

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



HOSPITAL GENERAL
DE MEXICALI
ARTE • CIENCIA • HUMANISMO

Trabajo Terminal:

Prevalencia de *Clostridioides difficile* confirmada por PCR-TR en pacientes hospitalizados con factores de riesgo en el Hospital General de Mexicali-ISSESALUD, B. C. en el periodo de enero a octubre de 2018

**Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en
Medicina Interna**

P R E S E N T A:

Dra. Flor María Yocupicio Yocupicio

MEXICALI, B. C., MARZO DE 2021

AUTORIZACIÓN DEL TRABAJO TERMINAL

DR. HUGO MARTINEZ ESPINOZA

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

DR. MANUEL EDMUNDO CABALLERO MEXIA

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. JOSÉ ALBERTO GONZÁLEZ SARMIENTO

JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR. HIRAM JAVIER JARAMILLO RAMIREZ

PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

DR. JOSÉ MANUEL AVENDAÑO REYES

ASESOR DE LA INVESTIGACION

DRA. FLOR MARÍA YOCUPICIO YOCUPICIO

SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MARCO TEÓRICO	2
ANTECEDENTES.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	5
HIPÓTESIS	5
JUSTIFICACIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	7
OBJETIVO GENERAL	7
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	7
METODOLOGÍA	8
DISEÑO DEL ESTUDIO	8
LUGAR DE REALIZACIÓN.....	8
POBLACIÓN DE REFERENCIA	8
MUESTRA.....	8
TIPO DE MUESTRA.....	8
MUESTREO	8
SELECCIÓN	8
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	8
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	9
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	9
DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO.....	10
MAPA DEL PROCEDIMIENTO.....	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	102
ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN	122
RESULTADOS	133
DISCUSIÓN	144
CONCLUSIONES	155
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	166
ANEXOS	188
ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	18
ANEXO 2. ÍNDICE DE TABLAS	219

RESUMEN

Antecedentes: la infección por *Clostridioides difficile* es la causa más frecuente de diarrea nosocomial, dando lugar a una gran morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. La cepa hipervirulenta NAP1/BI/027 es responsable de brotes en hospitales de América del Norte. En México no hay estudios que brinden información al respecto.

Objetivos: conocer la prevalencia de *C. difficile* confirmada por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT) en pacientes hospitalizados con factores de riesgo en el Hospital General de Mexicali.

Metodología: identificación de factores de riesgo en los pacientes hospitalizados, toma de muestra rectal con hisopo, procesamiento de la muestra y captura de resultados.

Resultados: 18 de 89 pacientes tuvieron resultado positivo, teniendo una prevalencia del 20.2% y en 12 de ellos (66%) se identificó la cepa hipervirulenta.

Conclusiones: la prevalencia de *C. difficile* fue de 20.2%. De los pacientes con muestra positiva, sólo 7 presentaron diarrea y el resto fueron portadores asintomáticos. Es destacable mencionar que el 100% recibió antibioticoterapia de amplio espectro. Con estos resultados es posible que la microbiota preexistente en el colon antes y durante la colonización por *C. difficile* influye en un mayor grado de lo antes pensado en la presentación clínica de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Clostridioides difficile es una bacteria bacilar gram positiva anaerobia estricta productora de esporas que en los humanos provoca una enfermedad inflamatoria del colon que en muchas ocasiones es mortal. En las últimas dos décadas el número de pacientes infectados creció dramáticamente. Estados Unidos de América el Centro de Control de Enfermedades (CDC) reporta a *C.difficile* como el principal microorganismo causante de infecciones intrahospitalarias y al que están asociadas la mayor cantidad de muertes (1).

En México existe poca información publicada respecto a la prevalencia e incidencia de la enfermedad a pesar de tener una gran cantidad de pacientes hospitalizados con datos compatibles de infección por *C.difficile* .(2) El principal factor para esta falta de información se debe a la dificultad técnica para establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad el cual es indispensable por varias razones como: indicar el tratamiento adecuado en una enfermedad con alta mortalidad, crear estrategias de prevención y control de brotes dentro de los hospitales, coadyuvar a implementar estrategias para un adecuado uso de antibióticos dentro de los hospitales y disminuir los costos que se generan por la estancia prolongada de la mayoría de los pacientes infectados con *C. difficile* (3).

En nuestro estado y ciudad (Mexicali B.C.) hay una gran cantidad de pacientes hospitalizados con factores de riesgo y datos clínicos de infección secundaria a *C.difficile*. En algunos casos se logra llegar al diagnóstico mediante la visualización de pseudomembranas en el colon, sin embargo, es un procedimiento invasivo. Los otros métodos para llegar al diagnóstico definitivo son: a) la detección de las toxinas que libera la bacteria en las heces, b) cultivo toxigénico y c) mediante identificación molecular vía reacción en cadena de la polimerasa (PCR), esta última prueba con la mayor sensibilidad y especificidad de todas (4).

En el actual proyecto de investigación se plantea resolver la falta de conocimiento de la prevalencia de *C.difficile* en pacientes asintomáticos y sintomáticos con factores de riesgo, detectando al microorganismo con la PCR, ayudando de esta manera no solo al diagnóstico de la enfermedad sino también aportando los datos epidemiológicos indispensables para la prevención y control adecuado del microorganismo con el mayor número de casos y mortalidad asociada a infecciones intrahospitalarias a nivel global.

MARCO TEÓRICO

Clostridioides difficile se encuentra en el 3% de las heces de sujetos sanos y del 10 al 30% de los pacientes se infectan durante su ingreso. En Estados Unidos la media de casos anuales oscila entre 6-8/100 000 ingresos. Esta bacteria es transmisible vía fecal-oral y a través de fómites y mobiliario hospitalario, inclusive se han descrito casos en los que al ingresar un paciente a una cama donde previamente estuvo un paciente portador, este se infecta.

Dentro de los principales factores de riesgo, ya sea para colonizarse o desarrollar la infección, se encuentra principalmente en uso de antibióticos, siendo principalmente las cefalosporinas de segunda y/o tercera generación y clindamicina. También existen factores propiamente del huésped, que sean mayores a 64 años, inmunodepresión, por ejemplo, en pacientes con trasplante de órganos sólidos. También la hospitalización prolongada se considera de riesgo. En algunos estudios se hace referencia al uso de inhibidores de la bomba de protones e inhibidores H₂ como potenciales factores de riesgo.

En la patogenia de la colitis asociada a *C. difficile* se distinguen varias etapas: ingestión de este microorganismo o de sus esporas, alteración de la población bacteriana habitual del colon, liberación de toxinas producidas por *C. difficile* y respuesta inmune del huésped. Las esporas no producen toxinas ni se destruyen por los agentes antimicrobianos, pero al llegar al intestino se convierten en formas vegetativas que elaboran toxinas y son sensibles a los antibióticos. Algunas cepas no las producen, aunque la mayoría liberan dos toxinas diferentes: A (enterotoxina) y B (citotoxina). La cepa NAP1/BI/027 produce 15–20 veces más cantidad de toxinas que las cepas comunes. Además, esta cepa libera una tercera toxina, llamada binaria, que es similar a la toxina de *Clostridium perfringens*, lo que incrementa notablemente su virulencia.

En cuanto a las manifestaciones clínicas el espectro es muy amplio, va desde el estado de portador asintomático, diarrea sin colitis, colitis pseudomembranosa y hasta su forma más grave, colitis fulminante con mega colon tóxico, la cual tiene mortalidad que llega a ser del 90%.

La severidad de la enfermedad se clasifica en leve, moderada y severa, de acuerdo datos clínicos como dolor abdominal, fiebre, hipotensión, alteración del estado mental y marcadores de laboratorio como hipoalbuminemia, leucocitosis y aumento de lactato.

Existen diferentes métodos para hacer el diagnóstico, históricamente se ha utilizado la detección de toxinas A y B y glutamato deshidrogenasa y cultivo bacteriano, sin embargo, este último se utiliza sólo en protocolos de investigación. El método más reciente que se ha introducido es la amplificación de ácidos nucleicos, la cual posee la más alta sensibilidad y especificidad, y se puede usar como prueba confirmatoria.

ANTECEDENTES

En México existen pocos datos publicados sobre las infecciones secundarias a *C. difficile*. Hace tres años se detectó la primera cepa hipervirulenta 027/B1/NAP1 en un Hospital de Monterrey N.L. (21) donde se estudiaron a 36 pacientes. En otro de los estudios publicados en el año 2015 se investigó un brote de diarrea nosocomial en Guadalajara Jal. encontrándose 79 pacientes con positividad para *C.difficile* de un total de 288 pacientes con diarrea, el 39% portaban la cepa hipervirulenta 027/B1/NAP1 (2). Estas dos referencias son las únicas publicadas hasta el momento donde se confirma el diagnóstico con cultivo y/o PCR, sin embargo, los resultados demuestran un problema importante y sobre todo un elevado porcentaje de cepas hipervirulentas que aumentan el riesgo de infección grave. La razón más importante para los pocos datos que existen en nuestro país es la falta de recursos de las instituciones públicas, sobre todo en hospitales de segundo nivel, que es donde se atiende a la gran mayoría de los pacientes y donde se presenta un porcentaje mayor de los casos probables de diarrea nosocomial por *C.difficile*.

El Hospital General de Mexicali no es una excepción y en los últimos años la cantidad de pacientes con diarrea intrahospitalaria de moderada hasta severa aumentó considerablemente (dos a tres casos de diarrea nosocomial por mes en los servicios de hospitalización y Terapia Intensiva del HGM, datos no publicados) instalándose como uno de los principales problemas de infección intrahospitalaria con el agravante de que en muchas ocasiones se debe iniciar el tratamiento empírico sin tener un diagnóstico de certeza.

Al igual que en el resto del mundo, los pacientes que desarrollan diarrea nosocomial tienen un incremento en la morbi-mortalidad y estancia intrahospitalaria lo que impacta negativamente al paciente y familiares en el ámbito de salud emocional y a la institución hospitalaria por el aumento considerable del gasto en la atención por las hospitalizaciones prolongadas asociadas a esta patología así como la incertidumbre de estar ante un microorganismo que en cualquier momento puede provocar un brote severo con desenlace fatal para varios pacientes. Por estas razones se ha decidido implementar un protocolo de investigación que determine la prevalencia de *C.difficile* en el Hospital General de Mexicali detectado mediante RCP de tiempo real. De esta manera se generarán los datos necesarios para el diagnóstico definitivo de la enfermedad y para diseñar estrategias basadas en evidencia científica que logren abatir las infecciones y la propagación de este microorganismo en la ciudad y la región.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por *Clostridioides difficile* es la causa más frecuente de diarrea nosocomial, dañado lugar a una gran morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados. La cepa hipervirulenta NAP1/BI/027 es responsable de brotes en hospitales de América del Norte. En México no hay estudios que brinden información al respecto.

Clostridioides difficile se encuentra en el 3% de las heces de sujetos sanos y del 10 al 30% de los pacientes se infectan durante su ingreso. En Estados Unidos la media de casos anuales oscila entre 6-8/100 000 ingresos, con mortalidad del 25%. 5.78/1000 personas que egresan de hospitales en Estados Unidos de América son colonizados.

En México ha sido poco factible realizar estudios epidemiológicos que nos brinden este tipo de información, debido a la poca disponibilidad de los métodos diagnósticos y por ser la mayoría de los pacientes de bajo nivel socioeconómico en los hospitales públicos, el Hospital General de Mexicali no es la excepción.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de *C. difficile* confirmada por PCR-RT en pacientes hospitalizados con factores de riesgo en el Hospital General de Mexicali?

HIPÓTESIS

- Hipótesis de investigación: La prevalencia de *Clostridioides difficile* en pacientes hospitalizados en el Hospital General de Mexicali es mayor que la esperada en resto de los hospitales.

JUSTIFICACIÓN

En México existen pocos datos publicados sobre las infecciones secundarias a *Clostridioides difficile*.

Tres referencias son las únicas publicadas hasta el momento donde se confirma el diagnóstico con cultivo, identificación de toxinas A/B y/o reacción en cadena de la polimerasa.

Falta de recursos económicos de las instituciones públicas.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Conocer la prevalencia de *Clostridioides difficile* confirmada por PCR en pacientes con factores de riesgo hospitalizados en el Hospital General de Mexicali.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Detectar *Clostridioides difficile* mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) a los tres días posteriores al ingreso.
- Detectar la incidencia de la cepa epidémica 027/BI/NAP1
- Identificar factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes con infección por *Clostridioides difficile* en pacientes hospitalizados en el Hospital General de Mexicali.
- Evaluar biometría hemática (leucocitosis), química sanguínea (albúmina y creatinina) de los pacientes hospitalizados.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Prospectivo, transversal y descriptivo

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital General de Mexicali

POBLACIÓN DE REFERENCIA

24 pacientes/año

MUESTRA

89 pacientes

TIPO DE MUESTRA

No probabilística, a conveniencia

MUESTREO

No probabilístico, cualitativo

SELECCIÓN

No aleatoria

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años.
- Principales factores de riesgo para colonizarse con *C.difficile* :
 - Tratamiento antimicrobiano
 - Pacientes >65 años
 - Hospitalizaciones prolongadas previas
 - Uso de IBP durante la hospitalización
- Evacuaciones incrementadas en frecuencia y reducidas en consistencia que hayan iniciado 3 días después del ingreso.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes menores de 18 años.
- Sin factores de riesgo asociados a colonización por *Clostridioides difficile*.
- Evacuaciones incrementadas en frecuencia y reducidas en consistencia que hayan iniciado los primeros 3 días del ingreso.
- Antecedente de infección por *Clostridioides difficile* en hospitalizaciones previas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

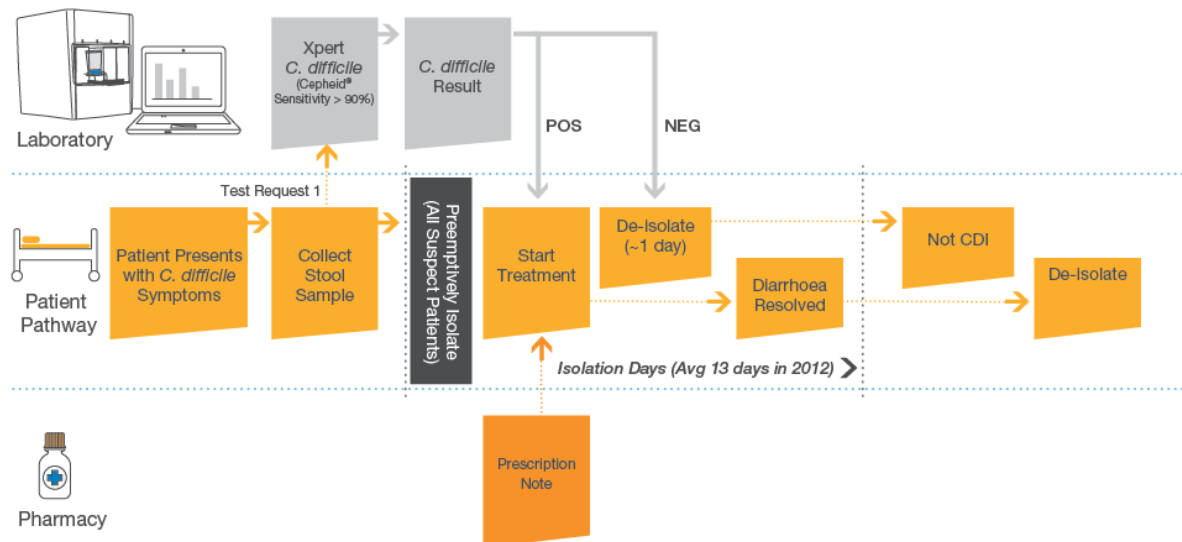
Pacientes que no firmaron el consentimiento informado

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Las muestras se colectaron mediante raspado rectal y/o directamente de heces con hisopo, posteriormente se transportarán en medio Stuart al laboratorio de microbiología para su procesamiento. La detección de *Clostridium difficile* se realizó utilizando el termociclador de tiempo real GeneXpert® de Cepheid diagnostics, el hisopo se introduce en un frasco con 2mL de buffer de carga y se agita durante 30 segundos, posteriormente se colectan los 2mL y se transfieren al cartucho de carga para ser introducido en el termociclador. No es necesario extraer previamente el ADN de la muestra ni hacer la mezcla maestra para la PCR debido a que dentro del cartucho se encuentran liofilizados los reactivos necesarios para la amplificación (nucleótidos, ADN polimerasa, cebadores y sondas de hibridación), el ADN es liberado mediante sonicación una vez que el cartucho se encuentra dentro del equipo; los parámetros para la amplificación se encuentran predeterminados en el software y son 35 ciclos con una duración total de 45 minutos. Esta técnica de PCR automatizada tiene la capacidad de detectar a *C. difficile*, la cepa toxigénica, la no toxigénica, así como la cepa hipervirulenta en la misma corrida de PCR debido a que en el cartucho tiene cebadores y sondas de hibridación específicas para cada tipo de cepa.

MAPA DEL PROCEDIMIENTO

Xpert C. difficile Testing
Figure 2



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS Statistics 22.0.

Se realizó análisis univariado y multivariado para mortalidad.

Variable	Escala de medición y dimensión	Plan de análisis
PCR	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Presencia de cepa epidémica 027/BI/NAP1	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Diarrea	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Muerte	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Diabetes mellitus	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Hipertensión arterial	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Uso de IBP	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Neoplasia	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
1 antibiótico	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
2 antibiótico	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
3 antibióticos	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Albúmina ≥ 3 g/dL	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Albúmina ≤ 3 g/dL	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Creatinina ≥ 1.5 mg/dL	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Creatinina ≤ 1.5 mg/dL	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Leucocitos $\geq 10,000$	Nominal dicotómica	Chi cuadrada
Leucocitos $\leq 10,000$	Nominal dicotómica	Chi cuadrada

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

- Investigación con riesgo mínimo
 - Es un estudio prospectivo que emplea registros de datos a través de procedimientos comunes entre los que se incluyen colección de excretas y extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud con volumen máximo de 40 ml en dos meses.

Guía para la evaluación de las consideraciones éticas 2014.

RESULTADOS

- Se incluyeron 89 pacientes obteniendo la muestra para PCR mediante hisopado rectal.
- 18/89 tuvieron resultado positivo (20.2%) y en 12 de ellos (66%) se identificó la cepa hipervirulenta.
- 7/18 pacientes positivos tuvieron diarrea (39 % = ICD) con una mortalidad en los casos de ICD de 71 %
- En 11/18 (61 %) se identificó la bacteria sin diarrea, con una mortalidad de 27 %.
-
- 4/71 (5%) pacientes negativos experimentaron diarrea con una mortalidad del 100%.
- 67/71 pacientes negativos no tuvieron diarrea con una mortalidad del 26% (18/67).
- En análisis univariado, factores como HTA, leucocitosis mayor de 10,000 , lesión renal y el uso de 3 antibióticos, se asociaron a mortalidad.
- En análisis multivariado, las únicas variables asociadas estadísticamente significativa a mortalidad fueron leucocitosis mayor a 10,000 3.928 (IC 95% 1.012-8.25, P = 0.047) e hipertensión arterial 4.034 (IC 95% 1.025-7.855, P = 0.045).

<i>Pacientes</i>	<i>PCR positivo (18/89 = 20.2%)</i>	<i>PCR negativo (71/89 = 79.8%)</i>	<i>Análisis univariado</i>	<i>Análisis multivariado (mortalidad)</i>
<i>Edad</i>	58.8	59.1		
<i>Masculinos</i>	9 (50%)	53 (74%)		
<i>DM</i>	6 (33%)	17 (23%)		
<i>HTA</i>	6 (33%)	22 (30%)	2.87 (IC 95% 1.139-7.278)	4.034 (IC 95% 1.025-7.855, P = 0.045).
<i>IBP</i>	16 (88%)	59 (83%)		
<i>NEOPLASIAS</i>	1 (5%)	5 (7%)		
<i>1 ATB</i>	1 (5%)	10 (14%)		
<i>2ATB</i>	2 (10%)	16 (22%)		
<i>3 ATB</i>	14 (77%)	43 (60%)	3.255 (IC 95% 1.158-9.148)	
<i>ALB >3</i>	2 (10%)	45 (63%)		
<i>ALB <3</i>	16 (88%)	54 (38%)		
<i>Cr >1.5</i>	5 (27%)	25 (35%)	2.625 (IC 95% 1.048-6.577)	
<i>Cr <1.5</i>	13 (72%)	45 (63%)		
<i>LEU > 10³</i>	9 (50%)	37 (52%)	3.36 (IC 95% 1.317-8.578)	3.928(IC 95% 1.012-8.25, P = 0.047)
<i>LEU < 10³</i>	9 (50%)	33 (46%)		
<i>NAP-1/027</i>	12 (66%)			
<i>Diarrea</i>	7 (39%)	4(5%)		
<i>Mortalidad</i>	8 (44%)	23 (32%)		

Tabla 1. Resultados

DISCUSIÓN

- La **prevalencia** de *C.difficile* en los pacientes estudiados fue del **20.2%**, de los 18 pacientes con muestra positiva **sólo 7 presentaron diarrea** el resto fueron portadores asintomáticos, es destacable mencionar que el 100% de los pacientes recibió antibioticoterapia de amplio espectro. Con los resultados obtenidos podemos concluir que el desarrollo de la enfermedad clínica por *C.difficile* **no sólo depende** de la presencia del microorganismo en el colón y de **la administración de antibióticos de amplio espectro**; la **microbiota preexistente** en el colón de los pacientes antes y durante la colonización con *C.difficile* seguramente influye en un **mayor grado de lo antes pensado** en la presentación clínica de la colitis pseudomembranosa.
- Dos tercios de nuestros pacientes positivos por PCR tuvieron la **cepa hipervirulenta** NAP1/BI/027.

CONCLUSIONES

La colonización por *Clostridioides difficile* tiene varias facetas en la práctica clínica, que va desde el portador asintomático hasta la colitis fulminante. En los pacientes de nuestro estudio, llama la atención que en poco menos de la mitad de los sujetos incluidos presentó diarrea, es decir, la infección manifiesta; la mayoría siendo casos leves. Es de destacar que todos los estudiados estuvieron expuestos a antibióticos de amplio espectro y alrededor del 80% se les administraron inhibidores de la bomba de protones por diferentes causas, y aún así fueron pocas las manifestaciones clínicas. Por lo tanto, concluimos que pese a estos factores de riesgo, posiblemente la microbiota intestinal preexistente juega un papel importantísimo en la expresión de la enfermedad, sería de interés clínico poder identificar los microorganismos predominantes mediante mapeo de la propia microbiota y así poder un paso delante de ésta entidad patológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Charlesnika T. Evans, Nasia Safdar. Current Trends in the Epidemiology and Outcomes of *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2015; 60(S2):S66–71.
2. Rayo Morfin-Otero, Elvira Garza-González, Sara A. Aguirre-Díaz, Rodrigo Escobedo-Sánchez, Sergio Esparza-Ahumada, Héctor R. Pérez-Gómez et al. *Clostridium difficile* outbreak caused by NAP1/BI/027 strain and non-027 strains in a Mexican hospital. *Braz J Infect Dis*. 2016; 20(1): 8-13-
3. Carey-Ann D. Burnham, Karen C. Carroll. Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection: an Ongoing Conundrum for Clinicians and for Clinical Laboratories. *Clin. Microbiol. Rev*. 2013, 26(3):604.
4. Shea/Idsa practice recommendation. Strategies to Prevent *Clostridium difficile* Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(6):628-64.
5. Daniel R. Knight, Briony Elliott, Barbara J. Chang, Timothy T. Perkins, Thomas V. Riley. Diversity and Evolution in the Genome of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Rev* doi:10.1128/CMR.00127-14.
6. Jennifer L. Kuntz, Philip M. Polgreen. The Importance of Considering Different Healthcare Settings When Estimating the Burden of *Clostridium difficile*. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;60(6):831–6
7. Dubberke ER, Han Z, Bobo L, et al. Impact of clinical symptoms on interpretation of diagnostic assays for *Clostridium difficile* infections. / *Clin Microbiol* 2011; 49(8):2887-2893.
8. Krishna Rao, Dejan Micic, Mukil Natarajan, Spencer Winters, Mark J. Kiel, Seth T. Walk et al. *Clostridium difficile* Ribotype 027: Relationship to Age, Detectability of Toxins A or B in Stool With Rapid Testing, Severe Infection, and Mortality. *Clinical Infectious Diseases* 2015; 61(2):233–41.
9. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. 2009. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 7:526 – 536.
10. See I, Mu Y, Cohen J, et al. NAP1 strain type predicts outcomes from *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1394–400.
11. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA* 2015; 313:398–408.
12. Voth DE, Ballard JD. 2005. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin. Microbiol. Rev*. 18:247–263.
13. Gupta A, Khanna S. Community-acquired *Clostridium difficile* infection: an increasing public health threat. *Infect Drug Resist* 2014; 7:63–72.
14. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A, Haider S. 2012. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect* 81:1–14.
15. Yokoe DS, Anderson DJ, Berenholtz SM, et al. Introduction to "A Compendium of Strategies to Prevent Healthcare-Associated Infections in

- Acute Care Hospitals: 2014 Updates." *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(5):455-459.
16. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431–55.
 17. Planche TD, Davies KA, Coen PG, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *C. difficile* infection. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:936–45.
 18. Carlson Jr PE, Walk ST, Bourgis AET, et al. The relationship between phenotype, ribotype, and clinical disease in human *Clostridium difficile* isolates. *Anaerobe* 2013; 24:109–16.
 19. He M, Miyajima F, Roberts P, Ellison L, Pickard DJ, Martin MJ, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat. Genet.* 2013 45:109–113.
 20. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. 2014. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 20(Suppl 2):1–26.
 21. Camacho-Ortiz A, López-Barrera D, Hernández-García R, Galván-De los Santos AM, Flores-Treviño SM, Llaca-Díaz JM, et al. (2015) First Report of *Clostridium difficile* NAP1/027 in a Mexican Hospital. *PLoS ONE* 10(4): e0122627.

ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consentimiento Informado:

Título del Trabajo:

“Prevalencia de *Clostridium difficile* confirmada por Reacción en cadena de la polimerasa en pacientes hospitalizados del Hospital General de Mexicali ISSESALUD, B.C.”

Responsables del Proyecto:

M.C. Rafael Martínez Miranda
Dra. Julia Dolores Estrada Guzmán
M.C. Rafael Ayala Figueroa
Colaboradores: Dr. José Manuel Avendaño Reyes
Dr. Rodolfo Ruiz Lujan
Dra. Flor María Yocupicio Yocupicio

Información para el Paciente y Formularios para el Consentimiento Informado Escrito

Fecha _____
Folio _____

Se le invita a participar en este estudio de Investigación Clínica. Antes de tomar una decisión se le dará información de la investigación que se quiere realizar. Está en absoluta libertad de preguntar a la persona responsable cualquier duda. Una vez que comprenda la información y si desea participar, se le pedirá que firme este documento.

Justificación

Clostridium difficile es una bacteria que provoca una inflamación del colon y una diarrea que pone en peligro la vida. Esta bacteria se encuentra en los hospitales y el uso de antibióticos, entre otras cosas, puede contribuir al inicio y propagación del germen, por lo que los pacientes con estancias prolongadas en el hospital tienen riesgo de contraerla.

En las últimas dos décadas, el número de pacientes infectados ha crecido dramáticamente y en México existe poca información publicada respecto a la

magnitud de este problema. Uno de los principales problemas de esta falta de información se debe a la dificultad técnica para establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad el que es indispensable por varias razones como: indicar el tratamiento adecuado, crear estrategias de prevención y control de brotes dentro de los hospitales, coadyuvar a implementar estrategias para un adecuado uso de antibióticos dentro de los hospitales y disminuir los costos que se generan por la estancia prolongada de la mayoría de los pacientes infectados con *C. difficile*. En algunos casos el diagnóstico se obtiene mediante la visualización de pseudomembranas en el colon por colonoscopia, sin embargo, es un procedimiento invasivo y riesgoso en caso de pacientes graves.

Objetivo

El objetivo de la investigación es determinar la prevalencia de *Clostridium difficile* mediante el diagnóstico oportuno y rápido en pacientes hospitalizados del Hospital General de Mexicali.

Procedimiento

Las muestras para la búsqueda de la bacteria se colectarán mediante un hisopado rectal (se trata de un algodón montado en un palillo de madera que se aplica directamente en el ano y es un procedimiento que se realiza en un lapso de 5 a 10 segundos) o mediante una muestra de excremento. Se contará con un lugar adecuado para la colección de la muestra.

Riesgos, inconvenientes y molestias

El procedimiento no causa efectos secundarios, fuera de un malestar muy leve, temporal en la zona rectal al momento de colectar la muestra.

Beneficios

En caso de que su condición clínica lo requiera y sea encontrada la bacteria en la muestra usted recibirá tratamiento. Por otro lado, terceras personas serán beneficiadas con la información que resulte de este proyecto de investigación.

Por medio de la presente **acepto participar** en el proyecto de investigación titulado **“Prevalencia de *Clostridium difficile* confirmada por Reacción en cadena de la polimerasa en pacientes hospitalizados del Hospital General de Mexicali ISSESALUD, B.C.”**

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio.

Los investigadores se han comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como responder todas las preguntas y aclarar cualquier duda que les plantee acerca del

procedimiento que se llevará a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que reciba.

Los investigadores responsables me han dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de esta investigación y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados de forma confidencial.

Nombre del paciente:

Firma del paciente:

Números de teléfono a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el proyecto de investigación:

557 16 22 ext 125 y 686 1972305

Testigos:

Nombre:

Firma:

Nombre:

Firma:

ANEXO 2. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados

