

**FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN PARA *CLOSTRIDIUM*
DIFFICILE EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE BOGOTÁ .**

JULIANA ANDREA MARIN SANCHEZ

Universidad El Rosario – Fundación Santafé de Bogotá

Facultad de Medicina - División de Posgrado

Programa Especialización Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Bogotá - Colombia

**FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN PARA *CLOSTRIDIUM*
DIFFICILE EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO
DE BOGOTÁ .**

JULIANA ANDREA MARIN SANCHEZ

Trabajo de grado para optar el título de
especialista en Medicina Crítica y
Cuidado Intensivo

Asesor Científico:

DR FERNANDO SIERRA ARANGO

Asesor Metodológico:

DR FERNANDO SIERRA ARANGO

Universidad El Rosario – Fundación Santafé de Bogotá

Facultad de Medicina - División de Posgrado

Programa Especialización Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Bogotá - Colombia

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
2. INTRODUCCION.....	7
3. JUSTIFICACION	9
4. MARCO TEORICO	10
5.OBJETIVOS.....	19
6. METODOLOGIA... ..	20
6.1 Enfoque metodológico	20
6.1.1. <i>Tipo de estudio</i>	20
6.2. Población y muestra.....	20
6.2.1. Población.....	20
6.2.2. Muestra.....	20
6.3 Criterios de selección	20
6.4 Variables	21
6.5. Recolección de la información	23
6.6 Ventajas y desventajas de este tipo de estudio	25
7. CONSIDERACIONES ETICAS	26

8.RESULTADOS.....	27
9.DISCUSION.....	31
10.CONCLUSIONES.....	33
11. BIBLIOGRAFIA.....	34
12.ANEXOS.....	41
12.1 ANEXO 1 formato de recolección de datos.....	41

1. RESUMEN

Introducción

La infección por *Clostridium difficile*, es una de las causas más frecuentes de diarrea nosocomial con una alta morbimortalidad, con un aumento exponencial en su incidencia, en Estados Unidos se duplicó, de 261 casos x 100.000 en 1993 pasó a 546 x 100.000 en 2003 ², y en Canadá se encontraron datos similares con un aumento de 4.5 veces, en 1991 de 35.6 casos x 100.000 a 156.3 casos por 100.000 en 2004 ³. Se han descrito varios factores asociados

Materiales y Métodos

Se trata de un estudio descriptivo de tipo serie de casos en el que se evaluaron pacientes con diagnóstico de infección por *C. Difficile* y los factores asociados en un Hospital Universitario entre febrero de 2010 hasta septiembre de 2011

Resultados

Se recolectaron 31 pacientes la edad promedio fue de 58 años con un rango entre 18 y 93 años, de los cuales 19 (61%) fueron mujeres y 12 (39%) hombres. El factor asociado a la infección por *C. Difficile* más frecuentemente encontrado fue el uso de inhibidores de bomba de protones con 54.84% (n=17). No se encontraron pacientes VIH positivos o con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal. Ningún paciente presentó complicaciones asociadas a la infección ni mortalidad alguna.

Conclusión

El factor asociado que más se presentó fue el uso de antimicrobianos en los quince días previos al inicio del cuadro en el 74% de los pacientes lo que coincide con lo presentado en la literatura mundial.

Palabra clave: *Clostridium difficile*, factores asociados, diarrea, infección nosocomial

ABSTRACT

Introduction

Infection with *Clostridium difficile* , is one of the most common causes of nosocomial diarrhea with high morbidity and mortality , with an exponential increase in incidence in the United States doubled from 261 cases per 100,000 in 1993 to 546 per 100,000 spent in 2003² , and Canada Similar data were found with increased 4.5 times in 1991 to 35.6 cases per 100,000 to 156.3 per 100,000 in 2004³. Described several factors associated.

Materials and Methods

This is a descriptive study of case series in which patients with diagnosis of *C. difficile* infection and associated factors in a University Hospital from February 2010 to September 2011

Results

31 patients were collected , the average age was 58 years, ranging between 18 and 93 years, of which 19 (61 %) were women and 12 (39 %) men. The factor associated with *C. difficile* infection most frequently found was the use of proton pump inhibitors with 54.84 % (n = 17). No HIV positive or diagnosed with inflammatory bowel disease patients were found. No patient had complications from infection or some mortality .

Conclusion

The factor most associated was presented was the use of antimicrobials in the box before the start of the 74 % of patients which is consistent with what was presented in the literatura.

Keyword: *Clostridium difficile* , associated factors , diarrhea, nosocomial infection

2. INTRODUCCIÓN

La infección *Clostridium difficile* es la causa más común de diarrea en pacientes hospitalizados y durante la última década se ha presentado un aumento exponencial en Estados Unidos se duplicó de 261 casos x 100.000 en 1993 pasó a 546 x 100.000 a 2003 ², y en Canadá se encontraron datos similares con un aumento de 4.5 veces, documentando una incidencia en 1991 de 35.6 casos x 100.000 a 156.3 casos por 100.000 en 2004 ³, además de un aumento en el número de casos nuevos de diarrea asociada al cuidado de la salud, con 500.000 casos en Estados Unidos anualmente, con una mortalidad que se sitúa alrededor del 35-80%^{4,5} cuyos síntomas y presentación pueden ir desde el portador asintomático, colitis asociada, hasta el compromiso sistémico desarrollando choque séptico y otras complicaciones como megacolon tóxico, colitis fulminante, requiriendo posteriormente manejo quirúrgico adicional al manejo médico.^{5,6}

En los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de esta patología durante la hospitalización duplicándose y hasta cuadruplicándose en algunas series Norte Americanas ^{2,3}, mas alarmante aún es el incremento en la mortalidad de 4.5% en 1991 a un 22% en 2004. En Colombia el estudio descriptivo realizado por Otero y cols, identificó una prevalencia de colitis en adultos mayores llevados a colonoscopia del 15%, de las cuales la etiología principal es la colitis isquémica, seguida por la infecciosa cuya etiología era en 40% secundaria a la infección por *Clostridium difficile*, dentro los factores asociados la utilización

previa de antibióticos, enfermedad severa subyacente , hospitalización previa, alimentación enteral, hospitalización en UCI ⁷

Se han descrito múltiples factores involucrados en el aumento de la incidencia y la mortalidad, como cambios en la susceptibilidad del huésped , en la prescripción antibiótica , relacionados con el tipo de bacteria y cepas más virulentas como la BI/NAP1/027, la cual ha presentado cambios en el tiempo concernientes a la resistencia antibiótica, resultando en mutaciones genéticas, aumento en la producción de toxinas comparado con las cepas convencionales. ^{3, 10, 13}

En nuestra literatura Becerra y cols en un estudio de casos y controles describieron como factores de riesgo asociados a la infección por *Clostridium difficile*, la edad mayor a 65 años OR 3,4 (IC del 95% 1,1-10.1) , estancia en unidad de cuidados intensivos OR 4 (IC del 95% 1,3-12,2) y la terapia con inhibidores de la bomba de protones OR 5,15 (1,6-15,9).⁸

Adicionalmente se han observado factores como la terapia antimicrobiana recibida, el uso de anti-H2 e inhibidores de la bomba de protones (IBP) , insuficiencia renal , inmunosupresión , diabetes mellitus , infección por VIH y la enfermedad inflamatoria intestinal .^{25,33}

Dados los cambios en la incidencia es importante reconocer los factores asociados para la aparición de la infección, así como la presentación de la enfermedad en nuestra población.

3. JUSTIFICACIÓN

En Colombia no se cuenta con información disponible sobre el comportamiento o cambios de prevalencia e incidencia de la infección por *Clostridium difficile* , que se pueda comparar con la descrita en la literatura científica a nivel mundial , dado a que posee un potencial epidémico por cambios en la capacidad patógena de las cepas , su perfil de resistencia bacteriana en el ámbito hospitalario , por lo tanto se debe documentar la tendencia de la enfermedad en nuestra población como la proporción o el número de frecuencia de la infección , factores asociados, antecedentes patológicos , manejo instaurado y las complicaciones presentadas en paciente hospitalizados .

Este trabajo describe los factores asociados intentando caracterizar esta población con el ánimo de obtener una visualización del problema, para fortalecer la vigilancia epidemiológica .

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores que se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* en el Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá durante febrero de 2010 hasta septiembre de 2011?

PROPÓSITO

Dado el aumento de la mortalidad para este tipo de pacientes y la poca información al respecto, estudios como este buscan abrir camino a nuevas investigaciones que permitan conocer la incidencia y permitir una adecuada vigilancia epidemiológica en el contexto del ámbito hospitalario.

4. MARCO TEÓRICO

4.1 Epidemiología

La infección por *Clostridium difficile* ha ido aumentando en los últimos años, instaurándose como la causa mas común de diarrea en pacientes hospitalizados¹, la incidencia de las enfermedades asociadas a esta infección en pacientes hospitalizados en Estados Unidos se duplicó, de 261 casos x 100.000 en 1993 pasó a 546 x 100.000 a 2003 ², y en Canadá se encontraron datos similares con un aumento de 4.5 veces, documentando una incidencia en 1991 de 35.6 casos x 100.000 a 156.3 casos por 100.000 en 2004 ³. Los síntomas pueden variar desde leves hasta choque séptico, megacolon tóxico y colitis fulminante, que requieren manejo médico y en algunos casos intervención quirúrgica⁵⁻⁶. Las tasas de mortalidad reportadas de la infección por *Clostridium difficile* en los Estados Unidos aumentó de 5,7 por millón en 1999 a 23,7 millones en 2004 ³, en la actualidad se sitúa alrededor del 35-80% ^{4,5}

La incidencia actual de la colitis por *Clostridium difficile* varia de 16-20 casos por 100 durante episodios de brotes en Canadá³

Probablemente el aumento en la incidencia de enfermedad asociada y de la mortalidad se debe a la aparición de una cepa con mayor virulencia conocida como BI/NAP1/027, aunque esta fue aislada por primera vez en 1984 no se estableció como causa de infección si no hasta el año 2000, debido a que rara vez se encontraba en los pacientes.^{3, 10-13}

Esta cepa resistente a las fluoroquinolonas contiene una mutación en el gen que codifica para TcdC en la posición 117 lo que produce una interferencia en la regulación negativa de TcdA y

B y lleva a un aumento en la producción de estas toxinas, comparado con las cepas convencionales.¹³

En Colombia el estudio descriptivo realizado por Otero y cols, se identificó una prevalencia de colitis en adultos mayores llevados a colonoscopia del 15%, de las cuales la etiología principal es la colitis isquémica, seguida por la infecciosa cuya etiología era 40% secundaria a la infección por *Clostridium difficile*, dentro los factores asociados se encontraron la utilización previa de antibióticos, enfermedad severa subyacente, hospitalización previa, alimentación enteral, hospitalización en UCI.⁷

4.2 Desarrollo de la infección

Clostridium difficile es un bacilo gram positivo, formador de esporas, anaerobio estricto,¹² se encuentra usualmente en el tracto gastrointestinal de personas sanas, sin embargo pueden desarrollarse enfermedades asociadas a la infección, de acuerdo a la susceptibilidad del huésped, la virulencia de la bacteria, comorbilidades presentes, la integridad de la mucosa colónica y de la microflora intestinal.

La forma de transmisión es por vía fecal-oral a través de pacientes infectados o colonizados y a través de objetos, la contaminación de esta bacteria se presenta a través de esporas, que se encuentran en formas vegetativas y germinativas, tienen la habilidad de sobrevivir en superficies inanimadas por largos periodos de tiempo, son estables a temperatura entre -20°C a 90°C y solo pueden ser destruidas por medio de limpiadores con pH alcalino o altas temperaturas, dentro de los cuales se ha demostrado superioridad de hipoclorito de sodio al 10% sobre una solución de amonio cuaternario para la limpieza de habitaciones de paciente

positivos para la infección por *Clostridium difficile*,¹⁶ esto es de vital importancia porque de no realizarse una adecuada desinfección, no se podrá evitar la contaminación y estas esporas iniciaran su proceso de multiplicación una vez se encuentren en el tracto colónico y podrán unirse a la capa mucosa tapizada por enterocitos y de esta manera penetrar esta capa por medio de proteasas,^{14,16} después de producir estos cambios el *Clostridium difficile* puede adherirse a los enterocitos por medio de adhesinas lo que conlleva al inicio de todo el proceso patogénico de la enfermedad.

Posteriormente se inicia la producción y liberación de 2 potentes exotoxinas la toxina A una enterotoxina, la cual produce una disrupción en la adhesión celular de la mucosa colonica y sus vellosidades y la toxina B cuya principal función es citotóxica, es 1000 veces mas potente en su efecto citotóxico que la toxina A, estas toxinas estimulan monocitos y macrófagos, liberación de IL-8, lo que origina la infiltración tisular por neutrófilos empeorando de esta forma la respuesta inflamatoria y el daño tisular directo, adicionalmente glicosilan las proteínas Rho usando UDP-glucosa, permitiendo la desorganización del citoesqueleto celular de actina, lo cual conlleva a muerte celular.¹⁴

Adicional a estas toxinas descritas dentro de las cepas conocidas, se ha descrito una nueva cepa con mayor virulenta conocida como NAP1/027, la cual ha producido picos de infección nosocomial, dentro de las características de esta se encuentra una mutación sobre el gen TcdC, lo cual genera un aumento en la producción de los niveles de toxina A y B, 10 veces por encima de las cepas ya conocidas, por lo que generalmente se asocia a inflamación severa e infección fulminante, otorgando una severidad mayor que las cepas previamente descritas²⁰, adicionalmente esta cepa produce una tercera toxina conocida como toxina binaria, la cual

tiene actividad enterotóxica, aunque no se conoce su participación en la patogénesis de la enfermedad, se postula que su actividad puede ser sinergista con las toxinas A y B²²

4.3. Factores de riesgo

Se conocen como factores de riesgo la exposición a terapia antimicrobiana principalmente con cefalosporinas, fluoroquinolonas, clindamicina y penicilinas,^{25,33} también se ha encontrado asociación con el antiviral valaciclovir.²⁶

Anti-H2 e inhibidores de bomba de protones, se han asociado con un RR ajustado a 2 (IC del 95 % : 1.6 a 2.7) y 2.9 (IC del 95 % : 2.4 a 3.4) respectivamente ²⁶

En cuanto a los inhibidores de bomba de protones se ha encontrado un riesgo mayor de colitis recurrente de 4.17 veces en comparación con los controles sin uso de estos medicamentos.^{25,26,34}

Los pacientes con infección por VIH, cursan con cuadros más severos, dado el estado de inmunodeficiencia, sin embargo se cree que la asociación con esta enfermedad se da por el mayor uso de terapia polimicrobiana .²⁵

Mujeres periparto se ha encontrado mayor riesgo de infección por *Clostridium* probablemente asociado a uso de antibióticos como clindamicina.²⁶

Polimorfismos de IL-8 es la primera alteración genética asociada como factor de riesgo para esta enfermedad.²⁵

El uso de medicamentos antiperistálticos (como loperamida, opiáceos) pueden empeorar el cuadro clínico, al favorecer la aparición de megacolon tóxico.²⁹

En la enfermedad inflamatoria intestinal, Rodeman et al, en un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel durante un período de 7 años (enero de 1998 hasta diciembre 2004) mostró una duplicación de la tasa de infección por *Clostridium difficile* en pacientes con enfermedad de Crohn (9,5 a 22,3 / 1.000 admisiones) y triplicar en los pacientes con colitis ulcerativa (18,4 a 57.6/1000 admisiones) ²⁶ Este incremento puede ser secundario a uso de antibioticoterapia en las hospitalizaciones durante recaídas, uso de inmunosupresores y la alteración en la integridad de la mucosa intestinal ^{26,35,36}

En cuanto a los factores de riesgo para severidad de esta enfermedad se encontró en un estudio que 21 de 710 pacientes (3%) tuvieron que ser admitidos en unidad de cuidado intensivo o murieron durante el curso de colitis asociada a infección por *Clostridium difficile*,³⁵ en estos pacientes se encontraron como factores de riesgo patología oncológica concomitante, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inmunosupresores, falla renal y uso previo de clindamicina con una diferencia estadísticamente significativa (p: <0.05).³⁷

Un estudio reciente de casos y controles Kuntz et al, encontraron 27 % de los casos de infección por *Clostridium difficile* no recibieron antimicrobianos en los 180 días antes de su diagnóstico , y el 17% no tenía ningún factor de riesgo, lo que podría indicar un cambio en la epidemiología por lo que sugieren considerar este diagnóstico en pacientes con diarrea persistente sin factores de riesgo ^{30,32}

4.4. Diagnóstico

Esta patología debe considerarse en pacientes que presenten diarrea durante la hospitalización, posterior mínimo a 3 días del ingreso hospitalario.²⁰

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por presentar diarrea acuosa, sanguinolenta, asociada a dolor abdominal tipo cólico, con presencia en la mayoría de los casos de fiebre. Adicionalmente se observa leucocitosis, engrosamiento de las paredes del colon e imágenes radiológicas de distensión de asas intestinales, que puede evolucionar hacia megacolon tóxico, choque y muerte.²³

Dentro de los signos de severidad de la colitis se encuentran: fiebre, inestabilidad hemodinámica, signos de peritonitis, leucocitosis >30.000, aumento mayor del 50% de la creatinina basal, elevación del lactato sérico, engrosamiento de las paredes colónicas con baja atenuación mural y ascitis no explicada por otras causas.²⁴

Se puede establecer el diagnóstico con un test de inmunoensayo enzimático para toxinas A y B de una muestra simple de heces fecales, sin embargo se requieren mínimo 3 muestras negativas para descartar el diagnóstico.²⁵ Tiene una sensibilidad de 60-85%, especificidad del 98%, valor predictivo positivo de 73, Valor predictivo negativo de 98,²⁹ otro estudio utilizado para el diagnóstico es el test de citotoxicidad en cultivo celular con una sensibilidad y especificidad mayor en 92 -100% y 99% respectivamente, valor predictivo positivo de 68 y valor predictivo negativo de 100²⁹

Otro test útil en el diagnóstico de esta patología es la reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real para detección de DNA de este patógeno, con una sensibilidad de 93% y especificidad de 97%, valor predictivo positivo de 68 y valor predictivo negativo de 99%.^{26, 29}

Los procedimientos endoscópicos unidos a la biopsia de las lesiones encontradas, pueden ser útiles en el diagnóstico, especialmente cuando existe una alta sospecha a pesar de tener estudios de laboratorio negativos, o no hay disponibilidad de estudios en heces mencionados previamente ó en los casos con presentación atípica de la enfermedad, dentro de los hallazgos se puede observar como signo patognomónico pseudomembranas las cuales se presentan como placas elevadas de color amarillo o blanco pardo, de más de 2cm de diámetro, las cuales se diseminan de forma intermitente a lo largo de la mucosa colónica comprometida, sin que puedan ser removidas por el lavado.^{19, 26}

La tomografía abdominal podría observar en casos más severos dilatación de asas intestinales y engrosamiento de las paredes colonicas.^{5, 8, 19, 31}

4.5 Clasificación:

- Paciente portador: toxina A y B positiva no tiene signos, ni síntomas compatibles con la enfermedad
- Enfermedad leve a moderada: Presentan < 12 deposiciones cada día, sensación leve de malestar en región abdominal, deshidratación, náuseas, generalmente no asociado a emesis, leucocitosis <20.000, no elevación de azoados.

- Enfermedad severa: presentan > 12 deposiciones cada día, en hallazgos endoscópicos se evidencian imágenes compatibles con colitis pseudomembranosa, hay dolor abdominal severo, náuseas, emesis, íleo intestinal, fiebre con temperatura generalmente mayor de 38.9°C, edad mayor de 60 años, leucocitosis >20.000, albumina <2.5mg/dl, falla renal aguda, necesidad de hospitalización en unidad de cuidados intensivos.
- Fulminante: megacolon tóxico, peritonitis, albumina <2,5g/dl, falla renal, distress respiratorio, inestabilidad hemodinámica, en este caso debe considerarse valoración por cirugía para definir pertinencia de intervención quirúrgica
- Enfermedad recurrente: posterior a un tratamiento exitoso en aproximadamente del 15 al 30% de los pacientes pueden presentar una recaída de los síntomas iniciales, lo cual generalmente aparece en las 2 semanas posterior a suspender el tratamiento antibiótico

4.6 Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento es restaurar la microflora colónica y la eliminación de la infección por la cepa patógena de *Clostridium difficile*.

Se inicia retirando el factor o los factores de riesgo que se considere llevaron a la enfermedad, evitar el uso de antidiarreicos y opiáceos, e iniciar manejo con metronidazol como agente de primera línea, este es altamente efectivo en contra de las cepas de *Clostridium difficile*, induce muerte celular microbiana por disrupción del DNA e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, adicionalmente es costoefectivo.³⁸

Se debe considerar el uso de vancomicina en caso de falla terapéutica con metronidazol o contraindicación para su uso , debe ser administrado en forma oral debido a que la forma endovenosa no es liberada en la mucosa colónica, actúa inhibiendo la síntesis celular de la pared bacteriana, y es altamente efectivo en la erradicación del *Clostridium difficile*.³⁸⁻³⁹

Otros medicamentos que pueden considerarse son: la rifaximina, con evidencia limitada se ha encontrado eficacia en la erradicación de la infección por *Clostridium difficile* en forma inicial y recurrente ,⁴⁰ la nitazoxanida ha demostrado efectividad in vitro en contra del *Clostridium difficile*, y estudios de no inferioridad están a favor de este al compararlo con metronidazol y vancomicina en estadios leves de la enfermedad .³⁷⁻⁴²

Bacterioterapia o Trasplante de materia fecal: Esta terapia se realiza con el objetivo de reconstituir la flora colónica normal, este procedimiento puede realizarse por enema, o utilizando los tubos de endoscopia, de donadores sanos a pacientes con infección recurrente, con resolución del 92% de los pacientes con síntomas y riesgo mínimo de recaídas y recurrencias.⁴⁸⁻⁴⁹

Probióticos:*Saccharomyces boulardii* provee beneficios sobre la disminución en recaídas y recurrencias, otros probióticos no han demostrado beneficios. No se recomienda como terapia única y deben ser administrados de forma concomitante con antibioticoterapia.³⁸

En estudio se encuentran la ramoplanina en estudios fase III,³⁸ tolevamer, un polímero aniónico, no absorbible, con alta afinidad por las toxinas del *Clostridium difficile*, con estudios fase II en progreso,^{38,43} la vacunación en un estudio fase I⁴⁵⁻⁴⁷

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General:

Describir los factores que se encuentran con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* en el Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá durante febrero de 2010 hasta septiembre de 2011

5.2 Objetivos Específicos:

5.2.1. Describir las características sociodemográficas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile*

5.2.2 Cuantificar el tiempo de hospitalización previo al diagnóstico .

5.2.3 Identificar los antecedentes patológicos asociadas en la población de estudio .

5.2.4 Determinar el tiempo de manejo antibiotico previo al diagnóstico.

5.2.5 Conocer las complicaciones asociadas a la infección.

6. METODOLOGIA

6.1. Tipo de estudio:

Es un estudio descriptivo, retrospectivo de tipo serie de casos de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* .

Definición de caso: paciente con diagnóstico endoscópico y por toxina de infección por *Clostridium difficile*.

6.2 Población y Muestra:

6.2.1 Población: Pacientes atendidos en el Hospital Universitario Fundación Santa fe de Bogotá con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*.

6.2.2. Muestra: Se realizó una muestra por conveniencia de los pacientes que cumplían los criterios de selección.

6.3 Criterios de Selección

6.3.1Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*
- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años

6.3.2Criterios de Exclusión:

- Pacientes con pérdida de seguimiento institucional

- Pacientes que no hubiesen firmado el consentimiento informado de ingreso al Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá.

6.4 Variables

Definición y operacionalización de las variables:

Variable	Definición operativa	Codificación / Unidad de la medida	Nivel de medición
Edad	Tiempo desde el nacimiento en años cumplidos	18 a 99	Cuantitativa Razón
Género	Género al que pertenece	1. masculino 2. femenino	Cualitativa Nominal
Origen	Origen del paciente	1. hospital 2. ambulatorio	Cualitativa Nominal
Estancia hospitalaria	Tiempo en días	1. 1 a 7 días 2. 8 a 14 días 3. 15 a 21 días 4. mas de 21 días	Cuantitativa Razón
Factores asociados	Presencia de factores o enfermedades asociadas	1. si 2. no	Cualitativa Nominal
Nutrición	Tipo de nutrición recibida	1. enteral 2. parenteral	Cualitativa Nominal
Factores	Tipo de enfermedad o factores	1. IBP 2. Anti H2	Cualitativa Nominal

	asociados a la presentación de la infección .	<ol style="list-style-type: none"> 3. Inmunosupresores 4. Diabetes mellitus 5. ERC 6. HTA 7. ICC 8. Neoplasia 9. Quimioterapia 10. HIV 11. EII 	
Postoperatorio	Estado postoperatorio	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gastrointestinal 2. No 3. Otra 	Cualitativa Nominal
Antibiótico previo	Recibió antibiótico previo a la infección	<ol style="list-style-type: none"> 1. si 2. no 	Cualitativa Nominal
Tipo de antibiótico	Antibiótico recibido	<ol style="list-style-type: none"> 1. penicilina 2. piperacilina tazobactam 3. cefalosporinas 4. fluoroquinolonas 5. carbapenémicos 6. metronidazol 7. clindamicina 	Cualitativa Nominal

		8. vancomicina 9. otro	
Tiempo antes de la infección	Tiempo en días desde la última dosis de antibiótico antes de la infección	1. menos de 15 días 2. 15 a 30 días 3. 30 a 60 días 4. 60 a 120 días 5. mayor a 120 días 6. sin dato	Categórica Nominal
Recaída	Tiempo en días de recaída	1. menor a 30 días 2. 30 a 60 días 3. 60 a 90 días 4. mayor de 90 días	Categórica nominal
Complicación	Tipo de complicación asociada a la infección	1. ingreso a UCI 2. Manejo quirúrgico 3. Muerte 4. Ninguna	Cualitativa Nominal

6.5 Recolección de la Información

Se realizó la recolección de la información mediante un instrumento previamente presentado por los investigadores al comité de investigaciones de la Fundación Santa fe de Bogotá, en donde se diligenciaron las variables del estudio a partir de la información de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con infección por *Clostridium difficile* según los informes del Comité de Infecciones de la institución, durante el periodo de Febrero de 2010 a Septiembre de 2011.

Sistematización de la información :se generó una base de datos en Excel ®, que incluyó el registro de pacientes , edad, género, estancia hospitalaria, factores asociados , antibióticos recibidos y demás variables presentadas en la Tabla 1.

El procesamiento de la información se realizó utilizando el paquete estadístico STATA versión 10®.

Plan de análisis :

En la descripción de las variables de tipo cualitativo se utilizaron distribuciones de frecuencia , distribuciones porcentuales y en las variables de tipo cuantitativo medidas de tendencia central como el promedio, la mediana y la moda , además de medidas de dispersión y variabilidad.

6.6 Ventajas y Desventajas

En cuanto a las desventajas de este tipo de estudio se encuentra la imposibilidad de probar una hipótesis, establecer una relación causal, y tiene una validez externa limitada , al solo describir nuestra experiencia , sin posibilidad de generalizar nuestros resultados.

Las ventajas de nuestro estudio es poder describir y caracterizar nuestra población, para de esta manera poder generar hipótesis , evaluar nuestro manejo y dar cavida a nuevos estudios, así como una línea de investigación .

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio sigue los lineamientos éticos y jurídicos , mundiales y locales , contemplados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos”).⁵⁷

Adicionalmente teniendo en cuenta la RESOLUCION 8430 de 1993, “por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud” del ministerio de salud este estudio se clasifica como una “investigación sin riesgo “ y no requiere un consentimiento escrito por parte de los sujetos de investigación.⁵⁸

Teniendo en cuenta que este trabajo solo incluye información de pacientes de los datos consignados en la historia clínicas, sin realizar intervención clínica directa sobre el paciente, serán manejados y analizados de tal forma que se velara por la confidencialidad de estos de la información, dignidad e intimidad por encima de todos los otros intereses.

8. RESULTADOS

Se recolectaron datos correspondientes a 31 pacientes que cumplieron los criterios de selección , en cuanto a la edad promedio fue de 58 años con un rango entre 18 y 93 años, siendo el 52% de los pacientes mayores de 60 el porcentaje más alto de la población (52%) , de los cuales 19 (61%) fueron mujeres y 12 (39%) hombres.

El 61.29% (n=19) de los pacientes se encontraban hospitalizados al inicio del cuadro, con una estancia hospitalaria de entre 1 y 7 días para un 42% (n=8), 58% >8 días seguido de un 28% para una estancia de 8 a 14 días , un 19% con una estancia mayor de 21 días y un 10% entre 15 a 21 días. (Gráfico 1) .

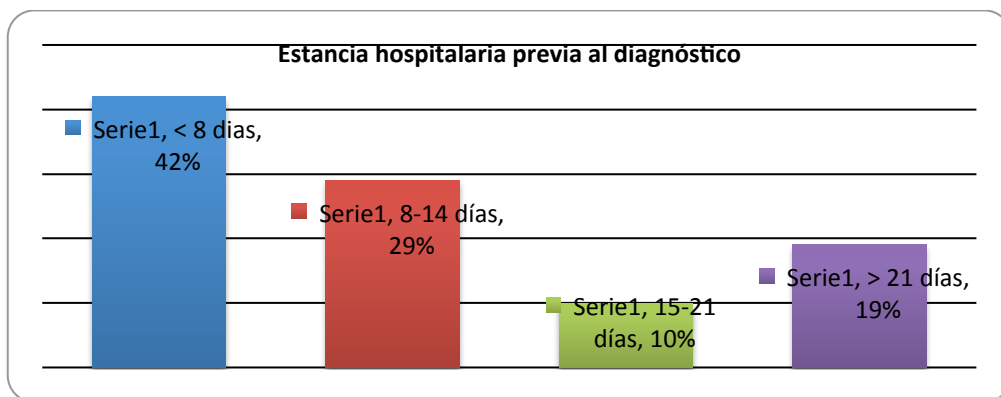


Gráfico 1. Estancia hospitalaria antes del diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*

En cuanto a los factores asociados a la infección descritos se encontró que el 90,32% (n=28) de los pacientes presentaban al menos 1 factor asociado, el 9,68% restante no tenía ninguno. De los 28 pacientes con algún factor asociado, presentaban un mínimo de un factor y un máximo de 5.

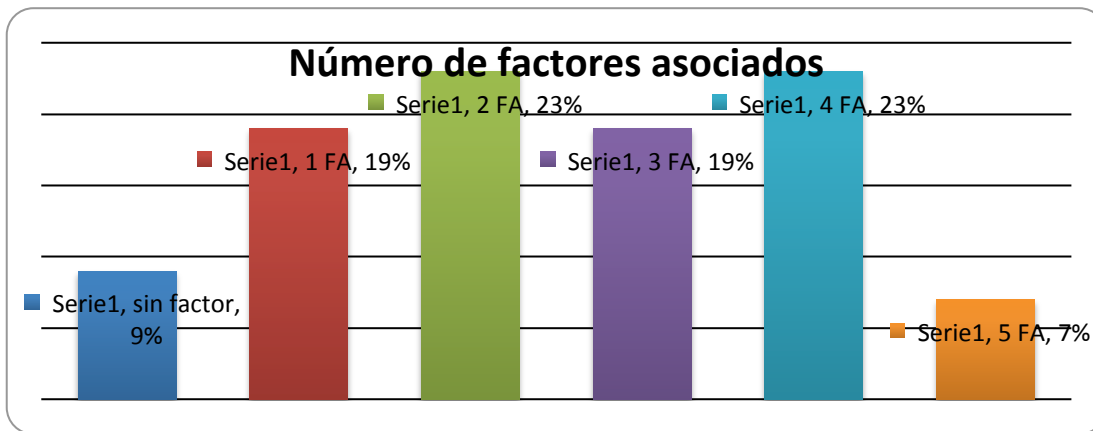


Grafico 2. Número de factores presentes antes de la realización del diagnóstico de enfermedades asociadas a la infección por *Clostridium difficile*

El factor asociado a la infección por *C. Difficile* más frecuentemente encontrado fue el uso de inhibidores de bomba de protones con 54.84% (n=17) y dentro de los antecedentes se evidenció la presencia de Hipertensión Arterial 38.71% (n=12) seguido de Neoplasia activa 25,81% (n=8). No se encontraron pacientes VIH positivos o con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Solo 12.9% (n=4) de los pacientes se encontraron en un estadio postoperatorio de cirugía gastrointestinal.

Todos los pacientes recibieron antibiótico en los últimos 6 meses, el 74,19% (n=23) de estos lo recibió en los 15 días previos al cuadro, 6 pacientes (19,35%) entre 15 días y un mes antes y 2 pacientes entre uno y dos meses antes. (gráfico 3)

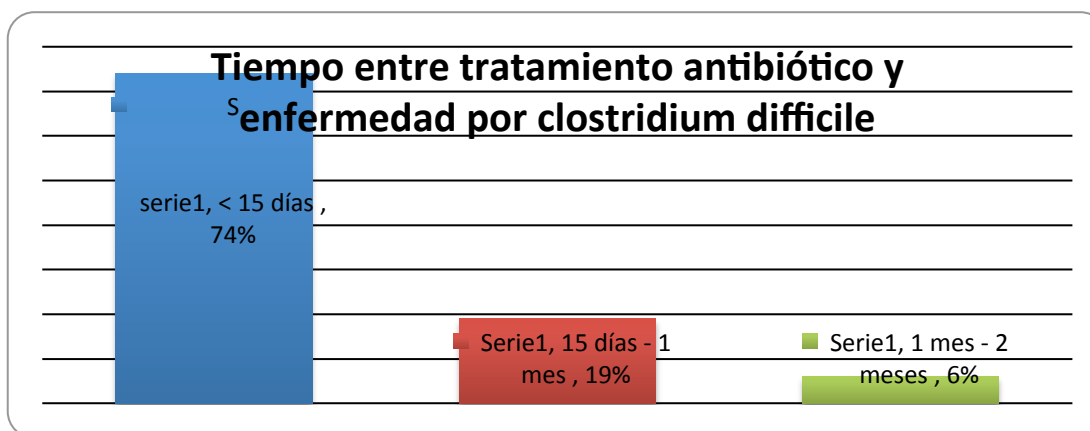


Gráfico 3. Tiempo transcurrido entre tratamiento antibiótico y diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*

El tipo de antibiótico que más se recibió fueron las cefalosporinas durante los seis meses previos al cuadro (con mayor frecuencia las de segunda generación), diez pacientes (32,26%) habían recibido penicilina, siete pacientes (22%) carbapenémicos y ningún paciente clindamicina. (gráfico 4).

Solamente 2 pacientes (6.45%) presentaron recaída uno la presentó antes de 30 días y el otro después de 30 días, 29 pacientes (93,55%) no presentaron recaídas.

Ningún paciente presentó complicaciones asociadas a la infección como manejo quirúrgico, necesidad de traslado a UCI, ni mortalidad alguna.

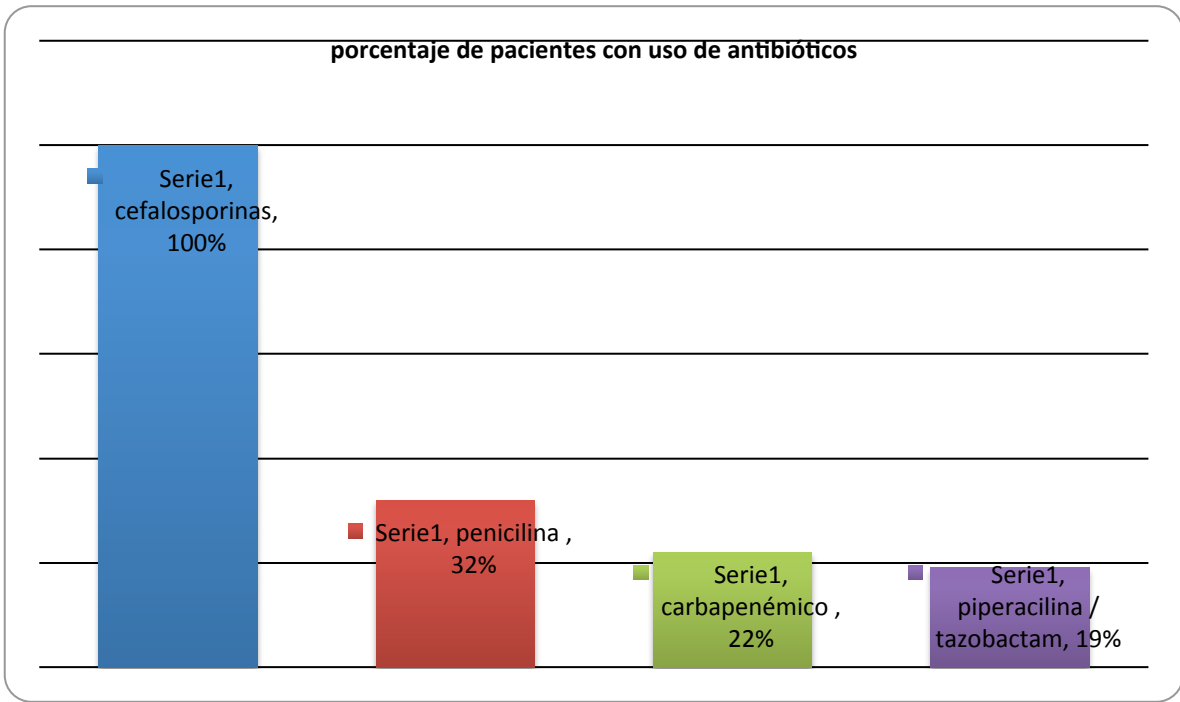


Gráfico 4. . Tratamiento antibiótico más frecuentemente identificado antes del diagnóstico de enfermedades asociadas a la infección por *Clostridium difficile*

9.DISCUSIÓN

Se han descrito varios factores asociados para el desarrollo de la infección por *Clostridium difficile*, que se han relacionado con el aumento de su incidencia y mortalidad , dentro de los que se encuentran los factores dependientes del huésped y la mayor virulencia de algunas cepas, que no se han documentado en nuestra literatura y es por esto que surge la necesidad de comparar nuestros datos con los de otras poblaciones ya que se conoce que algunos de estos factores varían entre los diferentes grupos poblacionales.^{30,32}

Dentro de los factores asociados a la infección se evidenció que en la mayoría de los casos los pacientes presentaban uno de estos como el manejo antibiótico previo, lo que se correlaciona con la literatura mundial^{25,32,33}, además se demostró la relación fisiopatológica en cuanto a la exposición a la terapia antimicrobiana de medicamentos con metabolismo hepático como las cefalosporinas y el huésped (edad y antecedente de hospitalización)^{7,9}, siendo además causante de por lo menos el 20% de las diarreas asociadas al uso de antibióticos y el *Clostridium difficile* como uno de los patógenos mas frecuentes de las infecciones asociadas al cuidado de la salud.

En cuanto al tipo de antimicrobianos al comparar los resultados de nuestra serie de casos cabe destacar la ausencia de asociación de la infección con el uso de clindamicina que en otras series ha sido el principal antibiótico relacionado, debido a la baja prescripción de este en nuestro medio. Además durante los últimos seis meses el 58% de los paciente tuvo un régimen de más de dos antibióticos, que se puede relacionar al amplio espectro antibiótico como factor de riesgo .

En nuestros casos se evidencio también una baja frecuencia de antecedentes que pueden predisponer la infección como es el caso de los pacientes con infecciones durante los postoperatorios de cirugía gastrointestinal , la enfermedad inflamatoria intestinal que también

se correlaciona con su baja incidencia en nuestra población según el estudio de Otero y cols en el que se encontró en solo el 2%. El factor asociado que más se ha descrito es el uso de Inhibidores de la bomba de protones el cual se observó en más de la mitad de los pacientes, evidenciado también en el estudio de casos y control de Medellín (terapia con Inhibidores de la bomba de protones OR 5,15 (IC 95%1,6-15,9) $p < 0,05$).

En cuanto las complicaciones reportadas no se evidenció ninguna en esta serie de casos, ni tampoco mortalidad alguna, que puede deberse a que no se contó con pacientes severamente enfermos o se realizó un diagnóstico y manejo oportuno

10.CONCLUSIONES

En nuestra serie el factor asociado que más se presentó fue el uso de antimicrobianos en los quince días previos al inicio del cuadro en el 74% de los pacientes lo que coincide con lo presentado en la literatura mundial.^{1,2,5,7}

Dada la metodología de este estudio no se puede explicar la asociación presentada como un factor de riesgo , solo se describen las características de la población de nuestro centro, por lo tanto se deben llevar a cabo estudios de riesgo y de esta manera conocer los factores de riesgo en nuestro ámbito.

No se observaron factores asociados a peor pronóstico , debido a que no se presentaron desenlaces fatales, ni se presentaron complicaciones severas como choque séptico, megacolon tóxico, colitis fulminante, ni tampoco ingresos a Unidad de Cuidado Intensivo, lo cual discrepa con lo presentado en otros estudios , esto puede corresponder al tamaño de la muestra y al tipo de población.

Conocer los factores asociados a esta patología en nuestro medio, nos ayudan a identificar pacientes que estén en riesgo de desarrollar la infección por *Clostridium difficile*, y de esta manera, elaborar e implementar estrategias de prevención, por parte de las instituciones prestadoras de salud , con el objetivo de disminuir la morbimortalidad.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Bauer M, Van Dissel J. Alternative strategies for Clostridium difficile infection. International Journal Of Antimicrobial Agents. 2009;33:S51-S56
2. Ricciardi R, Rothenberger D, Madoff R, et al. Increasing prevalence and severity of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients in the United States. Arch Surg 2007;142:624-631
3. McFarland L. Update on the changing epidemiology of Clostridium difficile – associated disease. Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology. 2008;5(1):40-48.
4. Karas J, Enoch D, Aliyu S. A Review of mortality due to Clostridium difficile infection. Journal of infection. 2010;61:1-8
5. Bartlett J. Clostridium difficile Old and new observations. J Clin Gastroenterol. 2007;41:S24-29.
6. Butala P, Divino C. Surgical aspects of fulminant Clostridium difficile Colitis. The American Journal of Surgery. 2010;200:131-135.
7. Regino WO, González A, Zuleta MG. Prevalence of different types of colitis among the elderly. Rev Col Gastroenterol 2009;24:272-278
8. Becerra M, Ospina S, León S, Berbesi D. Risk factors for Clostridium difficile infection. Infectio 2011;15:220–6.
9. Starr J. Clostridium difficile associated diarrhea: diagnosis and treatment. British Medical Journal. 2005;331:498-501

10. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet*. 2005; 366:1079-1084.
11. Cookson B. Hypervirulent Strains of *Clostridium difficile*. *Postgrad Med J*. 2007;83:291-295.
12. Hookman P, Barkin J. Review: *Clostridium difficile*-Associated Disorders/Diarrhea and *Clostridium difficile* colitis: The emergence of a More virulent Era. 2007. *Dig Dis Sci*. 2007; 52:1071-1075.
13. Cartman S, Heap J, Kuehne S, et al. The emergence of “hypervirulence” in *Clostridium difficile*. *International Journal of Medical Microbiology*. 2010;300:387-395.
14. Tonna I, Welsby P. Pathogenesis and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Postgrad Med J*. 2005;81:367-369.
15. Cohen S, Gerding D, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 Update by society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010; 31(5):431-455.
16. Missaghi B, Valenti A, Owens R, et al. *Clostridium difficile* infection: A critical overview. *Current Infectious Disease Reports*. 2008;10:165-173.
17. Reinert D, Jank T, Aktories K, et al. Structural basis for the function of *Clostridium difficile* toxin B. *J Mol Biol*. 2005;351:973-981

18. Deneve C, Janoir C, Polaine I, Fantinato C, et al. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. International Journal of antimicrobial Agents. 2009;33:S24-S28
19. Diggs N, Surawicz C. Evolving Concepts in Clostridium difficile Colitis. Current Gastroenterology Reports. 2009;11:400-405.
20. Mathew T, Higginbottom P. Clostridium difficile Infection: Emerging concepts and Treatments. Current Gastroenterology reports. 2008;10:404-408.
21. Kelly C, LaMont T. Clostridium difficile more difficult than ever. N Engl J Med. 2008;359:1932-1940.
22. O'Connor J, Johnson S, Gerding D. Clostridium difficile infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 Strain. Gastroenterology. 2009; 136:1913-1924.
23. McFee R, Abdelsayed G. Clostridium difficile. Dis Mon. 2009;55:439-470.
24. Bauer M, Kuijper E, Van Dissel J. European society of clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2009;15:1067-1079
25. Cloud J, Kelly C. Update on Clostridium difficile associated disease. Curr Opin Gastroenterol. 2007;23:4-9
26. Hookman P, Barkin J. Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis. World J Gastroenterol. 2009;15(13):1554-1580.
27. Fenner L, Widmer A, Goy G, et al. Rapid and reliable diagnostic algorithm for detection of Clostridium difficile. Journal of Clinical Microbiology. 2008;46(1):328-330.

28. Bartlett J. Clostridium difficile: progress and challenges. Ann N. Y. Acad. Sci. 2010;1213:62-69.
29. O'Donoghue C, Kyne L. Update on Clostridium difficileinfection. Curr Opin Gastroenterol. 2011;27(1):38-47.
30. Kuntz J, Chrischilles E, Pendergast J, et al. BMC Infectious Diseases. 2011;11:194-201.
31. Peterson L, Robicsek A. Does my patient have clostridium difficile infection?. Ann Intern Med. 2009;151:176-179.
32. Dudukgian H, Sie E, Gonzalez C, et al. C. Difficile - Predictors of fatal outcome. J Gastrointest Surg. 2010;14:315-322.
33. Weiss K. Clostridium difficile and fluoroquinolones: is there a link?. International Journal of antimicrobial agents. 2009;33:s29-s32.
34. Pant C, Madonia P, Minocha A. Does PPI therapy predispose to Clostridium difficile infection?. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009;6:555-557.
35. Issa M, Ananthkrishnan A, Binion D. Clostridium difficile and inflammatory Bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2008;14:1432-1442.
36. Ananthkrishnan A, Issa M, Clostridium difficile and inflamatory bowel disease. Gastroenterol Clin N Am. 2009;38:711-728.
37. Owens R. Clostridium difficile-Associated Disease Changing Epidemiology and Implications for Management. Drugs 2007; 67 (4): 487-502.
38. Leffler D, Lamont T. Treatment of Clostridium difficile –Associated Disease. Gastroenterology. 2009;136:1899-1912.

39. Nelson R, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Sep 7;(9):CD004610.
40. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Cap VI. Drugs affecting Gastrointestinal function. Edition 12. Ed. McGraw-Hill 2011.
41. Musher D, Logan N, Hamill R, et al. Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Clin Infect Dis*. 2006;43:421-427.
42. Musher D, Logan N, Bressler A, et al. Nitazoxanide versus vancomycin in *Clostridium difficile* infection: a randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(4): e41-6.
43. Weiss K. Toxin-binding treatment for *Clostridium difficile*: a review including reports of studies with tolevamer. *Int J Antimicrob agents*. 2009; 33(1): 4-7.
44. Cone L, Lopez C, Tarleton H, et al. A durable response to relapsing *clostridium difficile* Colitis may require combined therapy with High-dose oral vancomycin and intravenous immune globulin. *Infect Dis Clin Pract*. 2006; 14:217-220.
45. Hassoun A, Ibrahim F. Use of Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Severe *Clostridium difficile* Colitis. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007; 5:48-51.
46. Greenberga R, Marburyb T, Fogliac G, et al. Phase I dose finding studies of an adjuvanted *clostridium difficile* toxoid vaccine. *Vaccine*. 2012; 30: 2245–2249.
47. Giannasca P, Warny M. Active and passive immunization against *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Vaccine*. 2004;22: 848–856.

48. Gough E, Shaik H, Manges A. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2011;53(10):994-1002.
49. Colleen R, De Leon L, Jasutkar N. Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection in 26 Patients Methodology and Results. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:145–149
50. Monaghan T, Boswell T, Mahida Y. Recent avances in *Clostridium difficile*-associated disease. *Gut*. 2008;57(6):850 – 860.
51. Berman L, Carling T, Fitzgerald, et al. Defining Surgical Therapy for pseudomembranous colitis with toxic megacolon. 2008. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:476-480.
52. Shannon-Lowe J, Matheson N, Cooke F, et al. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ*. 2010;340: 641-646.
53. Kuijper E, van Dissel J, Wilcox M. *Clostridium difficile*: Changing epidemiology and new treatment options. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20:376-383.
54. Shah D, Duc Dhang M, Hasbun R, et al. *Clostridium difficile*infection: Update on emerging antibiotic treatment options and antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8(5):555-564.
55. Jabber M, Olafsson S, Fung W, et al. Clinical review of the management of fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3195-3203.
56. Abougergi M, Kwon J. Intravenous Immunoglobulin for treatment of *Clostridium difficile* infection: a review. *Dig Dis Sci*. 2011;56:19-26

57. DECLARACION DE HELSINKI DE LA ASOCIACION MÉDICA MUNDIAL.

Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf.

Accesado 28/02/2012.

58. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993. Por la cual se establecen las normas

científicas, técnicas y administrativas para la investigación en

salud. [http://www.minproteccionsocial.gov.co/Normatividad/RESOLUCION%20843](http://www.minproteccionsocial.gov.co/Normatividad/RESOLUCION%208430%20DE%201993.pdf)

[0%20DE%201993.pdf](http://www.minproteccionsocial.gov.co/Normatividad/RESOLUCION%208430%20DE%201993.pdf). Accesado 28/02/2012

12. ANEXOS

ANEXO N.1. FORMATO RECOLECCIÓN DE DATOS.

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN POR *Clostridium difficile* EN UN HOSPITAL DE BOGOTÁ

NOMBRE:				
EDAD:		C.C.:		
GÉNERO:	1. Masculino		2. Femenino	
LUGAR DE ORIGEN:	1. Hospital		2. Ambulatorio	

1. Tiempo de estancia Hospitalaria previo al diagnóstico:

a. 1-7 días	<input type="text"/>
b. 8-14 días	<input type="text"/>
c. 15-21 días	<input type="text"/>
d. > de 21 días	<input type="text"/>

2. FACTORES ASOCIADOS:

Responder SI o NO en los siguientes:

a. Recibe Nutrición enteral ó nasogástrica	<input type="text"/>
b. Recibe Nutrición Parenteral	<input type="text"/>
c. Uso de Inhibidor de bomba de protones	<input type="text"/>
d. Uso de Ranitidina o Cimetidina	<input type="text"/>
e. Medicamentos inmunosupresores	<input type="text"/>

- f. Cefalosporinas de 4 generación
- g. Fluoroquinolonas
- h. Carbapenemicos
- i. Metronidazol
- j. Clindamicina
- k. Vancomicina
- l. Otros :

cual :

4. CUÁNTO TIEMPO ANTES DE LA APARICIÓN DE LA INFECCIÓN RECIBIO MANEJO ANTIBIOTICO

- a. Menos de 15 días
- b. 15 días a 1 mes
- c. 1 a 2 meses
- d. 2 a 4 meses
- e. Mayor a 4 meses

5. ES UNA RECAÍDA:

SI _____ NO _____

- a. Menor de 30 días
- b. 30 días a 1 mes
- c. 1 mes a 3 meses
- d. Mayor de 3 meses

6. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN

SI _____ NO _____

- 1 Hospitalización unidad de cuidados intensivos
- 2 Cirugía gastrointestinal

3 Muerte

