

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**CARACTERIZACIÓN DEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y ANTECEDENTE DE USO DE
ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERAPIA EN LOS PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN POR
*CLOSTRIDIUM DIFFICILE***

Estudio descriptivo transversal de pacientes que fueron hospitalizados en los servicios de
encamamiento e intensivo de adultos en el Sanatorio El Pilar zona 15 de la Ciudad de
Guatemala, del 1 de enero de 2015 al 31 de diciembre de 2019.

Guillermo Leopoldo Morataya Jumique

Guatemala mayo 2022

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación -COTRAG-, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que el estudiante:

1. GUILLERMO LEOPOLDO MORATAYA JUMIQUE 200410283 1841650400101

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de tesis, titulado:


**"CARACTERIZACIÓN DEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y ANTECEDENTE DE USO
DE ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERAPIA EN LOS PACIENTES ADULTOS
CON INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE"**

Estudio descriptivo transversal realizado en pacientes que fueron hospitalizados en los servicios de encamamiento e intensivo de adultos del Sanatorio El Pilar zona 15 de la Ciudad de Guatemala, 2015-2019


Trabajo asesorado por el Dr. Jorge Tomas Chang Mayorga y revisado por el Dr. Juan Pablo Moreira Díaz, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintiséis de mayo del año dos mil veintidós


Dra. Magda Francisca Velásquez T...
Coordinadora




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva. PhD
Decano



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que el estudiante:

1. GUILLERMO LEOPOLDO MORATAYA JUMIQUE 200410283 1841650400101

Presentó el trabajo de graduación en modalidad de tesis, titulado:

**"CARACTERIZACIÓN DEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y ANTECEDENTE DE USO
DE ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERAPIA EN LOS PACIENTES ADULTOS
CON INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE"**

Estudio descriptivo transversal realizado en pacientes que fueron hospitalizados
en los servicios de encamamiento e intensivo de adultos del Sanatorio
El Pilar zona 15 de la Ciudad de Guatemala, 2015-2019

El cual ha sido revisado y aprobado por la **Dra. María Estela del Rosario Vásquez Alfaro**, profesora de esta Coordinación y, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se le **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintiséis de mayo del año dos mil veintidós.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2022**



Guatemala, 26 de mayo del 2022

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Le informo que yo:

1. GUILLERMO LEOPOLDO MORATAYA JUMIQUE

Presenté el trabajo de graduación titulado:

**"CARACTERIZACIÓN DEMOGRÁFICA, CLÍNICA Y ANTECEDENTE DE USO
DE ANTIBIÓTICOS Y QUIMIOTERAPIA EN LOS PACIENTES ADULTOS
CON INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE"**

Estudio descriptivo transversal realizado en pacientes que fueron hospitalizados
en los servicios de encamamiento e intensivo de adultos del Sanatorio
El Pilar zona 15 de la Ciudad de Guatemala, 2015-2019

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y
validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las
conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor

Dr. Jorge Tomas Chang Mayorga

Dr. Jorge Chang Mayorga
Colegiado No. 5042

Revisor

Dr. Juan Pablo Moreira Díaz
Reg. de personal 20030567

Dr. Juan Pablo Moreira Díaz
Medicina Interna
Col. 10779

DEDICATORIA

- A Dios:** Con total agradecimiento al creador por permitirme llegar a este momento, y por iluminar mi camino cada día, por ser mi fortaleza y poner en mí el don del servicio.
- A mis padres:** Vicente Morataya y Norma Jumique, quienes con tanto esfuerzo y dedicación me proveyeron las herramientas necesarias para cumplir este sueño, porque con su ejemplo me forjaron en la persona que soy y ahora un profesional, este triunfo es de ustedes.
- A mi esposa:** Diana Lucia Garcia, el amor de todas mis vidas, por ser esa inyección de fortaleza cuando mis fuerzas flaqueaban. Porque me enseñaste a creer en mí y estuviste en todo momento apoyándome, me enseñaste que juntos podemos lograrlo todo, te amo.
- A mis hermanos:** Anita, por todo tu apoyo, por hacerme saber que siempre vas a estar allí y por ser una fuente de inspiración de humildad y servicio. Jonathan porque me has enseñado mucho más de lo que yo te podré enseñar, siempre estaré para vos, y porque espero también pronto ser colegas.
- A mis hijos:** Santiago, Gabriel y Dianita, el mejor regalo de Dios, porque sin duda fueron gran inspiración y fuerza para lograr esto.
- A mi cuñado:** Brandon Bon, me faltan las palabras para agradecerte tanto, sin vos esto no sería posible.
- A mis abuelos:** Abuelito Polo (QEPD) y Abuelita Concha QEPD), por ese ejemplo de superación y ganas de vivir la vida, porque sé que también están muy orgullosos de este logro.
- A mis suegros:** Estuardo y Diana, por sus muestras de cariño, motivación y ayuda para poder llegar a este momento.
- A mi familia:** Mis tíos, Adán, Leticia, María Josefa, Lucrecia, Teresa; mis primos, Geovani, gracias, hermano, Claudia, Neiba, Jesica, Juanjo, Mónica, Sofia, Edgar, Quique, Masiel, Arelis, por la bendición de esa gran familia, y por que entendemos que la familia es primero, y siempre estaremos para apoyarnos.
- A mis amigos:** Por estar siempre en los buenos y sobre todo por estar en los momentos difíciles, los amigos son la familia que Dios te manda, gracias, Erick y Argentina, porque la amistad nos dure toda la vida, sin duda un apoyo invaluable. A mis amigos Molinos, Chepe, Javier y Abel, porque esa leyenda siga viva. A mi amigo Gerson y mis amigos nosocomiales Edgar, Ethel, Abelardo. A mis maestras y amigas Dra. Yuman y Dra, Ávila, sin su impulso no hubiese sido posible.

Guillermo Leopoldo Morataya Jumique

AGRADECIMIENTOS

A mi asesor:

Dr. Jorge Tomas Chang Mayorga

A mi revisor:

Dr. Juan Pablo Moreira Díaz

A mi revisora por COTRAG:

Dra. María Estela Del Rosario Vásquez Alfaro

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala

A la dirección médica del Sanatorio El Pilar.

RESUMEN

OBJETIVO: Caracterizar a los pacientes adultos con infección por *Clostridium difficile* según demografía, clínica y antecedente de uso previo de antibióticos y quimioterapia, atendidos en el Sanatorio El Pilar del 1 enero 2015 al 31 de diciembre 2019. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Estudio descriptivo transversal. Se revisaron 97 expedientes clínicos de pacientes ingresados en encamamiento y cuidado intensivo de adultos entre el 01 enero 2015 al 31 de diciembre 2019. **RESULTADOS:** El 65% (63) eran pacientes de sexo femenino, la edad media fue 52.8 años \pm DE 18.8; con características clínicas de dolor abdominal 52% (51), fiebre 24% (24) y diarrea 95%(93); el 59% (57) presentó leucocitosis, con un recuento leucocitario medio de 12 837 células/microlitro \pm DE 6 579.31. El diagnóstico se realizó utilizando detección de antígeno y detección de toxinas 87% (85), y en 12% (12) la detección se hizo mediante la prueba de reacción en cadena de polimerasa; en 61% (59) se detectaron ambas toxinas (A y B). El 82 % (80) recibió tratamiento antibiótico previo a presentar infección por *Clostridium difficile*; 65% (63) recibió antibioticoterapia previo a su ingreso, 13% (13) recibió tratamiento antibiótico al momento de su ingreso y 25% (25) lo hizo durante su hospitalización. **CONCLUSIONES:** Los pacientes con infección por *Clostridium difficile* hospitalizados en el Sanatorio El pilar son con mayor frecuencia del sexo femenino, con mayor afección entre los 36 y 72 años, siendo diarrea el síntoma más presentado, más de la mitad presenta leucocitosis y la gran mayoría usa antibióticos previo a presentar la infección.

PALABRAS CLAVE: *Clostridium difficile*; Infección por *Clostridium difficile*, diarrea asociada a antibióticos.

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegará a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO DE REFERENCIA	5
2.1 Marco de antecedentes	5
2.2. Marco referencial.....	7
2.2.1 Microorganismo.....	7
2.2.2 Virulencia.....	7
2.2.3 Patogénesis.....	9
2.2.3.1 Receptor unión	9
2.2.3.2 Formación de poros.....	9
2.2.3.3 Autoproteólisis.....	10
2.2.3.4 Glucosiltransferasa.....	10
2.2.4 Características epidemiológicas.....	11
2.2.4.1 Edad.....	11
2.2.4.2 Sexo.....	12
2.2.5 Características clínicas.....	13
2.2.6 Factores de riesgo.....	14
2.2.6.1 Antibióticos.....	14
2.2.6.2 Quimioterapia.....	15
2.2.7 Diagnóstico.....	15
2.2.7.1 Detección de toxinas A y/o B.....	16
2.2.7.2 Detección de la enzima glutamato deshidrogenasa.....	16
2.2.7.3 Detección de los genes de las toxinas Ay/o B.....	16
2.2.7.4 Otros métodos de detección rápida.....	16
2.2.7.5 Cultivo toxigénico.....	17
2.3. Marco Institucional.....	18
3. OBJETIVOS	19
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS	21
4.1 Enfoque y diseño de investigación.....	21
4.1.1 .Enfoques.....	21
4.1.2 Diseño.....	21
4.2 Unidad de análisis y de información.....	21
4.2.1 Unidad de análisis y de información.....	21
4.2.2 Unidad de información.....	21

4.3 Población y muestra.....	21
4.3.1 Población o universo.....	21
4.3.2 Muestra	21
4.4 Selección de los sujetos de estudio.....	22
4.4.1 Criterios de inclusión.....	22
4.4.2 Criterios de exclusión.....	22
4.5 Definición y operacionalización de variables.....	23
4.5.1 Operacionalización de variables.....	23
4.6 Técnicas, procesos e instrumento.....	31
4.6.1 Técnicas de recolección de datos.....	31
4.6.2 Procesos.....	31
4.7 Instrumento.....	32
4.8 Procesamiento y análisis de datos.....	32
4.8.1 Procesamiento de datos.....	32
4.8.2 Análisis de datos	33
4.9 Alcances y límites de la investigación.....	33
4.9.1 Límites	33
4.9.2 Alcances.....	34
4.10 Aspectos éticos de la investigación.....	34
4.10.1 Principios éticos generales.....	34
4.10.2 Categoría de riesgo.....	35
5. RESULTADOS.....	37
6. DISCUSIÓN	43
7. CONCLUSIONES	47
8. RECOMENDACIONES	49
9. APORTES	51
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
11. ANEXOS.....	59

1. INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile es un bacilo gram positivo anaerobio principal responsable de colitis asociada a la atención en salud en adultos, aislado en hasta 25% de los casos de diarrea nosocomial.¹ Es una bacteria con la capacidad de formar esporas, lo cual le permite su supervivencia en aguas, suelos y ambientes hospitalarios donde puede permanecer por varios años.²

Fue aislado por primera vez por Hall y O'toole en 1935 en la microbiota intestinal de recién nacidos sanos. Se le denominó en ese momento *bacillus difficile*, por lo difícil de crear las condiciones para su crecimiento *in vitro*.³ Por su parte, Barlett J. en 1973 inició estudios sobre la relación entre diarrea y colitis con uso de antibióticos; ya en 1978 fue reconocido *Clostridium difficile* como agente causal de dicha enfermedad.⁴

La forma esporulada le permite resistencia a químicos y temperaturas extremas. Ingresa por la vía oral, atraviesa el sistema digestivo y resiste la acción del ácido gástrico. Germina en el intestino delgado y coloniza el colon, donde elabora toxinas que inician una serie de fenómenos que terminan con la pérdida de la función de barrera de las células epiteliales, la aparición de diarrea y, posteriormente, aparición de pseudomembranas.^{5,6}

Las manifestaciones clínicas pueden variar desde portadores asintomáticos, diarrea leve a moderada hasta colitis pseudomembranosa fulminante.^{1,2,7} Hasta en el 16 % de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos se produce colonización luego de recibir tratamiento con antimicrobianos, quienes a pesar de no presentar sintomatología contribuyen a la transmisión.⁸ En los cuadros leves y moderados, la diarrea usualmente es autolimitada, no asociada a hematoquezia o melena. En ocasiones puede asociarse a dolor abdominal, con síntomas a pocos días de haber iniciado la ingesta de antimicrobianos, y ya sea durante la toma de estos o a los pocos días de finalizada, aunque puede presentarse en algunos casos varias semanas después. En los estudios colonoscópicos en estos pacientes los hallazgos son poco significativos, y por lo general con la suspensión de los antimicrobianos ceden los síntomas.^{1,8}

Por su parte, la colitis sin la presencia de pseudomembranas es la presentación más frecuente, de mayor gravedad que los cuadros descritos. Se asocia también al malestar general,

dolor abdominal, náusea, anorexia y diarrea acuosa con moco, y hay hallazgos colonoscópicos como colitis eritematosa parchada o difusa sin pseudomembranas.^{1,8,9}

Ya en cuadros más graves se encuentra la colitis pseudomembranosa, reportada en menos de 25% de los pacientes. En esta presentación ya hay afectación sistémica, asociada con dolor abdominal, fiebre y diarrea grave; se puede encontrar sangre en las heces y se evidencia leucocitosis hasta arriba de 20 000 leucocitos/milímetro³ e hipoalbuminemia. En colonoscopia se muestra la presencia de placas blanquecinas y amarillas, de 2 a 10 mm, elevadas, diseminadas en la mucosa colónica y rectales que confluyen formando las pseudomembranas. Se encuentra usualmente afectación de recto y colon sigmoides; estas pseudomembranas tienen una pobre sensibilidad pero una muy alta especificidad, casi patognomónica de la enfermedad.⁸⁻¹⁰

Entre el 5 al 10% de pacientes se presenta con colitis fulminante, lo cual representa la mayoría de las complicaciones graves, entre las que se incluyen perforación intestinal, íleo prolongado y megacolon tóxico. Estos pacientes cursan con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo cual es generado por la liberación de toxinas bacterianas. Presentan taquipnea, taquicardia, dolor abdominal, fiebre alta y escalofríos, con o sin diarrea. En los casos más graves puede haber fallo multiorgánico. En este cuadro clínico la mortalidad es sumamente elevada, de 40 a 80%.^{1,8,9}

La identificación de factores de riesgo cobra relevancia con el fin de prevenirlos o reducirlos, y así disminuir la incidencia de la enfermedad. Además, se puede tener una vigilancia más cercana con las personas con factores de riesgo para una detección más temprana e instaurar tratamiento oportunamente. Se ha descrito la edad como el factor intrínseco con mayor impacto. Se evidencia afectación en personas mayores de 65 años, con aumento en la tasa ajustada para edad, en donde se encontraban hasta 300 casos de infección *Clostridium difficile* por 100 000 egresos en 2003, en comparación con los 150 casos por 100 000 egresos en 1996, y 50 casos por 100 000 egresos en personas en edades entre los 44 y 64 años reportados tanto en 1996 como en 2003 en el estudio realizado por McDonald C, Owins M, Jerningan D.¹¹

El factor de riesgo modificable más importante es la exposición a agentes antimicrobianos. Los estudios han determinado que hasta un 85% de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* han sido expuestos al uso de antimicrobianos dentro de los 28 días anteriores a la presentación de los síntomas.^{1,12-14}

La incidencia de infección asociada a *Clostridium difficile* a nivel mundial varía entre 0.6 y 2.1% del total de pacientes hospitalizados, y tasa de mortalidad, entre 1 a 5% ^{1,15,16} Ricciardi R, Rothenberger D, Madof R y Baxter N, en el estudio *Incremento de la prevalencia y severidad de colitis por Clostridium difficile en pacientes hospitalizados en Estados Unidos*, encontraron que la prevalencia se duplicó de 261 casos por 100 000 en 1993 a 546 casos por 100 000 en 2003. ^{17,18}

A partir de la primera década de este siglo se observaron cambios en la epidemiología de la enfermedad, con aumento de la incidencia de los brotes por la enfermedad, como los que se presentaron en Estados Unidos y en Canadá entre 2001 y 2006. En estos se asiló una cepa más virulenta y agresiva, la cual es conocida por su patrón de análisis de endonucleasas de restricción BI, por su patrón de electroforesis y gel de campo pulsado (PFGE por sus siglas en inglés) NAP 1 o por su designación ribotipo PCR 027, comúnmente llamada ahora NAP1/BI/027. Esta puede ser transmitida con mayor facilidad y es capaz de producir, además de la toxina A y B, otra llamada binaria, que demostró que producía usualmente enfermedad más severa que la encontrada con las otras cepas. ¹

Lessa F, *et al* como parte del Programa de vigilancia de enfermedades emergentes del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades en Estados Unidos, realizaron un estudio en el año 2011 que evidenció que la infección por *Clostridium difficile* causó la muerte en 29 300 personas en ese año en los Estados Unidos.¹⁷

Lucado J, Gould C, Elixhauser A, reportaron en 2009 que el costo de un ingreso por infección por *Clostridium difficile* fue de cerca de 25 000 dólares. Durante ese año, el costo total para todos los ingresos por infección por *Clostridium difficile* fue de 8.2 billones de dólares.¹⁹

En Guatemala, los registros en cuanto a infección sobre *Clostridium difficile* son escasos. Según datos de Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, entre 2016 y 2017 se reportaron 584 casos de infección por *Clostridium difficile*.^a Entre los pocos registros encontrados se reportó un brote en el Hospital Roosevelt en el año 2013, en donde se reportaron 83 casos, de los cuales 12 fallecieron.²⁰

El Sanatorio El Pilar es uno de los hospitales privados de referencia en la ciudad de Guatemala. Registra más de 7 500 ingresos de pacientes cada año, dentro de los cuales se

^a Datos obtenidos por comunicación por correo electrónico con MSPAS, de SIGSA 2016-2017.

encuentran pacientes con enfermedad gastrointestinal. Cuando hay casos con diarrea se realizan pruebas para *Clostridium difficile* mediante la detección de antígeno y toxinas en heces. Se ha observado aumento en la detección de esta bacteria, con un incremento del 33% entre 2015 y 2016.^b

Dado el aumento de la incidencia y prevalencia de la infección por *Clostridium difficile*, así como los cambios en su epidemiología, con cuadros clínicos cada vez más complicados, es de interés el conocer mejor el comportamiento de la enfermedad en nuestro medio. Surgió así la pregunta ¿Cuál es la caracterización clínica, demográfica y la frecuencia de antecedente de consumo de antibióticos y/o quimioterapia como factor de riesgo en pacientes con infección por *Clostridium difficile* en el hospital El pilar? Para dar respuesta a esta se realizó un estudio descriptivo transversal en el que se revisaron expedientes clínicos de pacientes atendidos entre el 01 de enero 2015 y 31 de diciembre 2019 con infección por *Clostridium difficile*.

^b Datos proporcionados por la dirección médica del Sanatorio El Pilar.

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1 Marco de antecedentes

En 2013, Reigadas E, realizó un estudio con el objetivo de describir la epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en una institución, en el que evidenció que la incidencia fue de 10.8 episodios/10 000 estancias. Se identificó un total de 204 casos de infección por *Clostridium difficile*, de los cuales el 79% se encontraban ingresados. El 52.5% fue de sexo masculino, con una mediana de edad de 69.6 años. Como parte de los objetivos fue describir los factores de riesgo, se encontró que hasta el 85% de los pacientes había recibido tratamiento antibiótico previamente.¹⁶

Abou C, *et al* realizaron en 2007 un estudio en Canadá, con el objetivo de describir los factores asociados con complicaciones de infección por *Clostridium difficile*. Los pacientes de estudio (1380 en total) fueron adultos con diagnóstico de infección por *Clostridium Difficile* realizado mediante reacción en cadena de la polimerasa. La media de edad fue de 78 años y el 52% eran de sexo masculino. Se describió que el 87% de los pacientes había sido expuesto a antibióticos en los 2 meses previos; el 66% había utilizado inhibidores de la secreción de ácido gástrico. Se observaron complicaciones por infección por *Clostridium difficile* en el 8% de los pacientes; megacolon tóxico en 15 pacientes y 2 con perforación colónica. Los factores de edad mayor de 80 años, frecuencia cardíaca mayor de 90 por minuto, frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto, recuento de glóbulos blancos menor de 4 k/ul o mayor 20 k/ul, albúmina menor de 25 g / L, nitrógeno ureico en sangre mayor de 7 mmol / L y proteína C reactiva mayor de 150 mg/L se asociaron de forma independiente con complicación de infección por *Clostridium difficile*.²¹

En Estados Unidos, Pechal A, Lin K, Allen S, Reveles K, en 2011 realizaron un estudio con el objetivo de conocer la incidencia de infección por *Clostridium difficile* por grupos de edad en los hospitales nacionales, de 2001 a 2010. Los pacientes de estudio fueron personas que fueron ingresadas por cualquier enfermedad y a quienes además se diagnosticó infección por *Clostridium difficile*; fueron estratificados por edad: <18 años (pediatría), 18-64 años (adultos) y ≥65 años (adultos mayores). Los resultados describieron 2.3 millones de egresos con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* durante el periodo del estudio; 67.5% fueron adultos mayores; el 28.9%, adultos y el 3.6%, niños; el 58.7 % fueron de sexo femenino y 85.6% de raza blanca, con una mediana de edad de 74 (59-83) años. Además, se evidenció que la incidencia de

infección por *Clostridium difficile* fue mayor para adultos mayores. Se encontró 11.6 casos por 1000, en comparación con los 3.5 casos por 1000 en adultos y 1.5 casos por 1000 en pediatría.²²

En 2017, Dávila L *et al* realizaron en México un estudio retrospectivo con el objetivo de describir las tasas de infección por *Clostridium difficile* y las características de los pacientes. La población de estudio fueron 487 pacientes con infección por *Clostridium difficile* diagnosticado por análisis de toxinas, reacción en cadena de polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) en tiempo real o una imagen endoscópica compatible con colitis pseudomembranosa. Los resultados obtenidos describieron que la edad media fue de $47.4 \pm DE 19.6$ años, 60% de sexo masculino, 49% presentó entre 4 a 6 deposiciones por día, 52% presentó dolor abdominal y el recuento leucocitario medio fue de $15.11 \pm DE 12.4$. La tasa de infección por *Clostridium Difficile* fue de 1.15 casos por 1000.²³

En 2015, Rodriguez-Varon A, Muñoz O, Pulido-Arenas J, Amado S, Tobon Trujillo M, realizaron en Colombia un estudio observacional prospectivo tipo serie de casos, con el objetivo de describir las características clínicas y determinar la presencia de *Clostridium difficile* en pacientes con diarrea asociada a antibióticos, incluyendo a pacientes hospitalizados desde febrero del 2014 hasta agosto del 2015. La población de estudio fueron 43 pacientes que habían presentado deposiciones diarreicas y habían recibido tratamiento antibiótico dentro de los 90 días previos. Los resultados obtenidos indicaron que la edad media fue $58 \pm DE 19.3$ años, 69% eran de sexo femenino, 55% presentó dolor abdominal, 15% presentó fiebre. La media de número de deposiciones al día fue $4.8 \pm DE 2.8$.¹⁴

Gualtero S *et al*, en Colombia en 2015, realizaron un estudio con el objetivo de describir las características del paciente con infección por *Clostridium difficile*. La población de estudio fueron 36 pacientes hospitalizados en la Fundación Clínica Shaio entre 2012 y 2015. Se encontró la mediana de edad en 65 años, el 53% de sexo femenino. Entre las características clínicas se encontró que 97% de los pacientes tuvo más de 3 deposiciones diarreicas al día y 42% presentó dolor abdominal. En cuanto a los factores de riesgo, se encontró que 94% de los pacientes habían usado tratamiento antibiótico previamente y 8% había recibido quimioterapia.²⁴

En 2013, Samayoa J *et a* describieron en Guatemala un brote por *Clostridium difficile* en un hospital de tercer nivel, que afectó a pacientes y a personal de salud. Se reportaron 83 casos de pacientes diagnosticados con dicha infección, con edad media de 50 años; 53 % fueron de sexo femenino. La cepa epidémica aislada fue caracterizada como *Clostridium difficile* NAP1;

se evidenció que 12 pacientes (14.4%) fallecieron dentro de los 30 días después del diagnóstico.

25

2.2 Marco referencial

2.2.1 Microorganismo

Clostridium difficile es una bacteria bacilo gram negativo, anaerobio y esporulado del género *Clostridium*, no productora de lecitinasa ni lipasa. Es indol negativo, capaz de hidrolizar gelatina y fermentar la glucosa, aunque en ocasiones puede fermentar también el manitol. Sus principales productos metabólicos son el butirato y el acetato; puede encontrarse en dos formas, una forma vegetativa en la que es altamente sensible a la presencia de oxígeno, y una forma esporulada resistente a altas y bajas temperaturas, capaz de sobrevivir en condiciones extremas.

26

2.2.2 Virulencia de *Clostridium difficile*

Son varios los factores implicados en la virulencia de *Clostridium difficile*, incluyendo adhesinas, enzimas extracelulares, fimbriae, flagelos, cápsula y capa cristalina. Las diferencias en la combinación de todos estos factores son las que dan lugar a la variabilidad en la virulencia de las distintas cepas.^{27, 28}

Produce tres toxinas proteínicas: TcdA (toxina A), TcdB (toxina B) y la toxina binaria CDTab. La TcdA y la TcdB tienen un peso de 308 y 270 kilodalton (kDa), respectivamente. Forman parte de una gran familia de toxinas clostridiales grandes que incluye toxinas hemorrágicas y letales, como *C. sordellii*, α -toxina de *C. novyi* y citotoxina grande de *C. perfringens*. Las toxinas clostridiales grandes son toxinas homólogas que inactivan las guanosintrifosfatasas de la familia Rho y Ras (GTPasa) mediante glucosilación. Estas GTPasas son reguladores de una serie de procesos celulares vitales, que incluyen la progresión del ciclo de adhesión celular, citoquinesis, secreción y mantenimiento del citoesqueleto.^{27,28}

Uno de los cambios notorios en la célula expuesta a las toxinas A y B es la pérdida de la estructura del citoesqueleto. Ambas toxinas inducen el redondeado celular; la toxina B es de 100 a 100,000 veces más potente. Se ha informado que ambas causan la muerte celular a través

de varios mecanismos diferentes. Para distinguir entre los dos eventos, redondeo celular y muerte celular, a menudo son llamados efectos citopático y efecto citotóxico, respectivamente.^{28,29}

Las toxinas A y B —además del efecto de redondeo o muerte celular— producen la inactivación de Rho GTPasas, que da como resultado la alteración de las uniones célula-célula. Esto contribuye al aumento de la permeabilidad y a la acumulación de líquido intraluminal asociada con enfermedad por *Clostridium difficile*. Ambas toxinas también inducen la secreción de citoquinas en células epiteliales e inmunes, factor de necrosis tumoral, IL-1, IL-6 e IL-8. Se cree que esta última juega un papel fundamental en la patogénesis de infección por *Clostridium difficile*; está involucrada en la aparición y activación de neutrófilos, presentes en gran cantidad en sitios de inflamación asociada a infección por *Clostridium difficile*. El polimorfismo en el gen IL-8 se ha asociado con la susceptibilidad a enfermedad por *Clostridium difficile* recurrente.^{6,21,29,30}

Las toxinas A y B son homólogas y en ambas se pueden encontrar dos componentes: una subunidad A enzimática y una subunidad B, esta última involucrada en la liberación de la subunidad A en la célula diana. La subunidad A con un dominio N- terminal glucosiltransferasa inactiva la GTPasa del huésped mediante glucosilación. En la subunidad B, tres dominios adicionales son los responsables de la liberación del dominio glucosiltransferasa GTD (subunidad a) en el citosol de la célula huésped. Estos incluyen un dominio de unión al receptor, un dominio de "entrega" o formación de poros y un dominio de autoproteasa.^{28,31}

Se ha informado la producción de una toxina adicional por algunas cepas de *Clostridium difficile*, denominada toxina binaria. Esta es una ADP-ribosiltransferasa específica de actina y es citotóxica, provoca alteraciones en las células que incluyen el redondeamiento celular y la despolimerización de los filamentos de actina. Se ha detectado entre el 1,6-12,5% de aislados y solamente en cepas que tienen alguna variación en los genes de las toxinas (cepas variantes).

^{32,33}

Con respecto a las diferencias en los niveles de producción de toxinas A y B, por sí solas no son responsables del amplio espectro de las presentaciones clínicas. En algunos estudios se reportó que no hubo diferencias significativas entre presentaciones clínicas según el título de la citotoxina; sin embargo, la toxina binaria es una citotoxina potente y el daño que causa en las funciones de barrera de la mucosa puede preparar el camino para la acción de las citotoxinas clostridiales típicas.³²⁻³⁴

2.2.3 Patogénesis

El proceso de patogénesis en la Infección por *Clostridium difficile* incluye la alteración de la microbiota colónica normal por agentes antibióticos o antineoplásicos; posteriormente, la colonización por *Clostridium difficile*, la producción de las toxinas A y B, y la aparición de daño e inflamación en la mucosa intestinal.³⁵ Se cree que alguna vez la relación entre la bacteria y los humanos fue comensal, sin embargo, actualmente se ha convertido en el patógeno entérico nosocomial más frecuentemente reportado.²⁷

La colonización por *Clostridium difficile* está bajo el control de la microbiota endógena, donde la magnitud de la población bacteriana va a depender de la competencia microbiana que supone la microbiota normal. La aparición o no de enfermedad dependerá del tamaño de la población, de la capacidad toxigénica, así como del resto de factores de virulencia de la cepa colonizadora. También dependerá de los efectos neutralizantes de toxina del resto de la microbiota y de factores relacionados con el huésped, como la edad o su grado de inmunodeficiencia.³⁰ El mecanismo de acción se puede dividir en los siguientes cuatro pasos:

2.2.3.1 Receptor /unión

El dominio C-terminal de la toxina A y la toxina B consiste de cadenas ligeras de oligopéptidos repetitivo (CROPS por sus siglas en inglés), conformadas por 19-24 repeticiones cortas de aminoácidos (SRs por sus siglas en inglés) y 31 repeticiones largas de aminoácidos (LRS por sus siglas en inglés). El dominio CROPs de la toxina A comprende 32 repeticiones cortas de aminoácidos y 7 repeticiones largas entremezcladas. El dominio CROP de la toxina B es considerablemente más pequeño y contiene 19 SRs y 4 LRs. Ambos SRs y LRs forman puntos de unión a la pared celular, que unen azúcares en la superficie de las células del huésped. Recientemente ha sido reportada la proteína humana gp96 como un receptor para toxina A. No han sido reportados receptores para la toxina B.²⁸

2.2.3.2 Formación de poros

Las toxinas A y B entran a la célula a través de endocitosis mediada por catrina; luego que la toxina ha sido internalizada, la glucosiltransferasa se libera a través de la membrana endosomal. La acidificación endosomal es a través de la cual se induce los cambios estructurales en la liberación del dominio que expone los segmentos hidrofóbicos, las cuales se insertan en la membrana del huésped para que el dominio glucosiltransferasa pueda pasar.^{26,36,37}

La toxina A requiere la presencia de colesterol para la formación de poros, mientras que para la toxina B no es necesario; se ha encontrado que en la cepa NAP1/027 toxina B puede entrar en las células más rápidamente y desencadenar cambios conformacionales dependientes de pH. Se cree que la formación de poros y la translocación son mediadas por la liberación del dominio central, el cual está conformado por dos regiones, D1 y D2; los aminoácidos que se encuentran en la región D1 son particularmente hidrofóbicos y conforman al menos parte de los poros que, en teoría, forman la última parte del poro transmembrana; por su parte, la región D2 podría tener un rol en la unión a la superficie de la pared celular del huésped.^{28,36}

2.2.3.3 Autoproteólisis

Las grandes toxinas clostridiales están formadas por cadenas polipeptídicas únicas; se ha demostrado que la toxina B procesa proteolíticamente y que solo se libera el GTD N-terminal en el citosol. Se encontró que la escisión esta mediada por un inositol fosfato que estimula un dominio de cisteína proteasa adyacente a la glucosiltransferasa, responsable de la escisión.²⁸

2.2.3.4 Glucosiltransferasa

El dominio N-terminal de las grandes toxinas clostridiales contiene una glucosiltransferasa que es liberada dentro de la célula e inactiva pequeñas GTPasas; estas son pequeños interruptores que cambian de ciclo de un estado activo GTP- unido a un estado inactivo GDP-unido. Por lo tanto, al unirse a glucosiltransferasa, las GTPasas experimentan un cambio conformacional que les permite interactuar con varias moléculas que incluyen proteínas y lípidos quinasas, fosfatasas, lipasas y proteínas de soporte y armazón. En condiciones normales, la cascada de señalización inducida por la activación de las GTPasas de la familia Rho está principalmente involucrada en la regulación del citoesqueleto y los procesos que requieren reordenamientos del citoesqueleto; las toxinas A y B actúan preferentemente sobre las GTPasas, las cuales, al estar glucosiladas, no son capaces de interactuar con las moléculas reguladoras o muchos de sus efectores; por lo tanto, se interrumpen numerosas vías de señalización. El efecto de la glucosiltransferasa incluye daño al citoesqueleto y muerte celular.^{28,38}

El epitelio intestinal funciona como una barrera selectiva que permite la translocación de compuestos, así como defensa contra los patógenos invasores. Por su parte, miembros de la familia Rho GTPasa, como se mencionó, desempeñan papeles críticos como interruptores para controlar la permeabilidad epitelial regulando el citoesqueleto de actina. El redondeo celular es el primer signo de daño a este citoesqueleto, efecto relacionado a la glucosilación de Rho, que

conlleva a la pérdida de la barrera epitelial que puede conducir a la diseminación sistémica del contenido luminal del intestino.^{38,39}

Otro efecto de las toxinas A y B como citotoxinas es que provocan muerte celular; ambas toxinas son capaces de inducir efecto citopático (redondeo celular) en menos de 1 hora, pero el efecto citotóxico (muerte celular apoptótica) no ocurre hasta 24 horas o incluso más tiempo después de la exposición a la toxina. Recientemente se ha investigado la muerte celular no apoptótica relacionada con toxina B, necrosis y picnosis.^{37,38} En los últimos años se ha reportado evidencia de que ambas toxinas causan apoptosis a través de la activación de caspasas que incluye caspasa-3, 8, 9. También se ha demostrado que la toxina B puede producir apoptosis por una vía independiente de caspasas, en la que el citocromo C liberado de las mitocondrias conduce a la apoptosis celular. Se describe, además, que la toxina B induce directamente edema de las mitocondrias en una forma dependiente de calcio.³⁸

La necrosis se produce por una vía dependiente de Rac1, activada por la toxina B. Esta activación de Rac1 puede ensamblar el complejo NADPH- oxidasa para mediar la producción rápida de oxígeno reactivo celular que es letal para las células. Sumado a esto, se puede producir picnosis, otro tipo de muerte celular programada inducida por la toxina B. Dentro de los signos típicos de intoxicación celular mediada por toxina B se reporta la condensación cromatina, formación de ampollas en el núcleo celular, crenación y pérdida de la viabilidad.^{38,40}

2.2.4 Características epidemiológicas

2.2.4.1 Edad

La infección por *Clostridium difficile* afecta desproporcionadamente a pacientes mayores, con diferencias muy marcadas observadas sobre todo en pacientes por arriba de los 65 años; esta desproporción es evidenciada en los datos reportados en Estados Unidos, en donde 93 % de las muertes por infección por *Clostridium difficile* ocurrió en personas mayores de 65 años y fue reportada como la 18ª causa de muerte en este grupo de edad en 2008. Recientemente, el análisis del proyecto de costo y utilización sanitaria en Estados Unidos reportó que los pacientes mayores de 85 años tienen la tasa más alta de hospitalización por infección por *Clostridium difficile* (1,089 por 1000,000 de habitantes), seguido por pacientes mayores de 65 años de edad (465 estancias por 1000,000 de población).⁴¹

El estudio realizado por Pechal A, Lin K, Allen S, Reveles K en Estados Unidos entre 2001 y 2010 documentó que la población mayor de 65 años correspondía al 67.5%; los adultos (18 a 65 años) eran el 28.9% y tan solo el 3.6 % eran niños. Encontró que la incidencia varía significativamente entre los grupos de edad, y reportó una mayor incidencia para adultos mayores (11.6 altas de infección por *Clostridium difficile*/1000 altas totales), en comparación con los adultos (3.5 altas por infección por *Clostridium difficile*/1000 altas totales) y poblaciones pediátricas (1.2 altas por infección por *Clostridium difficile* /1000 altas totales). Se reportó, además, aumento de la incidencia en los pacientes adultos mayores: de 7.2 altas por infección por *Clostridium difficile* /1000 adultos mayores en 2001 a 13.7 altas por infección por *Clostridium difficile*/1000 adultos mayores en 2010.²²

La mortalidad también varía significativamente de acuerdo con el grupo de edad; es más alta en adultos mayores (8.8%) comparado con adultos (6.9%) y con la población pediátrica (3.1%).²²

2.2.4.2 Sexo

En un estudio realizado por Pechal A, Lin K, Allen S, Reveles K en Estados Unidos entre 2001 y 2010, se reportó que la enfermedad se presenta en un 58% en el sexo femenino y un 42% en el sexo masculino. Persiste la tendencia de mayor afección en el sexo femenino según el grupo de edad, con un 58% en ancianas, 61 % en adultos y con tendencia a ser mayor en el sexo masculino en la población pediátrica (esta población es 39% del sexo femenino).²²

En 2005 se reportaron casos de infección por *Clostridium difficile* severo en mujeres post parto en cuatro estados de Estados Unidos. Llamó la atención el riesgo de esta enfermedad en esta población de pacientes. Posteriormente, datos a nivel nacional en Estados Unidos indican que en pacientes hospitalizados, la tasa de egresos hospitalarios en mujeres periparto que presentaron infección por *Clostridium Difficile* aumentó de 0.04 a 0.07 por 1000 altas en 2006.⁴²

2.2.5 Características clínicas

Clostridium difficile puede causar una amplia variedad de cuadros clínicos, desde una diarrea leve hasta una enfermedad grave y fulminante. Los síntomas pueden comenzar desde poco tiempo tras la colonización, con una media de 2-3 días hasta semanas más tarde, en la cual los síntomas sistémicos usualmente están ausentes en las formas leves y moderadas. En la exploración física, en ocasiones se encuentra únicamente un leve dolor a la palpación y distensión abdominal. Se reporta la diarrea como la manifestación más común en las formas leves o

moderadas, usualmente acuosa y puede ir acompañada de moco o sangre oculta en heces. La presencia de melena o hematoquezia es rara y usualmente se resuelve tras la suspensión de antibióticos. Puede asociarse fiebre, calambres, dolor abdominal y leucocitosis, aunque esto sucede solo en aproximadamente la mitad de los pacientes.^{10,12,24}

La colitis sin formación de pseudomembranas es una forma más grave de infección por *Clostridium difficile* caracterizada por la presencia de fiebre, malestar general, diarrea acuosa de elevado volumen, náuseas, anorexia, dolor abdominal. Se encuentra usualmente leucocitosis; en endoscopia se evidencia colitis eritematosa parcheada sin formación de pseudomembranas.^{10,24}

La colitis pseudomembranosa es un grado más severo de la enfermedad en la que los pacientes frecuentemente presentan dolor y distensión abdominal. La diarrea se torna grave y puede llegar a ser sanguinolenta. En este estado, el recuento de leucocitos pueden ser de 20.000 células/ microlitro (µl) o mayores; se encuentra también hipoalbuminemia menor de 3 gramos/decilitro en los pacientes graves. En la colonoscopia se reporta la presencia de las clásicas pseudomembranas, que son placas amarillentas y elevadas de unos 2-10mm de diámetro, que se encuentran distribuidas sobre la mucosa colorrectal. Estas placas son pequeñas ulceraciones de la membrana mucosa, que desencadenan la liberación de proteínas séricas, moco y células inflamatorias. En la mayoría de los pacientes se ve afectada el área rectosigmoidea, aunque también el colon derecho.^{10,12,24}

Cerca del 3% de los pacientes presentan infección por *Clostridium Difficile* fulminante, causante de la mayoría de las complicaciones graves que incluyen perforación colónica, íleo paralítico, megacolon tóxico y muerte. Este es un síndrome inflamatorio sistémico que puede incluir intenso dolor abdominal difuso o de los cuadrantes inferiores, con o sin diarrea, fiebre elevada, escalofríos, hipotensión, taquipnea y marcada leucocitosis. La diarrea puede no estar presente en pacientes con una infección por *Clostridium difficile* severa cuando produce íleo paralítico y megacolon tóxico.^{10,43}

En cuanto a las características clínicas, los síntomas más frecuentes encontrados en estudios realizados en Latinoamérica son la presencia de más de tres deposiciones diarreicas (97 %) y dolor abdominal (42% a 50%), fiebre en el 37% a 50% de los pacientes y leucocitosis en hasta un 48% de los casos.¹⁰

2.2.6 Factores de riesgo

2.2.6.1 Antibióticos

El factor de riesgo más importante que se ha encontrado para el desarrollo de la infección por *Clostridium difficile* es la exposición a agentes antimicrobianos. El riesgo relativo del tratamiento con algún tipo de antibioticoterapia y su asociación con la infección por *Clostridium difficile* depende de la prevalencia local de las cepas que son altamente resistentes a ese agente antimicrobiano en particular.¹

La administración de agentes antimicrobianos aumenta el riesgo de infección por *Clostridium difficile* debido a que suprime la flora intestinal normal, proporcionando un “nicho” para que crezca *Clostridium*. Tanto una exposición más prolongada a los antimicrobianos, en comparación con una exposición más corta, y la exposición a múltiples antimicrobianos, en comparación con la exposición a un solo agente, aumentan el riesgo de infección. Sin embargo, incluso una exposición muy limitada, como la profilaxis de un antibiótico quirúrgico de una sola dosis, aumenta el riesgo de un paciente tanto de la colonización de *Clostridium difficile* como de la enfermedad sintomática.^{1,13,44–46}

Se ha estimado que la exposición a antibióticos como factor de riesgo puede variar entre 73% hasta un 95% de los pacientes con infección por *Clostridium Difficile*. En estudios realizados entre 2002 y 2012 se observó una relación más fuerte con cefalosporinas de tercera generación seguido de clindamicina y cefalosporinas de segunda generación, timetropim sulfa y quinolonas.^{35,47}

Un metaanálisis sobre el uso de antimicrobianos mostró una asociación estadísticamente significativa tanto con la diarrea como con el estado de portador. La independencia de esta asociación fue confirmada por todos los estudios en los que se añadió el uso de antimicrobianos para el modelo de análisis multivariado. Tanto la duración como el uso de múltiples antimicrobianos parecen tener una asociación estadísticamente significativa con la diarrea por *Clostridium difficile*.⁴⁷

El primer metaanálisis que cuantificó el riesgo fue publicado en 1998 y encontró una asociación estadísticamente significativa entre el uso de antibióticos y el desarrollo de infección por *Clostridium difficile*. El riesgo de presentar infección por *Clostridium difficile* fue hasta 6 veces más alto en comparación con las personas que no estaban en tratamiento antimicrobiano.⁴⁸

2.2.6.2 Quimioterapia

La quimioterapia contra el cáncer es otro factor de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*. En parte, es mediada por la actividad antimicrobiana de varios agentes quimioterapéuticos pero también podrían estar relacionados con los esfuerzos inmunosupresores de la neutropenia.^{13,45}

Esta no se ha estudiado tanto como la asociación con antibióticos, sin embargo, se tiene registro en Estados Unidos donde Delgado A, Reveles I, Cabello F y Reveles K realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer, en una década. Incluyeron más de 3 millones de pacientes y se reportó que alrededor del 1 % tenía como diagnóstico principal infección por *Clostridium difficile*, y al menos el 25% como diagnóstico secundario, y se indicó la relación con el uso de quimioterapéuticos.⁴⁹

En el año 2017 se realiza un estudio tomando como modelo de toxicidad los organoides intestinales humanos para evaluar la relación entre quimioterapia y la infección por *Clostridium difficile*. Las evaluaciones morfológicas e histológicas demostraron la muerte celular y el daño de la barrera epitelial.⁵⁰

2.2.7 Diagnóstico

El diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* es basado en la presencia de signos y síntomas típicos, aunado a la identificación de organismo de *Clostridium difficile* o toxinas en heces o la evidencia de colitis pseudomembranosa en estudios colonoscópicos. Se dispone de técnicas inmunológicas comerciales para la detección de la toxina A y/o B para la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) y combinaciones de ambas (toxinas y GDH). Asimismo, las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos permiten en el mismo día de la recepción de la muestra detectar los genes que codifican para las toxinas A y/o B.^{51,52}

2.2.7.1 Detección de las toxinas A y/o B

La detección de las toxinas A y/o B es llevada a cabo mediante técnicas de inmunoensayo, que van desde técnicas inmunocromatográficas basadas en flujo lateral —que no requieren ninguna tecnología específica— hasta técnicas de enzimoimmunoensayo basadas en una lectura final mediante espectrofotometría o quimioluminiscencia. La principal desventaja es su relativa falta de sensibilidad con valores que están en el rango del 40-60% cuando se comparan con el cultivo toxigénico; sin embargo, la especificidad suele ser superior al 90% y en algunos casos se acerca al 100%.⁵¹⁻⁵³

2.2.7.2 Detección de la enzima glutamato deshidrogenasa

La enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) de *Clostridium difficile* es una enzima metabólica encontrada en todos los ribotipos; también es denominada antígeno común. Los estudios actuales para la detección inmunológica rápida de GDH utilizan anticuerpos monoclonales, evitando las reacciones cruzadas, y muestran tanto una sensibilidad como una especificidad elevada. Esta detecta tanto las cepas productoras de toxinas como las no productoras de toxina. La sensibilidad de su detección es elevada con valores cercanos al 90% cuando se compara con el cultivo toxigénico; sin embargo, dado que GDH está presente en las cepas de *Clostridium difficile* no toxigénicas, hace que el valor predictivo positivo de la detección de GDH sea relativamente bajo; por el contrario, la prueba posee un elevado valor predictivo negativo (95-100%).^{51,52,54}

2.2.7.3 Detección de los genes de las toxinas A y/o B

Actualmente se cuenta con estudios basados en la amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de polimerasa (PCR) con posterior detección del producto amplificado o mediante PCR a tiempo real, mientras que otros se basan en amplificaciones isotérmicas. Son pruebas bastante rápidas, entre 45 minutos y 3 h; la sensibilidad suele ser superior al 90% y la especificidad también es alta con valores en el rango entre el 94% y el 99%.^{1,52,55}

2.2.7.4 Otros métodos de detección rápida

Se cuentan con pruebas de inmunocromatografía para la detección tanto de antígeno GDH y las toxinas A y/o B, cuya principal ventaja es ofrecer ambos resultados al mismo tiempo. También existen pruebas de inmunocromatografía para detectar las toxinas A y B en el mismo ensayo pero de forma independiente. En estas técnicas, la sensibilidad para la detección de la toxina B suele ser menor; el hecho de determinarlas por separado tampoco añade valor para el diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile*.⁵¹

2.2.7.5 Cultivo toxigénico

El cultivo toxigénico consiste en el cultivo de las muestras de heces en medios selectivos, seguido de la detección de toxinas *in vitro*, con el fin de determinar la toxigenicidad de las cepas aisladas. Se encontró diferentes medios selectivos para el aislamiento de *Clostridium difficile* a partir de muestras de heces. Ciertos medios de cultivo son, además de selectivos, diferenciales, ya que contienen sustancias cromógenas que permiten que las colonias de *Clostridium difficile* adquieran una coloración diferente de la del resto de microorganismos. Incluso existen medios

que permiten diferenciar entre aislados toxigénicos y no toxigénicos, aunque su utilidad en la práctica real está todavía por comprobar.⁵¹

Una vez confirmado el crecimiento de colonias de *Clostridium difficile* debe procederse a la detección de las toxinas *in vitro*, directamente de la colonia. Este cultivo toxigénico es una técnica muy sensible y con una alta especificidad; sin embargo, es lenta (1-3 días), laboriosa y requiere personal preparado. Por otro lado, permite la detección de cepas toxigénicas en aquellos casos en los que estas no se detectan mediante las técnicas rápidas efectuadas directamente sobre la muestra y que resultan menos sensibles. El cultivo toxigénico es necesario tanto para monitorizar técnicas implantadas en la rutina diagnóstica como evaluaciones de otras técnicas de diagnóstico nuevas y, además, se trata de una técnica fundamental para realizar estudios de epidemiología molecular o sensibilidad antibiótica.⁵¹

Este es el estudio más sensible y específico para diagnosticar la infección por *Clostridium difficile*; sin embargo, dado la complejidad y la dificultad del mismo de ser reproducible, aún no se cuenta con el mismo en Guatemala.

Hasta el momento, las guías de práctica clínica para la infección por *Clostridium difficile* en adultos, en su actualización de 2010 por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA) y actualizaciones en 2013 y en 2017, recomiendan el uso de un algoritmo en dos pasos. Este incluye un cribado inicial con la detección de la enzima glutamato deshidrogenasa y una confirmación de los positivos, seguido por una prueba sensible de inmunoensayo de toxina (o un ensayo de citotoxina). Si la primera prueba es negativa, no es necesario realizar la segunda. Este procedimiento ha sido evaluado por varios autores y tiene una sensibilidad del 85-90% y una especificidad mayor de un 99%.^{1,56} De acuerdo con este algoritmo, la interpretación de las pruebas es:

- Si la detección de glutamato deshidrogenasa es positiva y la detección de toxinas por inmunoensayo es positiva (un valor predictivo positivo 91.4%) entonces se determina como un caso activo de infección por *Clostridium difficile*.
- Si la detección de glutamato deshidrogenasa es positiva y la detección de toxinas por inmunoensayo de toxina es negativa, entonces se determina como un caso pasado de infección por *Clostridium difficile* o no activo y que podría ser únicamente un potencial excretor de *Clostridium difficile*.

- Si la detección de glutamato deshidrogenasa es negativa y la detección de toxinas por inmunoensayo es negativa, es poco probable que la infección por *Clostridium difficile* se encuentre presente.⁵⁶

2.3 Marco institucional

El Sanatorio el Pilar, ubicado en la zona 15 capitalina, es uno de los hospitales privados más antiguos. Con más de 50 años de fundación se encuentra entre los hospitales privados mejor posicionados en el país; es un hospital de tercer nivel que cuenta con especialidades de referencia. Cuenta con tres áreas de encamamiento para adultos, dos áreas de encamamientos para pediatría, una unidad Materno- infantil para la atención obstétrica y 3 unidades de cuidados intensivos (adultos, pediátrico y neonatal), con un total de 134 camas. Los servicios de encamamiento de adultos están destinados tanto para atención quirúrgica como para la no quirúrgica. Atiende un alto volumen de pacientes.

El área de laboratorio, que también es uno de los más completos del país, cuenta con acreditaciones internacionales como la norma ISO 15189:2012, que reconoce el desarrollo de gestión de calidad y la competencia técnica. Dentro de las pruebas que se realizan dentro del laboratorio se encuentra la prueba de toxina de *Clostridium difficile*, que es una combinación de la detección de glutamato deshidrogenasa por inmunoensayo y detección de toxinas por inmunoensayo; también se realiza la prueba de detección de *Clostridium difficile* por PCR.

Con respecto a la población atendida no hay una diferencia significativa en cuanto el sexo de los pacientes, y alrededor del 65% son mayores de 18 años de edad.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Caracterizar a los pacientes adultos con infección por *Clostridium difficile* según demografía, clínica y antecedente de uso previo de antibióticos y quimioterapia, atendidos en el Sanatorio El Pilar del 1 enero 2015 al 31 de diciembre 2019.

3.2 Objetivos específicos

- 3.2.1 Describir las características demográficas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile*.
- 3.2.2 Describir las características clínicas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile*.
- 3.2.3 Identificar la proporción de pacientes con antecedentes de consumo de antibióticos y/o quimioterapia que presentan infección por *Clostridium difficile*.

4 POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Enfoque y diseño de la investigación

4.1.1 Enfoque:

Cuantitativo

4.1.2 Diseño:

Descriptivo transversal

4.2 Unidad de análisis y de información

4.2.1 Unidad de análisis

Pacientes adultos con infección por *Clostridium difficile* que fueron ingresados en el Sanatorio El Pilar.

4.2.2 Unidad de Información

Datos de expedientes clínicos que fueron tomados del programa de registro virtual CHAMAN 2.0 de pacientes que presentaron infección por *Clostridium difficile*, mayores de 18 años y que fueron ingresados en el Sanatorio El Pilar en Encamamientos o en la Unidad de Cuidados intensivos entre el 01 de enero de 2015 y el 31 de diciembre 2019.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población o universo

4.3.1.1 Población de estudio: pacientes de 18 años o más que fueron ingresados en el Sanatorio El Pilar y que presentaron infección por *Clostridium difficile* entre el 01 de enero de 2015 y 31 de diciembre 2019.

4.3.2 Muestra: no hubo cálculo de tamaño de muestra. Se incluyó al total de casos atendidos en el periodo de estudio.

4.4 Selección de los sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años que fueron ingresados en el sanatorio El Pilar y que presentaban infección por *Clostridium difficile*, considerando la definición de caso:
 - Paciente que presentó más de tres deposiciones diarreicas en 24 horas, prueba positiva de glutamato deshidrogenasa (antígeno) y de detección de toxinas para *Clostridium difficile* por inmunoensayo, y/o prueba positiva de PCR para *Clostridium difficile*.
 - Pacientes que presentaron infección por *Clostridium difficile* mientras se encontraban ingresados en el Sanatorio El Pilar.

4.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes a quienes se evidenció mediante serología, microbiología o pruebas moleculares crecimiento de otro agente causante de enteropatología, además de *Clostridium difficile*.
- Expedientes de pacientes que se encuentren cursando con recidiva de infección por *Clostridium difficile*.

4.5 Definición y operacionalización de variables

	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN
Características demográficas	Edad	Tiempo que un individuo ha vivido desde su nacimiento hasta un momento determinado.	Número de años anotados en el expediente clínico.	Numérica discreta	De razón	Años
	Sexo	Clasificación en hombre y mujer de acuerdo a los órganos reproductivos y funciones derivadas del complemento constitucional.	Sexo referido en el expediente clínico.	Categórica dicotómica	Nominal	Femenino / masculino
	Residencia	Lugar donde una persona vive	Departamento de Guatemala donde habita el paciente, anotado en el expediente clínico. De no ser residente de este país se registra como “otro país”	Categórica policotómica	Nominal	Alta Verapaz Baja Verapaz Chimaltenango Chiquimula El progreso Escuintla Guatemala Huehuetenango Izabal Jalapa Jutiapa

						Petén Quetzaltenango Quiché Retalhuleu Sacatepéquez San Marcos Santa Rosa Sololá Suchitepéquez Totonicapán Zacapa No registrado
	Procedencia	Lugar donde nació una persona	Departamento de Guatemala donde nació el paciente anotado en el expediente clínico. De no ser procedente de este país se registra como "otro país".	Categórica policotómica	Nominal	Alta Verapaz Baja Verapaz Chimaltenango Chiquimula El progreso Escuintla Guatemala Huehuetenango Izabal Jalapa Jutiapa Petén Quetzaltenango Quiché Retalhuleu

						Sacatepéquez San Marcos Santa Rosa Sololá Suchitepéquez Totonicapán Zacapa No registrado
	Profesión	Actividad habitual de una persona, generalmente para la que se ha preparado y que, al ejercerla, tiene derecho a recibir una remuneración o salario.	Profesión a la que se dedica el paciente, que está anotada en el expediente clínico	Categórica policotómica	Nominal	Profesión descrita en el expediente clínico: maestro, ingeniero, médico, auditor, etc.
	Religión	Tipo de creencia religiosa que profesa una persona.	Religión que el paciente profesa anotada en el expediente clínico.	Categórica policotómica	Nominal	Católica Protestante Testigos de Jehová Iglesia de Jesucristo de los últimos días Judía Islam Otros
	Dolor abdominal	Dolor que se siente en el área entre el pecho y la ingle.	Presencia o ausencia de dolor	Categórica dicotómica	Nominal	Sí/No

Características clínicas			abdominal registrado en el expediente.			
	Fiebre	Alza de la temperatura por niveles arriba de la normalidad.	Registro de temperatura mayor a 38.5 °C registrado en el expediente.	Categórica dicotómica	Nominal	Sí/No
	Diarrea	Alteración de la frecuencia de las deposiciones, así como de su consistencia.	Presencia de más de 3 deposiciones en un día registrado en el expediente.	Categórica dicotómica	Nominal	Sí/No
	Recuento de leucocitos	Es un examen de sangre que mide la cantidad de glóbulos blancos (GB) en la sangre.	Resultado de recuento de glóbulos blancos registrado en el expediente.	Númerica discreta	De razón	Cel/microlitro
	Leucocitosis	Aumento del número de leucocitos en la sangre circulante.	Presencia de más de 10,000 cel por microlitro evidenciado en hematología registrado en el expediente.	Categórica dicotómica	Nominal	Sí/no
	Tipo de toxina	Tipo de toxina (s) de <i>Clostridium difficile</i> productora de la enfermedad.	Serología o PCR positiva para toxina A y/o B registrada. En el caso de PCR puede ser positiva también para otras cepas (027)	Categórica	Nominal	A, B o ambas. En caso de ser PCR A , B, ambas, o toxina binaria.

Antecedente de uso de antibióticos y/o quimioterapia	Uso de antibiótico previo al ingreso del paciente.	Administración de antibioticoterapia previo a presentar el cuadro.	Afirmación o negación de uso de antibiótico, en los 3 meses previos a presentar el cuadro de Infección por <i>Clostridium difficile</i> registrado en el expediente clínico.	Categórica	Nominal	Sí/ No
	Tipo de antibiótico usado previo al ingreso.	Nombre del antibiótico administrado por el paciente en los últimos 3 meses previo a la presentación de la infección por <i>Clostridium difficile</i> .	Nombre del antibiótico administrado, registrado en el expediente clínico.	Categórica policotómica	Nominal	Amoxicilina/clavulanato Ampicilina /sulbactam Ceftriaxona Cefixima Clindamicina Ciprofloxacina Levofloxacina Metronidazol Meropenem Vancomicina Azitromicina Otros No registrado

	Administración de antibiótico al ingreso del paciente.	Administración de antibioticoterapia al ingreso al hospital previo a presentar el cuadro.	Administración de antibioticoterapia al ingresar el paciente por admisión programada o emergencia previo a presentar el cuadro de Infección por <i>Clostridium difficile</i> , registrado en el expediente clínico.	Categórica	Nominal	Sí / No
	Tipo de antibiótico indicado al ingreso.	Nombre del antibiótico administrado al paciente al ingreso al hospital, previo a la presentación de la infección por <i>Clostridium difficile</i> .	Nombre del antibiótico indicado al ingreso del paciente, sea por admisión programada o por emergencia, previo a presentar el cuadro de infección por <i>Clostridium difficile</i> , registrado en el expediente clínico.	Categórica policotómica	Nominal	Amoxicilina/clavulanato Ampicilina /sulbactam Ceftriaxona Cefixima Clindamicina Ciprofloxacina Levofloxacina Metronidazol Meropenem Vancomicina Azitromicina Otros No registrado

	Administración de antibiótico durante la hospitalización del paciente.	Administración de antibioticoterapia durante la hospitalización del paciente previo a presentar el cuadro.	Administración de antibioticoterapia durante la hospitalización registrado en el expediente clínico.	Categórica	Nominal	Sí / No
	Tipo de antibiótico usado durante la hospitalización.	Nombre del antibiótico administrado durante la hospitalización del paciente, previo a la presentación de la infección por <i>Clostridium difficile</i> .	Nombre del antibiótico administrado durante la hospitalización, previo a presentar infección por <i>Clostridium difficile</i> , registrado en el expediente clínico.	Categórica policotómica	Nominal	Amoxicilina/clavulanato Ampicilina /sulbactam Ceftriaxona Cefixima Clindamicina Ciprofloxacina Levofloxacina Metronidazol Meropenem Vancomicina Azitromicina Otros No registrado
	Indicación de antibiótico al egreso del paciente.	Indicación de antibioticoterapia al egreso del paciente.	Indicación de antibioticoterapia al egreso del paciente registrado en el expediente clínico.	Categórica	Nominal	Sí/ No

	Tipo de antibiótico indicado al egreso del paciente.	Nombre del antibiótico indicado al egreso del paciente.	Nombre del antibiótico indicado al egreso del paciente.	Categórica policotómica	Nominal	Amoxicilina/clavulanato Ampicilina /sulbactam Ceftriaxona Cefixima Clindamicina Ciprofloxacina Levofloxacina Metronidazol Meropenem Vancomicina Azitromicina Otros No registrado
	Uso de quimioterapia	Administración de quimioterapéuticos previo a presentar la infección por <i>Clostridium difficile</i> .	Afirmación o negación de uso de medicación quimioterapéutica, por cualquiera de las vías.	Categórica dicotómica	Nominal	Sí/No

4.6 Técnicas, procesos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1 Técnicas de recolección de datos

La técnica que se utilizó fue la revisión de expedientes clínicos. Se recolectó la información de los expedientes clínicos mediante el instrumento diseñado para dicho fin con las variables de estudio.

4.6.2 Procesos

La recolección de los datos se llevó a cabo de la siguiente manera:

- El área de laboratorio del Sanatorio El Pilar proporcionó el número de expediente de todos los pacientes a los que se realizó prueba para *Clostridium difficile*, detección de antígeno/toxina y reacción en cadena de polimerasa (PCR) o amplificación de ADN específica para *Clostridium difficile*, así como el panel gástrico por PCR. Este, aparte de la detección de *C. difficile* incluye la detección de otras 20 bacterias y virus. Independientemente de si eran positivas o negativas, se tomó en cuenta las muestras provenientes de emergencia (tanto si el paciente fue ingresado o dado de alta desde esa área), de consulta externa, de encamamientos, de intensivo de adultos, de pediatría, de intensivo pediátrico, de la unidad materno infantil y de intensivo neonatal.
- Se registraron 1902 pruebas de detección antígeno/toxina, 65 para PCR específica para *Clostridium difficile* y 345 para panel gástrico por PCR.
- Se filtraron las pruebas provenientes de emergencia, encamamientos e intensivo de adultos. Siguiendo los criterios de inclusión y exclusión se tomaron únicamente a los pacientes mayores de 18 años, que fueron ingresados, que no presentaron infección intestinal por otro germen asociado al momento del estudio.
- Posteriormente se revisó los expedientes clínicos en su versión electrónica desde el programa CHAMAN versión 2.0, el cual es el software utilizado en todas las áreas del Sanatorio El Pilar.

- De los pacientes con prueba de detección de antígeno y toxina, se excluyeron 47. Se obtuvieron 85 pruebas positivas por medio de detección de antígeno y toxinas y 12 mediante PCR que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.
- A partir de los resultados de laboratorios fueron revisados los expedientes clínicos y recolectados los datos con el instrumento mencionado, y luego transcritos manualmente.

4.7 Instrumento

El instrumento que se diseñó para recolección de los datos consta de un área destinada a la identificación de la boleta y fecha de la recolección de los datos. Este se encuentra dividido en tres secciones (ver anexo 11.1)

- La primera corresponde a las características demográficas. Consta de 6 ítems, con la finalidad de recolectar información de las variables edad, sexo, residencia, procedencia, profesión y religión.
- La segunda cuenta con 6 ítems que recolectan información de las características clínicas: diarrea, dolor abdominal, fiebre, recuento de leucocitos, leucocitosis, tipo de toxina encontrado.
- La tercera y última sección consta de 9 ítems; 8 de ellas guiados hacia el uso de antibióticos en 4 momentos: previo a consultar (hasta 3 meses previos), al momento de su ingreso, durante su hospitalización y al egreso. Además de la afirmación o negación del uso de los antibióticos también se registró el antibiótico utilizado. En el ítem correspondiente al uso de quimioterapia se registró si se utilizó la misma durante los 3 meses previos a su ingreso.

4.8 Procesamiento y análisis de los datos

4.8.1 Procesamiento de datos

Luego de recolectar la totalidad de los datos, se ingresó la información en una base de datos en el programa Microsoft Excel 2013, en la cual se asignó una fila para cada boleta registrada. Las columnas fueron asignadas a las variables de estudio. Para registrarlas se asignó

un código a las respuestas de las variables categóricas y se anotó el número anotado en la boleta de recolección de datos para las variables numéricas, las cuales fueron edad y recuento leucocitario.

4.8.2 Análisis de los datos

Este se realizó con base en los objetivos establecidos. Se elaboró un análisis estadístico descriptivo de cada una de las variables: características demográficas, características clínicas y antecedentes de uso de antibióticos y/o quimioterapia. El análisis de las variables numéricas se hizo a través de medidas de tendencia central y dispersión y para las variables categóricas por medio de frecuencias, proporciones y porcentaje.

- Objetivo 1: se describió las características demográficas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile*. La variable edad fue analizada a través de la media y de la desviación estándar. Las variables sexo, residencia, procedencia, profesión y religión se analizaron mediante proporciones.
- Objetivo 2: en este se describe las características clínicas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile*, para lo cual se analizó las variables a través de proporciones. Para la variable recuento de leucocitos se analizó mediante la obtención de la media y desviación estándar.

Objetivo 3: este objetivo pretendía identificar las variables uso de antibióticos y quimioterapia en pacientes con infección por *Clostridium difficile* en la población estudiada. Fue analizada mediante proporciones.

4.9 Alcances y límites de la investigación

4.9.1 Límites

Se encontró cuatro expedientes de los cuales se tuvo que revisar el expediente clínico físico para recolectar la información. Dado que no se encontraban en el hospital, fue necesario solicitar que los enviaran de la empresa que se encarga del resguardo de los mismos.

4.9.2 Alcances

La información generada a partir del presente estudio permite conocer la situación demográfica, clínica y antecedente de consumo de antibióticos y quimioterapia en pacientes con infección por *Clostridium difficile* en los últimos 5 años en este sanatorio, lo cual permitirá a los médicos que asisten a dicho centro tener una referencia en cuanto al comportamiento de esta patología, y tener información certera y confiable que apoye de manera objetiva la sospecha de esta enfermedad en futuras ocasiones.

4.10 Aspectos éticos de la investigación

4.10.1 Principios éticos generales

El estudio fue llevado a cabo cumpliendo los principios de beneficencia, la no maleficencia y la justicia, así como el respeto. Esta investigación contó con un diseño adecuado y con un investigador competente para el desarrollo de la misma. Los datos produjeron información de utilidad que podrá ser aplicada para beneficiar a la población. No representó ningún riesgo para los pacientes, ya que no se tuvo contacto directo con ellos en ningún momento ni se realizaron intervenciones o procedimientos de ningún tipo que puedan suponer riesgo para su salud directa o indirectamente, tanto física como mental. Por las características de esta investigación no existió riesgo de producir daño a la población a estudio. La información que se obtuvo de cada historia clínica se utilizó únicamente con fines científicos. Se guardó la confidencialidad de cada paciente, tanto durante la recolección de los datos así como para cuando sean divulgados los resultados del estudio.

Además, el estudio se apegó a las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos elaborados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, CIOMS (*Council For International Organizations Of Medical Sciences*), detallándose en los siguientes párrafos las pautas que se evidenciaron en el estudio.

Respecto a la pauta número 1 de CIOMS 1, que responde al valor social y científico, y respeto de los derechos, el presente estudio tiene un alto valor social, ya que la información brindada marca un precedente en el comportamiento de la infección por *Clostridium difficile* en el Sanatorio El Pilar.⁵⁷

Se siguió la pauta 12, acerca de la recolección, almacenamiento y uso de datos en una investigación relacionada con la salud. Esta se refiere a la autorización para investigaciones con datos archivados, dado que la investigación es un estudio descriptivo transversal, en el cual no se puso en riesgo la confidencialidad y el anonimato de la población de estudio. No se utiliza consentimiento informado específico o amplio para estos casos. La dirección de investigación y la dirección médica del Sanatorio El Pilar, que tienen a cargo la gobernanza de la colección de los archivos de datos, autorizaron que se realizara. Se adjunta en anexos la hoja de autorización de la investigación por la dirección médica y la dirección de investigación del Sanatorio El Pilar. Para asegurar la confidencialidad y el adecuado uso y almacenamiento de los datos, desde que fueron registrados en el instrumento, así como en la base de datos y en la presentación de los resultados no contaban con información de identificación personal de los pacientes, pudiendo compartir posteriormente los resultados del estudio sin que se vea comprometida la confidencialidad de los pacientes. Además, para asegurar su confidencialidad, las boletas utilizadas para la recolección de los datos han permanecido bajo el resguardo exclusivo del investigador, Guillermo Leopoldo Morataya Jumique; los archivos digitales de las boletas escaneadas se encuentran en una nube informática de datos a la cual únicamente tiene acceso el investigador y la coordinación de trabajos de graduación. La base de datos se encuentra bajo el resguardo del investigador y se encuentra archivada electrónicamente en la computadora del investigador sin que se encuentre disponible en línea. Esta información será resguardada por el investigador por 10 años, siguiendo la normativa para la regulación de ensayos clínicos en humanos, según acuerdo ministerial número 82-2019 del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, siendo el responsable legal de los datos el investigador Guillermo Leopoldo Morataya Jumique.

4.10.2 Categoría de riesgo

Riesgo categoría I (sin riesgo). Al ser una investigación observacional en la que no se realiza ninguna intervención ni se invade la intimidad de las personas, únicamente se utilizaron datos recolectados a través del instrumento diseñado para el efecto.

5 RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados obtenidos con el instrumento en 97 expedientes médicos.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* en estudio.

N:97		
Característica demográfica	f	%
Edad		
* \bar{X} : 53.99 años		
**DE: \pm 18.88		
Sexo		
Masculino	34	35.05
Femenino	63	64.95
Residencia		
Guatemala	90	92.78
Sacatepéquez	2	2.06
Santa Rosa	2	2.06
Chimaltenango	1	1.03
Retalhuleu	1	1.03
Otro país	1	1.03
Procedencia		
Guatemala	93	95.88
Alta Verapaz	1	1.03
Huehuetenango	1	1.03
Retalhuleu	1	1.03
NO registrado	1	1.03

* \bar{X} : Media

**DE: Desviación estándar

Tabla 1.1. Características demográficas pacientes con infección por *Clostridium difficile* en estudio.

N:97		
Característica demográfica	f	%
Profesión		
Ama de casa	26	26.80
Jubilado	9	9.28
Estudiante	7	7.22
Administrador (a)	3	3.09
Médico (a)	3	3.09
Agricultor	2	2.06
Comerciante	2	2.06
Mercadólogo (a)	2	2.06
Pastor (a) de iglesia	2	2.06
Otros	10	10.31
Religión		
Católica	76	78.35
Evangélica	12	12.37
Islam	1	1.03
Otras	1	1.03
No registrado	7	7.22

Tabla 2. Características clínicas al momento del diagnóstico en pacientes con infección por *Clostridium difficile* en estudio.

N: 97		
Característica clínica	f	%
Dolor Abdominal		
Sí	51	52.58
No	46	47.42
Fiebre		
Sí	24	24.74
No	73	75.26
Diarrea		
Sí	93	95.88
No	4	4.12

Tabla 2. 1 Características clínicas pacientes con infección por *Clostridium difficile* en estudio.
N: 97

Característica clínica	f	%
Recuento de leucocitos		
\bar{X} 12 837.11		
DE \pm 6 579.31		
Leucocitosis		
Sí	57	58.76
No	40	41.26
Tipo de toxina		
Toxina A	22	22.68
Toxina B	13	13.40
Toxina A y B	59	60.82
Toxina Binaria	1	1.03
Toxina Binaria y B	2	2.06

Tabla 3. Antecedente de uso de antibióticos en pacientes con infección por *Clostridium difficile* en estudio.

N: 97		
Antecedente de uso de antibiótico y quimioterapia	f	%
Uso de antibióticos previo al ingreso		
Sí	63	64.95
No	34	5.05
Administración de antibióticos al ingreso		
Sí	13	13.40
No	84	86.60
Administración de antibióticos durante la hospitalización		
Sí	25	25.77
No	72	74.23
Indicación de antibióticos al egreso		
Sí	79	81.44
No	18	18.55
Uso de quimioterapia por antecedente de cáncer previo al ingreso		
Sí	5	5.15
No	92	94.85

Tabla 3.1 Antibióticos utilizados previo a presentar infección por *Clostridium difficile* en estudio.

Antibiótico administrado	f	%
Antibiótico previo al ingreso		
Ciprofloxacina	12	14.46
Ampicilina Sulbactam	10	12.05
Cefixima	10	12.05
Ceftriaxona	9	10.84
Amoxicilina / Clavulanato	8	9.64
Metronidazol	6	7.23
Clindamicina	4	4.82
Azitromicina	3	3.61
Levofloxacina	2	2.41
Vancomicina	2	2.41
Meropenem	1	1.20
Ertapenem	1	1.20
Piperacilina Tazobactam	1	1.20
Otro	14	16.87
Antibióticos al ingreso		
Ceftriaxona	5	31.25
Meropenem	3	18.75
Clindamicina	2	12.50
Ampicilina/sulbactam	1	6.25
Ciprofloxacina	1	6.25
Levofloxacina	1	6.25
Metronidazol	1	6.25
Otros	2	12.50

Tabla 3.2 Antibióticos utilizados previo a presentar infección por *Clostridium difficile* en estudio.

Antibiótico administrado	f	%
Antibióticos durante la hospitalización		
Ceftriaxona	10	24.39
Meropenem	7	17.07
Vancomicina	5	12.20
Ampicilina /sulbactam	3	7.32
Ciprofloxacina	3	7.32
Clindamicina	2	4.88
Metronidazol	2	4.88
Ertapenem	2	4.88
Levofloxacina	1	2.44
Piperacilina /Tazobactam	1	2.44
Otros	5	12.20
Antibióticos al egreso		
Metronidazol	57	72.15
Vancomicina	36	45.57
Ciprofloxacina	2	2.53
Ampicilina /Sulbactam	1	1.26
Ceftriaxona	1	1.26
Ertapenem	1	1.26
Otro	5	6.34

6 DISCUSIÓN

La infección por *Clostridium difficile* es reconocida como la principal causa de diarrea en pacientes con infección asociada a atención en salud. Se ha definido como la presentación de más de tres deposiciones diarreicas al día y la presencia de una prueba positiva para la presencia de *Clostridium difficile* toxigénico o sus toxinas o hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que evidencien colitis pseudomembranosa. Se ha demostrado mayor afección en pacientes mayores de 65 años y como el factor de riesgo modificable más importante, el uso de antibióticos previo a desarrollar el cuadro.^{1,17}

Con el objetivo de efectuar una caracterización demográfica, clínica y antecedente de consumo de antibióticos y quimioterapia a los pacientes adultos diagnosticados con infección por *Clostridium difficile*, se realizó esta investigación en pacientes atendidos en el Sanatorio El Pilar del 1 enero 2015 al 31 de diciembre de 2019. Se evaluó un grupo de 97 pacientes en los que se incluyó a quienes ingresaron con el diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*, así como pacientes que desarrollaron la enfermedad estando ingresados.

Respecto a las características demográficas, la media de edad de los pacientes fue de 54 años, con una desviación estándar de 18.8 años. Llama la atención que el 51% de los pacientes se encontraban entre 36 y 55 años, y 31% eran mayores de 65 años, lo cual difiere con el estudio realizado por Pechal A, Lin K, Allen S, Reveles K en 2011, titulado *Incidencia de la infección por Clostridium difficile según grupo de edad en Estados Unidos*, en donde encontraron una mayor incidencia en las personas mayores de 65 años (67.5%)²². Así mismo, los hallazgos en cuanto a la edad media difieren de hasta 20 años menos que la reportada por Abou C, et al, en Canadá en 2007 en su estudio titulado *Factores asociados a complicaciones en pacientes con infección por Clostridium difficile*, en donde se encontró una edad media de 78.4 años²¹. Es también mayor por 7 años que la reportada por Dávila L, et al, en 2017 en el estudio titulado *Incremento de la tasa de infección por Clostridium difficile en hospitales mexicanos*, en donde la edad media fue de 47.4 años.²³

Continuando con las características demográficas, se evidenció predominio del sexo femenino, 64.95%, lo cual se encuentra cercano al 59% reportado por Pechal A, Lin K, Allen S, Reveles K en 2011, en el estudio titulado *Incidencia de la infección por Clostridium difficile en Estados Unidos en 2010*²² y contrario a la leve predominancia reportada por Abou C et al en Canadá en 2007 en su estudio titulado *Factores asociados a complicaciones en pacientes con*

*infección por Clostridium difficile*²¹, y por Dávila L *et al* en 2017 en el estudio titulado *Incremento de la tasa de infección por Clostridium difficile en hospitales mexicanos*, en donde se reportó incidencia en el sexo femenino de 48 y 40%, respectivamente. La mayoría de pacientes son residentes del departamento de Guatemala, 92.78%; sin embargo, este dato está influenciado por el lugar de localización del hospital de estudio.

En relación con las características clínicas observadas se encontró la diarrea como síntoma más frecuente, hasta en 95.88%, muy similar a los resultados obtenidos por Velarde J en su estudio en México en 2015 con título *Características clínicas y endoscópicas en diarrea hospitalaria asociada a infección por Clostridium difficile*, donde se reportó hasta 90%¹⁰, y muy similar a lo reportado por Gualtero S *et al* en Colombia en 2015 con el estudio titulado *Características de la infección por Clostridium difficile en una institución de alta complejidad y reporte de la circulación en Colombia de la cepa hipervirulenta NAP1/027*, que reportó hasta 97% de diarrea en los pacientes en estudio²⁴. En la investigación actual era esperado tener una alta frecuencia de pacientes con diarrea, ya que es uno de los criterios de diagnóstico. Siempre dentro de las características clínicas, el 52% presentó dolor abdominal, muy similar al 50% reportado por Velarde J en 2015; por otra parte, el 24% presentó fiebre, menor que el reportado por Velarde J. En cuanto a estudios de laboratorio, se documentó una media de recuento de leucocitos en sangre de 12 837.11 cel/ul, dimensionales que deben previamente definirse y describirse. Se encontró leucocitosis en el 58% de los pacientes, lo cual es similar a lo descrito por Velarde J en su estudio en México en 2015, que reportó leucocitosis en el 55% de los pacientes.

Respecto al método diagnóstico para la detección de *Clostridium difficile*, se detectó antígeno y toxina A y B en 85 de los casos, y se realizó prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) en 12 de los casos. Es llamativo que hasta en 60% de los pacientes se encontraron ambas toxinas presentes (A y B), sobre todo la toxina A, detectada hasta en 82% de los casos, y la toxina B, hasta en 75%. La toxina binaria, que es la que con mayor frecuencia —según la literatura— se relaciona a cepas más virulentas y agresivas, se detectó en 3 % de los casos.

Se encontró que, del total de pacientes, 80 recibieron tratamiento antibiótico previo a presentar el cuadro de infección por *Clostridium difficile*. Esto fue antes de su ingreso, en el momento de su ingreso o durante la hospitalización, que corresponden a 82% de los pacientes, lo cual se encuentra muy cercano al 87% reportado por Abou C *et al* en Canadá en 2007, en su estudio titulado *Factores asociados a complicaciones en pacientes con infección por Clostridium*

difficile²¹, y resulta ser mayor que la relación reportada por Slimings C, Riley T, en el estudio *Antibióticos e infección por Clostridium difficile adquirida en el hospital en Australia en 2013*; se trata de un meta-análisis en el que se reportó una asociación de hasta 60% de presentación de infección por *Clostridium difficile* en pacientes con uso de antibióticos previos.⁴⁷

De los 80 pacientes que recibieron tratamiento antibiótico, 63 lo recibieron previo a consultar al hospital, 13 al momento del ingreso y 25 tratamiento durante su hospitalización.

El antibiótico utilizado con mayor frecuencia previo a su ingreso fue ciprofloxacina (14.46%); sin embargo, se encontró también que el 22.89 % fue por cefalosporinas, cefixima (12.05%) y ceftriaxona (10.89%). El 21.69% correspondía a betalactámicos (amoxicilina/ácido clavulánico y ampicilina sulbactam); se reportó que hasta el 5% de los pacientes recibieron metronidazol, lo cual llama la atención dado que la primera línea de tratamiento para infección por *Clostridium difficile* es precisamente metronidazol. Al ingreso del paciente, el antibiótico con mayor frecuencia de uso fue ceftriaxona, seguido de meropenem y clindamicina. El antibiótico con mayor frecuencia administrado durante la hospitalización previo a presentar la infección fue ceftriaxona, meropenem y, paradójicamente, vancomicina, que es uno de los medicamentos indicados para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*¹. Estos datos son similares a los reportados por Slimings C, Riley T, en el metaanálisis titulado *Antibióticos e infección por Clostridium difficile adquirida en el hospital en Australia en 2013*, en el que se reportó mayor asociación, en primer lugar, con clindamicina, seguido por cefalosporinas y quinolonas⁴⁷. Se describió también el antibiótico al egreso del paciente que ya había presentado infección por *Clostridium difficile*. Se encontró que hasta el 81 % de los pacientes fue indicado; de estos, 67% egresó con tratamiento con metronidazol. Los dos medicamentos más frecuentes son vancomicina y metronidazol.

Por último, se identificó que en 5% de los pacientes se había administrado quimioterapia previo a presentar infección por *Clostridium difficile*, al menos 3 veces menos que lo reportado por Carvajal C, Pacheco C, Jaimes F, en su estudio *Perfil clínico y demográfico y factores de riesgo frente a la infección por Clostridium difficile*, en el que se reportó que hasta 17% de los pacientes había recibido quimioterapia en los tres meses previos a presentar la enfermedad.

Para la realización de este estudio se contó con el acompañamiento de especialistas en medicina interna y gastroenterología, lo cual se convirtió en una fortaleza para el análisis de los resultados.

7 CONCLUSIONES

- 7.1 En relación a las características demográficas de los pacientes adultos con infección por *Clostridium difficile*, la edad media es de 54 años. El sexo más afectado es el femenino, la mayoría son residentes y procedentes del departamento de Guatemala.
- 7.2 Respecto a las características clínicas en los pacientes con infección por *Clostridium difficile*, el síntoma con mayor frecuencia encontrado es diarrea, seguido por dolor abdominal, que está presente en hasta la mitad de los pacientes, que en menor frecuencia presentan fiebre. Cerca de la mitad de los pacientes presentó leucocitosis; en poco más de la mitad se evidenció la presencia de ambas toxinas (A y B), mientras que la toxina binaria fue reportada en solo 1 paciente.
- 7.3 En cuanto al uso de antibióticos, se identificó que 8 de cada 10 pacientes reciben tratamiento antibiótico previo a presentar infección por *Clostridium difficile*. Se estableció que 6 de 10 pacientes reciben antibiótico previo a su ingreso, 1 de 10 recibe antibiótico al momento de su ingreso y una cuarta parte recibe tratamiento antibiótico durante su hospitalización previo a presentar la infección; además, 1 de 20 pacientes recibe quimioterapia previo a presentar la infección.

8 RECOMENDACIONES

8.1 Al Sanatorio El Pilar

Institucionalizar los criterios diagnósticos de infección por *Clostridium difficile* con el fin de estandarizar el diagnóstico de la enfermedad y brindar a los médicos especialistas herramientas más firmes para que, en caso de tener una sospecha clínica prematura, el diagnóstico a tiempo permita iniciar un tratamiento pronto y oportuno, para lo cual se requiere promover la búsqueda activa de la infección en los pacientes que se encuentran hospitalizados.

8.2 A la Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

Promover la investigación científica sobre la infección por *Clostridium difficile*, sobre todo en hospitales públicos, para comparar con el estudio actual, así como en grupos específicos (niños, mujeres embarazadas, ancianos), con el fin de evaluar el comportamiento de la enfermedad en estos grupos.

9 APORTES

Este estudio generó información al describir las características demográficas, clínicas y antecedentes de uso de antibióticos y/o quimioterapia en pacientes con infección por *Clostridium difficile* en el Sanatorio El Pilar. Brindó datos estadísticos que permitirán a los médicos especialistas de este centro despertar la sospecha clínica en los pacientes con dichas características; es un estudio novedoso, ya que no se contaba con estudios previos.

Se contribuyó con brindar estos resultados al Departamento de investigación y calidad, así como al Departamento de infecciones asociadas a atención en salud, los cuales son la base para investigaciones longitudinales y más profundas.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Guías de práctica clínica para la infección por *Clostridium difficile* en adultos: actualización 2010 realizada por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Mar;31(5):1–28.
2. Sehusler LM, Chinn RYW, Arduino MJ, Carpenter J, Donlan R, Ashford D, et al. Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities. Recommendations from CDC and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) [en línea]. Chicago IL : American Society for Healthcare Engineering/ American Hospital Association; 2003 [citado 28Ago 2021]. Disponible en: http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/eic_in_hcf_03.pdf
3. Zea JW, Salazar CL. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*: prevalencia y diagnóstico por laboratorio. *Infectio* [en línea]. 2013 Sept [citado 28 Ago 2021];16(4):211–22. Disponible en:<http://www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/541>
4. Gorbach SL. John G . Bartlett: Contributions to the Discovery of *Clostridium difficile* Antibiotic-Associated Diarrhea. *Clin Inf Dis* [en línea]. 2014 Sept [citado 28 Ago 2021]; 59 Suppl 2: S66–70.doi: 10.1093/cid/ciu419
5. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [en línea]. 2013[citado 28 Ago 2021]; 31(4):254–63. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.010>
6. Borriello SP. Pathogenesis of *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother* [en línea]. 1998 [citado 28 Ago 2021];41 Suppl C:S13–9.doi: 10.1093/jac/41.suppl_3.13
7. Hernández-Rocha C, Pidal P, Ajenjo MC, Quera R, Quintanilla M, Lubascher J, et al. Consenso chileno de prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*. *Rev Chilena infectol* [en línea]. 2016 Feb [citado 28 Ago 2021]; 33(1):98–118. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000100020>
8. Pérez M, Hurtado AI, Couto I, Gutiérrez JM, Seoane L, Suárez JM, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. *Rev Chilena infectol* [en línea]. 2013 Feb [citado 28 Ago 2021]; 30(2):165–85. Disponible en: <http://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v30n2/art08.pdf>

9. Bouza E, Muñoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect Dis[en línea]. 2005 [citado 28 Ago 2021];11 Suppl 4: S57–64. doi: 10.1111/j.1469-0691.2005.01165.x
10. Velarde Ruiz-Velasco JA, Aldana Ledesma JM, Ibarra Estrada MA, Aguirre Díaz SA, Fernández Ramírez JA, Cárdenas Lara F, et al. Características clínicas y endoscópicas en diarrea hospitalaria asociada a infección por *Clostridium difficile*. Rev Gastroenterol México [en línea]. 2017[citado 28 Ago 2021]; 82(4):301–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgm.2017.01.005>
11. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* Infection in Patients Discharged from US Short-stay Hospitals , 1996 – 2003. Emerg Infect Dis [en línea]. 2006 Mar [citado 28 Ago 2021]; 12(3). doi: 10.3201/eid1203.051064
12. Ong GKB, Reidy TJ, Huk MD, Lane FR. *Clostridium difficile* colitis: A clinical review. Am J Surg [en línea]. 2017 [citado 29 Ago 2021]; 213(3):565–71. doi: 10.1016/j.amjsurg.2016.10.035
13. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol [en línea]. 2013[citado 01 Sept 2021];108(4):478–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013.4>
14. Rodríguez Varón A, Muñoz OM, Pulido Arenas J, Amado SB, Tobón Trujillo M. Diarrea asociada a antibióticos: características clínicas y presencia de *Clostridium difficile*. Rev Gastroenterol Mex [en línea]. 2017 [citado 01 Sept 2021];82(2):129–33. doi: 10.1016/j.rgm.2016.10.003
15. Hernández Rocha C, Naour S, Paredes M, Álvarez D. Infecciones causadas por *Clostridium difficile*. Rev Chilena Infectol [en línea]. 2012 Jun [citado 01 Sept 2021]; 29(4):434–45. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000400011>
16. Reigadas Ramírez E. Estudio de la infección “*Clostridium difficile*”: incidencia, epidemiología, características clínicas, factores de riesgo de gravedad y recurrencia [tesis Doctoral en línea]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina; 2016 [citado 01 Sept 2021] Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/38927/1/T37711.pdf>
17. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZD, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med [en línea]. 2015[citado 01 Sept 2021]; 372 (24): 825-834. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26061852>

18. Ricciardi, Rocco; Rothenberger, David A.; Madoff, Robert D.; Baxter NN. Increasing Prevalence and Severity of. Arch Surg [en línea]. 2007 [citado 02 Sept 2021];142(7):624–31. doi: 10.1001/archsurg.142.7.624
19. Lucado J, Gould C, Elixhauser ACR. Clostridium difficile Infections (CDI) in Hospital Stays, 2009: Statistical Brief #124. En: Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs [en línea]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2012 [citado 02 Sept 2021]; p. 1-7 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92613/>
20. Samayoa J, Cosenza C, Mejia C, Soto E, Gudiel I, Gordillo R, et al. Outbreak of Clostridium difficile in a Teaching Hospital in Guatemala City. En: Infectious Disease Week; San Francisco 2013 Oct 2-6.
21. Abou Chakra CN, McGeer A, Labbe AC, Simor AE, Gold WL, Muller MP, et al. Factors Associated with Complications of Clostridium difficile Infection in a Multicenter Prospective Cohort. Clin Infect Dis [en línea]. 2015 [citado 02 Sept 2021];61(12):1781–8. doi: 10.1093/cid/civ749
22. Pechal A, Lin K, Allen S, Reveles K. National age group trends in Clostridium difficile infection incidence and health outcomes in United States Community Hospitals. BMC Infect Dis [en línea]. 2016 [citado 02 Sept 2021];16(682):1–7. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2027-8>
23. Dávila LP, Garza González E, Rodríguez Zulueta P, Morfín Otero R, Rodríguez Noriega E, Villar Compte D, et al. Increasing rates of Clostridium difficile infection in Mexican hospitals. Braz J Infect Dis [en línea]. 2017 [citado 02 Sept 2021]; 21(5):530–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.05.007>
24. Gualtero SM, Abril LA, Camelo N, Sánchez SD, Silva E, Dávila FA, et al. Características de la infección por Clostridium Difficile en una institución de alta complejidad. Primer reporte de circulación de cepa hipervirulenta NAP17027 en Colombia. Biomedica [en línea]. 2017 [citado 04 Sept 2021];37(4):7–12. doi: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v37i4.3244>
25. Cazali I, Sapon M, Erdmenger D, Canet M. 486. Endemic Corridors: A Useful Tool for the Approach of *Clostridium difficile*: A 5-Year Epidemiologic Surveillance Program in a Teaching Hospital of a Middle-Income Country. Open Forum Infect Dis [en línea]. 2018 [citado 04 Sept 2021];5(suppl_1):S180–S180. doi: 10.1093/ofid/ofy210.495
26. Johnson EA, Summanen P. Clostridium. En: Murray PR, editores. Manual of Clinical Microbiology. Washington, DC: ASM press. 1999. p. 655-660.
27. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med [en línea]. 2015 [citado 04 Sept 2021]; 372(16):1539–48. doi: 10.1056/NEJMra1403772

28. Pruitt RN, Lacy DB. Toward a structural understanding of *Clostridium difficile* toxins A and B. *Front Cell Infect Microbiol* [en línea]. 2012 Mar [citado 04 Sept 2021] ;2(28):1–14. doi: 10.3389/fcimb.2012.00028
29. Leffler DA, Lamont JT. Treatment of *Clostridium difficile* disease. *AM J Gastroenterol* [en línea]. 2009 [citado 04 Sept 2021];136: 1899-1912. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.070
30. Blanchi J, Goret J, Mégraud F. *Clostridium difficile* Infection: A Model for Disruption of the Gut Microbiota Equilibrium. *Am J Dig Dis* [en línea]. 2016 [citado 04 Sept 2021];34(3):217–20. doi: 10.1159/000443355
31. Pruitt RN, Chambers MG, Ng KK-S, Ohi MD, Lacy DB. Structural organization of the functional domains of *Clostridium difficile* toxins A and B. *Proc Natl Acad Sci USA* [en línea]. 2010 [citado 04 Sept 2021];107(30):13467–72. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.12.070>
32. Gonçalves C, Decré D, Barbut F, Burghoffer B, Petit JC. Prevalence and Characterization of a Binary Toxin (Actin-Specific ADP-Ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol* [en línea]. 2004 [citado 06 Sept 2021];42(5):1933–9. doi: 10.1128/JCM.42.5.1933-1939.2004
33. Schwan C, Stecher B, Tzivelekidis T, Van Ham M, Rohde M, Hardt WD, et al. *Clostridium difficile* toxin CDT induces formation of microtubule-based protrusions and increases adherence of bacteria. *PLoS Pathog* [en línea]. 2009 [citado 06 Sept 2021] ;5(10):1-14. doi: 10.1371/journal.ppat.1000626
34. Heinlen L, Ballard J. *Clostridium difficile* Infection. *Am J Med Sci* [en línea]. 2010 [citado 06 Sept 2021];340(3):247–52. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181e939d8
35. Barlett JG. Antibiotic Associated Diarrhea. *N Engl J Med* [en línea]. 2002 [citado 06 Sept 2021];346(5):334–9. doi: 10.1056/NEJMcp011603
36. Qa'Dan M, Spyres LM, Ballard JD. pH-induced conformational changes in *Clostridium difficile* toxin B. *Infect Immun* [en línea]. 2000 May [citado 08 Sept 2021];68(5):2470–4. doi: 10.1128/IAI.68.5.2470-2474.2000
37. Chan H, Zhao S, Zhang L, Ho J, Leung CCH, Wong WT, et al. *Clostridium difficile* toxin B induces autophagic cell death in colonocytes. *J Cell Mol Med* [en línea]. 2018 [citado 08 Sept 2021];22(4):2469–77. doi:10.1111/jcmm.13555
38. Zhang Y, Feng H. Pathogenic effects of glucosyltransferase from *Clostridium difficile* toxins. *Pathog Dis* [en línea]. 2016[citado 08 Sept 2021];74(4):1-6. doi: 10.1093/femspd/ftw024

39. Pruitt RN, Chumbler NM, Rutherford SA, Farrow MA, Friedman DB, Spiller B, et al. Structural determinants of *Clostridium difficile* toxin A glucosyltransferase activity. *J Biol Chem* [en línea]. 2012 [citado 08 Sept 2021];287(11):8013–20. doi: 10.1074/jbc.M111.298414
40. Wohlan K, Goy S, Olling A, Srivaratharajan S, Tatge H, Genth H, et al. Pyknotic cell death induced by *Clostridium difficile* TcdB: Chromatin condensation and nuclear blister are induced independently of the glucosyltransferase activity. *Cell Microbiol* [en línea]. 2014 [citado 08 Sept 2021];16(11):1678–92. doi: 10.1111/cmi.12317
41. De Pestel D, Aronoff D. Epidemiology of CDI. *J Pharm Pract* [en línea]. 2013 [citado 08 Sept 2021];26(5):464–75. doi: 10.1177/0897190013499521
42. Lessa FC, Gould C V, Clifford McDonald L. Current status of *clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2012 [citado 08 Sept 2021];55 Suppl2:S65–70. doi: 10.1093/cid/cis319
43. Alvarez M. Diagnóstico de diarrea por *Clostridium difficile*: en busca de un enfoque clínico más eficiente. *Rev méd Chile* [en línea]. 2001 [citado 08 Sept 2021];129(6): 620-625. doi: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872001000600004>
44. Monge Martin D. *Clostridium difficile*: epidemiología, factores de riesgo y estancia hospitalaria.[tesis Doctoral Epidemiólogo]. Madrid: Universidad Rey Juan Carlos; Facultad de Ciencias de la Salud; 2013. [citado 08 Sept 2021] Disponible en: <http://hdl.handle.net/10115/12297>
45. Marin Sanchez JA.Reigadas Ramírez E. Factores asociado a la infección por *Clostridium difficile* en un hospital universitario de Bogotá. [tesis de Postgrado Medicina Critica y Cuidado Intensivo]. Bogotá: Universidad El Rosario, Facultad de Medicina; 2011.[citado 08 Sept 2021] Disponible en:<https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/8687/Marin-Juliana-2014.pdf>
46. Becerra MG, Ospina S, León Atehortúa S, Berbesi DY. Factores de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*.*Infectio* [en línea].2011[citado 08 Sept 2021];15(4):220-226. Disponible en: www.revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/467
47. Slimings C, Riley T. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*[en línea]. 2014 [citado 08 Sept 2021];69:881 –891. doi: 10.1093/jac/dkt477
48. Eze P, Balsells E, Kyaw MH, Nair H. Risk factors for *Clostridium difficile* infections-an overview of the evidence base and challenges in data synthesis. *J Glob Health*. [en línea] 2017 [citado 10 Sept 2021]; 7(1):1-9. Disponible en: <https://www.jogh.org/documents/issue201701/jogh-07-010417.pdf>

49. Delgado A, Reveles IA, Cabello FT, Reveles KR. Poorer outcomes among cancer patients diagnosed with *Clostridium difficile* infections in United States community hospitals. *BMC Infect Dis* [en línea]. 2017 [citado 10 Sept 2021];17(1):448:1-7. Disponible de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28645266>
50. Apewokin S, Pradhan S, Frerick M, Weiss A. Induced Human Intestinal Organoids (iHIOs) as Model Systems for Chemotherapy-associated *Clostridium difficile* (CD) Infections. *Open Forum Infect Dis* [en línea]. 2017 [citado 10 Sept 2021];4 Suppl 1: S382. doi: 10.1093/ofid/ofx163.946
51. Alcalá Hernández L, Marín Arriaza M, Mena Ribas A, Niubó Bosh J. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. En: *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2ª ed. Madrid; 2015. p. 595–602.
52. Brecher SM, Novak-Weekley SM, Nagy E. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infections: There is light at the end of the colon. *Clin Infect Dis* [en línea] . 2013 [citado 10 Sept 2021];57(8):1175–81. doi:10.1093/cid/cit424
53. Pérez Topete SE, Miranda Aquino T, Hernández Portales JA. Valor predictivo positivo de la prueba de inmunoanálisis para detección de toxina A y B de *Clostridium difficile* en un hospital privado. *Rev Gastroenterol Mex* [en línea]. 2016[citado 10 Sept 2021]; 81(4):190–4. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.04.002>
54. Vaustat D, Rollet R. Glutamato deshidrogenasa. Su valor diagnóstico en la diarrea por *Clostridioides difficile*. *Rev Argent Microbiol* [en línea]. 2018 [citado 10 Sept 2021] 50(3):264–8. doi: 10.1016/j.ram.2017.08.006
55. Deshpande A, Pasupuleti V, Rolston DDK, Jain A, Deshpande N, Pant C, et al. Diagnostic accuracy of real-time polymerase chain reaction in detection of *clostridium difficile* in the stool samples of patients with suspected *clostridium difficile* infection: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* [en línea]. 2011 [citado 10 Sept 2021];53(7):81–90. doi: 10.1093/cid/cir505
56. DH/HCAI/ infectious diseases. Updated Guidance on the Diagnosis and Reporting of. *Dep Heal* [en línea]. 2012 [citado 10 Sept 2021];1–26. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/146808/dh_133016.pdf.pdf
57. Organización Panamericana de la Salud, Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos [en línea]. 4 ed. Ginebra: CIOMS; 2016 [citado 10 Sept 2021]. Disponible en: https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/CIOMS-EthicalGuideline_SP_INTERIOR-FINAL.pdf

11 Anexos

11.1

Instrumento



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Caracterización epidemiológica, clínica y factores de riesgo de pacientes con infección por *Clostridium difficile* en el Sanatorio El pilar del 01 de enero de 2015 a 01 de enero de 2019.

Fecha: / /

Boleta No:

SECCIÓN I. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.

1. EDAD: años

2. SEXO: Masculino ☐ Femenino ☐

3. RESIDENCIA:

Guatemala	<input type="checkbox"/>	Alta Verapaz	<input type="checkbox"/>	Baja Verapaz	<input type="checkbox"/>
Chimaltenango	<input type="checkbox"/>	Chiquimula	<input type="checkbox"/>	El Progreso	<input type="checkbox"/>
Escuintla	<input type="checkbox"/>	Huehuetenango	<input type="checkbox"/>	Izabal	<input type="checkbox"/>
Jalapa	<input type="checkbox"/>	Jutiapa	<input type="checkbox"/>	Petén	<input type="checkbox"/>
Quetzaltenango	<input type="checkbox"/>	Quiche	<input type="checkbox"/>	Retalhuleu	<input type="checkbox"/>
Sacatepéquez	<input type="checkbox"/>	San Marcos	<input type="checkbox"/>	Santa Rosa	<input type="checkbox"/>
Sololá	<input type="checkbox"/>	Suchitepéquez	<input type="checkbox"/>	Totonicapán	<input type="checkbox"/>
Zacapa	<input type="checkbox"/>	Otro país	<input type="checkbox"/>	No registrado	<input type="checkbox"/>

4. PROCEDENCIA

Guatemala	<input type="checkbox"/>	Alta Verapaz	<input type="checkbox"/>	Baja Verapaz	<input type="checkbox"/>
Chimaltenango	<input type="checkbox"/>	Chiquimula	<input type="checkbox"/>	El Progreso	<input type="checkbox"/>
Escuintla	<input type="checkbox"/>	Huehuetenango	<input type="checkbox"/>	Izabal	<input type="checkbox"/>
Jalapa	<input type="checkbox"/>	Jutiapa	<input type="checkbox"/>	Petén	<input type="checkbox"/>
Quetzaltenango	<input type="checkbox"/>	Quiche	<input type="checkbox"/>	Retalhuleu	<input type="checkbox"/>
Sacatepéquez	<input type="checkbox"/>	San Marcos	<input type="checkbox"/>	Santa Rosa	<input type="checkbox"/>
Sololá	<input type="checkbox"/>	Suchitepéquez	<input type="checkbox"/>	Totonicapán	<input type="checkbox"/>
Zacapa	<input type="checkbox"/>	Otro país	<input type="checkbox"/>	No registrado	<input type="checkbox"/>

5. PROFESIÓN

6. RELIGIÓN

Católica	<input type="checkbox"/>	Evangélica	<input type="checkbox"/>	Testigos de Jehová	<input type="checkbox"/>
Iglesia de Jesucristo De los últimos días	<input type="checkbox"/>	Judía	<input type="checkbox"/>	Islam	<input type="checkbox"/>
Otras	<input type="checkbox"/>	No registrada	<input type="checkbox"/>		

SECCIÓN II. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

7. Dolor abdominal	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
8. Fiebre	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
9. Diarrea	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
10. Leucocitosis	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>

11. Recuento Leucocitario _____ k/ul

12. Tipo de Toxina A ☐ B ☐ AMBAS ☐ BINARIA ☐

SECCIÓN III. FACTORES DE RIESGO

13. Uso de antibióticos previo a su ingreso Si ☐ No ☐

14. Antibiótico utilizado previo a su ingreso

Ninguno ☐

Amoxicilina/ Clavulanato ☐ Ampicilina/sulbactam ☐

Ceftriaxona ☐ Cefixima ☐ Clindamicina ☐

Ciprofloxacina ☐ Levofloxacina ☐ Metronidazol ☐

Meropenem ☐ Ertapenem ☐ Piperacilina/tazo. ☐

Vancomicina ☐ Azitromicina ☐ Otros ☐

15. Uso de antibióticos al ingreso Si ☐ No ☐

16. Antibiótico utilizado al ingreso del paciente

Ninguno ☐

Amoxicilina/ Clavulanato ☐ Ampicilina/sulbactam ☐

Ceftriaxona ☐ Cefixima ☐ Clindamicina ☐

Ciprofloxacina ☐ Levofloxacina ☐ Metronidazol ☐

Meropenem ☐ Ertapenem ☐ Piperacilina/tazo. ☐

Vancomicina ☐ Azitromicina ☐ Otros ☐

17. Uso de antibióticos durante la hospitalización

Si ☐ No ☐

18. Antibiótico utilizado durante la hospitalización

Ninguno ☐

Amoxicilina/ Clavulanato ☐ Ampicilina/sulbactam ☐

Ceftriaxona ☐ Cefixima ☐ Clindamicina ☐

Ciprofloxacina ☐ Levofloxacina ☐ Metronidazol ☐

Meropenem ☐ Ertapenem ☐ Piperacilina/tazo. ☐

Vancomicina ☐ Azitromicina ☐ Otros ☐

19. Indicación de antibióticos al egreso del paciente

Si ☐ No ☐

20. Antibiótico indicado al egreso del paciente

Ninguno ☐

Amoxicilina/ Clavulanato ☐ Ampicilina/sulbactam ☐

Ceftriaxona ☐ Cefixima ☐ Clindamicina ☐

Ciprofloxacina ☐ Levofloxacina ☐ Metronidazol ☐

Meropenem ☐ Ertapenem ☐ Piperacilina/tazo. ☐

Vancomicina ☐ Azitromicina ☐ Otros ☐

21. Uso de quimioterapia

Si ☐ No ☐

11.2 Carta de autorización Sanatorio El Pilar



DISP.007.2019

Guatemala, 20 de febrero de 2019

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador
Coordinación de Trabajos de Graduación
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Su despacho

Respetable Dr. García:

De manera atenta le damos a conocer que el Departamento de Investigación del Sanatorio el Pilar, a través de la Dra. Ana Liss Perdomo, conoció el protocolo del bachiller Guillermo Leopoldo Morataya Jumique quien se identifica con número de CUI 1841650400101 y carné número 200410283, titulado: *"Caracterización epidemiológica, clínica y factores de riesgo de la infección por Clostridium difficile en pacientes adultos hospitalizados"*.

Por lo anterior vertido se le informa que este Departamento **autoriza** al Señor bachiller Morataya Jumique, para que lleve a cabo dentro del Sanatorio El Pilar dicha investigación, así como su trabajo de campo.

Atentamente,


Dr. Erwin Calgua
Coordinador Investigación
Sanatorio el Pilar
ehcg@elpilar.gt
Cel: 2279-5000 EXT 5702


Vo.Bo. Dr. César Paz
Director Médico
Sanatorio el Pilar
cpaz@elpilar.gt
2279-5000 EXT 6400

DIRECCIÓN MÉDICA
SANATORIO
El Pilar

Cc: arch

PBX -502 2420 0000 / 22795000
www.elpilar.gt
3a. calle 10-71 Zona 15, colonia Tecún Umán.