

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

UNAN – MANAGUA



TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*
EN PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL ESCUELA ANTONIO LENIN FONSECA
EN EL PERÍODO MARZO-NOVIEMBRE DE 2022”

Autor:

Dra. Anavelkys Lucía García Vega

Médico Residente de III año de Medicina Interna

HALF

Tutor Clínico:

Dr. Carlos Martínez Sánchez

Médico internista

Tutor Metodológico:

Dr. Pedro Miguel Gómez Brockmann.

Médico Internista-Neurólogo. HALF

Managua, Nicaragua. Febrero de 2022

“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*
EN PACIENTES INGRESADOS EN EL HOSPITAL ESCUELA ANTONIO LENIN FONSECA
EN EL PERÍODO MARZO-NOVIEMBRE DE 2022”

CARTA DEL TUTOR

Considero que el presente trabajo reúne muchas características de interés. Sirve de apoyo para establecer los factores de riesgo asociados a la infección por *clostridium difficile* en pacientes ingresados en el hospital escuela Antonio Lenin Fonseca.

Sobre el trabajo se puede observar que sus resultados han sido bastante acertados en comparación con centros de mayor alcance. Confío en que el estudio servirá para futuros trabajos a desarrollarse.

Sin más que hacer referencia, se despide de ustedes, siempre dispuesto a apoyar y colaborar con futuros estudios.

Atentamente,

Dr. Carlos Martínez Sánchez
Especialista en Medicina Interna

Resumen

El presente estudio fue realizado a lo largo de 9 meses con el objetivo de establecer los factores de riesgo asociados a la infección por *Clostridium difficile* en pacientes ingresados en el hospital escuela Antonio Lenin Fonseca.

Es un estudio cuantitativo analítico de corte transversal tipo casos y controles. Durante el periodo epidémico (marzo a noviembre de 2022) se identificaron 9 casos que cumplieran con la definición de caso de Enfermedad por *Clostridium difficile*, con una mediana de edad de 61 años, y un porcentaje de pacientes mayores de 65 años del 33,3%. Se encontró un predominio del sexo masculino con un 77.7% de pacientes masculinos. No se encontraron diferencias en cuanto a la procedencia de los pacientes en el grupo de casos (55% de origen rural contra un 45% de origen urbano) Todos los casos descritos se clasificaron como de origen nosocomial. Se seleccionaron 18 controles para mantener un ratio de 1 caso: 2 controles. Se encontró una mediana de edad de 66 años y una distribución por sexo de 50% para cada uno de los mismos. La procedencia resultó predominantemente urbana con un 83.4%.

Del total de 9 casos, los 9 fueron de origen nosocomial. Estos pacientes fueron ingresados originalmente en los servicios de medicina interna (55.5%), ortopedia (22.2%) y cirugía (22.2%). De los 9 casos estudiados, 66.6% fueron clasificados como enfermedad por *Clostridium difficile* moderada-severa y el restante 33.3% fue clasificado como enfermedad leve. Dentro del grupo de pacientes con enfermedad moderada-severa el 83% sufrió complicaciones asociadas a la evolución de la enfermedad, representando un 55% de la muestra de casos total. Los pacientes de esta serie fueron manejados por la combinación de Vancomicina + metronidazol (88.8%). Solo un paciente fue manejado utilizando monoterapia con vancomicina, y ningún paciente fue manejado con monoterapia con metronidazol; en todos los casos, el antibiótico sospechoso de precipitar el cuadro fue suspendido. Por tanto, se recomienda establecer lineamientos para el uso racional de fármacos asociados a ICD, en particular, cefalosporinas y lincosamidas. Así mismo, se deberá establecer protocolos de vigilancia para infecciones nosocomiales asociadas a uso de medicamentos.

Palabras clave: *Clostridium difficile*, factores de riesgo, enfermedad diarreica nosocomial, casos y controles

Abstract

The present study was carried out over 9 months with the aim of establishing the risk factors associated with clostridium difficile infection in patients admitted to the Antonio Lenin Fonseca hospital.

It is a quantitative analytical cross-sectional case-control study. During the epidemic period (March to November 2022), 9 cases were identified that met the case definition of Clostridium difficile disease, with a median age of 61 years, and a percentage of patients older than 65 years of 33.3. %. A predominance of the male sex was found with 77.7% of male patients. No differences were found regarding the origin of the patients in the group of cases (55% of rural origin versus 45% of urban origin). All the cases described were classified as of nosocomial origin. 18 controls were selected to maintain a ratio of 1 case: 2 controls. A median age of 66 years and a distribution by sex of 50% were found for each of them. The origin was predominantly urban with 83.4%.

Of the total of 9 cases, 9 were of nosocomial origin. These patients were originally admitted to internal medicine (55.5%), orthopedics (22.2%) and surgery (22.2%) services. Of the 9 cases studied, 66.6% were classified as moderate-severe Clostridium difficile disease and the remaining 33.3 % was classified as mild disease. Within the group of patients with moderate-severe disease, 83% suffered complications associated with the evolution of the disease, representing 55% of the total sample of cases. The patients in this series were managed by the combination of vancomycin + metronidazole (88.8%). Only one patient was managed using vancomycin monotherapy, and no patients were managed with metronidazole monotherapy; in all cases, the antibiotic suspected of precipitating the symptoms was discontinued. Therefore, it is recommended to establish guidelines for the rational use of drugs associated with ICD, particularly cephalosporins and lincosamides. Likewise, surveillance protocols should be established for nosocomial infections associated with the use of medications.

Keywords: Clostridium difficile, risk factors, nosocomial diarrheal disease, cases and controls

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por la salud y vida que me brindo durante estos años difíciles, por haberme guiado por el camino correcto y dado fuerzas para no rendirme ante cada adversidad.

A mis padres a los cuales les debo todo lo que soy, gracias por apoyarme y enseñarme a levantarme en los momentos más tristes de mi vida.

Gracias a cada uno de los maestros que me brindaron apoyo, tiempo y transmitieron conocimientos los cuales permitieron reforzar mis conocimientos académicos, además de ayudar a formar mi carácter como profesional y persona.

A mis tutores agradezco la paciencia y ayuda que tuvieron para realizar y lograr culminar este estudio monográfico.

Y, por último, todo el agradecimiento a cada paciente que fue nuestro maestro durante estos años de formación médica, sin ellos no sería posible esto.

Dedicatoria

A Dios quien supo guiarme por el buen camino, dándome fuerza para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a afrontar las adversidades sin perder nunca la fe ni desmayar en el intento.

A mi familia que por ellos he logrado mi objetivo. A mis padres por su apoyo, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles, y por ayudarme con los recursos necesarios para estudiar. Me han dado todo lo que soy como persona, valores, principios, carácter, empeño, perseverancia y coraje para conseguir mis objetivos.

A mis amigos que han sido ángeles en este camino, gracias por haberme sostenido en los días difíciles y celebrado cada triunfo. Sin ustedes no estaría aquí.

Siglas y acrónimos

ICD: Infección por Clostridium difficile

UCI: Unidad de cuidados intensivos

EIA: Inmunoensayo enzimático

PCR: Reacción en cadena de polimerasa

PCR-RT: Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real

NAAT: Técnica de amplificación de ácidos nucleicos

GDH: Glutamato deshidrogenasa

CYTA. Ensayo citotóxico

ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas

IDSA: Infectious Diseases Society of America

SHEA: Society for Healthcare Epidemiology of America

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

CMV: Citomegalovirus

ERC: Enfermedad renal crónica

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

OR: Odds ratio/Razón de probabilidades

RIQ: Rango intercuartílico

T: Temperatura

TC: Tomografía computarizada

HEALF: Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca

Índice general

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. Introducción | 1 |
| 2. Antecedentes | 2 |
| 3. Justificación | 4 |
| 4. Planteamiento del Problema | 5 |
| 5. Objetivos | 6 |
| 6. Marco teórico | 7 |
| Definición | 7 |
| Cuadro clínico | 9 |
| Pruebas de laboratorio | 11 |
| Tratamiento | 15 |
| Valoración de la severidad | 18 |
| Prevención | 20 |
| 7. Diseño metodológico | 21 |
| 8. Resultados | 28 |
| 9. Discusión | 36 |
| 10. Conclusiones | 38 |
| 11. Recomendaciones: | 39 |
| 12. Referencias | 40 |
| 13. Anexos | 44 |

Índice de tablas

| | |
|--|----|
| 1. Tabla 1. Distribución de casos y controles por sexo..... | 28 |
| 2. Tabla 2. Distribución de casos y controles por procedencia..... | 29 |
| 3. Tabla 3. Distribución etaria de casos y controles | 29 |
| 4. Tabla 4. Comorbilidades en la población de estudio al momento de ingreso..... | 30 |
| 5. Tabla. 5 Características clínicas de los casos diagnosticados con infección por Clostridium difficile en el HEALF en el período Marzo-Noviembre 2022..... | 31 |
| 6. Tabla 6. Odds Ratio de desarrollo de ICD acorde a servicio de ingreso..... | 32 |
| 7. Tabla 7. Odds ratio para desarrollo de ICD..... | 33 |
| 8. Tabla 8. Odds ratio para desarrollo de enfermedad severa en el grupo de casos..... | 34 |
| 9. Tabla 9. Odds ratio para desarrollo de complicaciones en pacientes clasificados con enfermedad severa..... | 35 |

Índice de figuras

| | |
|---|----|
| Figura 1. Exposición previa a antibióticos..... | 32 |
|---|----|

Índice de anexos

| | |
|---------------------------------------|----|
| 1- Ficha de recolección de datos..... | 44 |
|---------------------------------------|----|

Glosario de términos

Clostridium difficile: Es un bacilo grampositivo, anaerobio, formador de esporas y productor de toxinas.

Infección por Clostridium difficile (ICD): Diarrea acuosa, de origen nosocomial o comunitario, asociado a síntomas abdominales inespecíficos tales como dolor abdominal difuso, y que presenta positividad a una o más pruebas de laboratorio según el algoritmo de diagnóstico utilizado.

ICD Asociada a centros de salud: paciente que desarrolla diarrea 48 horas posterior al ingreso al hospital hasta el alta o dentro de las cuatro semanas posterior al alta.

ICD Comunitaria: infección por CD que ocurre en la comunidad o en las primeras 48 horas de hospitalización, sin hospitalización en un período mayor a 12 semanas.

ICD Indeterminada: aquellos pacientes con infección por CD que se desarrolla en la comunidad entre 4 y 12 semanas del alta hospitalaria.

Colitis pseudomembranosa: La colitis pseudomembranosa es una afectación inflamatoria de la mucosa del intestino grueso, caracterizada por la formación de unas placas blanquecinas. Se trata de un término descriptivo que, aunque característicamente se asocia en la actualidad a la infección por Clostridium difficile, puede relacionarse con otras infecciones, con otras patologías no infecciosas y sin causa conocida.

Megacolon tóxico: El megacolon tóxico es una dilatación aguda no obstructiva del colon, total o segmentaria, acompañada de signos de toxicidad sistémica, que aparece como consecuencia de una inflamación grave del colon.

Sepsis: Respuesta inflamatoria sistémica frente a la infección que puede generar una reacción inflamatoria generalizada que a la larga puede inducir disfunción orgánica múltiple.

Shock séptico: Hipotensión inducida por sepsis (tensión arterial sistólica < 90 mmHg o reducción de 40 mmHg en relación con la basal) a pesar de la adecuada reanimación hídrica, con anomalías en la perfusión que pueden incluir, pero no están limitadas, acidosis láctica, oliguria o alteración aguda del estado mental.

1. Introducción

Durante el período Marzo-noviembre del año 2022 se realizó el diagnóstico de casos de colitis por *Clostridium difficile* de origen nosocomial en el hospital escuela Antonio Lenin Fonseca. Se debe recordar que las infecciones por *Clostridium difficile* se encuentran innegablemente relacionadas con el acto terapéutico y el uso de antimicrobianos.

Se trata de la proliferación de un patógeno que normalmente es contenido por la microbiota autóctona en el intestino humano ante una vulneración de la misma provocada por la antibioticoterapia. Por ello es que, resulta pertinente examinar las circunstancias alrededor de grupos de casos ocurridos en un hospital en particular durante un período de tiempo delimitado, lo cual constituye un brote.(2)

Este protocolo propone el análisis de variables asociadas a la aparición de enfermedad por *Clostridium difficile* por la metodología de casos y controles. Esta metodología resulta apropiada por tratarse de una población enferma que no es estable en el tiempo y ha sido usada en el examen de brotes por *Clostridium* en estudios anteriores.(17) Dado que el principal factor asociado a este fenómeno es la exposición antibióticos, esta relación fue examinada a la luz de otros factores contribuyentes propios del paciente. Información que no sea contrastable entre pacientes sanos y enfermos será sometida a análisis descriptivos a fin de completar el análisis del fenómeno ocurrido.(23)

Al comprender el fenómeno no solo se pondrá luz sobre los aspectos teóricos del problema, sino que se darán pautas de actuación para la vigilancia de eventos de esta naturaleza, pautas de actuación en previsión de que se repitan y refinamiento de las herramientas técnicas incluidas dentro de los protocolos de atención. Por lo cual, el examinar y analizar este problema resulta un acto necesario.

2. Antecedentes

Pazosa y colaboradores ya realizaron un estudio de brote nosocomial por metodología de casos y controles en España, en el servicio de cirugía vascular del hospital Ourense. Este estudio para 12 casos descritos con 24 controles, utilizando pruebas de chi cuadrado y T de Student para las comparativas. En este reporte se encuentra que la principal variable relacionada con el desarrollo de diarrea nosocomial por *C. difficile* es el uso previo de clindamicina ya sea sola o con Aztreonam. Sin embargo, entre mayor era la cantidad de antibióticos a la que el paciente era expuesto aumentaba el riesgo del desarrollo de enfermedad.(17).

En Uruguay se realizó un estudio de casos y controles en un hospital de alta complejidad en Montevideo. Este estudio siguió a pacientes en un período de dos años. Este estudio es particular por que la definición de caso incluyó un protocolo de dos pasos por detección de actividad glutamato deshidrogenasa y detección de toxinas A y B. El objetivo era determinar el riesgo de aparición de la enfermedad. En este estudio, el factor asociado con mayor significancia estadística fue la inmunosupresión mediada por VIH-SIDA.(2)

Ochoa realizó en 2018 un estudio de casos y controles en un hospital público de referencia en México. Al igual que en nuestra propuesta, el autor pareó dos controles por cada caso. El análisis se centró en el riesgo de desarrollar diarrea nosocomial por *Clostridium difficile*, encontrándose interacciones significativas con el uso de fluorquinolonas, el uso previo de inhibidores de bomba de protones, cirugía abdominal. Un hallazgo particular es la referencia de un hospital externo como un factor de riesgo, sin dar hipótesis plausibles para este fenómeno.(16)

En 2018, otro estudio realizado en México por Martínez et al. realizó el seguimiento de una serie de 220 casos diagnosticados por Inmunoensayo de las toxinas A y B de *Clostridium difficile*. Este estudio ofrece perspectiva sobre la relación entre el servicio médico y la aparición de la infección por *Clostridium difficile*. Se encontró que la mayor parte de los pacientes se encontraban en el servicio de medicina interna (54%) seguido por cirugía y ortopedia. En esta serie de casos se encontró una mortalidad del 25%.(14)

En Costa Rica, se realizó un estudio de casos y controles en el Hospital Nacional de geriatría. Por lo cual los pacientes de este estudio ya contaban con importantes factores de riesgo como la edad

avanzada y la tendencia a la residencia. En esta serie de casos se encontró, además de la edad e institucionalización previa y antibioticoterapia con cefalosporinas y aminopenicilinas. El uso de inhibidores de bomba de protones no se analizó directamente, la presencia de enfermedad ácido-péptica puede estar relacionado con lo mismo. (23)

3. Justificación

Este protocolo de investigación permite reconocer los factores implicados en una serie de casos que surgieron en las salas de ingreso del hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca de infecciones por *Clostridium difficile* en pacientes adultos. Usando los registros en los expedientes clínicos de los pacientes diagnosticados, los datos obtenidos por los protocolos de atención del centro hospitalario serán organizados y analizados, considerando que en los últimos años no se habían reportado casos de *clostridium difficile*, por tanto, esto permitirá establecer una mayor sospecha ante tal diagnóstico reconociendo los factores que influyen en su desarrollo.

Implica un ejercicio académico y un ejercicio reflexivo sobre el acto médico en los pacientes ingresados en esta unidad de salud, sobre sus consecuencias y la toma de responsabilidad como institución de evaluarlo, diseñar e implementar medidas de contención y manejo cuando dicho fenómeno ocurra.

Esta investigación da un aporte teórico para la comprensión de esta enfermedad en la población de estudio al incluir dentro de sus variables de análisis marcadores de severidad, ya sea incluidos dentro de la escala de valoración usada por la institución, como fuera de ellos, y estima el peso de cada predictor en base a la fuerza de asociación.

En el aspecto práctico, permite estimar el peso de decisiones terapéuticas relacionadas con el uso racional de antibióticos en pacientes de distintos perfiles ingresados en los servicios de hospitalización de esta unidad; relacionado con el párrafo anterior, permitirá tomar decisiones sobre la adopción de otros marcadores pronósticos de encontrarse pertinente.

4. Planteamiento del Problema

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la infección por *Clostridium difficile* en pacientes ingresados en el Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca en el período marzo-noviembre de 2022?

5. Objetivos

Objetivo general:

Identificar los factores de riesgo asociados a la infección por *Clostridium difficile* en pacientes ingresados en el Hospital escuela Antonio Lenin Fonseca en el período marzo-noviembre de 2022.

Objetivos específicos:

- 1- Describir las características sociales, epidemiológicas, clínicas y hospitalarias que predisponen a la infección por *Clostridium difficile*.
- 2- Determinar diagnóstico y tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*.
- 3- Analizar los factores que se asocian a infección por *Clostridium difficile*.

6. Marco teórico

Definición

La infección por *Clostridium difficile* se ha convertido en una de las infecciones nosocomiales más importantes. *Clostridium difficile* (*C. difficile*) es un bacilo grampositivo, anaerobio, formador de esporas y productor de toxinas. Las esporas de *C. difficile* se transmiten por vía fecal-oral y el patógeno está ampliamente presente en el medio ambiente. Reservorios potenciales de *C. difficile* incluyen portadores asintomáticos, pacientes infectados, el ambiente contaminado y el tracto intestinal animal (canino, felino, porcino, aviar). Aproximadamente el 5% de los adultos y el 15-70% de los niños están colonizados por *C. difficile*, y la prevalencia de colonización es varias veces mayor en pacientes hospitalizados o residentes de hogares de ancianos. *C. difficile* fue aislado por primera vez de las heces de un recién nacido sano en 1935 por Hall y O'Toole. Hasta la década de 1970, se consideraba como un microorganismo raramente presente en la microbiota intestinal normal. Después de la introducción de los antibióticos, el papel de *C. difficile* en la patogenia de las enfermedades del intestino grueso aumentó. En 1974, Tedesco et al. encontraron que el 21% de los pacientes tratados con clindamicina desarrollaron diarrea. Se encontraron pseudomembranas en el 50% de los casos, como lo revela un examen endoscópico adicional [5]. A finales del siglo XX, la incidencia de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) aumentó notablemente. Actualmente, la ICD se ha convertido en una de las infecciones nosocomiales más importantes, que afecta a todas las plantas hospitalarias.(4)

Para este trabajo, definiremos la infección por *Clostridium difficile* como aquel caso de diarrea acuosa, de origen nosocomial o comunitario, asociado a síntomas abdominales inespecíficos tales como dolor abdominal difuso, y que presenta positividad a una o más pruebas de laboratorio según el algoritmo de diagnóstico utilizado.

La importancia radica de demostrar la presencia de *Clostridium* en estas condiciones estriba en dos razones fundamentales. Primero, la necesidad de que esta definición sea clínica obedece a que demostrar la presencia de *Clostridium* en las heces de pacientes asintomáticos se ha considerado inadecuado por la prevalencia de pacientes colonizados que no presentan enfermedad. Sin embargo, en estudios epidemiológicos de rastreo, puede ser útil realizar dichas pruebas dado que estos pacientes colonizados pueden ser un foco de contagio en ambientes hospitalarios. Por otro

lado, un paciente que muestre manifestaciones clínicas como diarreas que inician tras la exposición a antibióticos no necesariamente está causada por *C. difficile*, un importante porcentaje de los pacientes con diarreas post antibiótico presentan negatividad a las pruebas para la detección de la bacteria. (12)

Factores de riesgo

Los factores de riesgo significativos relacionados con el paciente para ICD son la exposición a antibióticos, la edad avanzada y la hospitalización. Casi todos los antibióticos se han asociado con el desarrollo de ICD, incluidos los medicamentos utilizados para el tratamiento de ICD: metronidazol y vancomicina. Las penicilinas y cefalosporinas de amplio espectro, la clindamicina y las fluoroquinolonas presentan un mayor riesgo de inducción de ICD que otros antibióticos [3]. El riesgo de desarrollo de ICD es de 8 a 10 veces mayor durante la terapia antimicrobiana y 4 semanas después, y 3 veces mayor en los próximos 2 meses [6]. La edad del paciente > 65 años aumenta el riesgo de ICD de 5 a 10 veces, en comparación con los pacientes < 65 años. No obstante, una proporción significativa de ICD ocurre en una población más joven. La edad > 65 años es un factor de riesgo significativo no solo para la ICD en sí misma, sino también para un resultado clínico deficiente, incluida la gravedad y la mortalidad [3, 7]. Aunque la mayoría de los casos de ICD están relacionados con la exposición a la atención médica, ya sea hospitalización o estancia en un hogar de ancianos, estudios recientes sugieren que la incidencia de ICD adquirida en la comunidad está aumentando y podría haber alcanzado recientemente hasta el 30 % de todos los casos de ICD [8]. El porcentaje de pacientes hospitalizados con *C. difficile* colonización difiere según el país, el grupo de edad del paciente y la duración de la hospitalización. Durante los primeros días de hospitalización, la incidencia de colonización por *C. difficile* oscila entre el 2,1 y el 20 % [9 , 10 , 11 , 12 , 13] y aumenta con la estancia hospitalaria más prolongada, p. ej., del 20 al 45,4 % en un estudio realizado por Huang et al., del 2,1 al 50% tras 1 mes de hospitalización en un estudio de Clabots et al., y del 1 al 50% tras > 1 mes de hospitalización en un estudio de Johnson et al. [12 , 14 , 15]. Cabe señalar que la colonización no significa necesariamente una infección sintomática; se sugiere que solo 25 a 30% de los pacientes colonizados asintomáticos desarrollan diarrea. Las esporas de *C. difficile* sobreviven en el medio ambiente durante varios meses [16]. Los inodoros, el mobiliario de las clínicas, los teléfonos y los dispositivos médicos (termómetros, estetoscopios) pueden servir como reservorios de las esporas de *C. difficile*. Las

esporas pueden transferirse a los pacientes a través de las manos del personal sanitario; por lo tanto, una buena higiene de manos con agua y jabón y el uso regular de guantes de vinilo es crucial para interrumpir la transmisión, como lo demostraron Johnson et al. [17]. Los residentes de hogares de ancianos tienen un mayor riesgo de ICD que la población general, pero menor que los pacientes hospitalizados (15%). Esto se debe principalmente a la mayor edad, las comorbilidades, las hospitalizaciones más frecuentes y la terapia antibiótica más frecuente en este grupo en comparación con la población no institucionalizada. *C. difficile* es la causa más común de diarrea nosocomial [18]. Se ha postulado que la supresión del ácido gástrico puede tener una influencia en el desarrollo de ICD, pero el análisis posterior ajustado por otras comorbilidades no confirmó esta hipótesis [19, 20]. Esto está en línea con las observaciones de que el ácido gástrico no eliminó las esporas de *C. difficile* [3]. No obstante, este tema sigue siendo controvertido, ya que varios estudios y metanálisis han encontrado una asociación significativa [21, 22, 23], mientras que otros no han podido asociar el uso de inhibidores de la bomba de protones con el riesgo de desarrollo de ICD [24, 25, 26].

Otros factores de riesgo bien definidos para la ICD incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, cirugías gastrointestinales, incompetencia inmunológica causada por neoplasias malignas, trasplantes, enfermedades renales crónicas o uso de inmunosupresores. (26)

Cuadro clínico

El cuadro clínico de ICD puede variar desde el estado de portador asintomático hasta la colitis potencialmente mortal que resulta en la muerte.

El cuadro clínico de la ICD es muy heterogéneo, y va desde el estado de portador asintomático, diarrea leve o moderada, hasta la colitis fulminante potencialmente mortal. Aunque el período de incubación no está definido con precisión, y algunos informes sugieren de 2 a 3 días, estudios más recientes demuestran que el período de incubación podría ser incluso más largo que 3 días y depende mucho del individuo. La ICD puede afectar todas las partes del colon, pero el segmento distal se infiltra con mayor frecuencia. La mayoría de los pacientes con ICD sufren de diarrea leve y experimentan una recuperación espontánea después de 5 a 10 días de suspender la terapia con antibióticos. La diarrea ocurre en la mayoría de los casos durante o inmediatamente después de la terapia antimicrobiana, aunque el inicio de la ICD también puede ocurrir un par de semanas

después. Las características clínicas de la ICD, además de la diarrea acuosa, incluyen dolor abdominal, fiebre, náuseas y vómitos, debilidad y pérdida del apetito. La prueba de sangre oculta en heces suele ser positiva, aunque rara vez hay sangrado activo. En la presentación clínica más grave de ICD, los síntomas son potencialmente mortales e incluyen deshidratación significativa, distensión abdominal, hipoalbuminemia con edema periférico y shock circulatorio posterior. Otras complicaciones graves de la ICD incluyen megacolon tóxico, perforación de colon, parálisis intestinal, insuficiencia renal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, septicemia y muerte. Las manifestaciones extracolónicas de la ICD son raras y, con mayor frecuencia, involucran infiltración del intestino delgado, artritis reactiva y bacteriemia. La tasa de mortalidad debida directamente a la ICD se estima en un 5%, mientras que la mortalidad asociada a las complicaciones de la ICD alcanza el 15-25%, y hasta el 34% en las unidades de cuidados intensivos (UCI). La mortalidad se duplica en pacientes de la UCI con ICD, en comparación con los pacientes de la UCI sin ICD (7). Los malos resultados se asocian con la edad avanzada, la leucocitosis alta, la hipoalbuminemia y el nivel alto de creatinina. También se ha demostrado que el primer episodio de ICD aumenta el riesgo general de muerte. (8)

La recaída de los síntomas de ICD ocurre más comúnmente durante la primera semana después del episodio inicial cuando se completa el tratamiento. Después del tratamiento efectivo del primer episodio de ICD, ocurre al menos un nuevo episodio recurrente en el 10-25 % de los pacientes, y hasta en el 65 % de los pacientes que ya experimentaron > 1 ICD recurrente. Hay evidencia que muestra que la mitad de los casos recurrentes de ICD se deben a recaídas de la infección con la cepa original, mientras que la otra mitad se debe a la reinfección con diferentes cepas. Se cree que la alteración de la respuesta inmunitaria a las toxinas de *C. difficile*, así como la nueva exposición a las esporas, contribuyen a las recurrencias. La resistencia a los antibióticos no parece influir en el riesgo de recurrencias [18]

Otros signos inespecíficos son comunes a las enfermedades infecciosas, moderadas, severas o cursando con shock séptico franco. Estas incluyen fiebre, alteración del estado de consciencia, oliguria, anuria, hipotensión y alteraciones de laboratorio presentadas a continuación(5).

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio a abordar son las relacionadas al diagnóstico y las relacionadas a la severidad del caso. En la sección “Definición” se recalcó la importancia de demostrar la presencia del *Clostridium* para justificar los tratamientos, aislamiento y medidas institucionales de prevención. Estas pruebas se realizan fundamentalmente en muestras de heces líquidas, donde se analiza el sobrenadante.

Ninguna prueba individual es adecuada como prueba independiente para confirmar la ICD.

Primero se debe considerar la ICD cuando hay síntomas de diarrea (≥ 3 deposiciones blandas durante 24 h). El diagnóstico de ICD se basa en la detección de toxinas de *C. difficile* directamente en una muestra de heces, más comúnmente con un inmunoensayo enzimático (EIA), que proporciona un tiempo de respuesta rápido (alrededor de 1 a 2 h), así como una sensibilidad de 75 a 85 % y especificidad del 95-100%. Por su bajo costo y facilidad de uso, esta es la prueba más popular en todos los laboratorios. Las pruebas que detectan antígenos de *C. difficile* se basan en la detección de glutamato deshidrogenasa (GDH) y se caracterizan por la facilidad de uso y el tiempo de respuesta rápido, así como por una especificidad de casi el 100 %. Sin embargo, no distinguen si la cepa es toxigénica (especificidad del 59 %) [18]. Debe señalarse que los ensayos de la generación anterior (usando aglutinación de látex) tenían una sensibilidad de 58 a 68 % y una especificidad de 89 a 99 %. En 2009, se introdujeron las pruebas que utilizan la amplificación de ácido nucleico (NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico). Se basan en un método de PCR o en una amplificación isotérmica. NAAT tiene mayor sensibilidad (80-100%) y especificidad (87-99%) en comparación con una prueba EIA. La especificidad es especialmente alta, alcanzando el 95%, cuando se obtiene un resultado negativo. En esta situación, se debe considerar otra causa de diarrea. Las NAAT también tienen limitaciones, a saber, alto costo y algunas dificultades de interpretación. La PCR detecta la presencia de un gen que codifica la toxina, por lo que confirma la presencia de *C. difficile* cepa productora de toxinas, pero no significa necesariamente que la cepa produzca toxinas en ese momento. Si la diarrea es de otro origen, la detección de dicha cepa se volvería engañosa, ya que seguiría un tratamiento adicional contra la ICD. El tratamiento persistente y a menudo ineficaz de los pacientes colonizados únicamente no mejora su situación clínica. Cuando se trata de tales dificultades diagnósticas, se requiere una

evaluación diagnóstica integral de otros posibles trastornos causantes de diarrea. Una prueba de ensayo citotóxico (CYTA) no se usa de forma rutinaria en cultivo microbiano debido a su lento tiempo de respuesta y falta de estandarización (48-72 h) [3].

Según Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID), ninguna prueba individual es adecuada como prueba independiente para confirmar la ICD. La mejor manera de optimizar el diagnóstico de ICD es combinar dos pruebas en el algoritmo. La primera prueba debe ser una prueba con alto valor predictivo negativo (puede ser un GDH EIA o NAAT). La segunda prueba debe ser una prueba con un alto valor predictivo positivo (se trata de EIA de toxina A/B). Si la primera prueba es negativa, excluye ICD. Si la primera prueba es positiva, se debe realizar la segunda prueba (EIA de toxina A/B). Si la segunda prueba es positiva, confirma ICD. Si la segunda prueba es negativa, el caso debe ser evaluado clínicamente, y dicho resultado se puede ver en tres situaciones: ICD con niveles de toxina por debajo del umbral de detección, resultado de EIA de toxina A/B falso negativo o *C. difficile*. (1)

Utilidad de Gene Xpert en *Clostridium difficile*

El ensayo Xpert *C. difficile* de Cepheid, realizado en el sistema Cepheid GeneXpert® Dx, es una prueba de diagnóstico in vitro cualitativa para la detección rápida de secuencias del gen regulador de la toxina B de muestras de heces informes (líquidas o blandas) obtenidas de pacientes con sospecha de infección por *Clostridium difficile* (ICD). La prueba utiliza la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real automatizada para detectar secuencias de genes de toxinas asociadas a *C. difficile* productor de toxinas. El ensayo Xpert *C. difficile* está concebido como una ayuda para el diagnóstico de la ICD. El cultivo concomitante solo es necesario si se requiere la tipificación o recuperación adicionales de microorganismos.(17)

Principio del procedimiento

El sistema GeneXpert Dx automatiza e integra la purificación de muestras, la amplificación de ácidos nucleicos y la detección de la secuencia diana en muestras simples y complejas mediante ensayos de PCR y RT-PCR en tiempo real. El sistema está formado por un instrumento, ordenador personal y software precargado para realizar las pruebas y ver los resultados. El sistema requiere el uso de cartuchos desechables de un solo uso que contengan los reactivos para la PCR y alojen

el proceso de la PCR. Dado que los cartuchos son independientes, se elimina el riesgo de contaminación cruzada entre las muestras. (17)

| PRUEBA | EXPERIENCIA TÉCNICA E INFRAESTRUCTURA | COSTO | SENSIBILIDA D (%) | ESPECIFICIDA D (%) |
|---|--|--------------|------------------------------|-------------------------------|
| <i>Cultivo toxigénico (Estándar de oro)</i> | +++ | ++++ | 94–100 | 84–100 |
| <i>Citotoxicidad</i> | +++ | +++ | 64–76 | 99–100 |
| <i>EIA de toxina A/B</i> | + | + | 48–96 | 75–99 |
| <i>PCR</i> | ++ | +++ | 84–96 | 96–99 |

El manejo adecuado en la fase preanalítica es extremadamente importante, ya que la toxina presente en una muestra de heces se degrada fácilmente a temperatura ambiente y después de aproximadamente 2 h, ya no se puede detectar en el material adquirido. Una vez que se obtiene la muestra de heces, debe almacenarse a temperatura de refrigerador (+ 4 °C) y usarse para la prueba dentro de las próximas 24 h [19]. La prueba solo se realiza en muestras de diarrea a menos que se sospeche íleo; en tal caso, es aceptable obtener una muestra mediante un hisopo rectal. Con la excepción de fines epidemiológicos, no se recomienda analizar muestras de heces obtenidas de pacientes asintomáticos. Tampoco se recomienda repetir la prueba para *C. difficile* después de completar el tratamiento con éxito, ya que hay una proporción significativa de pacientes que dan positivo y su tratamiento no necesita continuarse o repetirse [18].

La evaluación endoscópica también es útil; sin embargo, se debe enfatizar que no se realiza en pacientes con ICD no complicada que fue confirmada con pruebas inmunológicas. La endoscopia está indicada si se presentan problemas de diagnóstico, es decir, una presentación típica de ICD

con *C. difficile* negativo resultados de las pruebas, sin respuesta al curso estándar de antibióticos o cuando se sospecha un diagnóstico alternativo, y se necesita visualización directa y/o biopsia de la mucosa intestinal. Si se realiza la colonoscopia, se prefiere una sigmoidoscopia flexible limitada con insuflación de aire mínima o nula para evitar la perforación del colon inflamado. Las pseudomembranas encontradas durante el procedimiento son lesiones elevadas, de color blanco a amarillo, típicamente de unos 2 cm de diámetro, distribuidas irregularmente y separadas por mucosa normal. No se eliminan con el enjuague de la pared intestinal. La distribución de las pseudomembranas tiende a variar. No todos los pacientes con ICD tienen pseudomembranas, y su ausencia no descarta *C. difficile* infección. Por ejemplo, las pseudomembranas rara vez se encuentran en la ICD recurrente o en la ICD entre pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal [13]. Por otro lado, la colitis pseudomembranosa puede ser causada por una serie de etiologías diferentes, como la enfermedad de Behcet, la colitis colágena, la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis isquémica y también otras infecciones, como el CMV o la *Escherichia coli* enterohemorrágica [14].

Las imágenes abdominales (rayos X, ultrasonido) en pacientes con ICD revelan asas intestinales distendidas, a menudo con engrosamiento de la pared. Su uso es de suma importancia en el diagnóstico de complicaciones de la ICD. La ecografía es un método especialmente bueno para controlar el ancho del colon [18]. La tomografía computarizada del abdomen y la pelvis con contraste oral e intravenoso es útil en pacientes con ICD grave, ya que ayuda a evaluar la presencia de megacolon tóxico, perforación intestinal u otros hallazgos que justifiquen una intervención quirúrgica [15].

Los hallazgos de laboratorio revelan leucocitosis elevada, proteína C reactiva elevada y, en los casos más graves, hipoalbuminemia, así como lesión renal aguda [23]

Dentro de estas pruebas, y al igual que en otras infecciones se toma en cuenta la intensidad de la leucocitosis si esta aparece. Así, en infecciones severas son esperables cifras con leucocitos mayores a 15,000/microlitro, mientras que en casos severos complicados las cifras pueden ascender a más de 30,000/microlitro o bien producirse una leucopenia marcada con cifras de menos de 2000/microlitro. Estas cifras son parte de escalas que clasifican la severidad de la infección.(23)

Otro marcador relevante son las cifras de creatinina sérica. La relación entre creatinina y diarrea causada por *C. difficile* no es del todo clara. Se puede relacionar a la deshidratación ocurrida por la enfermedad diarreica que es seguida por hipoperfusión renal con disminución de la filtración glomerular que es más marcada durante el cenit de la enfermedad. Sin embargo, la elevación de las cifras de creatinina precede a la aparición clínica de la deshidratación. Dicho fenómeno también se observa con la urea sérica, aunque, a diferencia de la creatinina, esta se ve modificada por estados hipercatabólicos como la sepsis. La relación entre el aumento de la creatinina sérica y la severidad del cuadro es lineal, aunque el punto de corte para estratificar a un paciente en particular como con enfermedad severa es de 1.5 veces la concentración de creatinina sérica basal, o en caso de desconocerse, 1.5 veces el límite superior normal. Dado que este aumento en la creatinina sérica tiene un origen pre renal, no se encuentra en su inicio asociado a proteinuria o tubulopatías. (18)

La albúmina sérica es también un marcador con alto valor predictivo para severidad. En el paciente con infección severa aparece hipoalbuminemia. La fuente de la hipoalbuminemia parece estar vinculada a la pérdida de proteínas de forma intestinal, secundario a su vez a los efectos citopáticos de las toxinas del clostridio que provocan la pérdida de la integridad del epitelio intestinal y una reacción inflamatoria local. Además, la hipoalbuminemia parece favorecer las acciones patogénicas del clostridio. La albúmina fija el dominio B de las toxinas descritos con anterioridad en este texto, lo cual evita la internalización de la toxina y por tanto la glucosilación de los dominios GTPasas de Rho. (7)

El lactato sérico es un marcador de severidad habitual en pacientes críticos. En los pacientes con infección severa complicada se encuentran cifras de lactatemia mayores a 5 mmol/L y es utilizada en algunos instrumentos como marcador de severidad de la misma. La presencia de lactato previo a la manifestación de la enfermedad por *Clostridium difficile* es también un marcador de riesgo para la misma. En ambos casos, el lactato es un marcador de hipoperfusión tisular y/o disminución de la tasa de aclaramiento del mismo. (22)

Tratamiento

La vancomicina y la fidaxomicina son la piedra angular del tratamiento de la ICD

El tratamiento solo debe iniciarse en pacientes con síntomas de ICD; la presencia de la toxina de *C. difficile* sin síntomas de infección no es una indicación para el tratamiento. En 2014, se publicaron las guías ESCMID en las que dos fármacos, el metronidazol y la vancomicina, fueron la piedra angular del tratamiento de la ICD. El metronidazol fue el fármaco de primera línea en la ICD no grave, mientras que la vancomicina fue el fármaco de elección para la ICD grave [26]. Desde entonces, los resultados de dos estudios de eficacia (ECA) idénticos, de fase 3, multicéntricos, aleatorizados, con doble simulación, doble ciego, con control activo y de diseño paralelo mostraron la superioridad de la vancomicina en relación con el metronidazol. El éxito clínico ocurrió en 210 (81%) de 259 pacientes tratados con vancomicina versus 202 (73%) de 278 pacientes que fueron tratados con metronidazol ($p = 0,02$). Sin embargo, entre los pacientes con enfermedad grave, no se logró una relación estadísticamente significativa (el éxito clínico alcanzó el 78,5 % en el grupo de vancomicina en comparación con el 66,3 % en el grupo de metronidazol ($p = 0,059$) [17]. En 2017, el metanálisis de Nelson et al., también concluyeron que el metronidazol es inferior a la vancomicina en el tratamiento de la ICD [18].

La fidaxomicina es un fármaco disponible desde 2011. Se trata de un antibiótico bactericida macrocíclico de estrecho espectro, dirigido principalmente contra patógenos Grampositivos. Tiene una alta eficacia contra *C. difficile*, sin influencia significativa sobre la flora fisiológica del colon. La fidaxomicina tiene una eficacia comparable a la vancomicina y, en algunos grupos, una mayor eficacia para reducir la recurrencia de la ICD. La recurrencia de ICD después del tratamiento del primer episodio con fidaxomicina ocurrió en el 15 % de los pacientes en comparación con el 25 % de los pacientes tratados con vancomicina. Sin embargo, no se observó la misma reducción en la recurrencia de la cepa BI/NAP/027 [19]. La fidaxomicina también se asocia con un porcentaje más bajo de recurrencia de ICD que la vancomicina (20 % frente a 36 %) en pacientes que experimentaron recurrencia de ICD > 4 semanas después del tratamiento del episodio anterior [11]. Otro metanálisis publicado sugirió que la fidaxomicina puede considerarse como tratamiento de primera línea para la ICD [12]. Además, Guery et al. en 2017 mostró que un tratamiento con fidaxomicina en disminución (días 1 a 5, 200 mg dos veces al día, seguido de una vez al día en días alternos durante los días 7 a 25) es superior ($p = 0,03$) que la vancomicina (cápsulas orales de 125 mg, cuatro veces al día en los días 1 a 10) dando como resultado una curación clínica sostenida (30 días después del final del tratamiento) en ICD. La tasa de recurrencia a los 90 días también fue

menor en el brazo de fidaxomicina que en el brazo de vancomicina (9 % frente a 18 %, respectivamente, $p = 0,048$) [13].

En 2017, Infectious Diseases Society of America (IDSA) y Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) actualizaron sus directrices y señalaron que la vancomicina y la fidaxomicina son la piedra angular del tratamiento de la ICD (Tabla 1). (4)

PRIMER EPISODIO DE LA INFECCIÓN

| | |
|------------------------------|--|
| ENFERMEDAD NO GRAVE | <p>Vancomicina 125 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días o</p> <p>Fidaxomicina 200 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días o</p> <p>Si los agentes anteriores no están disponibles: metronidazol 500mg por vía oral por tres veces al día por 10 días</p> |
| ENFERMEDAD SEVERA | <p>Vancomicina 125 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días o</p> <p>Fidaxomicina 200 mg por vía oral dos veces al día durante 10 días o</p> |
| ENFERMEDAD FULMINANTE | <p>Vancomicina 500mg por vía oral o por sonda nasogástrica cuatro veces al día y</p> <p>Metronidazol 500 mg IV cada 8 horas más alternativamente</p> <p>Si hay íleo: Vancomicina por vía rectal (500mg de vancomicina en 100ml de solución salina como enema) cuatro veces al día por 10 a 14 días</p> |

PRIMERA RECURRENCIA

SI EL PRIMER EPISODIO FUE TRATADO CON METRONIDAZOL O FIDAXOMICINA:

VANCOMICINA 125 MG POR VÍA ORAL CUATRO VECES AL DÍA DURANTE 10 DÍAS

SI EL PRIMER EPISODIO FUE TRATADO CON VANCOMICINA:

VANCOMICINA PULSADA REDUCIDA POR VÍA ORAL (CADA DOSIS 125MG)

CUATRO VECES AL DIA DURANTE 10 A 14 DÍAS Y LUEGO

DOS VECES AL DÍA DURANTE 7 DÍAS

UNA VEZ AL DÍA DURANTE 7 DÍAS

CADA 2 O 3 DÍAS DURANTE 2 A 8 SEMANAS

Valoración de la severidad

En secciones anteriores se ha comentado como distintos hallazgos clínicos y de laboratorio son indicadores de enfermedad grave y por lo tanto, tienen función predictora para resultados adversos como fracaso de tratamiento, estancias hospitalarias prolongadas, ingreso a unidad de cuidados intensivos y mortalidad. Estos hallazgos han sido integrados en múltiples modelos clínicos que se utilizan para diseñar escalas con puntos de corte para clasificar la enfermedad presentada como leve-moderada, grave o grave complicada. La utilidad de realizar esta tarea radica en orientar una pauta de tratamiento. En la figura mostrada a continuación se presenta un resumen de las escalas más utilizadas en la práctica clínica incluida la escala Zar utilizada en esta unidad de salud.(9)

| <i>índice de Gravedad</i> | | <i>Puntos</i> | |
|--|---------------------------------------|-----------------|--|
| <i>Autor principal</i> | <i>Variables del índice</i> | <i>por</i> | <i>Interpretación</i> |
| <i>(Año)</i> | | <i>variable</i> | |
| <i>Beth Israel</i> <i>Rubin MS (1995)</i> | Edad >90 años | 1 | >4 puntos define ICD grave S: 63.2% E:87.3% VPP: 36.4% VPN: 95.4% |
| | Uso de clindamicina | 1 | |
| | Uso de antiperistálticos o narcóticos | 1 | |
| | Estado mental deprimido | 1 | |
| | Uso de inmunosupresores | 1 | |
| | Insuficiencia renal | 1 | |
| | EPOC | 1 | |
| | Dolor abdominal | 1 | |

| | | | |
|--|--|------------|---|
| <i>Illinois modificado ZAR FA (2007)</i> | Distensión abdominal | 1 | |
| | Sensibilidad abdominal | 1 | |
| | Leucocitosis >20000 | 1 | |
| | Hipoalbuminemia <3 g/dl | 1 | |
| | Hemoconcentración (incremento >5% hematocrito basal) | 1 | |
| | Edad >60 años | 1 | >ó= 2 puntos |
| | T>38.3 | 1 | define ICD |
| | Leucocitosis >= 15000 | 1 | grave |
| | Hipoalbuminemia < 2.5 g/dl | 1 | S: 84.2% |
| | Presencia colitis pseudomembranosa en la colonoscopia | 2 | E: 59.4% VPP: 19.3% |
| UCI | 2 | VPN: 97.3% | |
| <i>Calgary (2007)</i> | Dolor abdominal intenso | | Cualquiera de |
| | <= 10 episodios de diarrea en 24 horas | | estos define ICD |
| | Leucocitosis >20000 | | grave |
| | | | S:73.7% E: 72.7% VPP:23.7% VPN:96% |
| <i>UPMC (2008)</i> | Inmunosupresión o condición médica subyacente | 1 | >= 4 puntos |
| | Estado Mental alterado | 1 | definen ICD |
| | Dolor abdominal o distensión | 1 | S:73.7% |
| | Leucocitos > 20000 o < 1500 | 1 | E: 88.5% |
| | Hipoalbuminemia < 3 | 1 | VPP: 42.4% |
| | Ascitis Clínica | 1 | VPN: 96.7% |
| | Pancolitis, neumatosis, engrosamiento del colón o edema de pared del colon a la TC | 1 | |
| | | | |

Prevención

La medida preventiva que más impacto ha mostrado en estudios internacionales es la farmacovigilancia respecto al uso de antibióticos considerados de riesgo. Estas medidas se implementan en forma de protocolos que restringen el uso innecesario de antimicrobianos considerados de riesgo, así como el seguimiento de dichos protocolos a través de comisiones para la evaluación de la calidad de la terapéutica.(15)

Cuando estas medidas han fallado, las medidas de prevención se encaminan a limitar la expansión de los contagios, y es ahí donde se indica aislamiento de los pacientes, dado que el contagio por contacto se da no solo por el contacto directo sino a través de las superficies pobladas por esporas inactivas de *C. difficile*. Dichas esporas son resistentes a la desecación y a los antisépticos a base de alcohol, por lo que el compartir espacios es un factor de riesgo para la propagación de la enfermedad.

Considerando las resistencias de las formas esporuladas, se recomienda la limpieza de las superficies cercanas al paciente con soluciones a base de hipoclorito o ácido hipocloroso; tomando precaución de que puede ocurrir irritación a las mucosas del personal que aplique el químico, así como molestias relacionadas al olor del mismo para los pacientes. Además, el uso de alcohol para la antisepsia resulta insuficiente por lo que será obligatorio el uso de guantes, mascarilla y pechera al interactuar con el paciente, junto con el lavado de manos en los distintos momentos de contacto con el paciente, fluidos relacionados o superficies cercanas. (4)

Un punto final y continuo sobre las medidas de prevención es la divulgación y educación tanto para personal sanitario como para pacientes acerca de los factores de riesgo, cuadro clínico y medidas de prevención relacionadas a la infección por *clostridium difficile*. Estas medidas reducen tanto las tasas de incidencia como las tasas de mortalidad.

7. Diseño metodológico

Tipo de estudio:

- Según su enfoque se trata de un estudio cuantitativo
- De alcance analítico
- Según la temporalidad retrospectivo de corte transversal, de tipo casos y controles.

Área de Estudio: Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca, Managua, Nicaragua, servicio de medicina interna, cirugía y ortopedia, con una capacidad de camas.

Período de estudio: Se incluyó en el estudio los casos que se presentaron en el período Marzo-noviembre del 2022. Se realizó el estudio de los casos aparecidos durante este período dado que se toma el supuesto de que la relación temporal (el período de tiempo) y espacial (ingresados en los servicios mencionados) obedece a una relación epidemiológica.

Universo: Todos los pacientes hospitalizados en los servicios mencionados que cumplan con los criterios de selección (inclusión y exclusión) propuestas en este protocolo durante el período de estudio. Para los casos, estos deben cumplir con la definición de caso expuesta tanto en el marco teórico como en la posterior sección de operacionalización de variables

Muestra: Debido a que la definición de caso utilizada implica la presencia de un medio diagnóstico de sensibilidad y especificidad aceptable, se tomará la totalidad de pacientes que cumplan con la definición de caso. El número de controles a utilizar seguirá un radio de 2 controles:1 caso considerando que las fuentes de información son accesibles y costo efectivas. Los controles son pacientes ingresados en el mismo servicio que los casos y que no presentaron ninguno de los componentes de la definición de caso. Los controles serán seleccionados del registro de ingreso del hospital por muestreo aleatorio simple.

Técnica de recolección de datos: Se realizará solicitud formal a las autoridades de Dirección del Hospital Escuela Antonio Lenin Fonseca para la autorización de realización del estudio en esta unidad, haciendo énfasis en que la información se utilizará para fines únicamente investigativos y respetando la confidencialidad a los pacientes. Los datos se recolectarán de fuentes secundarias incluyendo los expedientes clínicos de los pacientes ingresados en el período de estudio.

Instrumentos: Ficha de registro de datos.

Fuente: Secundaria, expediente clínico.

Unidad de Análisis: Expediente Médico de los pacientes ingresados

Criterios de selección:

Definición de Caso: Se definirá un caso como un paciente con sintomatología de diarrea acuosa o síntomas abdominales inespecíficos asociados a una prueba de laboratorio probatoria de la presencia de *Clostridium difficile* en heces.

Criterios de Inclusión (Casos):

1. Pacientes con resultado de Gene Xpert positivo de *Clostridium difficile*
2. Pacientes hospitalizados durante el período de tiempo abarcado en el estudio

Definición de Controles: Se definirá un control como un paciente que durante su estancia hospitalaria fue manejado con antibióticos sin desarrollar diarrea.

Criterios de inclusión (Controles):

- 1- Paciente que cumplió esquema antibiótico en esta unidad de salud sin desarrollar diarrea
- 2- Hospitalizado durante el período de tiempo abarcado por el estudio.

Criterios de exclusión

- 1- Pacientes con enfermedad diarreica de etiología determinada diferente a *clostridium*

Operacionalización de variables

| Variable | Definición | Indicador | Valor | Escala |
|----------------|--|--|--|-----------|
| Objetivo 1 | | | | |
| Sexo | Condición que diferencia hombre de mujer según expediente | Sexo | Hombre Mujer | Nominal |
| Edad | Edad del paciente en años cumplidos al momento del ingreso | Años | 15-25 años 25-40 años 40-65 años Mayor de 65 | Intervalo |
| Procedencia | Lugar donde habita regularmente | Urbanidad del lugar donde habita | Urbano Rural | Nominal |
| Comorbilidades | Presencia de una o más enfermedades asociadas | Enfermedades asociadas en pacientes de estudio | Diabetes Mellitus Hipertensión arterial Enfermedad renal Crónica | Nominal |

| | | | | |
|--|---|--|--|---------|
| | | | Sepsis Enfermedades autoinmunes VIH Ninguna | |
| Objetivo 2 | | | | |
| Infección intestinal por Clostridium difficile | Cuadro clínico más sugestivo prueba diagnóstica específica | Diagnóstico por expediente clínico + resultado de prueba Xpert C. difficile | Si No | Nominal |
| Escala Zar | Escala para establecer severidad de infección por clostridium | Edad mayor 60 años: 1 punto Albumina menor de 2.5: 1 punto Leucocitos mayores de 15000: 1 punto Tempertaura mayor de 38.3: 2 puntos Colitis Pseudomembranosa en colonoscopia: 2 puntos Paciente UCI: 2 puntos | Infección leve Infección severa | Escala |

| | | | | |
|---------------------------------|--|---|---|---------|
| Tratamiento | Antibiótico elegido para tratamiento de infección por Clostridium difficile | Indicación médica de antibiótico | Vancomicina Metronidazol | Nominal |
| Suspensión de antibióticos | Suspensión de antibióticos innecesarios al diagnosticar infección por C. difficile | Indicación médica de suspensión de antibiótico | Si No | Nominal |
| Complicaciones | Presencia de Colitis pseudomembranosa Shock Séptico Muerte | Complicaciones registradas en el expediente atribuible a la infección por clostridium difficile | Colitis pseudomembranosa Shock Séptico Muerte | Nominal |
| Objetivo 3 | | | | |
| Servicio médico tratante | Servicio que indicó ingreso inicial | Servicio de ingreso hospitalario | Cirugía Medicina interna Ortopedia | Nominal |
| Exposición previa a antibiótico | Uso de antibiótico inclusive 2 meses previo al inicio de la | Tipo de antibiótico expuesto | Lincosamidas Cefalosporinas Carbapenemes | Nominal |

| | | | | |
|--|---|--|---|--------|
| | infección por clostridium difficile | | Penicilinas Aminoglicósidos Fluorquinolonas Glicopéptidos Ninguno | |
| Días entre el ingreso hospitalario y el inicio de la diarrea | Números de días de diferencia entre el ingreso y el inicio de la diarrea. | Días de diferencia entre el ingreso y el inicio de la diarrea. | 1-7 días 7-14 días 14 días o más | Escala |

Recolección y procesamiento de la información: Se recogerá la información a partir de expedientes clínicos a través de una ficha física de recolección de datos en base a las variables mostradas. El contenido de las fichas se ingresará a una base de datos en el Paquete estadístico para ciencias sociales edición 22 (IBM). Donde se procederá al análisis de resultados.

Análisis estadísticos:

Objetivo 1: Las variables nominales/cualitativas se presentarán como frecuencias simples a través de tablas.

Objetivo 2: Se presentará la proporción de casos y controles. Se presentará la severidad estimada según escala de Zar, manejo antibiótico, suspensión de antibióticos y complicaciones en frecuencias simples para los casos

Objetivo 3: Se estimará el OR para las variables de exposición y sociodemográficas con su intervalo de confianza para el desarrollo de la enfermedad, así como a los factores asociados a la severidad de la enfermedad según Escala de Zar.

Consideraciones éticas: Se solicitará autorización a la institución de salud para el uso de los datos necesarios, protegiendo la confidencialidad de estos. En esta investigación no se tomarán datos primarios, ni se modificará en forma alguna el manejo de los pacientes atendidos dado el carácter retrospectivo y observacional de la misma.

8. Resultados

Objetivo 1:

Durante el periodo epidémico (marzo a noviembre de 2022) se identificaron 9 casos que cumplían con la definición de caso de Enfermedad por *Clostridium difficile* para los que se seleccionaron 18 controles que tuvieron algún tipo de exposición a antibióticos que no desarrollaron diarrea. La distribución por sexo se muestra en la tabla 1.

Tabla 1.
Distribución de casos y controles por sexo

| | | | ICD | | Total |
|-------|--------|--------------------------|--------|--------|--------|
| | | | Si | No | |
| Sexo | Hombre | Recuento | 7 | 10 | 17 |
| | | % | 77.8% | 55.6% | 63.0% |
| | Mujer | Recuento | 2 | 8 | 10 |
| | | % | 22.2% | 44.4% | 37.0% |
| Total | | Recuento | 9 | 18 | 27 |
| | | % dentro de Caso/control | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

No se encontraron diferencias en cuanto a la procedencia de los pacientes en el grupo de casos (55.6% de origen rural contra un 44.4% de origen urbano). La procedencia resultó predominantemente urbana con un 77.8% para los controles.

| Tabla 2. | | | | | |
|---|--------|----------|--------|--------|--------|
| Distribución de casos y controles por procedencia | | | | | |
| | | | ICD | | Total |
| | | | Si | No | |
| Procedencia | Urbano | Recuento | 4 | 14 | 18 |
| | | % | 44.4% | 77.8% | 66.7% |
| | Rural | Recuento | 5 | 4 | 9 |
| | | % | 55.6% | 22.2% | 33.3% |
| Total | | Recuento | 9 | 18 | 27 |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

Se encontró una mediana de edad de 61 años para los casos, y un porcentaje de pacientes mayores de 65 años del 33,3%. En los controles, se encontró una mediana de edad de 66 años y una proporción de pacientes mayores de 65 años de 38.9%.

| Tabla 3. | | | | | |
|--|-------------|----------|--------|--------|--------|
| Distribución etaria de casos y controles | | | | | |
| | | | ICD | | total |
| | | | Si | No | |
| Grupo Etario | 15 a 25 | Recuento | 1 | 0 | 1 |
| | | % | 11.1% | 0.0% | 3.7% |
| | 25 a 40 | Recuento | 2 | 2 | 4 |
| | | % | 22.2% | 11.1% | 14.8% |
| | 40 a 65 | Recuento | 3 | 9 | 12 |
| | | % | 33.3% | 50.0% | 44.4% |
| | Mayor de 65 | Recuento | 3 | 7 | 10 |
| | | % | 33.3% | 38.9% | 37.0% |
| Total | | Recuento | 9 | 18 | 27 |
| | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

Los pacientes atendidos, tanto casos como controles, presentaron las comorbilidades listadas en la tabla 4 al momento de su ingreso.

Tabla 4.

Comorbilidades en la población de estudio al momento de ingreso

| Tabla 4. | | | | | | |
|---|-----------------------|----------|----------|--------|--------|--------|
| Comorbilidades en la población de estudio al momento de ingreso | | | | | | |
| | | | ICD | | Total | |
| | | | Si | No | | |
| Comorbilidad | ERC | Recuento | 3 | 1 | 4 | |
| | | % | 33.3% | 5.6% | 14.8% | |
| | Diabetes Mellitus | Recuento | 4 | 7 | 11 | |
| | | % | 44.5% | 38.9% | 40.7% | |
| | Hipertensión arterial | Recuento | 2 | 3 | 5 | |
| | | % | 22.2% | 16.7% | 18.5% | |
| | VIH | Recuento | 0 | 1 | 1 | |
| | | % | 0% | 5.6% | 3.7% | |
| | Enfermedad autoinmune | Recuento | 0 | 1 | 1 | |
| | | % | 0% | 5.6% | 3.7% | |
| | Sepsis | Recuento | 0 | 1 | 1 | |
| | | % | 0% | 5.6% | 3.7% | |
| | Ninguno | Recuento | 0 | 4 | 4 | |
| | | % | 0% | 22.2% | 15% | |
| | Total | | Recuento | 9 | 18 | 27 |
| | | | % | 100.0% | 100.0% | 100.0% |

Objetivo 2

Se contó con 9 casos, los cuáles fueron clasificados en dos grupos: Con enfermedad moderada-severa y leve, acorde a la clasificación de Zar expuesta en la sección de materiales y métodos. Se encontró una mediana de 3 puntos (DE: 0.66). 33.3% de los casos fueron clasificados como leves, mientras el restante fue clasificado como con enfermedad moderada-severa. En la tabla 4 se presentan la frecuencia de los componentes de la escala de Zar en el grupo de pacientes estudiados. Por tanto, 88.8% de los casos recibieron como manejo médico antimicrobiano Vancomicina oral en combinación con metronidazol IV, mientras solo uno de los pacientes (11.2%) recibió vancomicina como monoterapia. En cuanto al fármaco sospechoso de propiciar la infección por *Clostridium difficile*, fue suspendido en el total de los casos. Las complicaciones encontradas incluyeron: Colitis pseudomembranosa (33.3%) y Shock séptico: (22.2%).

| Tabla 5. | | | | |
|--|---------------------------------------|------------|-------|-------------|
| Características clínicas de los casos diagnosticados con infección por <i>Clostridium difficile</i> en el HEALF en el período Marzo-Noviembre 2022 | | | | |
| | | ICD | | |
| | | Frecuencia | Media | RIQ |
| Comorbilidad | Edad (mayor a 60 años) | 38.9 | 50 | 34-61 |
| | Leucocitos (mayor a 15000/microlitro) | 77.8 | 17446 | 13225-21795 |
| | Albúmina (menor a 2.5 g/dL) | 77.8 | 2.23 | 1.7-2.68 |
| | Fiebre | 100 | - | - |
| | Colitis pseudomembranosa | 33.3 | - | - |
| | UCI | 22.2 | - | - |
| | Enfermedad severa | 66.7 | - | - |
| | Tratamiento Metronidazol+Vancomicina | 88.8 | - | - |
| | Tratamiento vancomicina monoterapia | 11.2 | - | - |
| | Complicaciones | 55 | - | - |

RIQ: Rango intercuartil

Objetivo 3

Del total de 9 casos, los 9 fueron de origen nosocomial. Estos pacientes fueron ingresados originalmente en los servicios de medicina interna (55.5%), ortopedia (22.2%) y cirugía (22.2%). En la figura 1 se presenta la distribución de los servicios de la población de estudio tanto para casos como para controles, mientras que la tabla 1 muestra la matriz de correlaciones para el servicio de ingreso y el desarrollo de infección por *Clostridium difficile*.

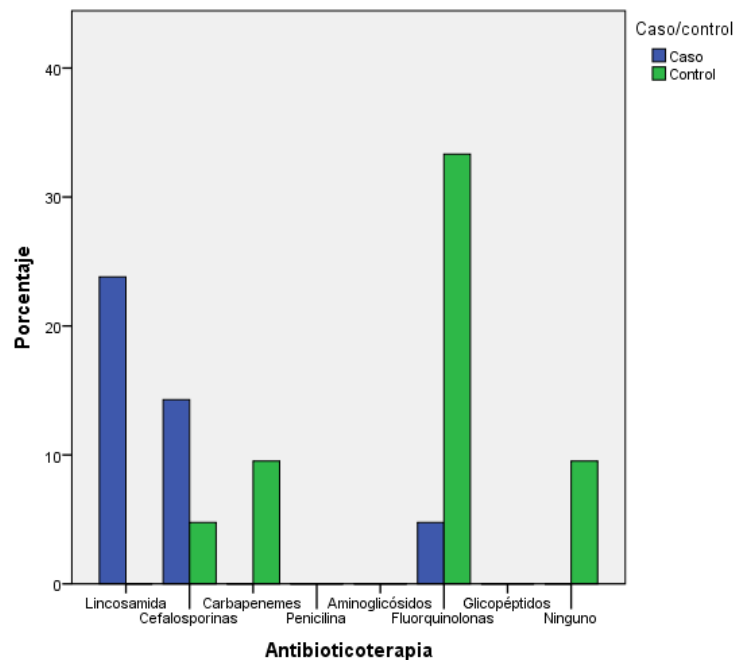
Tabla 6. OR de desarrollo de ICD acorde a servicio de ingreso

| | Caso % | Control % | OR | 95% de intervalo de confianza | |
|------------------|--------|-----------|-------|-------------------------------|-----------------|
| | | | | Límite inferior | Límite superior |
| Medicina interna | 44.5 | 44.5 | 1.33 | 0.61 | 11 |
| Cirugía | 22.2 | 22.2 | 1.000 | 0.11 | 8.9 |
| Ortopedia | 33.3 | 33.3 | 1.000 | 0.11 | 8.9 |

Tanto los casos como los controles tuvieron exposición previa a antibióticos como parte de su ingreso hospitalario (Figura 1).

Figura 1

Exposición previa a antibióticos.



En la tabla siguiente se presenta los RR estimados junto a sus IC 95% para el desarrollo de ICD

Tabla 7

OR para desarrollo de ICD

| Variable | Caso % | Control % | OR | IC 95% Límite inferior | IC 95% Límite superior | p |
|--|-------------------|----------------------|-----------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Sexo masculino | 77.8 | 55.6 | 2.8 | 0.45 | 17.38 | 0.26 |
| Origen urbano | 44.4 | 77.8 | 0.22 | 0.04 | 1.27 | 0.09 |
| Exposición a fluorquinolona | 11.1 | 50 | 0.2 | 0.019 | 2.07 | 0.17 |
| Exposición a lincosamidas | 55.6 | 33.3 | 2.5 | 0.48 | 12.88 | 0.27 |
| Exposición a cefalosporinas | 88.8 | 38.8 | 12.5 | 1.27 | 123.4 | <0.05 |
| Exposición a carbapenémicos | 22.2 | 16.6 | 1.42 | 0.19 | 10.5 | 0.34 |
| ERC | 33.3 | 5.6 | 8.5 | 0.73 | 98.21 | 0.08 |
| Diabetes Mellitus | 44.4 | 38.9 | 1.25 | 0.24 | 6.35 | 0.27 |
| Hipertensión arterial | 22.2 | 16.7 | 1.42 | 0.19 | 10.5 | 0.72 |
| VIH | 0 | 5.6 | 0.61 | 0.02 | 16.65 | 0.7 |
| Enfermedad autoinmune | 0 | 5.6 | 0.61 | 0.02 | 16.65 | 0.7 |
| Sepsis | 0 | 5.6 | 0.61 | 0.02 | 16.65 | 0.7 |
| Edad mayor a 65 años | 33.3 | 38.9 | 0.78 | 0.14 | 4.2 | 0.2 |
| Estancia hospitalaria mayor a 7 días | 33.3 | 44.4 | 0.62 | 0.11 | 3.3 | 0.58 |
| Estancia hospitalaria mayor a 14 días | 11.1 | 16.6 | 0.62 | 0.05 | 7.03 | 0.7 |

A continuación, se presentan los OR para el desarrollo de enfermedad por *Clostridium difficile* severa, definida como un puntaje de Zar mayor o igual a 2

Tabla 8

OR para desarrollo de enfermedad severa en el grupo de casos

| Variable | Leve (%) N=3 | Moderado severo (%) N=6 | OR | IC 95% Límite inferior | IC 95% Límite superior | p |
|---------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| Sexo masculino | 100 | 66.7 | 0.25 | 0.0091 | 7.27 | 0.4 |
| Origen urbano | 33.3 | 50 | 2 | 0.11 | 35.8 | 0.6 |
| Exposición a fluorquinolona | 33.3 | 0 | 0.34 | 0.03 | 3.9 | 0.63 |
| Exposición a lincosamidas | 33.3 | 66.7 | 0.12 | 0.0038 | 4.32 | 0.25 |
| Exposición a cefalosporinas | 66.6 | 100 | 7.8 | 0.23 | 262 | 0.25 |
| Exposición a carbapenémicos | 0 | 0 | - | - | - | - |
| ERC | 66.7 | 16.7 | 0.1 | 0.004 | 2.5 | 0.16 |
| Diabetes Mellitus | 33.3 | 50 | 2 | 0.11 | 35.8 | 0.47 |
| Hipertensión arterial | 0 | 33.3 | 7 | 0.25 | 192 | 0.15 |
| VIH | 0 | 0 | - | - | - | - |
| Enfermedad autoinmune | 0 | 0 | - | - | - | - |
| Sepsis | 0 | 0 | - | - | - | - |
| Edad mayor a 65 años | 100 | 0 | - | - | - | - |
| Estancia hospitalaria mayor a 7 días | 100 | 0 | - | - | - | - |
| Estancia hospitalaria mayor a 14 días | 33.3 | 0 | 0.12 | 0.0038 | 4.32 | 0.25 |

Se realizaron tablas cruzadas obedeciendo a la ocurrencia de complicaciones derivadas de la infección por *C. difficile*, así como el cálculo de OR, IC y valor de p

Tabla 9

OR para desarrollo de complicaciones en pacientes clasificados con enfermedad severa

| | | | Complicaciones | | Total |
|-------------------|----|----------|----------------|--------|--------|
| | | | Sí | No | |
| Enfermedad severa | Sí | Recuento | 5 | 1 | 6 |
| | | % | 100% | 25% | 66.7% |
| | No | Recuento | 0 | 3 | 3 |
| | | % | 0% | 75% | 33.3% |
| Total | | Recuento | 5 | 4 | 9 |
| | | % | 100% | 100.0% | 100.0% |

OR=25.6 (IC 95% 0.7-82.4; p= 0.06)

9. Discusión

Este estudio resultó del seguimiento de un período epidémico de enfermedad por *Clostridium difficile*. Se recuentan 9 casos que cumplen con la definición de caso. Sin embargo, se tiene conocimiento de eventos clínicos en los que no se demostró presencia de *Clostridium difficile* como agente causal, a pesar de que compartieron características clínicas y espacio temporales con los casos aquí reportados, por lo cual la descripción resulta incompleta en pos de cumplir con definiciones aptas para el estudio epidemiológico.

En este estudio no se encontraron diferencias significativas entre las variables sociodemográficas como sexo o procedencia para el desarrollo de la enfermedad por *Clostridium difficile* (ICD). Los rangos etarios para los casos incluían entre la quinta y octava década de la vida, sin que ello aumentará significativamente el riesgo de enfermedad, contrario a los hallazgos de Vargas (2017).

Al evaluar las variables de exposición en este estudio se ha encontrado posible asociación entre el desarrollo de ICD y: Sexo masculino (OR=2.8), edad mayor a 65 años (OR=0.78), exposición a lincosamidas (OR 2.5). Sin embargo, para cada valor de OR se encuentran intervalos de confianza que incluyen a la unidad por lo que esta asociación no se considerará clínicamente significativa. A este respecto, estos resultados pueden explicarse como consecuencia de un efecto del tamaño de la muestra, así como a la heterogeneidad de los grupos en cuanto a la presencia de las variables de exposición a los grupos de antibióticos.

Debido a que todos los pacientes de esta población fueron expuestos a algún tipo de antibiótico, los grupos de control se encontraron para cada análisis se encontraron expuestos a otros antibióticos. La exposición a cefalosporinas (OR 7.8) constituye una excepción, encontrándose la unidad excluida de su intervalo de confianza, así como presentando un valor de p menor a 0.05; considerando, sin embargo, la presencia de un IC ancho (1.08-37.3), relacionado nuevamente con el tamaño de la muestra. Es necesario recordar la naturaleza del estudio como respuesta ante un evento de salud emergente en un período de tiempo y espacios definidos, que puede considerarse breve como limitante para contrarrestar los efectos estadísticos del mencionado tamaño muestral.

En la evolución de los casos, se encontró una proporción importante de casos en la categoría de moderado-severo (66.6%) acompañados de respectivas complicaciones (88.6% de los casos

moderado-severo). En el desarrollo de formas severas de ICD, ninguna de las variables de estudio mostró una correlación significativa con las mismas. Por lo cual, la predicción de la aparición de ICD y su severidad no parece depender del estado previo del paciente. Por el contrario, el índice de Zar resultó un excelente predictor en la aparición de complicaciones derivadas de la ICD (Coeficiente de correlación 0.71; valor de p: 0.01).

Este estudio se encontró con las limitantes de una aplicación baja de pruebas diagnósticas que permitan clasificar con fines epidemiológicos a un paciente como enfermo por ICD según la definición de caso establecida. La definición de caso se estableció de esta forma debido a la aparición de otras enfermedades gastrointestinales asociadas a antibióticos y/o ingreso hospitalario. En cuanto a las limitantes metodológicas, la disponibilidad de controles adecuados y el patrón de exposición (principalmente a antibióticos) derivó en limitantes para aplicar las pruebas inicialmente planificadas.

10. Conclusiones

- 1- Las características sociodemográficas no cumplen papel predictor alguno en la aparición de infección por *Clostridium difficile*.
- 2- De los pacientes diagnosticados con Infección por *Clostridium difficile*, el 66.6% de los pacientes fueron categorizados como con enfermedad moderada-severa, 88.8% recibieron antibioticoterapia doble con Metronidazol IV y Vancomicina, presentándose complicaciones en 55.5% de los casos.
- 3- La exposición a antibióticos, en particular cefalosporinas, son factores asociados con mayor fuerza al desarrollo de ICD que las comorbilidades previas, grupo etario o servicio de ingreso. El índice de Zar se relaciona de forma adecuada las complicaciones derivadas de ICD.

11. Recomendaciones:

- 1- Establecer lineamientos para el uso racional de fármacos asociados a ICD en la institución, en particular lincosamidas.
- 2- Establecer protocolos de vigilancia para infecciones nosocomiales asociadas a uso de medicamentos.
- 3- Extender la cobertura de pruebas diagnósticas específicas durante futuros brotes de acuerdo con las capacidades técnicas/de recursos de la unidad.
- 4- Incidir en futuras investigaciones en la búsqueda y evaluación de otros marcadores o predictores de severidad.

12. Referencias

1. Alcalá-Hernández, L., Mena-Ribas, A., Niubó-Bosh, J., & Marín-Arriaza, M. (2016). Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 34(9), 595-602. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.09.004>
2. Bálsamo, A. (2016). Factores de riesgo asociados a recurrencia por *Clostridium difficile* en un centro hospitalario de alta complejidad de Uruguay. *Salud militar*, 35(1), 19-24.
3. Bartlett, J. G., & Gerding, D. N. (2008). Clinical Recognition and Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 46(Supplement_1), S12-S18. <https://doi.org/10.1086/521863>
4. Bennett, J. (2016). *Enfermedades infecciosas Principios y prácticas* (8.^a ed., Vol. 2). Elsevier.
5. Bermejo, C., Maseda, E., Salgado, P., Gabilondo, G., & Gilsanz, F. (2014). Shock séptico debido a la infección por *Clostridium difficile* adquirida en la comunidad. Estudio de un caso y revisión de la literatura. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 61(4), 219-222. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2013.04.005>
6. Di Bella, S., Ascenzi, P., Siarakas, S., Petrosillo, N., & di Masi, A. (2016). *Clostridium difficile* Toxins A and B: Insights into Pathogenic Properties and Extraintestinal Effects. *Toxins*, 8(5), 134. <https://doi.org/10.3390/toxins8050134>
7. di Masi, A., Leboffe, L., Polticelli, F., Tonon, F., Zennaro, C., Caterino, M., Stano, P., Fischer, S., Hägele, M., Müller, M., Kleger, A., Papatheodorou, P., Nocca, G., Arcovito, A., Gori, A., Ruoppolo, M., Barth, H., Petrosillo, N., Ascenzi, P., & Di Bella, S. (2018). Human Serum Albumin Is an Essential Component of the Host Defense Mechanism Against *Clostridium difficile* Intoxication. *The Journal of Infectious Diseases*, 218(9), 1424-1435. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy338>

8. Fatima, R., & Aziz, M. (2019). The Hypervirulent Strain of Clostridium Difficile: NAP1/B1/027 - A Brief Overview. *Cureus*, *11*(1), e3977. <https://doi.org/10.7759/cureus.3977>
9. Hernandez, C. (2014). Clasificación de gravedad en infección por Clostridium difficile. *Gastroenterología Latinoamericana*, *4*(24), 214-217.
10. Humphries, R. M., Uslan, D. Z., & Rubin, Z. (2013). Performance of Clostridium difficile Toxin Enzyme Immunoassay and Nucleic Acid Amplification Tests Stratified by Patient Disease Severity. *Journal of Clinical Microbiology*, *51*(3), 869-873. <https://doi.org/10.1128/JCM.02970-12>
11. Johnson, S., Lavergne, V., Skinner, A. M., Gonzales-Luna, A. J., Garey, K. W., Kelly, C. P., & Wilcox, M. H. (2021). Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. *Clinical Infectious Diseases*, *73*(5), e1029-e1044. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab549>
12. Kachrimanidou, M., Tegou, Z., Chasampalioti, M., Arvaniti, K., Protonotariou, E., & Skoura, L. (2017). A two-step approach improves the diagnosis of Clostridium difficile infection. *Journal of Microbiological Methods*, *143*, 17-19. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2017.09.015>
13. Lital Meyer, S., Ricardo Espinoza, A., & Rodrigo Quera, P. (2014). Infección por clostridium difficile: Epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *25*(3), 473-484. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70064-1](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70064-1)
14. Martínez-Rodríguez, A. A., Estrada-Hernández, L. O., Tomé-Sandoval, P., Salazar-Salinas, J., Martínez-Rodríguez, A. A., Estrada-Hernández, L. O., Tomé-Sandoval, P., & Salazar-Salinas, J. (2018). Diarrea por Clostridium difficile en pacientes hospitalizados. *Medicina interna de México*, *34*(1), 9-18. <https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1921>

15. NICE. (2021). *Overview / Clostridioides difficile infection: Antimicrobial prescribing / Guidance / NICE* [Guía de práctica clínica]. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng199>

16. Ochoa, E. (2018). *Estudio de casos y controles de un brote de diarrea nosocomial por Clostridium difficile en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán* [Tesis de maestría]. UNAM.

17. Pazosa, R., Isusia, A., Fernández, R., Barbeitob, L., Bravao, A., Cantón, I., Gayosoc, P., & Lebratod, R. (2003). Brote nosocomial de diarrea por Clostridium difficile en un servicio de cirugía vascular. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(5), 237-241. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(03\)72929-2](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(03)72929-2)

18. Peikin, S. R., Galdibini, J., & Bartlett, J. G. (1980). Role of Clostridium difficile in a case of nonantibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*, 79(5, Part 1), 948-951. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(80\)90457-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(80)90457-6)

19. Quezada, F., Castillo, R., Villalón, C., Zúñiga, J. M., Manterola, C., Molina, M. E., Bellolio, F., & Urrejola, G. (2015). Ileostomía en asa derivativa y lavado colónico intraoperatorio como alternativa de tratamiento en un caso de colitis grave por Clostridium difficile. *Revista médica de Chile*, 143(5), 668-672. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872015000500016>

20. Roy Torales, T. E., Peralta Giménez, R., González Aquino, L. A., Backer, W., Dias Camillo, I., Ilatas Zapata, H. R., Bento Fretes, M. A., Rivas, P., Fouad El Safadi, D., Dahlem Silvestre, L., González, N., Gaete, V., Baruja, D., Villasanti Alvarenga, J., Garrigoza, M., Ramírez, A., Ferreira, R., Fetzer, M., Roy Torales, T. E., ... Fetzer, M. (2019). Índice de comorbilidad de Charlson aplicado a pacientes de Medicina Interna: Estudio multicéntrico. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 6(2), 47-56. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06.02.47-056>

21. Rupnik, M. (2015). Toward a True Bacteriotherapy for Clostridium difficile Infection. *New England Journal of Medicine*, 372(16), 1566-1568. <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1500270>

22. Rzucidło-Hymczak, A., Hymczak, H., Kędziora, A., Kapelak, B., Drwiła, R., & Plicner, D. (2021). Prognostic role of perioperative acid-base disturbances on the risk of *Clostridioides difficile* infection in patients undergoing cardiac surgery. *PLOS ONE*, *16*(3), e0248512. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248512>
23. Vargas, A. B., Hidalgo, D. P., Astorga, G. L., Gómez, L. A., & Vargas, X. B. (2021). Factores asociados a brote por *Clostridium difficile* en el Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología, Costa Rica. *Gestión en Salud y Seguridad Social*, *1*(2), Art. 2.
24. Vargas, E., Apewokin, S., & Madan, R. (2017). Role of the leukocyte response in normal and immunocompromised host after *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe*, *45*, 101-105. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.02.014>
25. Weir, C. B., & Le, J. K. (2022). Metronidazole. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539728/>
26. Yiu, J. H. C., Dorweiler, B., & Woo, C. W. (2017). Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: From immunity to metabolism. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, *95*(1), 13-20. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1474-4>

13. Anexos

Ficha de recolección de datos

Nº de ficha: _____ Nº de expediente: _____ Caso: ___ Control: _____

Datos sociodemográficos

Sexo: H ___ M ___ Edad: _____ Procedencia: Urbano ___ Rural _____

Datos de exposición

Servicio de ingreso: _____

Antibioticoterapia: Lincosamidas ___ Cefalosporinas _____ Carbapenemes: _____
Penicilinas: ___ Aminoglicósidos: _____ Fluorquinolonas: _____ Glicopéptidos: _____
Ninguno _____

Comorbilidad asociada:

Diabetes Mellitus: _____ Hipertensión arterial: _____ Enfermedad renal Crónica: _____
Sepsis: _____ Enfermedades autoinmunes: _____ VIH: _____ Ninguna: _____

Caracterización clínico-analítica

Puntuación de Zar:

Leucocitos: _____ Albúmina: _____ Fiebre: _____ UCI
(2): _____ Colitis pseudomembranosa (2): _____

1 punto ___ 2 puntos o más _____

Suspensión de antibióticos: Sí ___ No: _____

Complicaciones: Si _____ No _____

Tratamiento: ¿Si ___ No ___ Cuál? Vancomicina oral ___ Metronidazol ___ Esquema
combinado ___ Uso de vancomicina rectal _____