



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETROLEOS MEXICANOS



**PREVALENCIA DE CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN DIARREA
NOSOCOMIAL ASOCIADA A ANTIBIOTICOS EN EL HOSPITAL
CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS.**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. VICTOR GILBERTO VAZQUEZ VALDEZ

ASESORES DE TESIS:

DR. FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LOPEZ

DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS

DR JOSE FLORES FIGUEROA

MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2006



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.

ASESORES DE TESIS:

TUTOR:

DR. ROGELIO FERNANDO ESPINOSA LOPEZ
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

ASESORES

DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DR. JOSE FLORES FIGUEROA
DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS
UNIVERSIDAD DE TEXAS EN HOUSTON

Vo. Bo

Dr. Eloy Esteban Baz

Director del Hospital Central Norte PEMEX

Dr. Roberto Londaiz Gómez

Jefe de Enseñanza e Investigación

Dr. Fernando Rogelio Espinosa López

Jefe de Servicio de Medicina Interna

Dr. Luis Javier Castro D'Franchis

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Dra. Laura Cruz Islas

Profesor del Curso de Medicina Interna

Dr. Miguel Angel Labastida Bautista

Médico Adscrito del Servicio de Medicina Interna

DEDICATORIA:

Dedico mi tesis a Dios que me permitió nacer en un hogar de amor, formado por padres excepcionales; me rodeó de mis hermanos que fueron parte de mi infancia tan alegre y divertida, que encausó mi adolescencia, siendo tranquilidad y orgullo para mis padres y confianza en mis amigos. Me acompañó en mis estudios, para seguir los mismos pasos que mi padre emprendió en la carrera más humanista: La medicina. Siendo la medicina el motivo de tantas satisfacciones personales. Llevándome al Hospital Central Norte de PEMEX donde encontré excelentes profesores y buenos compañeros que son clave en mi formación como Internista. Por último que me permitió conocer a mi novia que con cariño y comprensión me ha apoyado incondicionalmente.

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
2. MARCO TEÒRICO.....	8
3. OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	12
OBJETIVO PRIMARIO	
OBJETIVO SECUNDARIO	
4. HIPOTESIS	13
5. JUSTIFICACIÓN.....	14
6. DISEÑO METODOLÒGICO.....	15
DURACIÓN DEL ESTUDIO.....	15
UNIVERSO DE ESTUDIO.....	15
MÈTOD.....	15
ANALISIS ESTADISTICO.....	16
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	16
CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.....	16
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	17
DEFINICIÓN DE CASOS Y CONTROLES.....	18
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	20
DIAGNÒSTICO DEL ESTUDIO.....	21
ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS.....	22
RECURSOS MATERIALES.....	23
RECURSOS HUMANOS.....	23
PLAN DETALLADO.....	24
RECOLECCIÓN DE DATOS.....	24

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	25
INFORMACIÓN DEL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO	
INFORMADO.....	26
CONFIDENCIALIDAD.....	26
7. RESULTADOS.....	27
8. DISCUSION.....	32
9. CONCLUSIONES.....	34
10.SUGERENCIAS.....	35
11.BIBLIOGRAFÍA.....	36

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile primero fue descrito en 1935, (1) pero su asociación con la enfermedad no fue identificada hasta 1978. (2) Ahora se reconoce como un patógeno nosocomial importante que puede ser asociado a considerable morbilidad y mortalidad. Cuando hay exposición a *C. difficile*, algunos pacientes se hacen portadores asintomáticos del organismo, mientras que otros que contraen *C. difficile* desarrollan diarrea, la cual puede extenderse de diarrea acuosa con desequilibrio hidroelectrolítico a una colitis pseudomembranosa peligrosa para la vida. (2)

MARCO TEORICO

La mayoría de los casos de la enfermedad con *Clostridium difficile* asociada a la administración de antibióticos que ocurren en los hospitales con un índice de 25-60 por 100 000 días-cama ocupadas, causando más de 300 000 casos por año en los Estados Unidos solamente. (3) La incidencia de esta infección en el paciente no hospitalizado es de 7.7 casos por 100 000 persona por año. (3) El *Clostridium difficile* es la causa de aproximadamente 25% de todos los casos de la diarrea asociada al uso de antibiótico.(3) En la mayoría de los casos de diarrea asociada a antibiótico en los cuales no se identifica agente etiológico por medio laboratorio convencional, hay que sospechar *C difficile* (3,6)

C. difficile es un bacilo gram-positivo anaerobio formador de esporas. La capacidad de *C. difficile* para formar esporas es una característica dominante, permitiéndole persistir en los pacientes y en el medio ambiente por largos períodos, facilitando así su transmisión. 1

El *C. difficile* es transmitido a través de la ruta fecal-oral, al ser ingerido generalmente muere en el estómago, cuando resiste esta barrera solamente 1% del inóculo pasa al intestino delgado donde puede ocasionar enfermedad.(1, 2) Las esporas de *C. Difficile*, sin embargo son ácido-resistentes y fácilmente pasan por el estómago; logrando germinar en el intestino delgado aún con la exposición de las sales biliares.

Los factores de resistencia como la virulencia, incluyendo flagelo son causa del desarrollo de la enfermedad.(1,2) Sin embargo, entre los factores propios del agente más importantes están caracterizados por las toxinas A y B.(4)

Las toxinas A y B son ambas citotóxicas para un número diverso de células (la toxina B es considerablemente más citotóxica que la toxina A), ambas causan aumento en la permeabilidad vascular abriendo las uniones entre las células enterales y causando hemorragia.(4) La toxina A se piensa que juega un papel más determinante que la toxina B en la patogenia de la diarrea por *C. difficile*. Esta asociación se ha identificado en modelos animales con extenso daño enteral, (4,1,5) ; por el contrario la toxina B no es directamente enterotóxica. Ambas también inducen producción del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α) y de interleucinas proinflamatorias, las cuáles contribuyen a la respuesta de lesión y a la formación de pseudomembrana inflamatoria (4,3) La mucosa en la colitis pseudomembranosa tiene aspecto inflamatorio, con adherencia, tabicadas en forma de placas blancas y amarillas. Histológicamente en la colitis pseudomembranosa hay presencia de neutrófilos, fibrina, mucina y detritos celulares.(1)

La flora bacteriana del colon en un adulto sano es generalmente resistente a la colonización de *C. difficile*. Sin embargo, si la flora normal del colon se altera, pierde la resistencia a la colonización, de esta forma, cualquier factor asociado a la alteración de la flora

entérica normal aumenta el riesgo de colonización por *C. difficile* después de la exposición al organismo. (6,2,1)

El riesgo más común de la alteración de la flora intestinal es la exposición a los antibióticos, especialmente de amplio-espectro como penicilinas, cefalosporinas, clindamicina y quinolonas. (9) También la exposición a quimioterapia o los agentes inmunosupresores (2,5;) La edad y las enfermedades crónico degenerativas con una larga evolución se han determinado como factores de riesgo independientes; debido a que generan modificación en la flora colónica, favoreciendo a la infección de *C. difficile* (2,8) La cirugía gastrointestinal y el uso de las sondas nasogástricas, laxantes, estimulantes gastrointestinales, los antiácidos, inhibidores de la bomba de protones (12) y antieméticos también se han considerado como un factor para la colonización por *C. difficile*.(2,8) El riesgo de la diarrea es también relacionado con la virulencia de la infección por *C. difficile* y por la inmunorespuesta a las toxinas del organismo. (2,1) Un estudio demostró que pacientes colonizados con *C. difficile* que tenían una alta respuesta de anticuerpos contra la toxina A del *C. difficile* mostraban generalmente protección contra la diarrea y permanecían como portadores asintomáticos.(4) En contraste, pacientes que tenían respuesta baja de anticuerpos del suero a la toxina A presentaban un riesgo mucho mayor de diarrea. Estos resultados sugieren que la respuesta del anticuerpo a la toxina A

protege contra el desarrollo de diarrea ó de la colitis pseudomembranosa por *C. difficile*. (4)

Como la capacidad de *Clostridium difficile* de producir enfermedad es multifactorial, también en otro estudio se ha relacionado a la carencia de la fibra en la dieta; pudiendo producir un ambiente intestinal conducente al crecimiento de *C. difficile*. Cuando se comparó la ingestión de una fórmula libre de fibra, con una dieta normal y otra alta en fibra se encontró que la primera dio lugar a una concentración más baja de ácidos grasos de cadena corta y a un pH menos ácido en líquido colónico. Los ácidos grasos de cadena corta y el pH ácido se sabe contribuyen a la resistencia a la colonización de *C. difficile*. (11)

El papel de la diarrea asociada a la alimentación por gastrostomía es desconocido. Se cree que la incidencia de la diarrea en pacientes alimentados por gastrostomía puede ser tan alta como el 60% (3,4)

Los estudios epidemiológicos de la infección por *C. difficile* no se han centrado en pacientes alimentados por tubo de gastrostomía hasta la fecha y por lo tanto no se ha investigado *C. difficile* como agente etiológico de la diarrea.

Se han propuesto varias razones posibles de la asociación de la diarrea asociada a *C. difficile* con la alimentación por sonda de gastrostomía. En primer lugar por el simple hecho de tener un catéter de gastrostomía, en segundo lugar la manipulación rutinaria del sistema de alimentación por el personal del hospital.(11)

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo Primario

- Determinar la incidencia de infección por *Clostridium difficile* en pacientes con diarrea nosocomial asociada a antibióticos

Objetivo Secundario

- Determinar la mortalidad asociada a la infección por *Clostridium difficile*.
- Determinar los factores asociados al riesgo de infección por *Clostridium difficile*.

HIPOTESIS

Clostridium difficile esta presente en la diarrea intrahospitalaria asociada antibióticos.

HIPOTESIS NULA

Clostridium difficile no esta presente en la diarrea intrahospitalaria asociada antibiótico.

JUSTIFICACIÓN

La importancia de realizar este estudio radica en conocer la prevalencia de *Clostridium Difficile* en diarrea intrahospitalaria asociada a antibiótico en nuestro medio hospitalario, ya que el desarrollo de esta patología aumenta la morbilidad en el paciente hospitalizado, prolongando días de estancia y eleva la mortalidad si no se da tratamiento específico.

Siendo necesario modificar la historia natural de la enfermedad al sugerir la búsqueda de este agente en aquellos pacientes con factores de riesgo que además reciben antibióticos de amplio espectro y que presentan diarrea.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio Descriptivo, Observacional, Prospectivo; Controlado con casos y controles con pacientes hospitalizados por más de 72 hrs con antibiótico-terapia. Evaluados al tomarse muestras de heces y suero.

DURACIÓN DEL ESTUDIO

La duración del estudio fue de 24 meses iniciándose reclutamiento de pacientes en julio de 2003 a junio 2005.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes hospitalizados en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos

METODO

Se calculó el tamaño de muestra con alfa de 0.05 y una poder deseable de 80, con un tamaño aproximado de la población de 50, la tasa de respuesta de 100% y efecto del diseño de 1, obteniéndose 38 pacientes por grupo. Forma de asignación de los casos y controles es secuencial.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico fue realizado con la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de ingreso por patología no gastrointestinal.
- Hospitalización de por lo menos 72 horas.
- Uso de antibióticos por lo menos de 72 horas de hospitalizado.
- Al menos tres evacuaciones diarreicas.
- Evacuaciones con un volumen total de 250 ml.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes Menores de 18 años.
- Motivo de ingreso por patología Gastrointestinal.
- Hospitalización menor a 72 horas.
- Uso de antibióticos menos de 72 horas de hospitalizado.
- Uso de Metronidazol presentación oral un día previo a hospitalización ó al momento de su hospitalización.
- Uso de vancomicina presentación oral un día previo a su hospitalización ó al momento de su hospitalización.
- Uso de reconstituyentes de la flora bacteriana Intestinal al momento de su hospitalización.
- Uso de laxantes durante su hospitalización.

- Uso de anti diarreico al momento de su hospitalización.
- Antecedente de cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de recto sigmoides.
- Pancreatitis.
- Síndrome de mal absorción.
- Menos de tres evacuaciones diarreicas al día.
- Evacuaciones con un volumen total menor de 250 ml.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Gastroenteritis parasitaria durante su hospitalización.
- Confirmación de reporte escrito del laboratorio de la presencia de parásitos y/o polimorfonucleares en heces.
- Egreso de hospitalización antes de 3 días.
- Muerte por cualquier patología antes de 3 días.
- Recibir durante su hospitalización:
 - Metronidazol presentación oral
 - Vancomicina presentación oral
 - Restituyentes de la flora gástrica

DEFINICIÓN DE CASOS Y CONTROLES

Para determinar la relación entre la presencia de la enfermedad, definimos casos como pacientes que se hospitalizaron por patología no gastrointestinal, en quienes recibieron antibiótico al menos de 72 hrs. y presentan diarrea durante su hospitalización. A los casos se les informó verbalmente del estudio y previo aprobación verbal del paciente se tomaron 2 muestras de heces y 1 toma de sangre para obtener suero, se envió una muestra al laboratorio del hospital para realizar prueba de amiba en fresco y leucocitos en moco fecal para descartar la presencia de polimorfonucleares y/o agentes parasitarios en heces; se buscó en la hoja-registro de fármacos los antibióticos que se le administraba en el momento de confirmar diarrea. No fueron incluidos en el estudio pacientes que se confirmara por medio de informe escrito de laboratorio la presencia de polimorfonucleares y/o agentes parasitarios.

A los controles los definimos como pacientes hospitalizados que recibieron antibiótico al menos 72 hrs. y que no presentan diarrea. A los controles se les informó verbalmente del estudio y previa aprobación verbal del paciente se tomó 2 muestras de heces y toma de sangre para obtener suero, se envió muestra de heces a

laboratorio del Hospital para realizar prueba de amiba en fresco y leucocitos en moco fecal para descartar la presencia de polimorfonucleares y/o agentes parasitarios; se tomó de la hoja de registro de fármacos los antibióticos que se administraban hasta ese momento. No se incluyeron a los pacientes que se confirmara por informe escrito de laboratorio la presencia de polimorfonucleares y/o agentes parasitarios.

Los casos y los controles fueron evaluados con toma de muestra de heces y suero con seguimiento durante toda su hospitalización.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable Independiente

- *Clostridium Difficile*.
- Sexo.
- Edad.
- Enfermedad crónica degenerativa asociada.
- Patología de ingreso.
- Al menos 3 días hospitalizado.

Variable Dependiente

- Diarrea.
- Antibiótico asociado.
- Días de estancia hospitalaria.
- Bloqueador de la bomba de protones.
- Inhibidor de receptores H2.
- Dieta asociada.
- Gastroenteritis secundaria a parásitos.
- Sonda de gastrostomía.
- Sonda naso-gástrica.

DIAGNÓSTICO EN ESTUDIO

Se inicia selección de pacientes y datos, con obtención de muestra en fechas establecidas.

Conforme fueron obtenidas las muestras, se almacenaron inmediatamente en refrigeradores a temperatura de 0°C a 2°C en el área de laboratorio del Hospital de PEMEX con permanencia de 6 hrs. promedio para posteriormente ser transportadas en hieleras a temperaturas de 2°C-4°C a las instalaciones del CINVESTAV del Instituto Politécnico Nacional almacenándose en congeladores a temperaturas -72°C.

Se envió grupo de muestras en 4 fechas distintas con destino final a las instalaciones de laboratorio de la Universidad de Texas en Houston, Texas; donde se almacenaron en congeladores a -80°C

Se procesaron muestras los días 6 y 7 de Marzo de 2006.

Se obtuvieron resultados el 7 de Marzo de 2006.

ANALISIS DE MUESTRA

La toxina A fue determinada por prueba de ELISA C.DIFFICILE TOX A/B II de TechLab con el uso de un anticuerpo monoclonal de la antitoxina A y B.

Las muestras de heces de los casos y controles se prepararon agregando solución Conjugado específico de Laboratorio TechLab (50µg) y para asegurarnos de un mezcla homogénea se utilizó un agitador automático.

El kit de la prueba ELISA que consta de varias celdillas en donde se colocó 100µg de espécimen diluido, para posteriormente cubrir las celdillas con hoja adhesiva plástica para permitir su fácil incubación a una temperatura de 37°C ±2°C por un tiempo de 50 min. Posteriormente se lavó las celdillas con solución de Lavado X de TechLab con equipo de lavado semiautomático 5 veces. Se permitió su secado preparando las celdillas de prueba para agregar 100µg de Sustrato de TechLab a cada pocillo y se dejó incubar a temperatura ambiente por 10min. Luego agregamos solución de Parada (50µg) a cada uno de los pocillos permitiendo su lectura. Se utilizó instrumento lector de doble haz de luz ajustado a 450nm para medir la densidad óptica.

RECURSOS MATERIALES

Instalaciones del área de Hospitalización de Hospital Central Norte de PEMEX.

Instalaciones del CINVESTAV del Instituto Politécnico Nacional.

Instalaciones de la Universidad de Texas en Houston.

Prueba ELISA C.DIFFICILE TOX A/B II de TechLAB.

Congeladores.

Material estéril.

Guantes.

Tubos receptores.

Isótopos.

Hieleras de transporte.

Termómetro digital de Laboratorio.

RECURSOS HUMANOS

Personal Médico y de Enfermería del Hospital Central Norte.

Médico Investigador de la Universidad de Texas

PLAN DETALLADO.

RECOLECCIÓN DE DATOS.

De cada paciente (casos y controles) se analizó la historia clínica buscando antecedentes de hospitalización previa con cuadro de gastroenteritis secundaria a *Clostridium difficile*, se llenó formato cuestionario estandarizado (nombre, sexo, edad del paciente, unidad del hospital, diagnóstico de ingreso, fecha de la admisión, antibiótico administrado durante su hospitalización, días hospitalizado y días transcurridos desde su ingreso hasta el momento en que inicia con diarrea y fecha de egreso).

Se revisó la hoja de control de fármacos así como la hoja de evolución médica tanto de casos como controles.

Se identificaron en todos los pacientes (casos y control) alguna de las siguientes enfermedades co-mórbidas: diabetes mellitus, hipertensión arterial, evento vascular cerebral, insuficiencia renal aguda ó crónica, enfermedad de inmunodeficiencia humana, procedimiento quirúrgico abdominal, procedimiento quirúrgico del sistema nervioso central y enfermedad neoplásica.

Las muestras fueron recolectadas por personal médico y personal de enfermería del Hospital de Concentración Central Norte de Petróleos Mexicanos en tubos estériles; las muestras de heces y suero (de los casos y controles) se almacenaron a -72 °C en el

departamento de Biomedicina del CINVESTAV del Instituto Politécnico Nacional, las muestras se trasladaron a laboratorio de investigaciones de la Universidad de Texas en Houston.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Este estudio fue conducido conforme a estándares de la Buena Práctica clínica mundialmente aceptados (como se define en ICH E6-Lineamientos de la Buena Práctica Clínica el 01 de Mayo de 1996) de acuerdo con la última revisión de la Declaración de Helsinki y en observación de la reglamentación local.

La decisión de la toma de muestra de heces y sanguínea no dependió del investigador principal y es totalmente decidida por el médico tratante del paciente basada en su manejo hospitalario.

El estudio fue aprobada por el departamento de enseñanza e investigación del Hospital Central Norte de PEMEX.

INFORMACION PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO

INFORMADO

Antes de ser reclutado para participar en el estudio, los pacientes otorgaron su consentimiento verbal, previa explicación de manera comprensible, de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias.

Dado que no se trata de un estudio de intervención que conllevaba a un riesgo en los pacientes no hubo requerimiento de consentimiento escrito de acuerdo a la Ley General de Salud Vigente en su reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud de acuerdo en el título segundo capítulo uno a los artículos 17 y 23.

CONFIDENCIALIDAD

Sólo el investigador conoce el nombre de los pacientes. En la forma de reporte de caso sólo se registró el nombre y ficha; cuando el nombre del paciente aparecía en cualquier otro documento (por ejemplo reportes de laboratorio) éste se omitía en la copia del documento. Los hallazgos del estudio almacenados en una computadora fueron resguardados de acuerdo a las leyes de protección de información.

El investigador mantuvo una lista personal de identificación de pacientes para facilitar la identificación de los registros.

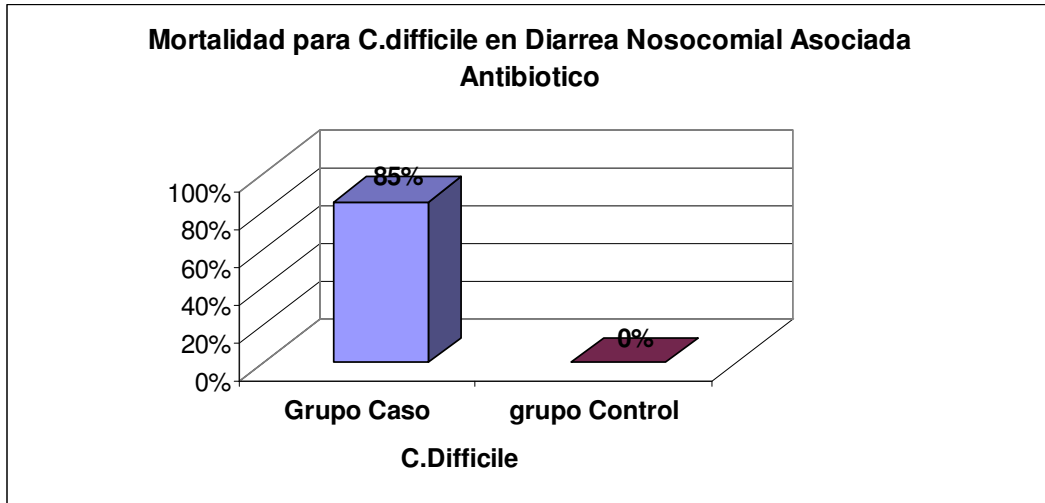
RESULTADOS

Se incluyeron 100 pacientes (50 casos y 50 controles) de los cuales se seleccionaron 94 pacientes (47 casos y 47 controles) 61 mujeres, 33 hombres con características similares distribuidos al azar.

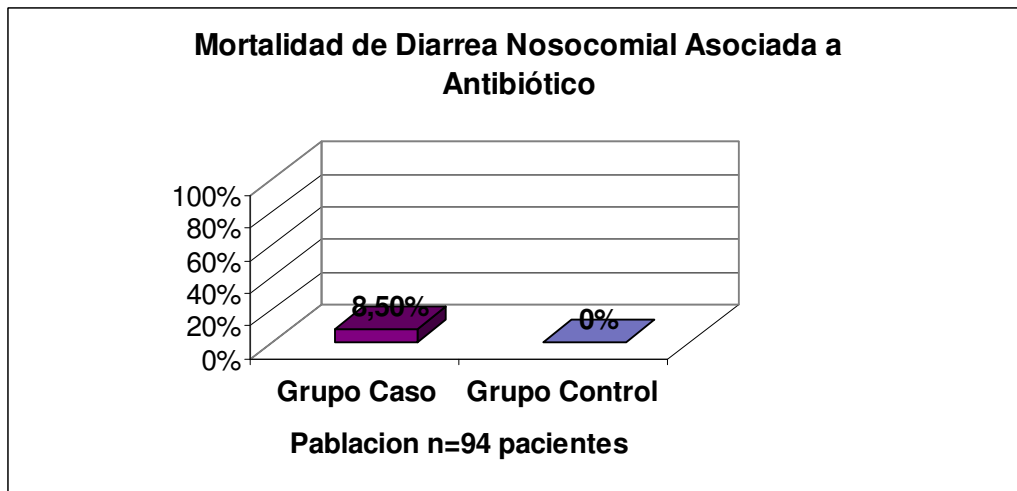
C.Difficile fue hallada en 6/47 (12.76%) en el grupo de casos y 1/47 (2.12%) en el grupo control (χ^2 3.3, Fisher p 0.05). Número de casos positivos a *C.Difficile* que fallecieron 6/47 (13%) del grupo de casos contra 0/47 (0%) del grupo control (χ^2 5.7, p 0.025).

Por lo tanto los casos con presencia de toxina termolábil de *C. Difficile* en heces que fallecieron 6/7 contra ningún caso del grupo control (χ^2 32.7, Fisher p 0.001).

La mortalidad para *C. Difficile* no tratado es de 85.7% (p 0.0001).

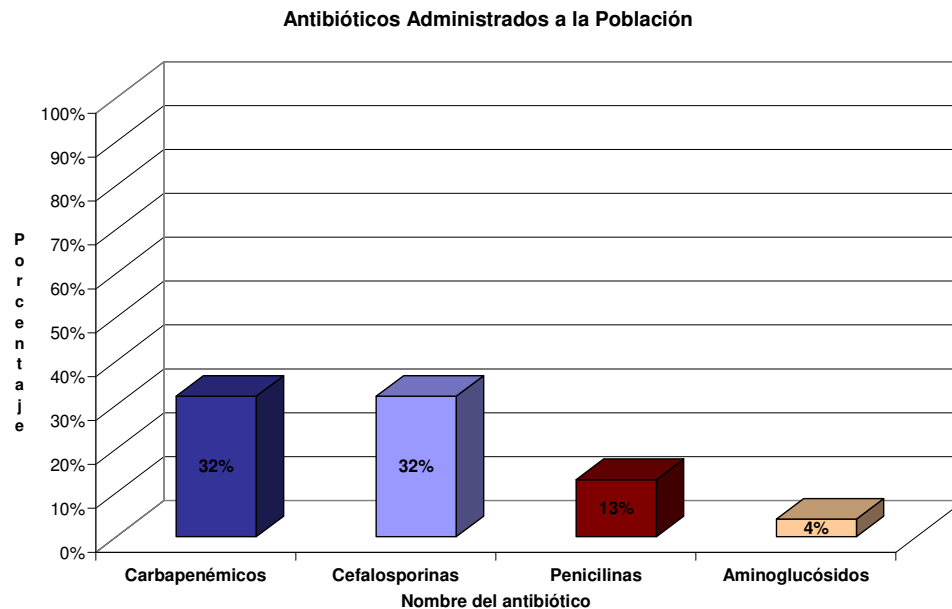


La mortalidad de diarrea nosocomial en este grupo es 8.5%, con una incidencia total de *C.Difficile* 7.4%.



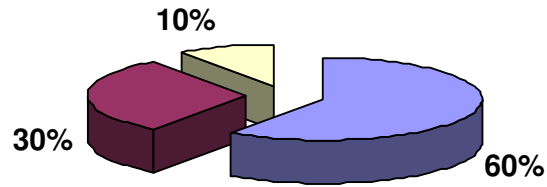
La edad promedio de presentar diarrea intrahospitalaria asociada a antibióticos en el estudio fue de 77 años (DE 7.9) y los días promedio de estancia hospitalaria del grupo de casos y controles que recibiendo antibióticos fue de 7 días (DE 3.8).

El número de pacientes del grupo casos que recibieron carbapenémicos fue 15/47 (32%); cefalosporinas fue 15/47 (32%); quinolonas fue 9/47 (19%); penicilinas semi-sintéticas fue 6/47 (13%) y aminoglucosidos fue 2/47 (4%);



Por lo que al respecto, a la familia de antibiótico más asociado a la diarrea intrahospitalaria en el grupo de casos con presencia de toxina termolábil de *C. Difficile* positiva en heces fueron los carbapenémicos con (4/7) 60%, seguido de cefalosporina con (2/7) 30%, al final la familia de penicilinas semi-sintéticas con (1/7) 10%.

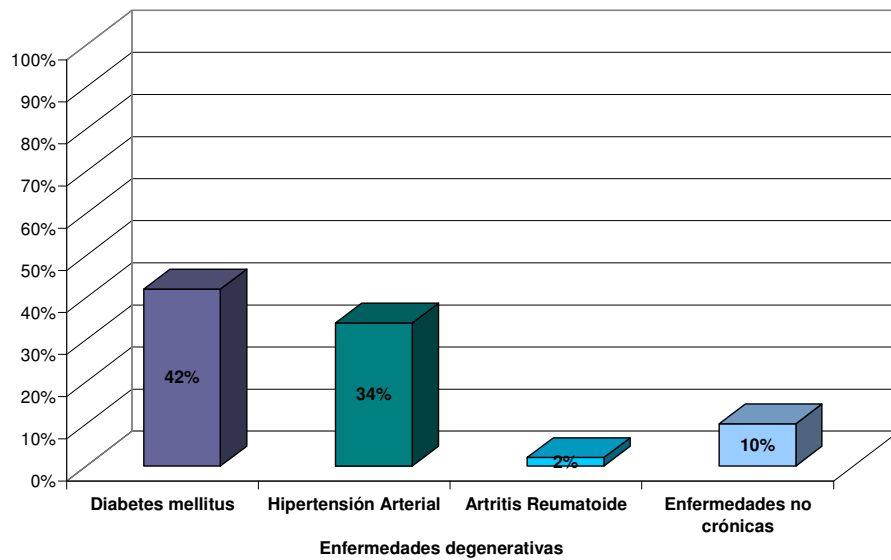
Antibiótico Asociado a Diarrea Nosocomial



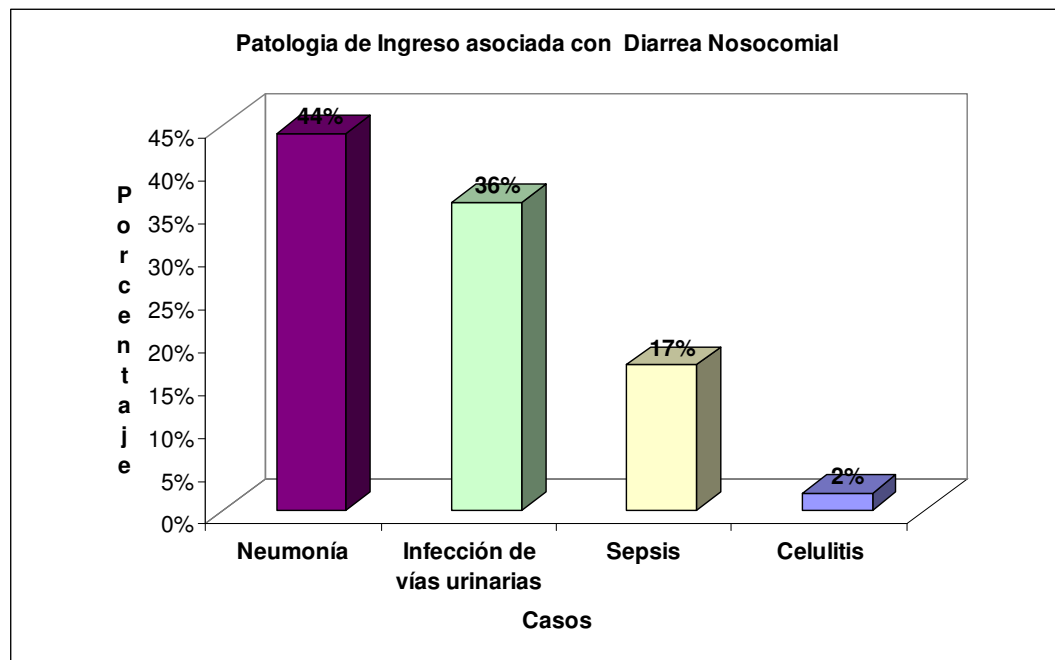
■ Carbapenémicos ■ Cefalosporinas ■ Penicilinas semisintéticas

El principal cofactor encontrado en nuestro estudio para la presencia de diarrea asociada antibióticos fue diabetes mellitus 20/47 (42.51%), hipertensión arterial 16/47 (34.04%), Artritis reumatoide 1/47 (2.12%) y otras enfermedades no degenerativas (21.21 %).

Enfermedades crónico degenerativas asociadas a diarrea intrahospitalaria



Además los pacientes del grupo de casos que tuvieron como diagnóstico de ingreso patología pulmonar 21/47 (44.68%) fueron los que en algún momento desarrollaron diarrea intrahospitalaria; seguida de infección de vías urinarias bajas 17/47 (36.17%), sepsis 8/47 (17.0%), celulitis 1/47 (2.12 %).



DISCUSIÓN

La incidencia de infección por *Clostridium difficile* en paciente con diarrea nosocomial asociada a la administración de antibiótico encontrada en nuestro estudio corresponde a la incidencia reportada en la literatura mundial (7), así como su presentación es determinante en la mortalidad. (5)

C. difficile se reconoce como un patógeno nosocomial importante que puede ser asociado a considerable morbilidad y mortalidad. Cuando hay exposición a *C. difficile*, algunos pacientes se hacen portadores asintomáticos del organismo, mientras que otros que contraen *C. difficile* desarrollan diarrea, la cual puede extenderse de diarrea acuosa a una colitis pseudomembranosa peligrosa para la vida. (2) De tal manera la presencia de diarrea en nuestros paciente comprometió su estado hidroelectrolítico y en los casos severos alteraciones hemodinámicas aumentando días de estancia y el índice de mortalidad; en nuestro estudio fue muy alta en los paciente que se confirmo toxina termolábil de *C. difficile* en heces.

La flora bacteriana del colon en un adulto sano es generalmente resistente a la colonización de *C. difficile* Sin embargo, si la flora normal del colon se altera, pierde la resistencia a la colonización, de esta forma, cualquier factor asociado a la alteración de la flora entérica normal aumenta el riesgo de colonización por *C. difficile* después de la exposición al organismo. (6,2,1)

La diabetes mellitus modifica la flora bacteriana colonica favoreciendo el ambiente propicio para la llegada de *C. difficile* y el desarrollo de enfermedad.(1) En estudio previo en individuos hospitalizados se busco la presencia de agente *C. difficile* al momento de ingreso reportando como hallazgo niveles séricos de inmunoglobulina (IgG) especifico positivo (4). En nuestro estudio observamos mayor frecuencia en inicio de diarrea durante la hospitalización de paciente que padece esta enfermedad crónica degenerativa por lo tanto creemos que la diabetes es co-factor para la colonización de *C. difficile* sin importar el tiempo de padecer diabetes.

Será conveniente seguir investigando sobre esta entidad ya que en nuestro País no contamos con la experiencia para la identificación, la evolución y establecer el tratamiento por los pocos reportes y estudios realizados.

CONCLUSIONES

La diarrea nosocomial asociada a antibióticos es frecuente en paciente anciano hospitalizado. Jugando un papel importante en la morbilidad, deterioro de las condiciones de salud y mortalidad.

Siendo la mortalidad elevada en paciente con presencia en heces de toxina termolábil específica de *C. difficile*.

Por lo que es indispensable determinar *C. difficile* en diarrea de paciente hospitalizado con antibiótico-terapia de más de 72 hrs, de esta manera modificar la evolución de esta nosología con alta mortalidad si no se da tratamiento específico.

La diabetes mellitus se asoció como posible factor para el desarrollo de diarrea nosocomial en combinación con la administración de carbapenémicos.

SUGERENCIAS

Se sugiere que en todo paciente hospitalizado con diagnóstico distinto a gastroenteritis que inicia con cuadro diarreico después de 72 hrs. de recibir esquema de antibiótico-terapia iniciar búsqueda de *C. Difficile* e iniciar tratamiento con metronidazol ó vancomicina de acuerdo a la posología establecida mundialmente.

BIBLIOGRAFIA

1. Poutanen SM, Simor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. CMAJ 2004; 171:51-58.
2. George RH, Symonds JM, Dimock F, Brown JD, Arabi Y, Shinagawa N, Keighley MR, Alexander-Williams J, Burdon DW. Identification of Clostridium difficile as a cause of pseudomembranous colitis. Br Med J 1978; 1:695.
3. Eleftherios M, Edward R. Clostridium difficile associated diarrhea: a Review. Arch Intern Med 2001; 161:525-533.
4. Kyne L, Warny M. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 2000; 342:390-7.
5. Loo VG, Poirier L. A predominantly Clonal Multi-Institutional Outbreak of Clostridium difficile associated diarrhea with High Morbidity and Mortality. N Engl J Med 2005; 353:2442-9.
6. Bartlett JG. Antibiotic-Associated Diarrhea. N Engl J Med 2002; 346:334-9.
7. Barbut F, Corthier G. Prevalence and Pathogenicity of Clostridium difficile in Hospitalized Patients: a French Multicenter Study. Arch Intern Med 1996; 156:1449-54.

8. Alcantara CS, Guerrant RL. Update on Clostridium difficile infection. Curr Gastroenterol Rep 2000; 2:310-4.
9. McCusker ME, Harris AD. Fluoroquinolone Use and Clostridium difficile associated Diarrhea. Emerg Infect Dis 2003; 9:730-3.
10. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyras D, Rood JI, DeGirolami P, Baltch AL, Rafferty ME, Pear SM, Gerding DN. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of Clostridium difficile in four hospitals. N Engl J Med 1999; 341:1645-51.
11. Donna Zimmaro Bils, RN PhD, Acquisition of Clostridium difficile and Clostridium difficile associated Diarrhea in Hospitalized Patients Receiving Tube Feeding. Annals 1998, 129,1012:1019
12. Dial S; Alrasadi K; Manoukian C; Huang A; Menzies D. Risk of Clostridium difficile diarrhea Among Hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies; CMAJ 2004,171:33-8