

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua

UNAN - MANAGUA

Facultad de Ciencias Médicas

Hospital Escuela Dr. Fernando Vélez Paiz.



Tesis de investigación para optar al título de especialista en Medicina Interna.

TITULO:

Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección por *Clostridioides difficile*, diagnosticados por GeneXpert e ingresado en el Hospital Fernando Vélez Paiz en el periodo septiembre 2019 – diciembre 2020.

Autor.

➤ Dra. María Fernanda Gutiérrez Ruíz.

Residente de Medicina Interna.

Tutor clínico y epidemiológico.

➤ Dr. Guillermo Porras Cortés.

Especialista en Medicina Interna e Infectología.

Epidemiología clínica

Dedicatoria

Dedico este trabajo al ser que me ha dado durante todos estos años la fortaleza para seguir adelante, la sabiduría para superar cada obstáculo, el entusiasmo para no rendirme, la providencia cuando la requerí, el amor que nunca me hizo sentir sola, la salud, la inteligencia que me permitió estar aquí siempre. Dedico este trabajo a mi mejor amigo y compañero que no me dejó ni un solo día, Dios. Quien me seguirá guiando y fortaleciendo en cada etapa de mi vida.

También dedico este trabajo a una persona ausente físicamente pero aun presente cada día en mi corazón y estoy segura que este logro la hubiera hecho más feliz que a mí, a ti tía, que desde que te marchaste no hay un día que no repita en mi mente las palabras que me enseñaste, tu puedes tú lo lograras.

Agradecimiento.

Agradezco primeramente a mis padres sin ellos no hubiera podido culminar ninguna etapa de mi educación, con su apoyo y perseverancia me han ayudado a cumplir mis metas y llegar hasta el día de hoy. A mi esposo que me ha motivado día a día a cumplir mis sueños y llenarme de confianza y cariño. A cada miembro de mi familia que, con un consejo, atención, buenos deseos me han motivado a no rendirme.

A mi maestro y tutor de tesis una persona excepcional, quien durante todos estos años de enseñanzas nos ha transmitido con paciencia y dedicación sus conocimientos y ha sembrado esa semilla que no deja de germinar los conocimientos y experiencias transmitidas. A cada docente que nos ayudó a crecer durante estos tres años como profesionales y contribuyó a que cada día nos superáramos en este largo camino de conocimientos.

Opinión del tutor

Entre las infecciones asociadas a la atención en salud en este mundo contemporáneo se debe resaltar la infección por *Clostridioides difficile* dado que en muchos ámbitos es la más frecuente con especial repercusión en los pacientes y en las instituciones de salud.

Métodos diagnósticos basados en biología molecular han demostrado un desempeño impecable en este contexto especialmente por su rapidez en obtener resultado. Esto permite tomar medidas terapéuticas y epidemiológicas de manera acertada.

En ese panorama el estudio de la Dra. María Fernanda Gutiérrez destaca por utilizar un método molecular para detectar pacientes con este tipo de infección y lograr así una descripción de características clínicas y epidemiológicas. Puede reconocerse una limitante del estudio en cuanto al tamaño de la muestra y que probablemente haya tenido repercusión en no encontrar asociación con algunos factores ya establecidos en otros estudios. Esa limitante no debe constituir un obstáculo para reconocer el apego al método científico de la investigadora en todo el proceso que llevó a cabo para obtener sus resultados.

Con lo antes planteado me permito presentar el trabajo de la Dra. Gutiérrez que con toda seguridad podemos afirmar es el primer estudio sobre infección por *C. difficile* utilizando una plataforma cerrada de diagnóstico molecular (GeneXpert).

Dr. Guillermo Porras Cortés

Tutor

Resumen

La infección por *Clostridioides difficile* es una patología que en las últimas décadas a nivel mundial se ha venido incrementando en el área intrahospitalaria, representando un factor de mal pronóstico para aquellos que concomitan con otras patologías y ha generado a su vez alto costo para las unidades de salud. El presente estudio describe las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes a los que se les realizó diagnóstico molecular por la plataforma GeneXpert *C. diff* en el Hospital Fernando Vélez Paiz. Dentro de la población estudiada 42.6% fue positivo para la prueba, también fueron positivas a su vez para la cepa hiperviruenta ribotipo 027. Existen múltiples factores asociados, el principal encontrado en este estudio fue en los pacientes que habían sido sometidos a procedimiento quirúrgico, previo al inicio de los síntomas, siendo estas cirugías abdominales o de otra índole.

Dentro de la evaluación realizada los valores de laboratorio en estos pacientes predominó la leucocitosis y niveles bajos de albumina, factor que se presenta en la mayoría de paciente con enfermos. Con respecto a la mortalidad no se encontró diferencia con respecto a los que no fueron positivos para la prueba diagnóstica, se debe tomar en cuenta que la infección por *Clostridioides difficile* es una entidad que se ha incrementado y viene a representar una amenaza para el sistema de salud.

Contenido

Justificación.....	10
Planteamiento del problema	11
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos	12
Marco teórico	13
Material y método	20
Criterios de inclusión:	20
Criterios de exclusión:	20
Procedimiento para la recolección de datos e información:	21
Plan de tabulación y análisis de datos.....	22
Resultados.....	25
Discusión.....	27
Conclusiones.....	29
Recomendaciones.....	30
Bibliografía.....	31
ANEXOS.....	33

Introducción

Clostridioides difficile es un bacilo Gram positivo, anaerobio estricto, formador de esporas, que fue descubierto en 1930 por Hall y O'Toole, en heces de recién nacido. Fue asociado por primera vez a enfermedades en humanos en 1973, identificado como el principal causante de diarrea en pacientes hospitalizados y causante de colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, sepsis y alta tasa de mortalidad.

En las últimas décadas se ha identificado mayor número de casos, incluyendo pacientes de la comunidad, sin embargo, dentro de los factores predisponentes se encuentra el advenimiento de nuevos antimicrobianos y uso irracional de los mismos, siendo el uso de estos un factor predisponente para este tipo de infecciones. La colonización de la flora intestinal contribuye a mayores complicaciones y nuevas presentaciones clínicas en diversas poblaciones, donde no se habían identificado anteriormente. Esto ha permitido que se posicione dentro de las principales causas de infecciones gastrointestinales de origen hospitalario a nivel mundial, afectando al 8% de los pacientes hospitalizados. Ante la necesidad de encontrar posibles soluciones para establecer un diagnóstico temprano han surgido nuevos métodos que han facilitado la identificación de este microorganismo y de nuevas cepas hipervirulentas.

Las infecciones por *Clostridioides difficile*, han venido a representar una carga económica para los sistemas de salud, tanto por aquellos casos que han requerido ingreso a una unidad de cuidados críticos, intervenciones quirúrgicas como en la implementación de medidas terapéuticas y secundarias para mejorar el pronóstico de los pacientes, siendo hasta el momento la identificación de nuevas cepas más rápida que la identificación de alternativas terapéuticas para su control. Las características epidemiológicas, fisiopatológicas y aspectos diagnósticos se han convertido en necesidades para las diferentes unidades de salud que se ven afectadas cada día por estos casos.

Antecedentes

En el año 2008, Coralith García Apac y Frine Samalvides Cubas, realizaron en el Hospital Nacional Cayetano Heredia de Lima Perú, un estudio descriptivo sobre diarrea asociada a *Clostridioides difficile*, abordando las características clínicas y epidemiológicas, incluyeron 50 casos de diarrea de origen nosocomial, donde la edad promedio fue de 60.6 años con predominio del sexo masculino en un 60%. Con respecto al uso previo de antimicrobiano se utilizó como mínimo 2.4 fármacos antes del desarrollo de la enfermedad, siendo los más utilizados clindamicina en un 76%, ciprofloxacina 52%, Ceftazidima 38% y ceftriaxona 36%. Con respecto a las características clínicas de los pacientes, la presencia de fiebre fue un síntoma que se manifestó en el 30% de los casos, dolor abdominal 18%, náuseas 14%, vómitos 10% y distensión abdominal 8%. Concluyendo que el diagnóstico de infecciones por *Clostridioides difficile* es una condición infrecuente, la cual se debe sospechar en pacientes con cuadro enteral que han estado ingresados y que han recibido antimicrobiano con especial mención, clindamicina y cefalosporina.

En el año 2008-2009 en Costa Rica, Manuel Antonio Villalobos Zúñiga, Ricardo Boza Cordero realizaron un estudio publicado en el año 2012 donde se caracterizó la epidemiología, clínica y microbiológica del brote de diarrea asociado a *Clostridioides difficile*, ocurrido en el Hospital San Juan de Dios. Se estudiaron 112 pacientes con respecto al sexo el 56% fueron hombres, con una media de edad de 65.3 años, de estos el 92% desarrollo la enfermedad al estar ingresado en la unidad de salud. Las comorbilidades predominaron en más del 90% de los pacientes concomitaban con diabetes mellitus e hipertensión arterial con un porcentaje de 57.5% y 39.8 % respectivamente. En los factores de riesgo un 96% de los pacientes habían recibido al menos tres antimicrobianos previo al inicio de la diarrea. En las características clínicas la fiebre se logró cuantificar en el 72% de los pacientes, la leucocitosis promedio fue 19.803/mm³, al finalizar se encontró que la letalidad directa a diarrea por *Clostridioides difficile* fue de 7%.

En el año 2012 en Barcelona España, se estudió las infecciones producidas por *Clostridioides difficile*, en el servicio de enfermedades infecciosas del Hospital Universitario Vall d'Hebron, por Dolors Rodríguez Pardo, Beatriz Mirelis y Ferran

Navarro. Una revisión sobre la situación actual de las infecciones producidas por *Clostridioides difficile*, la patogenia, los métodos diagnósticos existentes, tratamientos y las diferentes medidas de prevención y control de casos.

Dentro de las características clínicas de estos pacientes, prevaleció el consumo reciente de antibióticos, la edad fue superior a 65 años, la estancia hospitalaria prolongada, mal control de las enfermedades de base, el uso de nutrición enteral por sonda nasogástrica, el padecer una enfermedad inflamatoria intestinal, el recibir tratamiento con quimioterapia o el haber presentado un episodio previo de diarrea asociada a *Clostridioides difficile*. En el 90% de los casos el cuadro infeccioso apareció posterior al cumplimiento de antimicrobianos, clindamicina, ampicilina y cefalosporinas de tercera generación la diarrea fue el síntoma fundamental la cual puede preceder o aparecer en cualquier momento previo a la enfermedad.

El 15 a 30% de los pacientes presentaron recaída, con alto riesgo de complicaciones como íleo y perforaciones en el 11% de los casos. Con respecto a la mortalidad fue de 6,9% en los brotes epidémicos recientes y se incrementa de forma progresiva con la edad. En los casos leve la mortalidad es casi nula, con adecuadas tasas de recuperación, al tratarse del manejo quirúrgico la mortalidad en este grupo de paciente puede verse incrementada hasta en un 30% – 50%.

En el año 2014, Meyer y colaboradores realizaron un estudio de las infecciones por *Clostridioides difficile*, en las características demográficas de los pacientes destacaron pacientes mayores de 65 años, con comorbilidades y la exposición a antibióticos, este último fue el factor de riesgo más común. El tiempo entre la exposición al antibiótico y el desarrollo de los síntomas puede ir desde un día hasta las 10 semanas, la evolución de la enfermedad puede conllevar complicaciones, desde peritonitis hasta perforación colónicas. La mortalidad asociada a megacolon tóxico es alta, llegando incluso al 38%.

Álvarez-Lerma en el 2014 realizó un estudio en 173 unidades de medicina intensiva, en las cuales se documentaron 68 casos de infección por *Clostridioides difficile*. Donde 45 de los casos eran hombres, con edad media de 63.4 años, en 44 de los 68 pacientes tenían patologías crónicas de base. El 58.8% presentaron sepsis severa. Dentro de los principales

factores de riesgo para el cuadro infeccioso fue la edad mayor de 64 años en un 57.4% la hospitalización en los tres meses previos 45.6%, uso de antimicrobianos el 83.8%, inhibidores de bomba en un 54.4%, concluyendo que el ingreso a la unidad de cuidados críticos es bajo y produce alta gravedad y mortalidad.

Factores epidemiológicos y clínicos asociados a infección por *Clostridioides difficile* en la universidad de Sao Paulo, Brasil en el año 2015 donde se estudiaron 66 paciente mayores de 18 años, las características demográficas de estos pacientes fueron edad media de 64.5 años, predominando el sexo femenino con el 77.3%. Dentro de las características clínicas las comorbilidades con mayor prevalencia fueron la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, y la enfermedad renal crónica. Los pacientes clasificados como casos tuvieron un 100% de exposición previa a terapia antimicrobiana, ninguno de los pacientes en estudio habían presentado previamente infección por *Clostridioides difficile*.

A Martínez Rodríguez, Lo Estrada-Hernández, Tomé-Sandoval, J Salazar Salinas En todos los servicios del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos en México, estudiaron diarrea por *Clostridioides difficile* en pacientes hospitalizados. Identificando 220 casos, de los cuales el 48.2% se encontró la presencia de ambas toxinas A, B y se le brindo seguimiento a 100 pacientes en estudios encontrando una tasa de mortalidad de 25% en comparación a los 75% que si logro el egreso hospitalario. Con respecto a los factores de riesgo el 41.4% previo al inicio del cuadro clínico habían recibido antimicrobianos con monoterapia y un 58.6% dos o más antibióticos.

El antibiótico más frecuente en los casos de monoterapia fue ceftriaxona en un 50%, seguido de meropenem 20.6%, dentro de los factores de riesgo también se encontró el uso de inhibidores de bomba de protones en un 70% concluyendo que al identificar de forma oportuna factores de riesgo, cuadro clínico se puede establecer de forma temprana diagnóstico y conducta terapéutica.

Justificación

Los reportes científicos a nivel del mundo están reflejando un aumento de las tasas de infección por *Clostridioides difficile*, tanto en el ámbito comunitario como en el ámbito hospitalario. En el ámbito hospitalario cobra especial interés dado que es causa de mayor morbilidad, estancia prolongada, y mortalidad, en pacientes que ingresaron por otras condiciones.

La aparición de la cepa hipervirulenta NAP1/027 también está correlacionado con el aumento de la mortalidad, por ende, es necesario que cada institución logre establecer diagnósticos oportunos de infección por *Clostridioides difficile* y así a su vez instaurar tratamiento de manera adecuada y temprana.

En la era de la biología molecular, definitivamente las plataformas de este tipo son el mejor auxilio para este diagnóstico. El GeneXpert es una plataforma molecular cerrada que con el cartucho C. diff logra detectar *Clostridioides difficile* en un tiempo promedio de 60 minutos. Por eso en el hospital Vélez Paiz se considera de suma importancia caracterizar los aspectos clínicos y epidemiológicos de los pacientes con este tipo de cuadro infeccioso. En el Hospital Fernando Vélez Paiz se cuenta con esta plataforma por lo que se pretende con este estudio tener la caracterización global de los aspectos clínicos, epidemiológicos y algunos factores de riesgo que se pudieran asociarse a la infección por *C. difficile*. No hay duda que este es un estudio necesario para continuar con el desarrollo institucional centrado en la atención de los pacientes en procura de los mejores resultados clínicos.

Planteamiento del problema

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas, así como factores asociados a la infección por *Clostridioides difficile* diagnosticados por GeneXpert en el Hospital Fernando Vélez Paiz en el periodo septiembre 2019 – diciembre 2020?

Objetivo general

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección por *Clostridioides difficile* diagnosticados por GeneXpert e ingresados en el Hospital Fernando Vélez Paiz en el periodo septiembre 2019 – diciembre 2020.

Objetivos específicos

1. Determinar los factores sociodemográficos de los pacientes con infección por *Clostridioides difficile*.
2. Establecer algunas características clínicas y de laboratorio en pacientes con infección por *Clostridioides difficile*.
3. Poner en conocimiento el desenlace clínico de los pacientes con infección por *Clostridioides difficile*.

Marco teórico

Clostridioides difficile aislado en 1935, por Iván C. Hall y Elizabeth O'Toole bacteria Gram positiva, anaerobia estricta formadora de esporas, perteneciente al Filo Firmicutes y al género *Clostridium*, denominado así, por su morfología, lento crecimiento y dificultad para su aislamiento (1).

Los factores de virulencia más conocidos de esta bacteria, que se asocian al desarrollo de la enfermedad son las toxinas A y B codificadas por los genes *tcdA* y *tcdB*, respectivamente. También existen dos genes regulatorios (*tcdC* y *tcdD*) y un gen porina (*tcdE*) que forman el *locus* de patogenicidad cromosómica. Las *tcdA* y *tcdB* está regulada de forma positiva por *tcdD* y en forma negativa por el gen *tcdC*. Las alteraciones en la *tcdC* llevan a una producción aumentada de las toxinas A y B. También el gen *tcdE* permite la liberación de las toxinas mediante la permeabilización de la pared celular de la bacteria (2).

Cabe mencionar que la toxina B, se encuentra en todas las cepas toxigénicas no así la toxina A, la cual puede estar o no presente, teniendo mayor protagonismo la toxina B en las infecciones por *Clostridioides difficile* (2).

Las toxinas A y B provocan proceso inflamatorio a nivel de intestino grueso, aunque se ha descrito aumento de la incidencia de inflamación por *Clostridioides difficile* en la mucosa ileal, con formación de pseudomembranas (2). Las toxinas generan aumento de la permeabilidad epitelial, producción de citoquinas, infiltración de neutrófilos, producción de intermediarios reactivos del oxígeno, activación de mastocitos, producción de sustancia P y daño directo a la mucosa intestinal tienen la capacidad para alterar las uniones intercelulares estrechas de la barrera epitelial. La pérdida de integridad del epitelio favorece la migración de neutrófilos al lumen intestinal, lo que contribuye a la formación de pseudomembranas. Histológicamente, las pseudomembranas corresponden a neutrófilos, fibrina, mucina y restos celulares (4).

La infección por *Clostridioides difficile*, está asociado a los factores que producen alteración de la microbiota intestinal dentro de estos está el uso de antibióticos siendo los principales clindamicina, ampicilina y las cefalosporinas de tercera generación (3). El tiempo entre la exposición al antibiótico y el desarrollo de síntomas puede ser de un día a 8-10 semanas (2). La hospitalización reciente también es un factor de riesgo importante en este tipo de infección (4).

Los adultos mayores en especial mayores de 60 años, tienen elevado riesgo de una enfermedad severa y complicaciones (2), los pacientes con comorbilidades que presentan malignidad, quimioterapia, corticoterapia, trasplante de órgano y cirróticos también están mayormente predispuestos (4). Los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal tienen mayor riesgo de desarrollar una infección por *Clostridioides difficile*, especialmente colitis ulcerosa; independiente de la exposición o no a antibióticos, probablemente por la alteración que presentan en su microbiota intestinal (2).

Otros factores de riesgo son la cirugía digestiva, sondas nasogástricas, nutrición enteral, uso de inhibidores de la bomba de protones ya que la supresión de la acidez gástrica aumentaría el paso de *Clostridioides difficile* en su forma vegetativa, favoreciendo la llegada de *Clostridium difficile* al intestino grueso los antagonistas de receptores de histamina también se han relacionado (4).

Transmisión:

Clostridioides difficile se transmite por vía fecal-oral, desde un portador asintomático o enfermo a un individuo sano, esta bacteria crea esporas subterminales que es una forma de resistencia que facilita su transmisión y la supervivencia en el medio ambiente y al tratamiento (5).

Las esporas, se encuentran en el medio ambiente y ampliamente distribuidas en centros de atención médica, transmitidas por contacto con superficies contaminadas. Estas esporas cuando se encuentran en condiciones favorables, germinan dando lugar a las formas vegetativas. Considerando a las esporas la forma de transmisión y de iniciación. En condiciones normales, la germinación a nivel intestinal se ve inhibida pues las sales biliares son degradadas por hidrolasas y metabolizadas por otras especies de la flora intestinal. Cuando alguno de estos elementos de protección se encuentra alterado, esta degradación no

ocurre y se produce un aumento de ácido cólico que junto con la disminución de bacterias a nivel de la mucosa intestinal permiten la colonización de *Clostridioides difficile* y la germinación de las esporas. Esto explica porque la colonización de *Clostridioides* solo se da cuando el epitelio intestinal esta alterado y por tanto existen portadores de esporas asintomáticos. Luego de la germinación, inicia la colonización esta se logra por las características particulares de la bacteria entre ello sus flagelos, adhesinas, proteasas y luego la proliferación y producción de toxinas. Todo esto le permite adherirse a la mucosa intestinal y penetrar en los enterocitos. Lo que desencadenara múltiple mecanismo inflamatorio hasta producir un daño directo a la mucosa intestinal. (1)

Manifestaciones clínicas:

La infección por *Clostridioides difficile*, puede ser desde portadores asintomáticas, ya que puede formar parte de la flora intestinal de los adultos o bien provocar cuadros de diarrea leve, colitis o una colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico que condiciona riesgo vital para el paciente (2).

Los cuadros de diarrea se acompañan de síntomas generales como fiebre, leucocitosis, deshidratación y dolores abdominales, siendo la diarrea el síntoma característico de las infecciones por *Clostridioides difficile* (3). La diarrea por *Clostridioides difficile* se caracteriza por ser mucosa, con presencia o no de sangre oculta, la melena y hematoquesia son manifestaciones muy poco frecuentes, así como las manifestaciones extra intestinales (5).

Las complicaciones dependerán de ciertos factores de riesgo tales como la edad patologías subyacentes, inmunosupresión, hospitalización, antecedentes de cirugías digestivas, uso de antiácidos o empleo de sondas nasogástricas, alimentación parenteral, el uso de antibióticos los pacientes con infección por *Clostridioides difficile* sintomática en su mayoría han recibido antimicrobianos dentro de los 14 días previo al inicio de la diarrea. Los síntomas de la infección por *Clostridioides difficile* generalmente comienzan poco después de la colonización, con una mediana de tiempo hasta el inicio de 2 a 3 días dentro de las complicaciones más frecuentes megacolon, perforación digestiva, shock séptico (3).

En el año 2010 La guía de sociedad Americana de enfermedades infecciosas (IDSA) publicada en 2010, clasifica la infecciones por *Clostridioides difficile* como leve-

moderada, grave y grave – complicada, sin embargo esta ha presentado ciertas limitantes dentro de sus criterios por lo que el colegio Americano de gastroenterología en el año 2013 publico su clasificación, sin embargo estas y otras clasificaciones orientadas a predecir complicaciones en las infecciones por *Clostridioides difficile* no han sido eficazmente comprobadas (6).

Los cuadros severos se asocian a íleo o perforación intestinal hasta en el 11% de los casos, en estos pacientes el íleo adinámico se identifica en las radiografías de abdomen o tomografía computarizada y produce la interrupción en la expulsión de heces y esto motiva que a no se considere la posibilidad de que el paciente presente la infección sin embargo siempre debe tomarse en cuenta dicha posibilidad. Dentro de la evolución de la enfermedad están las complicaciones tales como perforación intestinal, megacolon tóxico, que puede evolucionar a sepsis grave y fallecimiento del paciente (3).

El riesgo de recurrencia de la infección por *Clostridioides difficile* aumenta en pacientes que ya han tenido una recurrencia anterior, siendo un 20% después de un episodio inicial y aproximadamente un 40% después de una primera recurrencia y a más del 60% después de dos o más recurrencias (7). Generalmente las recaídas ocurren durante el primer mes tras el tratamiento, aunque pueden observarse hasta 4 meses después. Las recurrencias son más frecuentes en pacientes mayores de 65 años y en aquellos en los que no se interrumpe la administración los factores predisponentes. (3).

Diagnostico:

El diagnostico se debe establecer siempre que se disponga de los medios necesarios para ellos. Esto se sugiere ya que incluso en un ambiente epidémico, no más de un 30% de los pacientes hospitalizados con diarrea asociada a los antibióticos será secundaria a *Clostridioides difficile*, establecer un adecuado diagnostico permite la toma de medidas de aislamiento, limitando el riesgo de un brote nosocomial y crear conductas terapéuticas oportunas (2).

Los estudios de la citotoxicidad de las heces en cultivo celular, es el método de preferencia para el diagnóstico de infección por *Clostridioides difficile* (5), consiste en inocular un filtrado de las heces en diferentes líneas celulares, siendo la más utilizada la de fibroblastos humanos. Si existe la presencia de citotoxinas principalmente la tipo B a las 48, 72 horas se

identificara un efecto citopático en las células (2). Esta es una técnica sensible, aunque poco específica, dado que la toxicidad también se puede observar por otros factores no relacionados con las toxinas de *Clostridioides difficile*. La especificidad de este efecto citopático se incrementará realizando la neutralización con antitoxinas específicas. Este método, si bien es considerado como el de referencia, tiene menor sensibilidad que el aislamiento de *Clostridioides difficile* por cultivo (3).

El aislamiento de *Clostridioides difficile* a partir de heces se puede realizar a través de medios de cultivos selectivos y no selectivos, dentro de los medios selectivos agar fructosa-cicloserina-cefoxitina, medios cromogénicos como Chrom IDTM *Clostridioides difficile* (bioMérieux) y medios no selectivos (agar Brucella o el agar Schaedler enriquecidos con 5% de sangre de carnero, vitamina K y hemina), todos ellos incubados en anaerobiosis entre 48 y 72 horas, para el incremento de la sensibilidad independiente del medio utilizado se puede hacer un pretratamiento con alcohol absoluto, homogeneizando volúmenes iguales de muestra durante 30-60 minutos, o mediante choque térmico de 10 minutos a 80 °C. Las colonias de *Clostridioides difficile* tienen características particulares, suelen ser de unos 4 mm de diámetro, circulares, generalmente lisas y además hacen un olor muy característico a heces de caballo debido a la producción de p-cresol (3).

En la tinción de Gram, las colonias de *Clostridioides difficile* se observan bacilos Gram positivos que pueden presentar esporas ovoides subterminales. Para comprobar se establecen pruebas bioquímicas como la L-prolina aminopeptidasa o la detección de glutamato deshidrogenasa pese a que el cultivo tiene alta sensibilidad, este posterior a la identificación de *Clostridioides difficile*, para ser específico amerita un estudio de citotoxicidad para confirmar si se trata de una cepa toxigénica, al combinar ambos estudios se incrementa la sensibilidad y la especificidad pero también el tiempo para lograr su detección es aproximadamente más de 72 horas establecer el diagnóstico definitivo y conductas (3). En los últimos años en busca de disminuir el tiempo en establecer la detección y diagnóstico de las infecciones por *Clostridioides difficile*, por lo que se han implementado diferentes métodos inmunoenzimáticos y que evidencian la presencia de estructuras de *Clostridioides difficile* o de sus toxinas (2). La detección de secuencias nucleotídicas específicas de *Clostridioides difficile* o de los genes que codifican sus toxinas.

Métodos inmunoenzimáticos:

Hace aproximadamente 25 años se inició con la detección de la toxina A, sin embargo, al identificar la toxina B como determinante de toxicidad, se implementó la identificación de la toxina B, este método es rentable por su costo y facilidad de realización (3). Tiene una adecuada especificidad, pero sensibilidad bajo no mayor al 60% por lo que no se sugiere como único método diagnóstico (2), lo que dio lugar a la identificación de glutamato deshidrogenasa enzima de la pared celular de *Clostridioides difficile*, producida en mayor cantidad que las toxinas, esto por tanto le confiere un valor predictivo negativo alto, la glutamato deshidrogenasa no confiere alta especificidad ya que se produce tanto en cepas toxigénicas como en cepas no toxigénicas al tener un resultado positivo ha de confirmarse por detección de las toxinas(3).

Técnicas basadas en la detección de ácidos nucleicos.

La detección de los genes que codifican las toxinas de *Clostridioides difficile*. Son una técnica molecular con muy buena sensibilidad sin embargo respecto a la especificidad de estas pruebas como detectan portadores asintomáticos hay autores que sugieren estudios mediante PCR cuantitativa para correlacionar la carga bacteriana y la producción de toxina. Lo que no entra en discusión es que aportan un alto valor predictivo negativo. Como las pruebas anteriores esta también presenta limitantes siendo esto sin duda el costo, que en una población con una baja prevalencia de infección puede ser elevado, el requerir de personal especializado para su realización y otro es que detectan el gen y no la toxina (3). Existen varios tipos unos detectan solo el gen tcdA, otros exploran el gen tcdB y el tcdA; además, otros exploran otras toxinas como la binaria y/o alteraciones en la región reguladora de la expresión de las toxinas, detectar la resistencia a fluoroquinolonas además de precisar la mutación del tcdC.

Dentro de las complicaciones de la infección por *Clostridioides difficile*, está la colitis pseudomembranosa diagnosticada únicamente con la visualización directa de las pseudomembrana por colonoscopia o mediante examen histopatológico (4) la cual no se indican de forma rutinaria por el riesgo de perforaciones sin embargo las pseudomembranas son patognomónicas de las infecciones por *Clostridioides difficile* visualizadas en el 50–60% de los pacientes (2).

Dentro de los estudios de imagen la tomografía de abdomen y pelvis se recomendando en caso complicados de infección por *Clostridioides difficile*. El hallazgo más común y que se identifica de forma precoz en la tomografía es el engrosamiento parietal del colon, mayor a cuatro milímetros asociado a edema, ascitis, estriación de la grasa pericolónica y con menos frecuencia distensión colónica. El valor predictivo positivo de la tomografía para diagnóstico de la colitis por *Clostridioides difficile* es de hasta 88% (2).

Material y método

- Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo de corte transversal
- Área de estudio: Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz.
- Universo: Total de pacientes ingresados en la Hospital Fernando Vélez Paiz con diagnóstico de infección por *Clostridioides difficile* por la plataforma GeneXpert en el periodo septiembre 2019 - diciembre 2020.
- Tipo de muestreo: 61 pacientes
- Método técnicas e instrumentos para la correlación de datos: Revisión de base de datos en el área de bacteriología del Hospital Fernando Vélez Paiz. Donde se incluyen el total de los estudios realizados por la plataforma GeneXpert para *Clostridioides difficile*.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes ingresados en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz en el periodo comprendido septiembre 2019 – diciembre 2020.
2. Pacientes ingresados a los que se les realizo prueba de GeneXpert para *Clostridioides difficile* en el periodo comprendido septiembre 2019 – diciembre 2020.
3. Pacientes a los que se les realizo la prueba de GeneXpert *C. diff* y que se encuentren incluidos en la base de datos del área de bacteriología en el periodo comprendido septiembre 2019 – diciembre 2020.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que fueron ingresados en el Hospital Dr. Fernando Vélez Paiz fuera del periodo de estudio septiembre 2019 – diciembre 2020.
2. Pacientes a los que no se les realizo estudio GeneXpert *C. diff* por medio de la plataforma GeneXpert del Hospital Fernando Vélez Paiz.
3. Paciente que no se encuentren incluidos en la base de datos del área de bacteriología en el periodo establecido para el estudio.
4. Exclusión enfermedades inflamatorias intestinales.

Procedimiento para la recolección de datos e información:

Para obtener la información se realizó la revisión de la base de datos de la plataforma GeneXpert del Hospital Fernando Vélez Paiz, que se encuentra en el área de bacteriología donde se lleva a cabo el registro de cada uno de los pacientes, posteriormente con el sistema Fleming se obtuvieron los datos para realizar el llenado del instrumento de recolección de información del paciente y luego se realizó el procesamiento de la información.

El estudio de GeneXpert realizado en el área de bacteriología de la unidad de salud en estudio se realiza por medio de múltiples pasos secuenciales por un personal previamente entrenado para su realización:

1. Se recolecta en un frasco estéril muestra de heces fecales.
2. Con un medio estéril se extrae una pequeña parte de la muestra.
3. La muestra que se extrajo se coloca en el reactivo.
4. Se pasa por el Vontex por un minuto.
5. Con la pipeta de Pasteur se trasladan aproximadamente 2 ml al cartucho de prueba para *Clostridioides difficile*.
6. Se coloca en el dispositivo de lectura.
7. Se procesa durante 56 minutos para obtener los resultados que describen ya sea como positiva o negativa la prueba y si esta positiva o negativa, la presencia de la cepa Ribotipo 027.

Plan de tabulación y análisis de datos

La información obtenida a través de la aplicación del instrumento se introducirá en una base de datos electrónicos computarizada, utilizando el programa SPSS, versión 25.0 posteriormente se realizó el análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, las variables cualitativas se presentarán como frecuencia y porcentaje. Las pruebas de hipótesis utilizadas con las variables cuantitativas fue t de Student y en las cualitativas y categóricas se utilizó chi cuadrado y p de probabilidad exacta de Fisher. Finalmente se presentaron los resultados en tablas y gráficos realizados en Microsoft Excel para Windows.

Hospital Fernando Vélez Paiz

Material de recolección de información

Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección por *Clostridioides difficile* diagnosticados por método molecular e ingresado en el Hospital Fernando Vélez Paiz en el periodo septiembre 2019 - diciembre 2020.

Datos de filiación

1. Nombre:
2. Edad:
3. Sexo:
4. Procedencia: Rural Urbana
5. Escolaridad: Ilustrada primaria secundaria universitario

Antecedentes personales patológicos

6. DM tipo 2: Si No
7. HTA: Sí No
8. Hospitalización previa: SI No
9. Uso previo de antimicrobiano: Sí No
10. Si su respuesta es sí que antimicrobiano utilizo en la última semana:
11. Se ha realizado algún procedimiento quirúrgico en el último mes:
12. Ha presentado diarrea en las últimas 2 semanas:

A SU INGRESO HOSPITALARIO:

13. Leucocitos:
14. Creatinina:
15. Albumina:
16. Lactato:
17. Citología fecal:

Eritrocitos Sí No

Leucocitos Sí No

Bacterias Sí No

Parásitos Sí No

18. Signos vitales

PAM > 65 mm-Hg

PAM < 65 mmHg

19. Requirió en algún momento de vasopresores: SI NO

20. Requirió ingreso a UCI:

21. Signos de irritación peritoneal Sí No

22. Presento alguna alteración radiográfica: Sí No

23. Si su respuesta es Sí que alteración fue:

Pancolitis Megacolon Perforación

24. Genexpert C. difficile

Positivo negativo

25. Ribotipo 027

Sí No

26. Presento recurrencia Sí No

27. Si su respuesta es sí que esquema de tratamiento recibió

28. Requirió de procedimiento quirúrgico Sí No

29. Desenlace final del tratamiento

Curación 1ra Recurrencia subsecuente Fallecimiento

Resultados

Un total de 61 muestras de pacientes con diarrea fueron procesadas por el método de GeneXpert de las cuales 26 (42.6%) fueron positivas. De las muestras positivas, el 96.2% fueron del ribotipo 027.

En relación a las características sociodemográficas, se encontró que la media de edad en los pacientes con infección por *C. difficile* fue 52.15 +- 14.5 años y de 48.5 +- 19.1 años para pacientes con GeneXpert negativo. Según el sexo, se encontró que el 46.2% de los pacientes con infección fueron varones y en el grupo de comparación la proporción de varones fue de 54.3%, al respecto no se encontró diferencia significativa (Tabla 1).

Con respecto a la procedencia de los pacientes en estudio el 76.9% de los pacientes con infección por *C. difficile* provienen del área urbana. El nivel académico que predominó en ambos grupos fue primaria y secundaria con 46.2% y 42.3% respectivamente en el grupo con prueba positiva, y de 31.4 % y 48.6% en el grupo sin infección (Tabla 1).

Los pacientes con infección por *C. difficile* el 57.7% tenían al menos una comorbilidad. Las comorbilidades más frecuentes fueron la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. En los controles el 45.7% tenían al menos una comorbilidad con las mismas enfermedades mencionadas anteriormente como las más frecuentes (Tabla 2).

El porcentaje de pacientes con casos positivos y negativos que presento niveles de presión arterial media mayores de 65mm-Hg fue de 76.9% y 71.4% respectivamente no demostrando significancia estadística, el 69.2% de los pacientes enfermos por *Clostridioides difficile*. No requirió de vasopresores. Con respecto a los datos de irritación peritoneal el 15.4% de enfermos los presento y 2.9% del grupo de comparación (Tabla 3).

De manera significativa se encontró que el 57.7% de los pacientes con infección se les había realizado un procedimiento quirúrgico en los 30 días previo al diagnóstico de infección por *C. difficile* mientras que en el grupo de comparación fue 25.7%, (p=0.01). También un hallazgo significativo fue la presencia de diarrea en las 2 semanas previas al procesamiento de la muestra, encontrando esta variable positiva en 96.2% de los que tenía prueba positiva y 77.1% en los que la prueba fue negativa, (p=0.03) (Tabla 4).

El 69.2% de los pacientes con infección estuvo hospitalizado previamente a presentar la enfermedad en el grupo de comparación esta variable estuvo presente en el 57.1%. En relación al uso de antibiótico previos, el 42.3% de los pacientes con infección habían utilizado más de un antimicrobiano previo al inicio de los síntomas, mientras que en el grupo con resultados negativos para GeneXpert fue el 60%, este hallazgo no fue significativo en lo estadístico (Tabla 5).

En los exámenes de laboratorio los rangos de leucocitosis menores de 16,000 predominaron en los casos negativos para infección por *Clostridioides difficile*. Con un 60% versus 20% en los positivos, presentando significancia estadística ($p= 0.01$). En el grupo de casos positivos predominaron los valores mayores a 25,000 con 38.5% y 20% en el grupo de comparación (Tabla 6).

En relación a los niveles de albumina el 3.8% de los casos positivos presento valores mayores o iguales a 2.5 g/Dl y 25.7% en el grupo de casos negativos mostrando significancia estadística para el estudio ($p=0.02$). La citología fecal se realizó en un 50% de los pacientes con prueba de GeneXpert positiva y en el 25.7% del grupo en comparación, no mostrando significancia estadística (Tabla 6).

Del 100% de los pacientes con resultado positivo para GeneXpert *C. diff* el 96.2% expresaron la cepa hipervirulenta ribotipo 027 (Tabla 7).

En el desenlace clínico de los pacientes con infección por *Clostridioides difficile*, se observó que el 84.6% fueron egresados en primera instancia y 80% en el grupo de comparación. Un paciente presentó recurrencia de la enfermedad. La mortalidad durante el periodo evaluado fue de 15.4% en los pacientes positivos y 17.1% en el grupo de pacientes con *C. diff* negativo (Tabla 7).

Discusión

La edad promedio de los pacientes del presente estudio es similar a la encontrada en otros estudios como el de García y el de Villalobo (9).

Existen diferentes comorbilidades asociadas a la infección por *Clostridium difficile*, siendo diabetes Mellitus tipo 2 e hipertensión las que más frecuentemente se presentaron. Otros estudios entre los que destaca el de Manuel Antonio también ha encontrado relación entre comorbilidad y riesgo de infección por *C. difficile* (9).

Otros factores que se han asociado son los antecedentes de ingreso a unidades hospitalarias y el uso de antimicrobianos. En los datos aquí presentados no se encontró diferencia significativa en esos aspectos pero eso puede ser explicado por un problema muestral (error tipo Beta).

Una característica en la cual se encontró una asociación significativa fue el antecedente de procedimiento quirúrgico en los pacientes con GeneXpert *C. diff* positivo. Diferentes estudios como el de Dolors Rodríguez Pardo y colaboradores han encontrado una fuerte relación entre antecedente quirúrgico y el riesgo de desarrollar infección por *C. difficile*.

Diferentes parámetros clínicos fueron evaluados, tales como presión arterial media disminuida, requerimiento de vasopresores, necesidad de ingreso a UCI, presencia de irritación peritoneal, presencia de megacolon u otras alteraciones radiológicas sin embargo ninguno de ellos se asoció con mayor probabilidad de infección por *C. difficile*.

Un parámetro de laboratorio que se asoció de manera significativa con infección por *C. difficile* diagnosticada por método molecular fue recuento de leucocitos elevados (mayor o igual a 16,000/mm³). Hay que recordar que tanto este parámetro así como albúmina y creatinina son parámetros evaluables en la escala de severidad Atlas para establecer el pronóstico. Desafortunadamente en esta investigación no se pudo establecer el puntaje de la escala Atlas en todos los pacientes por no contar con los datos en el expediente clínico. Por ejemplo la hipoalbuminemia tendió a ser un factor asociado a *C. difficile* pero no alcanzó un valor estadístico significativo lo cual puede ser por influencia de lo antes mencionado.

Hay que destacar que el 96.2% de las cepas de *C. difficile* identificadas por método molecular eran del ribotipo 027. Este hallazgo tiene especial relevancia dado que es una cepa hipervirulenta con mayor chance de gravedad y mortalidad. Las implicaciones para la epidemiología hospitalaria son igualmente importantes si recordamos la especial característica del microorganismo en ser altamente transmisible por manos y fómites de tal manera que el riesgo de diseminación de esa cepa a nivel intrahospitalario constituye un verdadero problema en la perspectiva de salud hospitalaria e incluso pública global.

Probablemente por una muestra pequeña en el estudio no se logró observar diferencias en la mortalidad entre los pacientes con GeneXpert *C. diff* positivo de los negativo. Solo un paciente tuvo recurrencia. Otros estudios ya han demostrado una mayor tasa de mortalidad en pacientes con infección por *C. difficile* algo que podría explicar los hallazgos del estudio del Hospital Fernando Vélez Paiz es la probabilidad de que las enfermedades subyacentes de los pacientes con prueba negativa fueran de tal severidad que produjeron una tasa comparable de muerte que en los pacientes positivos. Estudios que se realicen posteriormente deben tomar en cuenta este aspecto para disminuir las chances de este tipo de sesgo.

El advenimiento del diagnóstico molecular es una herramienta útil para el diagnóstico de infección por *C. difficile* y al evaluar de manera global el presente estudio se pudo observar que la detección oportuna de esta enfermedad permite implementar medidas terapéuticas adecuadas así como medidas de contención hospitalaria para disminuir al máximo posible el riesgo de brote intra-hospitalario.

Conclusiones

1. Poco menos de la mitad muestras de heces de pacientes con diarrea procesadas por el método GeneXpert fueron positivos para *C. difficile*.
2. La gran mayoría de las infecciones por *C. difficile* fueron producidas por la cepa hipervirulenta ribotipo 027.
3. El antecedente de procedimiento quirúrgico previo fue asociado a infección por *C. difficile*.
4. Una mayor proporción de pacientes con infección por *C. difficile* tenían leucocitosis mayor a 16,000/mm³.
5. La mortalidad fue alta tanto en el grupo de pacientes con prueba positiva para *C. difficile* como los de prueba negativa.

Recomendaciones

1. Continuar realizando pesquizaje para infección por *C. difficile* en aquellos pacientes con diarrea de origen intra-hospitalario utilizando el método GeneXpert.
2. El pesquizaje debe ser especialmente activo en pacientes post-quirúrgicos (cirugía, ortopedia, gineco-obstetricia) dado que es un factor de riesgo establecido en el presente estudio.
3. Ante la casi absoluta probabilidad de que la cepa de *C. difficile* circulando se trata de ribotipo 027 deben instaurarse medidas epidemiológicas de aislamiento y de lavado de manos de manera temprana y estricta.

Bibliografía

1. Akerlund T., Persson I., Unemo M., Norén T., Svenungsson B., Wullt M. y Burman Aumento de la tasa de esporulación de la epidemia de *Clostridium difficile* tipo 027 / NAP1. L.G. 2008. *Journal of Clinical Microbiology*. 46: 1530–1533.
2. Dra. Lital Meyer S, Dr. Ricardo Espinoza A., Dr. Rodrigo Quera P Infección por *clostridium difficile*: *epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas* Volume 25, Issue 3, May 2014, Pages 473-484, [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70064-1](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70064-1)
3. Dolores Rodríguez-Pardo, Beatriz Mirelis , Ferran Navarro. Infecciones Producidas Por *Clostridium Difficile* Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. 0213-005X/\$ – see front matter 2012 Elsevier Espana, ~ S.L. Todos los derechos reservados. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.010>.
4. Marta Pérez, Ana I. Hurtado, Ignacio Couto, José Maria Gutiérrez, Leticia Seoane, José M. Suárez y Rita Galeiras, Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile* *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (2): 165-185.
5. Guías de práctica clínica para la infección por *Clostridium difficile* en adultos: actualización 2010 realizada por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA).
6. Cristian Hernández R.1 Clasificación de gravedad en infección por *Clostridium difficile* *Gastroenterol. latinoam* 2013; Vol 24, N° 4: 214-217.
7. Ciarán P. Kelly, MD, y J. Thomas LaMont, MD *Clostridium difficile* : más difícil que nunca *N Engl J Med* 2008; 359: 1932-1940 DOI: 10.1056 / NEJMra0707500.

8. Coralith García Apac y Frine Samalvides Cubas, Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: características clínicas y epidemiológicas Acta méd. peruana v.25 n.2 Lima abr./jun. 2008.
9. Manuel Antonio Villalobos Zúñiga, Ricardo Boza, Caracterización epidemiológica, clínica y microbiológica del brote de diarrea asociado a *Clostridium difficile*, ocurrido en el Hospital San Juan de Dios, 2008-2009 Acta méd. costarric vol.54 n.3 San José Jul./Sep. 2012.
10. Infecciones producidas por *Clostridium difficile* Dolors Rodríguez-Pardo, Beatriz Mirelis b y Ferran Navarro 0213-005X/\$ – see front matter 2012 Elsevier Espana, ~ S.L. Todos los derechos reservados. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.010>.
11. Ángela Blanco Pérez, MD,¹ Óscar Ruiz Morales, MD,² William Otero Regino, MD,³ Martín Gómez Zuleta, MD.⁴ I infección por Clostridioides *difficile* en paciente ancianos Rev Col Gastroenterol / 28 (1) 2013.
12. F. Alvarez Lerma^a, M. Palomar Martínez P. Olaechea Astigarraga^c, J. Insausti Ordeñana^d, B. Bermejo Fraile^d, E. Cerda Cerda^e, Grupo de estudio de vigilancia de infección nosocomial en UCI Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe del año 2002 National surveillance study of hospital- acquired infections in intensive care units. Report on the year 2002.
13. AA Martínez-Rodríguez, LO Estrada-Hernández, P Tomé-Sandoval, J Salazar-Salinas Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados Medicina interna Méx.vol.34 no.1 Ciudad de México ene./feb. 2018.

ANEXOS

Tabla No. 2 Comorbilidades.			
Antecedentes	GeneXpert positivo (N =26)	GeneXpert negativo (N= 35)	P
Diabetes Mellitus (%)	4 (15.4)	3 (8.6)	0.4
Hipertensión arterial (%)	2 (7.7)	4 (11.4)	1.0
Hipertensión arterial y Diabetes Mellitus tipo 2 (%)	9 (34.6)	9 (25.7)	0.4
Ninguno (%)	11 (42.3)	19 (54.3)	0.35

Tabla No. 1 Características Sociodemográficas.			
Características	GeneXpert positivo (N =26)	GeneXpert negativo (N= 35)	P
Edad (años ± DE)	52.15±14.5	48.5 +- 19.1	0.41
Sexo masculino (%)	12 (46.2)	19 (54.3)	0.53
Procedencia urbana (%)	20 (76.9)	28 (80)	0.7
Procedencia rural (%)	6 (23.1)	7 (20)	0.7
Escolaridad iletrada (%)	1 (3.8)	2 (5.7)	0.7
Escolaridad primaria (%)	12 (46.2)	11 (31.4)	0.2
Escolaridad secundaria (%)	11 (42.3)	17 (48.6)	0.6
Escolaridad universitaria (%)	2 (7.7)	5 (14.3)	0.4

Tabla No. 3 Características Clínicas			
Características	GeneXpert positivo (N =26)	GeneXpert negativo (N= 35)	P
PAM menor de 65 mm-Hg	6 (23.1)	10 (28.6)	0.63
Requerimiento de vasopresores (%)	8 (30.8)	11 (31.4)	0.96
No requerimiento de vasopresores (%)	18 (69.2)	24 (68.6)	0.96
Ameritó ingreso a UCI (%)	8(30.8)	13 (37.1)	0.61
Presentó signos de irritación peritoneal (%)	4 (15.4)	1 (2.9)	0.15
Alteración radiográfica (%)	3 (11.5)	0	1.0
Presencia megacolon	3 (11.5)	0	1.0

Tabla No. 4 Antecedentes de hospitalización y cirugía			
Antecedentes	GeneXpert positivo (N =26)	GeneXpert negativo (N= 35)	P
Hospitalización previa (%)	18 (69.2)	20 (57.1)	0.33
Sin Hospitalización previa (%)	8 (30.8)	15 (42.9)	0.33
Procedimiento quirúrgico (%)	15 (57.7)	9 (25.7)	0.01
Sin Procedimiento quirúrgico (%)	11 (42.3)	26 (74.3)	0.01

Tabla No. 5 Uso de antimicrobianos			
Características	GeneXpert positivo (N =26)	GeneXpert negativo (N= 35)	P
Uso previo de antimicrobiano Cefalosporina (%)	2 (7.7)	1 (2.9)	0.57
Uso previo de antimicrobiano fluoroquinolona (%)	2 (7.7)	2 (5.7)	1.0
Uso previo de antimicrobiano lincosamida (%)	1 (3.8)	0	0.4
Uso previo de antimicrobiano otro (%)	4 (15.4)	1 (2.9)	0.1
Uso previo de antimicrobiano ninguno (%)	6 (23.1)	10 (28.6)	0.63
Uso previo de antimicrobiano más de uno (%)	11 (42.3)	21 (60)	0.17
Diarrea en las últimas 2 semanas si (%)	25 (96.2)	27 (77.1)	0.03

Tabla No. 6 Características paraclínicas

Exámenes de laboratorio	GeneXpert positivo (N =26)	GeneXpert negativo (N= 35)	P
Leucocitos $\geq 16,000/\text{mm}^3$ (%)	19 (73.1)	14 (40)	0.01
Creatinina ≥ 1.36 mg/dL (%)	5 (19.2)	9 (25.7)	0.75
Albumina menor de 2.5 gr/dL* (%)	11 (91.6)	12 (57.1)	0.07
Albumina no realizada gr/dL	14 (53.8)	14 (50)	0.77

* Análisis en base a 12 pacientes con GeneXpert positivo y 9 pacientes con GeneXpert negativo.

Tablas No. 7 Características paraclínicas

Examen de laboratorio	GeneXpert positivo (N =26)	GeneXpert negativo (N= 35)	P
Ribotipo 027 positivo (%)	25 (96.2)	0	
Ribotipo 027 negativo (%)	1 (3.8)	35 (100)	0.42

Tabla No. 8 Desenlace clínico

Conducta	Genexpert positivo (N =26)	Genexpert negativo (N= 35)	P
Alta (%)	22 (84.6)	28 (80)	0.64
Recurrencia (%)	1 (3.8)	0 (0)	0.42
Fallecimiento (%)	4 (15.4)	6 (17.1)	0.86
Abandono (%)	0 (0)	1 (2.9)	1.0

Operacionalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Dimensión	Escala de medición	de valor
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento de un ser vivo		Mediana \pm desviación estándar	Cuantitativa continua
Sexo	Es el conjunto de características genotípicas, fenotípicas presente en el sistema funcional del ser humano	Femenino Masculino		Cualitativa o nominal
Escolaridad	Ultimo nivel académico aprobado en un centro de educación	Iletrada Primaria Secundaria Universitario		Cualitativa o nominal
Procedencia	Lugar de origen donde reside una persona	Rural urbano		Cualitativa o nominal
Comorbilidades	Presencia de una o más enfermedades asociada al	Diabetes mellitus tipo 2 Hipertensión		Cualitativa o nominal

	desarrollo normal de un ser humano	arterial		
Hospitalización	Días de estancia dentro de una unidad de salud	Si No		Cualitativa o nominal
Uso de antibiótico	El número de días en los que se cumplió con la dosis de antibiótico	Si No		Cualitativa o nominal
Realización de procedimiento quirúrgico	Procedimiento quirúrgico empleado previo al desarrollo de la enfermedad	Si No		Cualitativa o nominal
Hallazgos de laboratorio	Presencia de hallazgos de laboratorio asociados al desarrollo de la enfermedad	Leucocitosis > 16,000/ mm ³ Hipoalbuminemia < 2.5 mg/dl Citología fecal presencia de eritrocitos Leucocitos Bacterias	Nominal	Cualitativa o nominal

Presión arterial media	El cociente entre la presión 2 veces la presión arterial diastólica y la presión arterial sistólica entre tres.	PAM > 65 mmHg PAM > 65 mmHg		Cualitativa o nominal
Ingreso a unidad de cuidados intensivos	Paciente cuando ameritaba por sus condiciones el ingreso a la unidad de cuidado críticos	Si No		Cualitativo o nominal
Datos de irritación peritoneal	Alteraciones clínicas a nivel abdominal que requieren de un manejo específico	Si No		Cualitativo O nominal
Alteraciones radiológicas	Alteraciones estructurales identificadas por estudio de imagen	Pancolitis Megacolon Perforación		Cualitativas o nominal
Estudio de GeneXpert para C.diff	Diagnóstico molecular en una plataforma cerrada que realiza la	Positiva Negativa		Cualitativa o nominal

	amplificación de ácido nucleico por medio de cartucho cerrados			
--	---	--	--	--