	35	38.5
No	56	61.5
Uso de inmunoterapia		
Sí	14	15.4
No	77	84.6
Uso de monoclonales		
Sí	7	7.7
No	84	92.3
Trasplante hematológico		
Sí	3	3.3
No	88	96.7
Trasplante de órgano sólido		
Sí	1	1.1
No	90	98.9
Uso de inhibidor de bomba de protones		
Sí	61	67.0
No	30	33.0

**Tabla 4. Cuadro clínico y tratamiento utilizado**

Variable	n = 91	Porcentaje (%)
Fiebre		
Sí	21	23.1
No	70	76.9
Dolor abdominal		
Sí	42	46.2
No	49	53.8
Íleo		
Sí	7	7.7
No	84	92.3
Choque séptico		
Sí	13	14.3
No	78	85.7
Colon megatóxico		
Sí	4	4.4
No	87	95.6
Estancia en UCI		
Sí	14	15.4
No	77	84.6
Número de días UCI (RIC)*	5 (5)	
Colectomía		
Sí	3	3.3
No	88	96.7
Coinfección Covid		
Sí	2	2.2
No	89	97.8
Tratamiento con vancomicina		
Sí	82	90.1
No	9	9.9
Número de días (RIC)*	10 (0)	
Tratamiento con metronidazol		
Sí	35	38.5
No	56	61.5
Número de días (RIC)*	10 (3)	
Falla al tratamiento		
Sí	3	3.3
No	88	96.7

\*Los datos representan la mediana y rango intercuartil (RIC)

**Tabla 5. Descripción de valores de laboratorio**

	Mediana	RIC	Valor mínimo	Valor máximo
Leucocitos (mil/mm <sup>3</sup> )	8,370	8,280	90	146,100
Neutrófilos (mil/mm <sup>3</sup> )	5,580	7,000	0	111,360
Albúmina (g/dL)	2.7	1.2	1.2	4.7
Creatinina (mg/dL)	0.9	1.0	0.2	15.9
Sodio (mEq/L)	136	6	121	156
Potasio (mEq/L)	3.9	1.0	2.3	5.9
Cloro (mEq/L)	106	7	88	125

Gráfica 1. Mortalidad en pacientes con ICD

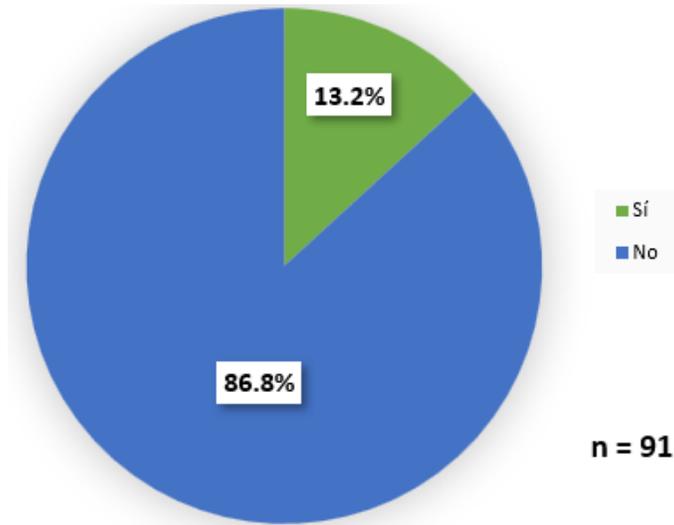


Tabla 6. Asociación de antecedentes demográficos, comorbilidades y desenlace

Variable	Defunción n (%)	Mejoría n (%)	RM (IC95%)	p*
Número de pacientes	12	79		
Género				
Masculino	8 (66.7)	44 (55.7)	1.59 (0.44-5.72)	0.47
Femenino	4 (33.3)	35 (44.3)	1.00	
Grupo de edad				
>60 años	2 (16.7)	25 (31.6)	0.48 (0.07-3.17)	0.66
41-60 años	7 (58.3)	36 (45.6)	1.17 (0.27-5.05)	
18-40 años	3 (18.0)	18 (22.8)	1.00	
Diabetes				
Sí	6 (50.0)	26 (32.9)	2.04 (0.60-6.94)	0.25
No	6 (50.0)	53 (67.1)	1.00	
Hipertensión arterial				
Sí	7 (58.3)	34 (43.0)	1.85 (0.54-6.35)	0.32
No	5 (41.7)	45 (57.0)	1.00	
Inmunocompromiso				
Sí	9 (75.0)	41 (51.9)	2.78 (0.70-11.04)	0.02
No	3 (25.0)	38 (25.0)	1.00	
Cáncer				
Sí	8 (66.7)	41 (51.9)	1.85 (0.52-6.65)	0.40
No	4 (33.3)	38 (48.1)	1.00	
Tipo de cáncer				
Leucemia	2 (16.7)	13 (16.5)	1.46 (0.24-8.93)	0.68
Colorrectal	2 (16.7)	8 (10.1)	2.38 (0.37-15.27)	0.35
Mieloma	0 (0)	4 (5.1)	-----	
Linfoma	0 (0)	3 (3.8)	-----	
Otro	4 (33.3)	13 (16.5)	2.92 (0.64-13.39)	0.15
Ninguno	4 (33.3)	38 (48.1)	1.00	

\*Prueba chi cuadrada

RM = Razón de momios

IC95% = Intervalo de confianza al 95%

**Tabla 7. Asociación de uso de medicamentos y desenlace**

Variable	Defunción n (%)	Mejoría n (%)	RM (IC95%)	p*
Número de pacientes	12	79		
Uso de antibiótico previo				
Sí	7 (58.3)	44 (55.7)	1.11 (0.33-3.81)	0.87
No	5 (41.7)	35 (44.3)	1.00	
Número de antibióticos utilizados				
Más de 2	3 (25.0)	9 (11.4)	2.33 (0.47-11.65)	0.03
1 a 2	4 (33.3)	35 (44.3)	0.80 (0.20-3.23)	0.52
Ninguno	5 (41.7)	35 (44.3)	1.00	
Uso de antibiótico concomitante				
Sí	9 (75.0)	40 (50.6)	2.92 (0.74-11.61)	0.02
No	3 (25.0)	39 (49.4)	1.00	
Uso de inhibidor de bomba de protones				
Sí	11 (91.7)	50 (63.3)	6.38 (0.78-21.97)	0.04
No	1 (8.3)	29 (36.7)	1.00	

\*Prueba chi cuadrada

RM = Razón de momios

IC95% = Intervalo de confianza al 95%

**Tabla 8. Comparación de valores de laboratorio y desenlace**

	Mediana	RIC	Valor mínimo	Valor máximo	p*
Leucocitos					
Defunción	9,070	22,545	250	146,100	0.04
Mejoría	8,370	7,870	90	26,660	
Neutrófilos					
Defunción	4,935	15,152	0	111,360	0.98
Mejoría	5,580	6,680	0	23,230	
Albúmina					
Defunción	2.4	1.1	1.2	3.5	0.002
Mejoría	2.9	1.0	1.3	4.7	
Creatinina					
Defunción	1.15	2.0	0.2	5.3	0.72
Mejoría	0.9	1.0	0.2	15.9	
Sodio					
Defunción	135	7	122	145	0.98
Mejoría	137	6	121	156	
Potasio					
Defunción	4.1	1.0	3.1	4.7	0.94
Mejoría	3.9	1.0	2.3	5.9	
Cloro					
Defunción	106	11	93	113	0.62
Mejoría	106	7	88	125	

\*U de Mann-Whitney

**Tabla 9. Asociación de datos clínicos y desenlace**

Variable	Defunción n (%)	Mejoría n (%)	RM (IC95%)	p*
Número de pacientes	12	79		
Fiebre				
Sí	4 (33.3)	17 (21.5)	1.82 (0.49-6.79)	0.37
No	8 (66.7)	62 (78.5)	1.00	
Dolor abdominal				
Sí	10 (83.3)	32 (40.5)	7.34 (1.51-25.77)	0.006
No	2 (16.7)	47 (59.5)	1.00	
Íleo				
Sí	4 (33.3)	3 (3.8)	12.67 (2.40-36.94)	0.001
No	8 (66.7)	76 (96.2)	1.00	
Choque séptico				
Sí	10 (83.3)	3 (3.8)	12.70 (1.88-52.66)	0.001
No	2 (16.7)	76 (96.2)	1.00	
Colon megatónico				
Sí	3 (25.0)	1 (1.3)	2.60 (2.44-2.77)	0.001
No	9 (75.0)	78 (98.7)	1.00	
Falla al tratamiento establecido				
Sí	3 (25.0)	0 (0)	9.78 (5.27-18.15)	0.001
No	9 (75.0)	79 (100.0)	1.00	

\*Prueba chi cuadrada

## 14. DISCUSIÓN

La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es un problema de salud pública, debido a su elevada incidencia, a los costos de atención médica, número de complicaciones desarrolladas, días de estancia prolongada y mortalidad secundaria. Es una entidad que puede ser variable en su presentación clínica, lo cual depende de determinados factores en cada paciente como la edad, comorbilidades, tipo de antibiótico empleado previamente y su duración.

Se han elaborado algunos estudios de investigación con la finalidad de identificar los factores relacionados con la evolución del paciente, específicamente con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad observada, sin embargo, en nuestro medio la literatura al respecto es limitada y este estudio de investigación se efectuó con la finalidad de contribuir a la literatura y en este centro hospitalario, dado que es relevante identificar estas características en la población atendida en el Hospital Regional de Alta Especialidad Bajío y dar a conocer los resultados para que sirvan de base para la toma de decisiones clínicas y terapéuticas en futuras valoraciones. Al respecto se describen los siguientes hallazgos relevantes:

Álvarez et al., establecen que la ICD es la causa más frecuente de diarrea nosocomial y presenta un incremento en su incidencia con la edad.<sup>5</sup> Asensio et al., describen que el 95.6% de los casos son secundarios a una estancia hospitalaria prolongada.<sup>6</sup> Honda et al., reportaron que aproximadamente el 50% de todos los casos iniciales de ICD fueron adquiridos en la comunidad.<sup>9</sup> Y Ochoa et al., en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México reportaron que de 329 casos, 47.1% fueron adquiridos en el hospital y 11.2% en la comunidad.<sup>11</sup>

Estos hallazgos son consistentes con nuestro estudio, ya que, en cuanto al tipo de episodio, el más frecuente fue adquirido en el hospital en 55 casos (60.4%) y adquirida en la comunidad en 25 (27.5%), mientras que en el resto fue indeterminado, lo cual refleja la importancia de fortalecer las medidas de prevención y de aislamiento en los pacientes afectados, con la finalidad de reducir la incidencia y cortar la cadena de transmisión.

De acuerdo con Shannon et al., el uso previo de antibióticos afecta especialmente a pacientes mayores de 65 años hospitalizados, debido a la coexistencia de diferentes comorbilidades, que propician el consumo de antibióticos elevado, lo cual aumenta el riesgo de colonización por CD.<sup>12</sup>

En nuestro estudio, llama la atención el predominio de pacientes de edades menores, en los que se ve el mayor riesgo para ICD y mortalidad se observó para 41 a 60 años, probablemente en relación al uso indiscriminado de antibióticos y de inhibidor de bomba de protones, más que a la propia edad.

Hensgens et al., establecen que el factor de riesgo que más se ha relacionado con el desarrollo de la ICD es la administración de antibióticos, la cual varía en función del tiempo, ya que, posterior a la ingesta, dentro del primer mes aumenta entre 7 y 10 veces el riesgo de ICD, 3 veces en el segundo mes y el efecto se puede mantener hasta el tercer mes o incluso más.<sup>23</sup> Lawes et al., reportan que los antibióticos más relacionados son clindamicina, las fluorquinolonas, las cefalosporinas de tercera o cuarta generación, las

penicilinas de amplio espectro y los carbapenémicos.<sup>24</sup> Con respecto al uso de inhibidor de bomba de protones, McDonald et al., reportaron que es recomendable la suspensión de estos, para no incrementar el riesgo de enfermedad grave y defunción.

Lo anterior es concordante con nuestro estudio, en donde el antecedente de uso previo de antibióticos se encontró en 51 casos (56%), principalmente 2 medicamentos simultáneos (28.5%), siendo los más frecuentes otros betalactámicos (27.5%), carbapenémicos (23.1%) y fluoroquinolonas (16.5%). Y en cuanto al uso de inhibidor de bomba de protones, se observó en 67%, y junto con el uso de antibiótico previo, especialmente más de 2, representaron un mayor riesgo para defunción por ICD.

Con respecto a los resultados de laboratorio que pueden orientar o predecir la respuesta al tratamiento y la evolución de los pacientes, Bauer et al., reportan que la leucocitosis y la insuficiencia renal se asociaban a un mayor riesgo de fracaso terapéutico en ICD,<sup>27</sup> y Miller et al., identificaron como principales factores la edad mayor a 70 años, tratamiento previo con antibióticos, leucocitos >25,000, albúmina sérica <2.5 y creatinina >1.79. A su vez, Abou et al., identificaron que la leucocitosis >20,000 tuvo RM 2.20, albúmina <2.5 RM 3.11 y tener una comorbilidad relevante como inmunodeficiencia al momento del diagnóstico de la ICD, incrementaron el riesgo de gravedad y defunción.<sup>30</sup>

En nuestro estudio, los factores relacionados con los valores de laboratorio y el antecedente de comorbilidades que propician inmunosupresión, demostraron un incremento en el riesgo de mortalidad, con inmunosupresión RM 2.78 (IC95% 0.70-11.04); mediana de leucocitos de 9,070 (RIC 22,545) en los pacientes que fallecieron, comparado con la mediana de 8,370 (RIC 7,870) en los que no fueron defunciones, con diferencias estadísticamente significativas (p=0.04) y albúmina con mediana de 2.4 (RIC 1.1) en los pacientes que fallecieron, comparado con la mediana de 2.9 (RIC 1.0) en los que no fueron defunciones, con diferencias estadísticamente significativas (p=0.002).

En cuanto al cuadro clínico, se ha establecido que la diarrea y el dolor abdominal son los síntomas más frecuentes, sin embargo, aunque es menor el porcentaje de casos que se presenta en forma de íleo, es relevante una minuciosa valoración, ya que puede evolucionar a megacolon tóxico o choque séptico.<sup>3</sup> En nuestro estudio, los datos clínicos fueron consistentes y fueron los que presentaron mayor incremento en el riesgo de defunción, comparado con otros factores. El dolor abdominal se identificó en 83.3% de los pacientes que fallecieron y 40.5% de los que no, con RM 7.34 (IC95% 1.51-25.77, p=0.006); íleo en 33.3% de las defunciones y en 3.8% de los que no fallecieron, con RM 12.67 (IC95% 2.40-36.94, p=0.001), choque séptico en 83.3% de las defunciones y en 3.8% de los que no fallecieron, con RM 12.70 (IC95% 1.88-52.66, p=0.001), megacolon tóxico en 25% de las defunciones y en 1.3% de los que no fallecieron, con RM 2.60 (IC95% 2.44-2.77, p=0.001).

Con respecto al tratamiento, en nuestro estudio es consistente con lo recomendado en la literatura, empleando vancomicina en 90.1% y metronidazol en 38.5%, con mediana de días de tratamiento para ambos de 10 días, reflejando una respuesta terapéutica adecuada, ya que solamente se reportó falla al tratamiento en 3 pacientes (3.3%).

Referente a la mortalidad, en el estudio de Palau et al., realizado con 487 pacientes con ICD, se reportó falla al tratamiento en 19.3% y mortalidad a los 30 días de 18.1% que corresponde a 88 casos.<sup>41</sup> En nuestro estudio, se observó mortalidad de 13.2%, que corresponde a 12 casos, de los cuales 10 se presentaron en los primeros 30 días (11%) y los

3 casos restantes (2.2%) fueron posterior a los 30 días.

Con base en lo anterior, se puede determinar que existen determinados factores tanto clínicos, como de laboratorio y comorbilidades en los pacientes, que pueden representar un incremento en el desarrollo de formas graves de la enfermedad y mayor mortalidad, por lo cual, es importante la revisión minuciosa de los casos probables de ICD y realizar una búsqueda intencionada de estos factores de riesgo, así como reforzar las medidas intrahospitalarias con la finalidad de reducir la incidencia y mortalidad en la medida posible, además de fomentar el uso racional de antibióticos.

Dentro de las fortalezas del estudio, se encuentra que aporta información valiosa en este medio hospitalario, proporcionando una caracterización de la población con ICD, además de la descripción de los factores de riesgo para formas graves y defunción, que en su mayoría son consistentes con la literatura internacional. Dentro de las debilidades del estudio, se encuentra el tipo de diseño empleado y la naturaleza de la recolección de información, ya que, al basarse en registros realizados previamente, los datos son susceptibles de contener errores en su registro.

## 15. CONCLUSIONES

Con base en los objetivos planteados, se establecen las siguientes conclusiones:

La mortalidad en pacientes con infección por *Clostridioides difficile* fue de 13.2%, que corresponde a 12 casos, los cuales se presentaron con mayor frecuencia dentro de los primeros 30 días. El tratamiento establecido fue principalmente con vancomicina (90.1%) y con metronidazol (38.5%). La mediana de días de tratamiento tanto con vancomicina como con metronidazol fue de 10 días, y se identificó falla al tratamiento en 3.3%.

Para los factores demográficos, en los pacientes que fallecieron se observó predominio de género masculino y edad de 41 a 60 años, sin diferencias estadísticamente significativas. Los factores que incrementaron el riesgo de defunción y en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas fueron:

En las comorbilidades, tener inmunosupresión incrementó 2.78 veces más el riesgo de fallecer. En los factores relacionados con el uso previo de medicamentos, se incrementó 2.33 veces más el riesgo con el uso previo de más de 2 antibióticos, 2.92 veces más con el uso concomitante de antibióticos, y 6.38 veces más con el uso de inhibidor de bomba de protones. En los resultados de laboratorio, el aumento en el valor de leucocitos y la disminución del valor de albúmina, incrementaron el riesgo de defunción. En cuanto a los datos clínicos, los factores de mayor relevancia fueron choque séptico, íleo, dolor abdominal, colon megatóxico y falla al tratamiento.

## 16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Donskey CJ. Clostridium difficile in older adults. *Infect Dis Clin N Am.* 2017; 31(4): 743-756. doi: 10.1016/j.idc.2017.07.003.
2. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med.* 2015; 372(16): 1539-1548. doi: 10.1056/NEJMra1403772.
3. Bermejo-Boixareu C, Tutor-Ureta P, Ramos-Martínez A. Updated review of Clostridium difficile infection in elderly. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2020; 55(4): 225-235. doi: 10.1016/j.regg.2019.12.003.
4. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, *et al.* The changing epidemiology of Clostridium difficile infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(3): 529-549. doi: 10.1128/CMR.00082-09.
5. Álvarez-Hernández DA, González-Chávez AM, González-Hermosillo-Cornejo D, Franyuti-Kelly GA, Díaz-Girón-Gidi A, Vázquez-López R. Present and past perspectives on Clostridium difficile infection. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018; 83(1): 41-50. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.03.004.
6. Asensio Á, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Cost of Clostridium difficile associated diarrhea in Spain. *Rev Esp Salud Publica.* 2013; 87(1): 25-33. doi: 10.4321/S1135-57272013000100004.
7. Asensio A, Di Bella S, Lo Vecchio A, Grau S, Hart WM, Isidoro B, *et al.* The impact of Clostridium difficile infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: a matched cohort study. *Int J Infect Dis.* 2015; 36: 31-38. doi: 10.1016/j.ijid.2015.05.013.
8. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infections caused by Clostridium difficile. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31(4): 254-263. Disponible en: [https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/eimc/seimc\\_eimc\\_v31n04p254a263.pdf](https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/eimc/seimc_eimc_v31n04p254a263.pdf)
9. Honda H, Dubberke ER. The changing epidemiology of Clostridium difficile infection. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014; 30(1): 54-62. doi: 10.1097/MOG.000000000000018.
10. Dávila LP, Garza-González E, Rodríguez-Zulueta P, Morfín-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Vilar-Compte D, *et al.* Increasing rates of Clostridium difficile infection in Mexican hospitals. *Braz J Infect Dis.* 2017; 21(5): 530-534. doi: 10.1016/j.bjid.2017.05.007.
11. Ochoa-Hein E, Sifuentes-Osornio J, Ponce de León-Garduño A, Torres-González P, Granados-García V, Galindo-Fraga A. Factors associated with an outbreak of hospital-onset, healthcare facility-associated Clostridium difficile infection (HO-HCFA CDI) in a Mexican tertiary care hospital: A case-control study. *PLoS One.* 2018; 13(5): e0198212. doi: 10.1371/journal.pone.0198212.
12. Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, Aliyu SH. Prevention and medical management of Clostridium difficile infection. *BMJ.* 2010; 340: 1296. doi: 10.1136/bmj.c1296.

13. Rea MC, O'Sullivan O, Shanahan F, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, *et al.* Clostridium difficile carriage in elderly subjects and associated changes in the intestinal microbiota. J Clin Microbiol. 2012; 50(3): 867-875. doi: 10.1128/JCM.05176-11.
14. Donskey CJ, Kundrapu S, Deshpande A. Colonization versus carriage of Clostridium difficile. Infect Dis Clin North Am. 2015; 29(1): 13-28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.11.001>.
15. Halstead FD, Ravi A, Thomson N, Nuur M, Hughes K, Brailey M, *et al.* Whole genome sequencing of toxigenic Clostridium difficile in asymptomatic carriers: insights into possible role in transmission. J Hosp Infect. 2019; 102(2): 125-134. doi: 10.1016/j.jhin.2018.10.012.
16. Kundrapu S, Sunkesula V, Tomas M, Donskey CJ. Response to Prior and Fitzpatrick. Infect Control Hosp Epidemiol. 2016; 37(3): 362-363. doi: 10.1017/ice.2015.338.
17. Alcalá-Hernández L, Reigadas-Ramírez E, Bouza-Santiago E. Infección por Clostridium difficile. Med Clin (Barc). 2017; 148 (10): 456-463. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.01.033>
18. Morfin-Otero R, Garza-Gonzalez E, Aguirre-Diaz SA, Escobedo-Sanchez R, Esparza-Ahumada S, Perez-Gomez HR, *et al.* Clostridium difficile outbreak caused by NAP1/BI/027 strain and non-027 strains in a Mexican hospital. Braz J Infect Dis. 2016; 20(1): 8-13. doi: 10.1016/j.bjid.2015.09.008.
19. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2009; 7(7): 526-536. doi: 10.1038/nrmicro2164.
20. Voth DE, Ballard JD. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. Clin Microbiol Rev. 2005; 18(2): 247-263. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.18.2.247-263.2005>
21. Bacci S, Mølbak K, Kjeldsen MK, Olsen KE. Binary toxin and death after Clostridium difficile infection. Emerg Infect Dis. 2011; 17(6): 976-982. doi: 10.3201/eid1706.101483.
22. Olsen MA, Stwalley D, Demont C, Dubberke ER. Increasing Age Has Limited Impact on Risk of Clostridium difficile Infection in an Elderly Population. Open Forum Infect Dis. 2018; 5(7): 160. doi: 10.1093/ofid/ofy160.
23. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother. 2012; 67(3): 742-748. doi: 10.1093/jac/dkr508.
24. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Wares KD, Sinclair C, Gould IM. Effect of a national 4C antibiotic stewardship intervention on the clinical and molecular epidemiology of Clostridium difficile infections in a region of Scotland: a non-linear time-series analysis. Lancet Infect Dis. 2017; 17(2): 194-206. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30397-8.

25. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, *et al.* Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018; 66(7): 1-48. doi: 10.1093/cid/cix1085.
26. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA. 2005; 294(23): 2989-2995. doi: 10.1001/jama.294.23.2989.
27. Bauer MP, Hensgens MP, Miller MA, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP, *et al.* Renal failure and leukocytosis are predictors of a complicated course of Clostridium difficile infection if measured on day of diagnosis. Clin Infect Dis. 2012; 55(2): 149-153. doi: 10.1093/cid/cis340.
28. Miller MA, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, *et al.* Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for Clostridium difficile infection which predicts response to therapy. BMC Infect Dis. 2013; 13: 148. doi: 10.1186/1471-2334-13-148.
29. Song JH, Kim YS. Recurrent Clostridium difficile Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. Gut Liver. 2019; 13(1): 16-24. doi: 10.5009/gnl18071.
30. Abou Chakra CN, McGeer A, Labbé AC, Simor AE, Gold WL, Muller MP, *et al.* Factors Associated With Complications of Clostridium difficile Infection in a Multicenter Prospective Cohort. Clin Infect Dis. 2015; 61(12): 1781-1788. doi: 10.1093/cid/civ749.
31. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med. 2002; 346(5): 334-339. doi: 10.1056/NEJMcp011603.
32. Bouza E, Alcalá L, Reigadas E. Optimizing the diagnostic testing of Clostridium difficile infection. Expert Rev Anti Infect Ther., 2016; 55(4): 801-808. DOI: 10.1016/j.regg.2019.12.003.
33. Koo HL, Koo DC, Musher DM, DuPont HL. Antimotility agents for the treatment of Clostridium difficile diarrhea and colitis. Clin Infect Dis. 2009; 48(5): 598-605. doi: 10.1086/596711.
34. Hota SS, Sales V, Tomlinson G, Salpeter MJ, McGeer A, Coburn B, *et al.* Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent Clostridium difficile Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2017; 64(3): 265-271. doi: 10.1093/cid/ciw731.
35. Louie TJ, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, *et al.* Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe Clostridium difficile-associated diarrhea. Clin Infect Dis. 2006; 43(4): 411-420. doi: 10.1086/506349.
36. Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, Cornely OA, Chasan-Taber S, Fitts D, *et al.* Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from

two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(3): 345-354. doi: 10.1093/cid/ciu313.

37. Yamamoto T, Abe K, Anjiki H, Ishii T, Kuyama Y. Metronidazole-induced neurotoxicity developed in liver cirrhosis. *J Clin Med Res.* 2012; 4(4): 295-298. doi: 10.4021/jocmr893w.

38. Malamood M, Nellis E, Ehrlich AC, FriedenberG FK. Vancomycin Enemas as Adjunctive Therapy for *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Med Res.* 2015; 7(6): 422-427. doi: 10.14740/jocmr2117w.

39. Lee CH, Chai J, Hammond K, Jeon SR, Patel Y, Goldeh C, *et al.* Long-term durability and safety of fecal microbiota transplantation for recurrent or refractory *Clostridioides difficile* infection with or without antibiotic exposure. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(9): 1731-1735. doi: 10.1007/s10096-019-03602-2.

40. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(4): 500-508. doi: 10.1038/ajg.2013.59.

41. Palau DL, Garza GE, Rodríguez ZP, Morfín OR, Rodríguez NE, Vilar CD, *et al.* Increasing rates of *Clostridium difficile* infection in Mexican hospitals. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(5):530-534. doi: 10.1016/j.bjid.2017.05.007.