

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **RAFAEL FERNANDO GUAMÁN FLORES** con C.I. 1717227712 autor del trabajo de graduación intitulado: **"DIARREAS ASOCIADAS A ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES ADULTOS DE LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA, UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA, UNIDAD DE QUEMADOS, CIRUGÍA VASCULAR, CIRUGÍA PLÁSTICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, QUITO SEPTIEMBRE – DICIEMBRE 2014"**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 21 de septiembre del 2015



Rafael Fernando Guamán Flores

C.I. 1717227712

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**“DIARREAS ASOCIADAS A ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES ADULTOS DE LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA, UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA, UNIDAD DE QUEMADOS, CIRUGÍA VASCULAR, CIRUGÍA PLÁSTICA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES EUGENIO ESPEJO, QUITO SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2014”.**

**DISERTACION PREVIA A LA OBTENCION DEL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA.**

**AUTOR:**

**RAFAEL FERNANDO GUAMAN FLORES.**

**Director: DR. FERNANDO NARANJO**

**Director metodológico: DRA. PAMELA CABEZAS**

**Quito, 2014**

**TITULO**

“Diarreas asociadas a antibióticos en pacientes adultos de los servicios de Medicina Interna, Unidad de Terapia Intensiva, Unidad de Quemados, Cirugía Vascul ar, Cirugía Plástica del hospital de especialidades Eugenio Espejo, Quito Septiembre-Diciembre 2014”.

Hospital de especialidades Eugenio Espejo, servicios de Medicina Interna, Cirugía Vascul ar, Cirugía Plástica, Unidad de quemados, Terapia Intensiva.

**AUTOR:**

Guamán Flores Rafael Fernando

Médico Posgradista de Medicina Interna

Director: Dr. Fernando Naranjo

Director metodológico: Dra. Pamela Cabezas

## Agradecimientos

A Dios y a la vida que puso en mi camino esta maravillosa profesión.

Los profesores de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador que han sembrado en mi desde el inicio de este reto todos sus conocimientos.

Dra. Rosita Terán coordinadora del posgrado de Medicina interna.

Los tutores Dra. Pamela Cabezas y Dr. Fernando Naranjo que sin ellos no hubiese sido posible culminar este proyecto.

## Dedicatoria

A Dios que puso en mi la bendición, fuerza y voluntad en este trabajo, mi hija y esposa fuente de inspiración en mi vida, a mis padres ejemplo de dedicación y perseverancia.

## Tabla de contenido

<b>Índice de Gráficos .....</b>	<b>7</b>
<b>Índice de Tablas .....</b>	<b>8</b>
<b>Resumen/Abstract.....</b>	<b>9</b>
<b>Capítulo 1.....</b>	<b>11</b>
1. Introducción .....	11
<b>Capítulo 2.....</b>	<b>13</b>
2. Marco teórico .....	13
2.1 Definición. ....	13
2.2 Epidemiología .....	13
2.3 Etiología.....	17
2.4 Factores de riesgo .....	19
2.5 Patogénesis.....	22
2.6 Clínica.....	26
2.7 Diagnóstico.....	27
2.8 Tratamiento.....	30
2.9 Prevención.....	35
<b>Capítulo 3.....</b>	<b>37</b>
3 Métodos.....	37
3.1 Objetivos.....	37
3.2 Hipótesis.....	38
3.3 Tipo de Estudio .....	38
<b>Capítulo 4.....</b>	<b>39</b>
4. Resultados.....	39
<b>Grafico 3 Distribución de pacientes según días de hospitalización.....</b>	<b>42</b>
<b>Tabla 4 Distribución de pacientes según presencia de diarrea. ....</b>	<b>42</b>
<b>Grafico 4 Distribución de pacientes según presencia de diarrea. ....</b>	<b>43</b>
<b>Tabla 5 Distribución de pacientes según días de aparición de diarrea. ....</b>	<b>43</b>
<b>Grafico 5. Distribución de pacientes según días de aparición de diarrea.....</b>	<b>44</b>
<b>Tabla 6. Distribución de pacientes según comorbilidades.....</b>	<b>44</b>
<b>Grafico 6. Distribución de pacientes según comorbilidades.....</b>	<b>45</b>
<b>Tabla 7. Distribución de pacientes según tipo de alimentación.....</b>	<b>45</b>
<b>Grafico 7. Distribución de pacientes según tipo de alimentación.....</b>	<b>46</b>

<b>Tabla 8. Distribución de pacientes según estado de inmunodepresión. ....</b>	<b>46</b>
<b>Grafico 8. Distribución de pacientes según estado de inmunodepresión.....</b>	<b>47</b>
<b>Tabla 9. Distribución de pacientes según uso de inhibidores de bomba de protones. ....</b>	<b>47</b>
<b>Grafico 9. Distribución de pacientes según uso de inhibidores de bomba de protones. ....</b>	<b>48</b>
<b>Tabla 10. Distribución de pacientes según uso de sonda nasogástrica.....</b>	<b>48</b>
<b>Grafico 10. Distribución de pacientes según uso de sonda nasogástrica.....</b>	<b>49</b>
<b>Tabla 11. Distribución de pacientes según resultado de coprocultivo.....</b>	<b>49</b>
<b>Grafico 11. Distribución de pacientes según resultado de coprocultivo.....</b>	<b>50</b>
<b>Tabla 12. Distribución de casos por género según pruebas de toxinas para Clostridium Difficile. ....</b>	<b>50</b>
<b>Grafico 12. Distribución de casos por género según pruebas de toxinas para Clostridium Difficile.....</b>	<b>51</b>
<b>Tabla 13. Distribución de casos según género y complicaciones de diarrea asociada a antibióticos. ....</b>	<b>51</b>
<b>Grafico 13. Distribución de casos según género y complicaciones de diarrea asociada a antibióticos. ....</b>	<b>52</b>
<b>Tabla 14. Distribución de casos por género según antibióticos predisponentes a la diarrea.....</b>	<b>53</b>
<b>Grafico 14. Distribución de casos por género según antibióticos predisponentes a la diarrea.....</b>	<b>54</b>
<b>Capítulo 5.....</b>	<b>55</b>
5.1 Discusión .....	55
<b>Capítulo 6.....</b>	<b>60</b>
6.1 Conclusiones.....	60
6.2 Recomendaciones .....	61
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>62</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>71</b>

### Índice de Gráficos.

Grafico 1 Distribución de pacientes según grupos de edades. ....	39
Grafico 2 Distribución de los pacientes según sexo.....	41
Grafico 3 Distribución de pacientes según días de hospitalización .....	42
Grafico 4 Distribución de pacientes según presencia de diarrea.....	43
Grafico 5. Distribución de pacientes según días de aparición de diarrea.....	44
Grafico 6. Distribución de pacientes según comorbilidades. ....	45
Grafico 7. Distribución de pacientes según tipo de alimentación. ....	46
Grafico 8. Distribución de pacientes según estado de inmunodepresión. ....	47
Grafico 9. Distribución de pacientes según uso de inhibidores de bomba de protones. ...	48
Grafico 10. Distribución de pacientes según uso de sonda nasogástrica. ....	49
Grafico 11. Distribución de pacientes según resultado de coprocultivo. ....	50
Grafico 12. Distribución de casos por género según pruebas de toxinas para Clostridium Difficile. ....	51
Grafico 13. Distribución de casos según género y complicaciones de diarrea asociada a antibióticos. ....	52
Grafico 14. Distribución de casos por género según antibióticos predisponentes a la diarrea. ....	54

## Índice de Tablas

Tabla 1 Distribución de pacientes según grupos de edades. ....	39
Tabla 2. Distribución de los pacientes según sexo.....	40
Tabla 3 Distribución de pacientes según días de hospitalización .....	41
Tabla 4 Distribución de pacientes según presencia de diarrea. ....	42
Tabla 5 Distribución de pacientes según días de aparición de diarrea. ....	43
Tabla 6. Distribución de pacientes según comorbilidades. ....	44
Tabla 7. Distribución de pacientes según tipo de alimentación .....	45
Tabla 8. Distribución de pacientes según estado de inmunodepresión. ....	46
Tabla 9. Distribución de pacientes según uso de inhibidores de bomba de protones. ....	47
Tabla 10. Distribución de pacientes según uso de sonda nasogástrica. ....	48
Tabla 11. Distribución de pacientes según resultado de coprocultivo. ....	49
Tabla 12. Distribución de casos por género según pruebas de toxinas para Clostridium Difficile. ....	50
Tabla 13. Distribución de casos según género y complicaciones de diarrea asociada a antibióticos. ....	51
Tabla 14. Distribución de casos por género según antibióticos predisponentes a la diarrea. ....	53

## Resumen/Abstract

La “Diarrea asociada a antibióticos” (D.A.A.) es una patología muy frecuente en todo el mundo, constituye un problema de salud a nivel mundial al ser causa importante de morbilidad y mortalidad. (Zheng L, 2004). Es un problema que requiere que algunas preguntas se respondan claramente a nivel local, las características de los pacientes que predisponen al desarrollo de la enfermedad y sus formas más severas, factores de riesgo de presentar D.A.A., el momento de presentación de la primera deposición diarreica.

Se realizó un estudio de casos y controles entre los meses de Septiembre-Diciembre del 2014 en los servicios de Medicina Interna, Unidad de Terapia Intensiva, Unidad de Quemados, Cirugía Vascular, Cirugía Plástica del hospital de especialidades “Eugenio Espejo”, se estudiaron 152 sujetos adultos (76 casos y 76 controles) que cumplían los criterios de inclusión para este estudio. En cuanto al género el sexo masculino en los casos fueron 35 pacientes (46.1%), los controles fueron 47 pacientes (61.8%). Al sexo femenino los casos fueron 41pacientes (53.9%) y controles 29 pacientes (38,2%). De la muestra el 53.9 % (n=82) fueron hombres y 46,1 % (n=70) fueron mujeres. El promedio de edad de los sujetos estudiados fue 53 años (Desviación Estándar SD 19,69) con una mínima de 18 años y una máxima de 90 años. La variable de presencia de diarrea en relación al desarrollo de esta o no, se pudo medir que los controles el 25% (19 pacientes) y en los casos el 21.1%(16 pacientes) desarrolló manifestación diarreica. Los

antibióticos que más influyeron en orden de frecuencia fueron los betalactámicos en un 28,9 % y las cefalosporinas de tercera generación con un 27,6 %.

## Capítulo 1

### 1. Introducción

El término “diarrea”, muchas veces para los lectores parecerá un término común, poco relevante y hasta cierto punto aburrido o repetitivo y damos vuelta a la página y nos interesamos en el último fármaco que se aprobó o noticias actuales sin darnos cuenta que en nuestro país según datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos INEC del 2011 la tasa de letalidad hospitalaria ocupa el quinto lugar. (INEC, 2011).

Enfocados en el tema “Diarrea asociada a antibióticos” (D.A.A.) encontramos que es una patología muy frecuente a nivel mundial. Es un problema que requiere que algunas preguntas se respondan claramente a nivel local como son: cuáles son las características de los pacientes que predisponen al desarrollo de la enfermedad y sus formas más severas, qué pacientes tienen mayor riesgo de presentar D.A.A., el porcentaje de pacientes que desarrollan D.A.A.

Todas estas preguntas tienen respuestas que parcialmente se han resuelto en la literatura médica, sin embargo hay muchos factores que podrían hacer que dichas respuestas no sean totalmente aplicables a nuestro medio, dado que existe variedad en el uso de antibióticos entre las distintas instituciones, los programas de restricción de antibióticos son variables en el tiempo, la epidemiología local es diferente. Todos estos y otros

factores hacen que la microbiología intestinal de nuestros pacientes pueda ser diferente a la de los pacientes incluidos en los estudios en otras latitudes.

## Capítulo 2

### 2. Marco teórico

#### 2.1 Definición.

La diarrea asociada a antibióticos D.A.A. se define como tres o más deposiciones líquidas durante dos días o más dentro de los treinta días de iniciar el antibiótico. (Haran JP, 2014). La diarrea es un efecto adverso frecuente de la terapia con antibióticos que se desarrolla dentro de unas pocas horas hasta dos meses después de la ingesta de antibióticos (Ayyagari A, 2003).

#### 2.2 Epidemiología

La aparición de D.A.A. es muy variable y está influenciado por algunos factores, incluyendo los brotes nosocomiales, patrón antimicrobiano, y la susceptibilidad individual. Se estima que 10% a 15% de todos los pacientes hospitalizados tratados con antibióticos desarrollarán D.A.A.(Wistrom J, 2001). Existe aumento de tasas de diarrea con el uso de antibióticos de amplio espectro. (Andrea C Büchler, 2014).

La D.A.A. es una causa significativa de morbilidad y mortalidad, particularmente en el anciano hospitalizado (N. J. Asha, 2006). En un estudio de cohorte de factores de riesgo de diarrea asociado a *Clostridium difficile* encontró que de los 92 pacientes entre los 18 a 40 años 1 desarrolló diarrea, de 78 pacientes comprendidos entre 41-60 años 6 desarrollaron diarrea, 69 pacientes entre los 61-75 años 10 presentaron diarrea y 77 pacientes mayores de 75 años 14 desarrollaron diarrea. (Lynne v, 1990).

*Clostridium difficile* es la principal causa infecciosa de diarrea adquirida en el Hospital y contribuye a la morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados, especialmente en personas mayores (Spencer R. C., 1998). La mortalidad directa de infección por *Clostridium difficile* se ha informado ser tan alta como 6,9 % de los casos. (Alcala L, 2010).

La carga financiera es significativa, con costos atribuibles estimados de \$ 436.000.000 a \$ 580.000.000 en el 2003. En el 2012, los costos de la diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile* tienen un estimado de \$ 3.669 - \$ 7.234 por paciente hospitalizado (Health, 2012).

La incidencia varía dependiendo del antibiótico usado (Spencer R. C., 1998); es más común, por ejemplo, durante la terapia con Ampicilina (17.3%), Amoxicilina-Acido

Clavulánico (10% -25%), Cefixima (15% -20%), Clindamicina 29.8% y menos común durante la terapia con Fluoroquinolonas (1% -2%) o Trimetoprim-Sulfametoxazol (<1%). (Thamlikitkul,1996). “Akbar et al. informaron sobre un caso de colitis pseudomembranosa 3 meses después del inicio de la terapia con rifampicina para la linfadenopatía tuberculosa abdominal y sugirió que los médicos deben ser conscientes de esta grave complicación de la terapia con rifampicina”. Virtualmente cualquier antibiótico puede inducir D.A.A.(Wistrom J, 2001).

En la D.A.A. debido a efectos directos de los antibióticos se han descrito cuadros de malabsorción con dosis de Neomicina mayores a 2 g/día, capaces de alterar la fase intraluminal en la digestión de la grasa e inducir cambios histológicos en la mucosa intestinal. En el caso de la Eritromicina, agonista de los receptores de motilina, se plantea la aceleración del vaciamiento gástrico como posible causa de diarrea (Navas, 2004), Por su parte, el Acido Clavulánico podría aumentar la motilidad intestinal, sin embargo, la correlación con hallazgos manométricos no es clara. Finalmente, estudios en modelos animales han sugerido que algunos antibióticos como Clindamicina, Eritromicina y Gentamicina podrían afectar la transmisión neuromuscular y el transporte epitelial. (JG., 2002).

Durante la última década, la epidemiología de las infecciones asociadas a Clostridium difficile ha experimentado cambios significativos, debido a la aparición de cepas en

Norteamérica y Europa tipificadas como NAP1/B1/027, asociada a masivos y graves brotes intra hospitalarios. (Pepin J, 2005 ) (Shaheen, May 2007).

Los datos sobre la frecuencia y el impacto de la infección por *Clostridium difficile* en América Latina son escasos. (Lopardo, 2014). La comparación entre los estudios es difícil debido a la variedad de diseños de estudio. Un estudio realizado en 113 pacientes en México y América Latina entre el 2003-2007; se identificó que los bloqueadores H2, la hospitalización previa dentro de las 12 semanas de diagnóstico, el uso previo de cefalosporinas y fluoroquinolonas, la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, la estancia hospitalaria prolongada, y el uso de antimicrobianos antes del diagnóstico, fueron factores de riesgo de D.A.A. (Lopardo, 2014).

En Latinoamérica, estudios previos realizados en Costa Rica a partir de muestras diarreicas provenientes de adultos y niños, demostraron que *C. difficile* fue el agente etiológico de D.A.A. en 30% de las muestras de adultos, en tanto que *C. perfringens* lo fue en 3% de las muestras de adultos. (Zumbado-Salas R, 2008).

Otros organismos infecciosos que causan D.A.A. incluyen *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, especies de *Candida* y *Salmonella* (Borriello, 1984). La mayoría de los casos leves de D.A.A. se deben a alteraciones funcionales de los carbohidratos intestinales o del metabolismo ácidos biliares (Christoph Ho"genauer,1998).

### 2.3 Etiología

La causa infecciosa mas común de D.A.A. es *Clostridium difficile* en el 33% de todos los casos (Spencer, 1998).

Otros organismos infecciosos causantes de D.A.A. incluyen *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, especies de *Candida* y especies de *Salmonella*.

La mayoría de los casos leves de D.A.A. se deben a trastornos funcionales de carbohidratos intestinales o al metabolismo de ácidos biliares, efectos alérgicos y tóxicos de los antibióticos sobre la mucosa intestinal; o efectos farmacológicos sobre la motilidad. (Bartlett, 2002).

En el estudio cuyo tema “El rol de los antimicrobianos en la etiología de enfermedad por *Clostridium difficile*” se indica que los antibióticos más comunes causantes de diarreas son cefalosporinas, Ampicilina, Amoxicilina, Clindamicina; menos comunes macrólidos, otras penicilinas, tetraciclinas, Trimetoprim-Sulfametoxazol; raros las quinolonas, Rifampicina, aminoglicósidos y Vancomicina (Spencer, 1998).

*C. perfringens* fue identificado como una causa de D.A.A., se identificó la enterotoxina de *C. perfringens* en muestras fecales de pacientes con diarrea nosocomial. *C. perfringens* está presente en hasta un 15% de los casos de D.A.A. (Surawicz CM, 1989).

*Clostridium perfringens* Tipo A causa intoxicación alimentaria y, más recientemente, un genotipo diferente ha sido implicado en la causa de D.A.A. En un estudio, los trabajadores encontraron enterotoxina de *C. perfringens* en 11 pacientes con D.A.A., todos los casos fueron esporádicos y la mayoría de los serotipos eran diferentes de los asociados a la intoxicación alimentaria, ninguno tenía colitis pseudomembranosa y todos los casos eran autolimitados, sin embargo, la diarrea nosocomial por *Clostridium perfringens* ha sido reportada en pacientes sin tratamiento antibiótico. (S.P. Borriello, 1984).

Enterocolitis por estafilococo estuvo asociado con administración de antibióticos en 1950. Un estudio prospectivo a nivel hospitalario en Francia identificó 60 casos de estafilococo aureus asociado a antibióticos (Gravet, 1999). Estudios recientes sugieren la participación de *Klebsiella oxytoca* en la colitis hemorrágica asociada a penicilina. En la fase aguda de la enfermedad se encontró en grandes cantidades en las heces (10<sup>7</sup>cfu/gm). (Zollner-Schwetz, 2008).

El papel de Candida en la D.A.A. ha sido controvertido durante muchos años, desde que Candida existe fisiológicamente en el tracto gastrointestinal, la presencia de pequeñas cantidades de este microorganismo en las heces se ha considerado normal, y por lo tanto no patógena. El aumento de los recuentos de Candida se ha relacionado con el desarrollo de diarrea en pacientes tratados con antibióticos, estos hallazgos recientes no han confirmado esto. Hasta la fecha, no hay pruebas convincentes de que Candida puede causar D.A.A. en adultos (Krause R, 2005 ).

#### **2.4 Factores de riesgo**

Los factores de riesgo incluyen el estado inmunológico comprometido, edad avanzada (McFarland LV, 1989), comorbilidades, tipos y uso prolongado de antibióticos, (McFarland, 1995. ), la duración de la hospitalización, alimentación por sonda, (Bliss, 1998) enemas, endoscopia (Spencer R. C., 1998), ablandadores de heces, administración de antineoplásicos (Halim.H.A., 1997), alteración de la motilidad intestinal, estancia en unidades de cuidados intensivos y uso de inhibidores de la bomba de protones. (Cunningham, 2003)(Choure, 2010).

En relación a uso de inhibidores de bomba de protones, en un estudio retrospectivo del 2007 se estudiaron pacientes que recibieron antibióticos y quimioterapia, se concluye

que los inhibidores de la bomba de protones son un factor de riesgo emergente y potencialmente modificable de D.A.A por *Clostridium difficile* (Shaheen., May 2007.).

El 96% de los casos de infección por *C. difficile* se asocia al consumo previo de antibióticos. (Chernak E, 2005). La infectividad no sólo depende de las características de la cepa específica, sino de factores que inciden en infección cruzada como son: higiene, el espacio entre camas y baños compartidos. (Starr, 2005).

Los pacientes con VIH/SIDA están en un alto riesgo de ser infectados con cepas productoras de toxinas de *Clostridium difficile* a causa de la hospitalización frecuente, la exposición a los antibióticos y la profilaxis con antibióticos para las infecciones oportunistas (Kumar N, 2015).

Las inmunodeficiencias en su gran mayoría son el resultado de enfermedades o condiciones extrínsecas al sistema inmune. La desnutrición, los agentes inmunosupresores, los procedimientos quirúrgicos, las infecciones y las neoplasias son las causas más frecuentes. Por otro lado, las edades extremas de la vida, las condiciones genéticas y las alteraciones en el medio ambiente afectan tanto la inmunidad celular como la humoral, con diferentes grados de severidad. Es importante tener en cuenta que, corrigiendo los desórdenes primarios, se pueden prevenir o revertir defectos inmunes secundarios (Chinen J, 2010).

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que puede ocasionar supresión directa del sistema inmune por alteración vascular, neuropatía, pobre cicatrización de heridas y lesiones de piel. Es ocasionada por una alteración autoinmune con una producción insuficiente de insulina por las células B del páncreas, denominada diabetes mellitus tipo 1; y la tipo 2, caracterizada por resistencia a la acción de la insulina. En ambos casos, existe alteración del metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas, con una mayor susceptibilidad a las infecciones, (Chinen J, 2010).

Los pacientes inmunocomprometidos pueden representar un subconjunto especial de D.A.A. especialmente a los adquiridos por *Clostridium difficile* donde la incidencia y el tratamiento es más dificultosa, en particular aquellos con trasplante de órganos sólidos. Además colitis fulminante ocurren en hasta el 8% de los pacientes inmunocomprometidos (Riddle DJ, 2008).

Los pacientes con edad mayor de 65 años que adquieren D.A.A. quedan colonizadas o desarrollan la enfermedad y constituyen un colectivo especialmente predispuesto al desarrollo de infecciones nosocomiales, debido a las alteraciones de su sistema inmunitario, su gran comorbilidad y el mayor número de hospitalizaciones. (Becerra, 2011).

Por otro lado existen estudios que concluyen que el sexo femenino tiene un mayor riesgo de desarrollo de D.A.A. por *Clostridium difficile*. (Asha, Tompkins, & Wilcox, 2006).

Frecuencias más altas de tratamiento antibiótico se observan en las unidades de cuidados intensivos y en los departamentos de medicina interna y cirugía. (Monique M, 2015).

## 2.5 Patogénesis

El uso prolongado de múltiples antibióticos, especialmente agentes de amplio espectro con pobre absorción intestinal o alta excreción biliar, induce un cambio en la composición y función de la flora intestinal y por lo tanto resulta en una mayor incidencia de D.A.A. (Cheng SH L. J., 1997). El grado de alteración se verá influenciada por la capacidad de la flora normal para resistir la colonización y el tipo de antibiótico utilizado. Una disminución en la flora anaerobia del colon interfiere con el metabolismo de hidratos de carbono y de ácidos biliares que lleva a diarrea osmótica o secretora.

Estudios recientes utilizando técnicas de biología molecular sugieren que los principales géneros afectados por acción de los antibióticos serían *Bacteroides* sp, *Clostridium* sp y *Bifidobacterium* sp. (Cheng SH L. J., 1997) (Fekety, 1997).

Las alteraciones de la flora intestinal pueden conducir a una D.A.A. y se limita a un cambio leve y breve en la frecuencia de las deposiciones producto de un trastorno en la función digestiva bacteriana (DAA “funcional”) o por sobrecrecimiento de agentes patógenos (DAA “infecciosa”), siendo *Clostridium difficile* su representante más

conocido. El crecimiento excesivo de los agentes patógenos oportunistas como *Clostridium difficile* tiene lugar como resultado de alteraciones metabólicas y microbiológicas. (Choure, 2010).

En la D.A.A. debido a funciones alteradas de la flora intestinal los cambios en la composición y cantidad de la flora intestinal inducidos por el uso de antibióticos pueden afectar la actividad metabólica beneficiosa llevada a cabo por ésta. Normalmente la flora colónica metaboliza los carbohidratos no digeridos que alcanzan el colon mediante fermentación, produciendo ácidos grasos de cadena corta (AGCC) que pueden ser absorbidos fácilmente por los colonocitos. De esta manera, una alteración de la flora puede generar diarrea osmótica por aumento de los carbohidratos intraluminales. El metabolismo de los ácidos biliares también puede verse alterado por el uso de antibióticos, debido a una disminución en la  $7\alpha$ -dehidroxilación bacteriana de los ácidos biliares primarios, generando una mayor concentración de ácido quenodeoxicólico, el que tiene efecto catártico sobre la mucosa colónica al inducir secreción de agua y electrolitos. (Hammer HF, 1990). Si bien estos mecanismos resultan atractivos para explicar los casos más benignos y numerosos de D.A.A., no se encuentran aún lo suficientemente documentados. (Surawicz CM, 1989).

### ***2.5.1 Patogénesis de Diarrea por *Clostridium difficile****

*Clostridium difficile* es un gram-positivo anaerobio formador de esporas que es responsable del 15 al 20 por ciento de los casos relacionados con D.A.A. y de casi todos los casos de colitis pseudomembranosa. La especie fue nombrada "difficile" porque al principio era difícil cultivarlo, así se cree que es un organismo comensal. A finales de 1970, sin embargo, *C. difficile* se encontró que era la causa principal de colitis pseudomembranosa. Debido al uso frecuente de antibióticos de amplio espectro, la incidencia de diarrea por *C. difficile* ha aumentado dramáticamente en las últimas décadas. (Cheng SH L. J., 1997).

*C. difficile* se puede detectar en las heces de 5% de adultos sanos y hasta el 63% de los pacientes sin diarrea en el ambiente hospitalario (Ayyagari A, 2003). Los portadores asintomáticos rara vez desarrollan diarrea por *C. difficile*, pero pueden contaminar el ambiente hospitalario. Las esporas de *C. difficile* pueden persistir durante muchos meses en las salas del hospital y son particularmente resistentes al oxígeno, la desecación y muchos desinfectantes. (Ayyagari A, 2003).

Las cepas patógenas de *C. difficile* producen dos toxinas principales: la toxina A, una enterotoxina (308 kDa) y la toxina B, una citotoxina potente aproximadamente 270 kDa. Ambas toxinas están involucrados en la patogénesis de la enfermedad por *C. difficile* en los seres humanos. Estas toxinas activan moléculas de señalización celular que conducen a la producción y liberación de citocinas proinflamatorias incluyendo la interleucina-1, TNF e interleucina 8. Después de la internalización en la célula huésped, se produce una

glicosilación que inactiva las proteínas Rho celulares esenciales para el mantenimiento del citoesqueleto de actina, esto da como resultado la desorganización de la estructura del colonocito, la interrupción de la síntesis de proteínas, el redondeo celular y muerte celular. La Toxina A es una enterotoxina inflamatoria que induce la secreción de fluidos, aumento de la permeabilidad de la mucosa y enteritis marcada. Toxina B es un citotoxina que no tiene ninguna actividad enterotóxica en modelos animales. (Cheng SH L. J., 1997)(JG., 2002).

Muchos de estos efectos, dirigen el reclutamiento de polimorfonucleares al sitio de acción de la toxina. La infiltración de PMN es el distintivo de una severa forma de infección por *Clostridium difficile* conocida como colitis pseudomembranosa (Bobak D, 2008).

La evidencia apoya que la capacidad del huésped para generar una respuesta de anticuerpos contra las toxinas de *C. difficile* es el factor clave para determinar si esa persona continuará siendo portador asintomático, presentar diarrea leve o presente colitis severa o recurrente. (Khan, 2014). Curiosamente el genotipo y la producción de toxinas bacterianas parecen jugar un rol mínimo.

## 2.6 Clínica

Las manifestaciones clínicas varían desde una diarrea leve a colitis fulminante, colitis con shock séptico asociadas a uso de antibióticos.(Chernak E, 2005). (Diseases J. S., 2011).

El malestar abdominal, diarrea acuosa, purulenta, con moco, blandas, sangre en las heces, fiebre son vistos. (JG, 2002). Esta enfermedad puede desencadenarse posterior a la suspensión del tratamiento antibiótico o inmediatamente después del inicio de dicha terapia. Los casos leves de diarrea presentan hallazgos inespecíficos de enterocolitis en la endoscopia y presentan una respuesta inflamatoria sistémica leve. Cuando la condición es más severa, aparece lesiones pseudomembranosas, leucocitosis marcada (a veces superior a 20.000-30.000 /LL) y elevación de la PCR.(S, 2011).

La gravedad de la colitis por *C. difficile* parece ser influenciado por una gran variedad de factores, incluyendo la edad, la comorbilidad, la respuesta inmune y el uso de agentes antiperistálticos. (McFarland LV, 1989). El síntoma cardinal de la enfermedad es la diarrea, que comúnmente se desarrolla durante el tratamiento, pero pueden aparecer tan tarde como 8 semanas después de la interrupción de los antibióticos (McFarland LV, 1989). En la mayoría de los casos de D.A.A. los pacientes se presentan con diarrea, signos mínimos de colitis y síntomas no constitucionales.

La diarrea por infección por *Clostridium difficile* puede ser de hasta 10 a 15 deposiciones al día y rara vez se presenta con sangre, aunque puede presentarse en los casos graves. Algunos pacientes pierden cantidades significativas de proteínas de suero en las heces, causando hipoalbuminemia, edema, ascitis, fiebre (38,0 C), distensión abdominal y leucocitosis (15-20.000 células/mm<sup>3</sup>) que son indicadores significativos de enfermedad grave, admisiones a la unidad de cuidados intensivos, cirugía por complicaciones de infección por *Clostridium*, o muerte (Wanahita A, 2003).

Las complicaciones que padecen los pacientes con infección por *Clostridium difficile* es la colitis fulminante, ésta se desarrolla en el 3% -8% de los pacientes (Starr, 2005). Las manifestaciones de colitis fulminante incluyen típicamente dolor en el cuadrante inferior o dolor abdominal difuso, diarrea, distensión abdominal, fiebre, hipovolemia, acidosis láctica, y leucocitosis marcada (hasta 40 000 células blancas de la sangre / microlitro o superior).

## **2.7 Diagnóstico**

El diagnóstico de la D.A.A. debe ser considerado en cualquier paciente recientemente tratado con antibióticos y que presenten diarrea de nueva aparición (Starr, 2005). Exposición a antibióticos hasta 8 semanas antes de la aparición de diarrea. La presentación clínica, datos de laboratorio, estudios de imagen y exámenes endoscópicos

son todos útiles. Presentaciones atípicas, especialmente en los pacientes ambulatorios con una exposición corta a antibióticos requieren una alta sospecha. La leucocitosis, leucocitos fecales y sangre oculta en las heces apoyan el diagnóstico, pero no siempre está presente. Los estudios de imagen, incluidas la radiografía y la tomografía computarizada, son de beneficio marginal como herramientas de diagnóstico, pero útiles en casos graves para identificar complicaciones. (Choure, 2010).

El diagnóstico definitivo se obtiene mediante el examen bacteriológico de las heces, ensayos de toxina y la colonoscopia (Diseases T. J., 2011).

El megacolon tóxico es un diagnóstico clínico basado en el hallazgo de la dilatación del colon (> 7 cm en su mayor de diámetro) acompañada por la toxicidad sistémica grave. El megacolon tóxico puede complicarse con perforación intestinal.

Como es lógico la sospecha diagnóstica se establece por los síntomas tales como diarrea de nueva aparición y por el antecedente de toma de antimicrobianos. Si se hace una colonoscopia (en casos graves), se observa una imagen característica en el recto-sigma, que es el depósito de una sustancia blanco-amarillenta en pequeños acúmulos adheridos a la superficie de la mucosa y denominados pseudomembranas cuyo diagnóstico se confirma al detectar la toxina en las heces del paciente (Román, 2006).

Un 20% de los casos severos de colitis se pueden manifestar sin diarrea y se muestra como un abdomen agudo, con signos sépticos y deterioro orgánico múltiple, particularmente en paciente acompañados de comorbilidades. (R., 2004).

### ***2.7.1 Diagnóstico de Clostridium difficile***

La piedra angular del diagnóstico de colitis por *Clostridium difficile* es la identificación de toxinas en las heces. El cultivo se considera ser el estándar de oro, basado en la demostración de las toxinas A-B. La sensibilidad y especificidad de la toxina A es de 65,4-88,3% y 65,4-100% respectivamente. La sensibilidad y especificidad si se realiza las dos toxinas A-B es de 66-96,2% y 93,5-100% respectivamente (Christina M. Surawicz, 2013). Consiste en inocular un filtrado de heces en un medio de cultivo celular y observar el efecto citopático de las toxinas, que ocasionan la rotura del esqueleto celular. Es muy sensible y puede detectar concentraciones de toxina hasta 1.000 veces menores que con ELISA. Sin embargo los resultados pueden demorarse hasta 72 h; la sensibilidad y especificidad son de 92,7-100% y 99-100% respectivamente.

También se emplean otras pruebas como las técnicas moleculares para identificar material genético de *Clostridium* en heces y la reacción en cadena de la polimerasa para amplificación del gen de TcdB. (Persson S, 2008).

La endoscopia es una prueba diagnóstica rápida pero invasiva y costosa para colitis por *C. difficile*, a menudo, los hallazgos no específicos de la colitis como edema, eritema, y la pérdida del patrón vascular son los únicos resultados (Gebhard RL, 1985). En los casos de colitis pseudomembranosa, la endoscopia es de diagnóstico, porque puede revelar nódulos amarillos típicos sobre áreas de la mucosa normal o eritema mínimo. En casos más severos los nódulos se agrupan formando extensas áreas de pseudomembranas y ulceraciones en un fondo inflamatorio. En la mayoría de los casos, las pseudomembranas se distribuyen por todo el colon y se identifican fácilmente dentro del alcance del sigmoidoscopio. En unos pocos casos, las pseudomembranas se limitan al colon derecho. La endoscopia se debe utilizar con precaución y reserva para pacientes con colitis severa de causa poco clara en quienes un diagnóstico precoz es necesario (Choure, 2010).

Estudios de imagen radiográficos se pueden utilizar como ayuda diagnóstica, la radiografía abdominal puede revelar colon dilatado con mucosa engrosada en casos severos.

## **2.8 Tratamiento**

La interrupción del tratamiento antibiótico para la infección primaria o subyacente no parece ser adecuado. Una alternativa es cambiar los antibióticos a un grupo de bajo

riesgo para la inducción de D.A.A. (aminoglucósidos parenterales, Trimetoprim, Rifampicina o una quinolona como la Ciprofloxacina, ureidopenicilinas) (Settle, 1998.). Los pacientes con diarrea leve no causados por *C. difficile* pueden no necesitar ningún tratamiento específico, salvo la sustitución de fluidos y electrolitos perdidos. Se recomienda el tratamiento específico para erradicación de *C. difficile* en pacientes cuyos síntomas persisten a pesar de la interrupción de la terapia con antibióticos y éstos incluyen Metronidazol oral/intravenosa y Vancomicina oral. (Christina M. Surawicz, 2013).

Según las directrices actuales de la American College of Gastroenterology (ACG) para el tratamiento inicial de la colitis por *C. difficile* son claras y ampliamente aceptadas. En la gran mayoría de los pacientes de diarrea asociada a antibióticos la presentación es leve y autolimitada que responde a la interrupción de antibióticos, cuidados de apoyo y de fluidos junto con reposición de electrolitos.

Por otro lado, en los casos que desarrolle signos y síntomas de colitis, el uso de agentes antimicrobianos orales eficaces contra *C. difficile* a menudo es necesario. Aunque el diagnóstico de colitis por *C. difficile* siempre se debe establecer antes de implementar la terapia antimicrobiana, se está de acuerdo con las directrices actuales ACG en que la terapia empírica debe iniciarse en casos altamente sugestivos de pacientes gravemente enfermos (Choure, 2010).

En la última guía de la American Journal of Gastroenterology del 2013 se propone el tratamiento de acuerdo a la gravedad de la infección así: enfermedad leve se define como I.C.D. con diarrea como único síntoma; enfermedad moderada como I.C.D. con diarrea pero sin síntomas/signos adicionales que satisfacen la definición de I.C.D. de grave o complicada. Enfermedad grave cuando presenta hipoalbuminemia (albúmina sérica  $<3$  g / dl) y cualquiera de los siguientes: (1) glóbulos blancos (GB)  $\geq 15\ 000$  células / mm<sup>3</sup> o (2) la sensibilidad abdominal sin criterios de enfermedad complicada. I.C.D. es complicada cuando se presenta o desarrolla con al menos uno de los siguientes signos o síntomas: ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, hipotensión, con o sin el uso requerido de vasopresores, fiebre  $\geq 38,5$  ° C, íleo, distensión abdominal significativa, cambios en el estado mental, leucocitosis  $\geq 35.000$  células / mm<sup>3</sup> o  $<2.000$  células /mm<sup>3</sup>, los niveles de lactato en suero  $> 2,2$  mmol / l, o cualquier evidencia de falla orgánica. La I.C.D. recurrente se la define como la reaparición dentro de las 8 semanas del tratamiento (Christina M. Surawicz, 2013).

En la enfermedad leve a moderada se debe tratar con Metronidazol 500 mg por vía oral tres veces al día durante 10 días. Si no puede tomar Metronidazol, Vancomicina 125 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días. Si no hay mejoría en 5-7 días considerar el cambio a Vancomicina en dosis estándar (Vancomicina 125 mg cuatro veces al día durante 10 días). En la enfermedad severa Vancomicina 125 mg vía oral cuatro veces al día por 10 días. En la enfermedad severa y complicada Vancomicina 500 mg por vía oral cuatro veces al día y Metronidazol 500 mg IV cada 8 h, y Vancomicina por vía

rectal (Vancomicina 500 mg en 500cc de solución salina) cuatro veces al día. En estos grados de severidad se sugiere valoración por cirugía. En la infección por *Clostridium difficile* recurrente se repite el esquema en pulso de Metronidazol o Vancomicina así como considerar trasplante fecal después de tres recurrencias. (Christina M. Surawicz, 2013).

Existen datos limitados sobre los regímenes de antibióticos alternativos para pacientes severamente enfermos de I.C.D. tales como Fidaxomicina que en algunos estudios demostró no ser inferior a la Vancomicina para la cura inicial de I.C.D, pero no hay datos de eficacia en las fases severas o complicadas (Christina M. Surawicz, 2013). La Tigeciclina es un nuevo análogo de la Minociclina que exhibe una amplia actividad antimicrobiana frente a gramnegativos y los organismos Gram positivos. Varios informes de casos publicados sugieren el beneficio de la administración por vía intravenosa de Tigeciclina como una estrategia de rescate para el tratamiento de pacientes con I.C.D. severa, en los que la terapia con Vancomicina y Metronidazol ha fallado. Sin embargo, se necesitan más estudios controlados aleatorizados antes de poder hacer recomendaciones con respecto al definitivo uso de la Tigeciclina o Fidaxomicina para el tratamiento de complicadas (Christina M. Surawicz, 2013).

Otras recomendaciones en cuanto al uso de agentes anti-peristálticos para controlar la diarrea debe limitarse o evitarse, ya que puede ocultar síntomas y precipitar enfermedad complicada. (Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad). Existen pruebas

limitadas para el uso de los probióticos adjuntos para disminuir las recurrencias en pacientes con I.C.D. recurrente. (Moderado recomendación, pruebas de calidad moderada) (Christina M. Surawicz, 2013).

Una multitud de productos probióticos están disponibles en el mercado global, pero sólo algunos están respaldados por la evidencia. En un estudio aleatorizado controlado con placebo estudiaron el uso de probiótico en pacientes adultos mayores con diarrea asociada a antibióticos; se concluyó que los probióticos no previenen la D.A.A (Allen SJ, 2013).

El manejo inicial de las causas bacterianas sospechosas de enfermedad diarreica incluyen el uso de antibióticos empíricos de amplio espectro para bacterias Gram-negativas y bacterias anaerobias, que puede empeorar aún más la situación en la infección por *Clostridium difficile*. Por lo tanto, un índice de riesgo clínico de infección por *Clostridium difficile* será de gran valor en la prevención y la administración temprana de antibióticos anti-*Clostridium* para un resultado favorable.

El tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* en pacientes inmunodeprimidos deben seguir las mismas pautas en base a la gravedad de la enfermedad.

## 2.9 Prevención

Para prevenir la D.A.A. es indispensable la educación y un mejor cumplimiento de aislamiento, el uso de guantes y lavado de manos son necesarias. El control parece estar basado en la iniciación o el fortalecimiento de las prácticas de control de infecciones en lugar de restricciones de drogas. En consecuencia, los esfuerzos para prevenir la D.A.A. incluyen la educación, un mejor cumplimiento de aislamiento, el uso de guantes y lavado de manos. Además la contaminación ambiental se considera que es un factor importante para la infección nosocomial. La limpieza apropiada y adecuada del ambiente del hospital es importante para la prevención de D.A.A. (Mary Butler, 2011). En un estudio de Kuijper et al. indicó que el 30% y el 60% de los sitios en las salas del hospital estaban contaminados con esporas de *C. difficile*.

La prevención de la infección por *C. difficile* es un reto. Lineamientos establecidos se deben seguir para minimizar la exposición al patógeno, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Las medidas preventivas incluyen el uso prudente de los antibióticos, el lavado de manos entre los contactos de pacientes, la rápida detección de *C. difficile* por inmunoensayos para toxinas A y B, el aislamiento de los pacientes que tienen diarrea por *Clostridium difficile*, el uso de las precauciones al entrar en contacto con el paciente y el medio ambiente circundante, desinfección de objetos (por ejemplo, hipoclorito de sodio, el glutaraldehído alcalino, óxido de etileno), la educación de los miembros del personal, y el uso de precauciones continuas (Mary Butler, 2011).

Un programa de administración de antibiótico multidisciplinario para restringir el uso inapropiado de antibióticos (por ejemplo, las cefalosporinas de tercera generación) puede conducir a una disminución significativa en las infecciones nosocomiales causadas por *C. difficile*. En particular, la restricción del uso de Clindamicina se ha demostrado que disminuye la incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* (Mary Butler, 2011).

El uso de probióticos es un modo más polémico de la prevención. Los lactobacilos se han demostrado reducir la incidencia de la D.A.A, pero no se han demostrado disminuir la incidencia de diarrea asociada a *C. difficile* (Mary Butler, 2011).

La higiene hospitalaria es uno de los aspectos fundamentales en el control de infecciones. El medio ambiente hospitalario cumple un rol importante en la transmisión de enfermedades y se ha podido relacionar, en algunas oportunidades, como causa directa de la infección de los pacientes, y ha sido responsable de grandes brotes epidémicos (Ej.: jaboneras, piletas, mesadas de procedimientos contaminadas, etc.).

Hoy se considera que todo lo que rodea al paciente debe gozar de una exhaustiva higiene para prevenir infecciones como principio fundamental se tendrá en cuenta que todo lo que se encuentre limpio y seco no desarrollará gérmenes que puedan provocar infecciones en los pacientes. (Sardá, 2004).

## Capítulo 3

### 3 Métodos

#### 3.1 Objetivos

##### *3.1.1 Objetivo general*

Determinar la relación de factores de riesgo con la predisposición a desarrollo de diarrea en pacientes usuarios de antibióticos hospitalizados en el servicio de Medicina Interna, Unidad de Terapia Intensiva, Unidad de Quemados, Cirugía Vascular, Cirugía Plástica del hospital de especialidades “Eugenio Espejo”.

##### *3.1.2 Objetivos específicos*

1. Identificar en nuestra cohorte el grupo de antibióticos asociados a desarrollo de diarreas en pacientes hospitalizados.
2. Encontrar la relación entre factores de riesgo clínicos asociados a la aparición de diarrea en usuarios de antibióticos.
3. Reconocer mediante características clínicas el momento de presentación de la primera deposición diarreica asociada a antibióticos o sus equivalentes.

4. Establecer medidas de acción preventiva y curativa temprana para D.A.A.

### **3.2 Hipótesis**

En pacientes hospitalizados y con factores de riesgo establecidos es prevalente la presencia de diarrea asociada a uso de antibióticos comunes.

### **3.3 Tipo de Estudio**

Estudio de casos y controles que identifique los factores de riesgo para el desarrollo de diarreas asociadas a antibióticos en pacientes hospitalizados.

## Capítulo 4

### 4. Resultados

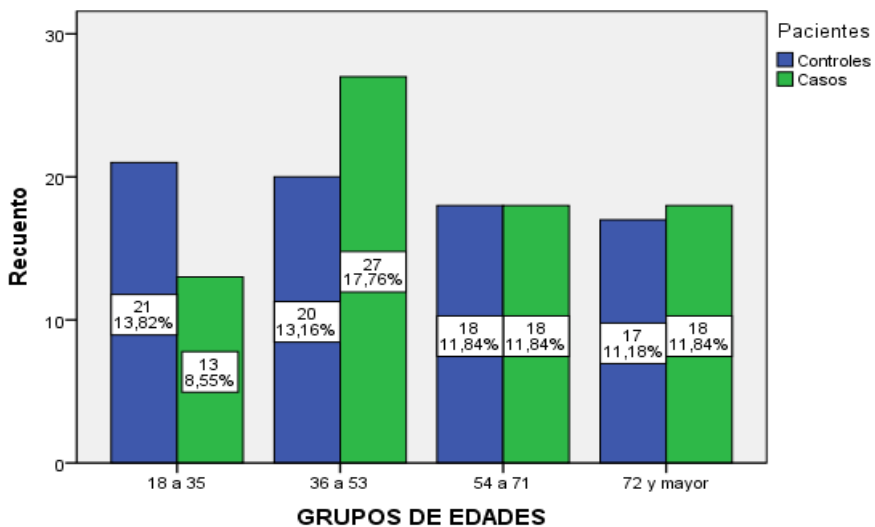
**Tabla 1 Distribución de pacientes según grupos de edades.**

En relación a los grupos de edades la mayoría de pacientes se encontró en el grupo de 18 a 53 años, representados con mayor frecuencia por los casos con un 35,5% en edades de 36 a 53 años.

			Pacientes		Total
			Controles	Casos	
Grupos de edades	18 a 35	Frecuencia	21	13	34
		Porcentaje	27,6%	17,1%	22,4%
	36 a 53	Frecuencia	20	27	47
		Porcentaje	26,3%	35,5%	30,9%
	54 a 71	Frecuencia	18	18	36
		Porcentaje	23,7%	23,7%	23,7%
	72 y mayor	Frecuencia	17	18	35
		Porcentaje	22,4%	23,7%	23,0%
Total		Frecuencia	76	76	152
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 2,953; gl: 3; p 0,399

**Grafico 1 Distribución de pacientes según grupos de edades.**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos

**Elaborado por:** Fernando Guamán

**Tabla 2. Distribución de los pacientes según sexo**

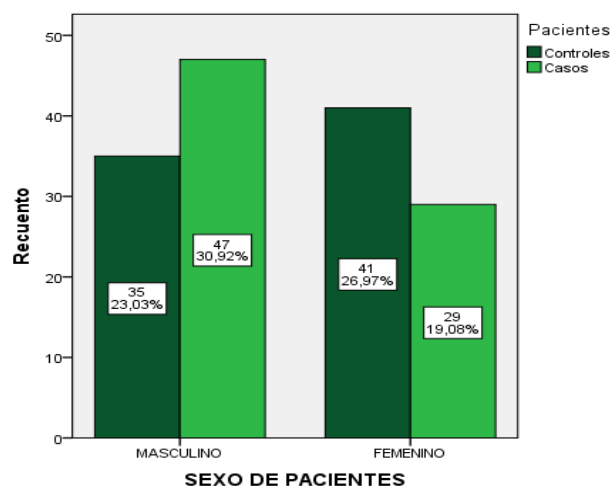
Al analizar el predominio en cuanto al sexo, en el grupo casos 47 pacientes fueron masculinos lo que representó el 61,8% mientras que en el grupo controles del género femenino fueron 41 pacientes representando el 53,9%.

			Pacientes		Total
			Controles	Casos	
Sexo de pacientes	Masculino	Frecuencia	35	47	82
		Porcentaje	46,1%	61,8%	53,9%
	Femenino	Frecuencia	41	29	70
		Porcentaje	53,9%	38,2%	46,1%
Total		Frecuencia	76	76	152
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 3,813; gl: 1; p 0,51

b. OR: 0,527; IC del 95%; 0,276-1,005

**Gráfico 2 Distribución de los pacientes según sexo**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos

**Elaborado por:** Fernando Guamán

**Tabla 3 Distribución de pacientes según días de hospitalización**

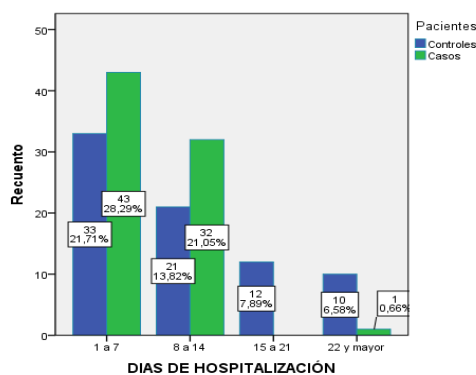
En cuanto a días de hospitalización el 56,6% de los casos y 43,4% de los controles tuvieron un promedio de 1 a 7 días de hospitalización mientras que 42,1% de casos y 27,6 % de los controles tuvieron una hospitalización de 8 a 14 días.

		Pacientes		Total	
		Controles	Casos		
<b>Días de hospitalización</b>	<b>1 a 7 días</b>	Frecuencia	33	43	76
		Porcentaje	43,4%	56,6%	50,0%
	<b>8 a 14 días</b>	Frecuencia	21	32	53
		Porcentaje	27,6%	42,1%	34,9%
	<b>15 a 21 días</b>	Frecuencia	12	0	12
		Porcentaje	15,8%	,0%	7,9%

	<b>22 días y mayor</b>	Frecuencia	10	1	11
		Porcentaje	13,2%	1,3%	7,2%
<b>Total</b>		Frecuencia	76	76	152
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 22,962; gl: 3; p 0,00

**Grafico 3 Distribución de pacientes según días de hospitalización**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos

**Elaborado por:** Fernando Guamán

**Tabla 4 Distribución de pacientes según presencia de diarrea.**

Cuando se analizó estadísticamente la variable de presencia de diarrea se pudo medir que los controles, el 75% no desarrolló ninguna manifestación diarreica, mientras que en los casos el 78,9 % tampoco presentó ninguna manifestación, solo 25,9 % de pacientes estudiados en los controles y 21,2 % en los caso presentaron manifestaciones de diarrea.

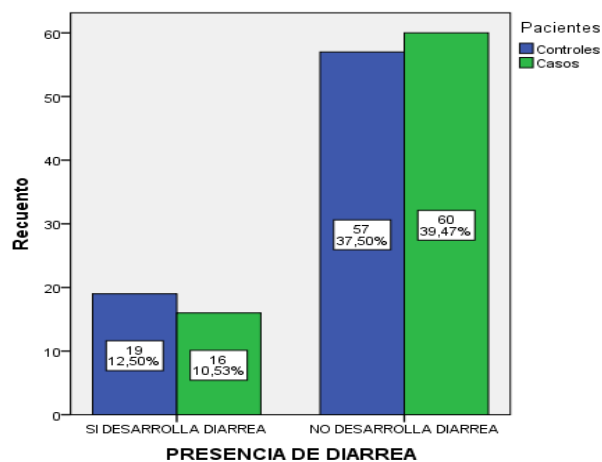
		<b>Pacientes</b>			
		<b>Controles</b>	<b>Casos</b>	<b>Total</b>	
<b>Presencia de diarrea</b>	<b>Si desarrolla diarrea</b>	Frecuencia	19	16	35
		Porcentaje	25,0%	21,1%	23,0%
	<b>No desarrolla diarrea</b>	Frecuencia	57	60	117
		Porcentaje	75,0%	78,9%	77,0%

<b>Total</b>	Frecuencia	76	76	152
	Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 0,334; gl: 1; p 0,563

b. OR: 1,250; IC del 95%; 0,586-2,666

**Gráfico 4 Distribución de pacientes según presencia de diarrea.**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos

**Elaborado por:** Fernando Guamán

**Tabla 5 Distribución de pacientes según días de aparición de diarrea.**

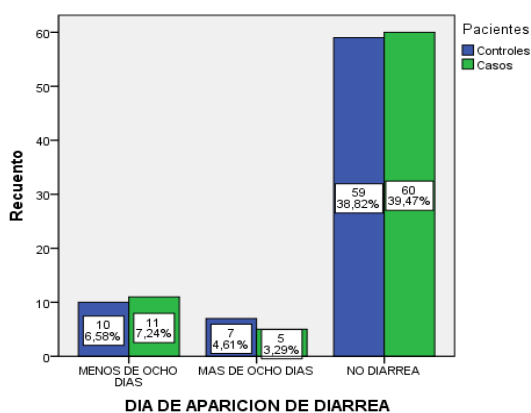
Al analizar los días de aparición de la diarrea se encontró que en los casos 14,5% la presentaron en menos de 8 días mientras que 6,6% en más de 8 días.

			Pacientes		Total
			Controles	Casos	
<b>Día de aparición de diarrea</b>	<b>Menos de ocho días</b>	Frecuencia	10	11	21
		Porcentaje	13,2%	14,5%	13,8%
	<b>Más de ocho días</b>	Frecuencia	7	5	12

		Porcentaje	9,2%	6,6%	7,9%
	<b>No desarrollan diarrea</b>	Frecuencia	59	60	119
		Porcentaje	77,6%	78,9%	78,3%
<b>Total</b>		Frecuencia	76	76	152
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 0,389; gl: 2; p 0,823

**Grafico 5. Distribución de pacientes según días de aparición de diarrea**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos

**Elaborado por:** Fernando Guamán

**Tabla 6. Distribución de pacientes según comorbilidades.**

En el caso de las comorbilidades el 63,2 % de los controles si presentó comorbilidades mientras que el 84,2 % de los casos no presentó ninguna comorbilidad

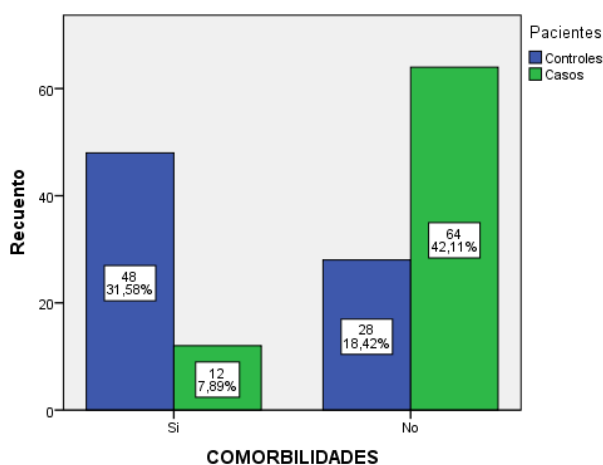
			<b>Pacientes</b>		<b>Total</b>
			<b>Controles</b>	<b>Casos</b>	
<b>Comorbilidades</b>	<b>Si</b>	Frecuencia	48	12	60
		Porcentaje	63,2%	15,8%	39,5%

	<b>No</b>	Frecuencia	28	64	92
		Porcentaje	36,8%	84,2%	60,5%
<b>Total</b>		Frecuencia	76	76	152
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. **Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 35,687; gl: 1; p 0,0001**

b. **OR: 9,143; IC del 95%; 4,221-19,804**

**Grafico 6. Distribución de pacientes según comorbilidades.**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos

**Elaborado por:** Fernando Guamán

**Tabla 7. Distribución de pacientes según tipo de alimentación**

El tipo de alimentación predominante en los pacientes hospitalizados fue la alimentación enteral, el 97,4 % de los casos tanto como los controles recibieron este tipo de alimentación.

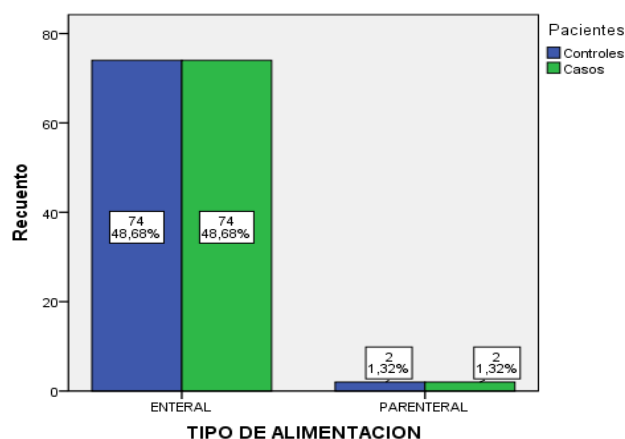
		<b>Pacientes</b>			
		<b>Controles</b>	<b>Casos</b>	<b>Total</b>	
<b>Tipo de alimentación</b>	<b>Enteral</b>	Frecuencia	74	74	148
		Porcentaje	97,4%	97,4%	97,4%
	<b>Parenteral</b>	Frecuencia	2	2	4

		Porcentaje	2,6%	2,6%	2,6%
<b>Total</b>		Frecuencia	76	76	152
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 0,000; gl: 1; p 1,000

b. OR: 1,000; IC del 95%; 0,137-7,288

**Grafico 7. Distribución de pacientes según tipo de alimentación.**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos

**Elaborado por:** Fernando Guamán

**Tabla 8. Distribución de pacientes según estado de inmunodepresión.**

Al estudiar la distribución de los pacientes en relación al estado de inmunodepresión determinamos que el 59,2 % de los controles estaban inmunodeprimidos y el 60,5 % de los casos no presentó estado de inmunodepresión.

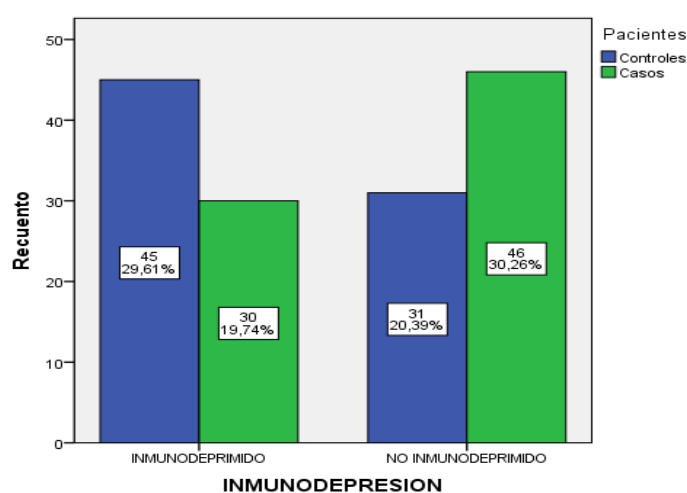
		Pacientes			
		Controles	Casos	Total	
<b>Inmunodepresión</b>	<b>Inmunodeprimido</b>	Frecuencia	45	30	75
		Porcentaje	59,2%	39,5%	49,3%
	<b>No</b>	Frecuencia	31	46	77

	<b>inmunodeprimido</b>	Porcentaje	40,8%	60,5%	50,7%
<b>Total</b>		Frecuencia	76	76	152
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 5,922; gl: 1; p 0,015

b. OR: 2,226; IC del 95%; 1,163-4,258

**Grafico 8. Distribución de pacientes según estado de inmunodepresión.**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos

**Elaborado por:** Fernando Guamán

**Tabla 9. Distribución de pacientes según uso de inhibidores de bomba de protones.**

Un valor considerable no utilizó en su estancia hospitalaria inhibidores de la bomba de protones, el 59,2 % de los controles y 60,5 % de los casos; sin embargo un porcentaje considerable 40,8 % de controles y 39,5 % de los casos si los usó.

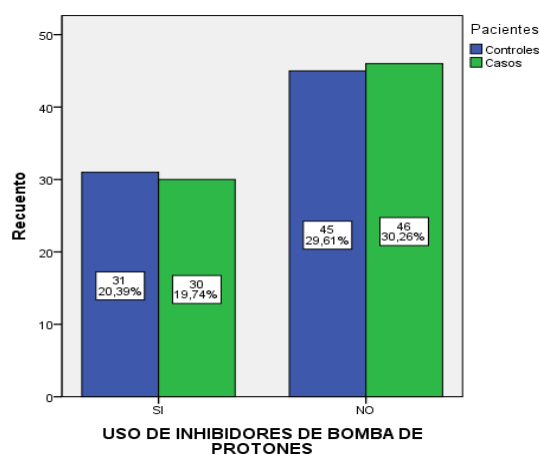
			Pacientes		Total
			Controles	Casos	
Uso de inhibidores	Si	Frecuencia	31	30	61

<b>de bomba de protones</b>	<b>No</b>	Porcentaje	40,8%	39,5%	40,1%
		Frecuencia	45	46	91
		Porcentaje	59,2%	60,5%	59,9%
<b>Total</b>		Frecuencia	76	76	152
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 0,027; gl: 1; p 0,869

b. OR: 1.056; IC del 95%; 0,552-2,021

**Grafico 9. Distribución de pacientes según uso de inhibidores de bomba de protones.**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos

**Elaborado por:** Fernando Guamán

**Tabla 10. Distribución de pacientes según uso de sonda nasogástrica.**

Una media de 9,2 % usó sonda nasogástrica tanto en los casos como en los controles, mientras que no la usaron un 89,5 de los controles y 92,1 de los casos.

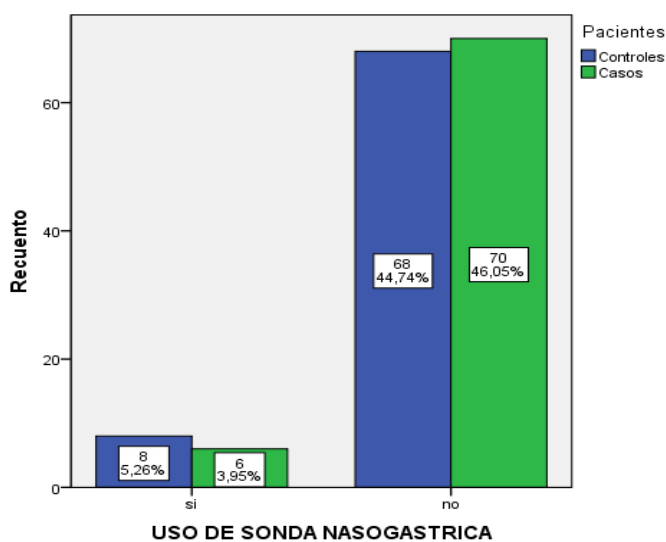
			Pacientes		Total
			Controles	Casos	
<b>Uso de sonda nasogástrica</b>	<b>Si</b>	Frecuencia	8	6	14

		Porcentaje	10,5%	7,9%	9,2%
	<b>No</b>	Frecuencia	68	70	138
		Porcentaje	89,5%	92,1%	90,8%
<b>Total</b>		Frecuencia	76	76	152
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 0,315; gl: 1; p 0,575

b. OR: 1,373; IC del 95%; 0,452- 4,164

**Grafico 10. Distribución de pacientes según uso de sonda nasogástrica.**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos

**Elaborado por:** Fernando Guamán

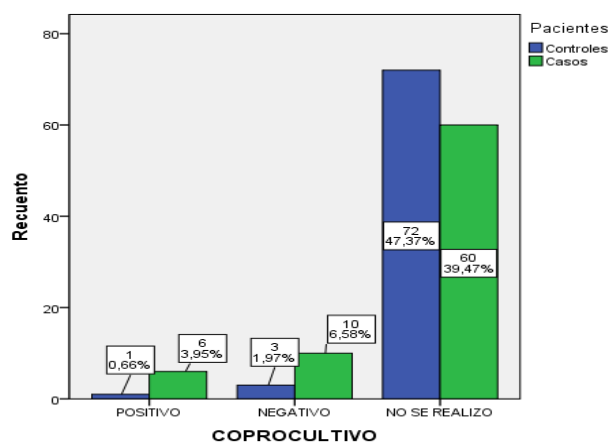
**Tabla 11. Distribución de pacientes según resultado de coprocultivo.**

Cuando se analizó los resultados de coprocultivo, 6 pacientes de los casos fueron positivos y 10 negativos, la mayoría de los pacientes 94,7 % de los controles y 78,9 % de los casos no tienen reporte de coprocultivo

			Pacientes		Total
			Controles	Casos	
Coprocultivo	Positivo	Frecuencia	1	6	7
		Porcentaje	1,3%	7,9%	4,6%
	Negativo	Frecuencia	3	10	13
		Porcentaje	3,9%	13,2%	8,6%
	No se realizó	Frecuencia	72	60	132
		Porcentaje	94,7%	78,9%	86,8%
Total		Frecuencia	76	76	152
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 8,432; gl: 2; p 0,015

Grafico 11. Distribución de pacientes según resultado de coprocultivo.



Fuente: Modelo de Recolección de datos

Elaborado por: Fernando Guamán

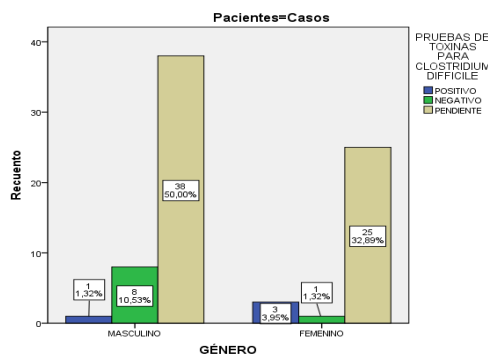
Tabla 12. Distribución de casos por género según pruebas de toxinas para Clostridium Difficile.

El estudio de la prueba de toxinas para C Difficile arrojó que 4 casos fueron positivos y 9 negativos.

				Pruebas de toxinas para Clostridium Difficile		
				Positivo	Negativo	
<b>Pacientes</b>						
<b>Casos</b>	<b>Género</b>	<b>Masculino</b>	Frecuencia	1	8	
			Porcentaje	25,0%	88,9%	
		<b>Femenino</b>	Frecuencia	3	1	
			Porcentaje	75,0%	11,1%	
	<b>Total</b>			Frecuencia	4	9
				Porcentaje	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 5,153; gl: 2; p 0,076

**Grafico 12. Distribución de casos por género según pruebas de toxinas para Clostridium Difficile.**



Fuente: Modelo de Recolección de datos

Elaborado por: Fernando Guamán

**Tabla 13. Distribución de casos según género y complicaciones de diarrea asociada a antibióticos.**

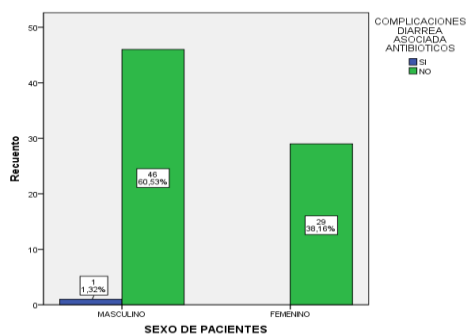
				Complicaciones diarreicas asociada a antibióticos		Total
				Si	No	
<b>Pacientes</b>						
<b>Casos</b>	<b>Género</b>	<b>Masculino</b>	Frecuencia	1	46	47

			Porcentaje	100,0%	61,3%	61,8%
		<b>Femenino</b>	Frecuencia	0	29	29
			Porcentaje	,0%	38,7%	38,2%
	<b>Total</b>	Frecuencia	1	75	76	
		Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%	

**a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 0,625; gl: 1; p 0,429**

Un caso en el estudio presentó algún grado de complicación de la diarrea asociada a antibióticos, el 60,3 % de los masculinos no presentó complicaciones mientras que un 38,16 % de las femeninas tampoco las presentaron.

**Gráfico 13. Distribución de casos según género y complicaciones de diarrea asociada a antibióticos.**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos  
**Elaborado por:** Fernando Guamán

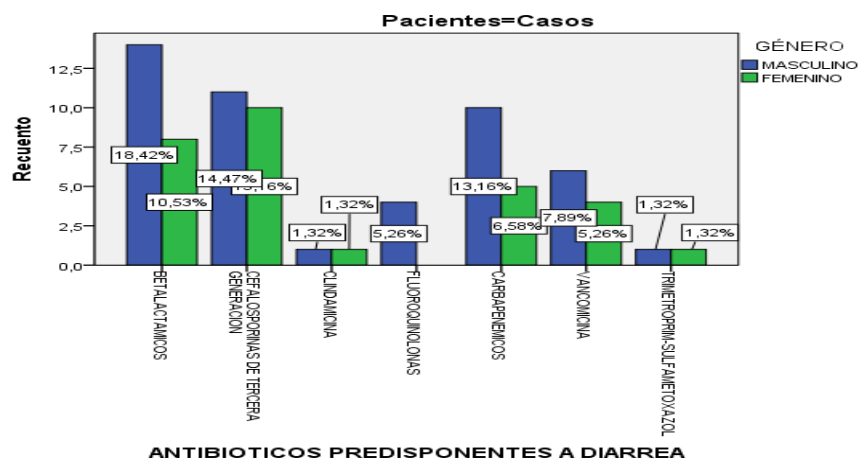
**Tabla 14. Distribución de casos por género según antibióticos predisponentes a la diarrea.**

Los antibióticos que más influyeron en orden de frecuencia fueron los Betalactámicos con un porcentaje total de afectación de 28,9% y las Cefalosporinas de tercera generación con un 27,6 %

				Género		Total		
				Masculino	Femenino			
<b>Casos</b>	<b>Antibióticos predisponentes a diarrea</b>	<b>Betalactámicos</b>	Frecuencia	14	8	22		
			Porcentaje	29,8%	27,6%	28,9%		
		<b>Cefalosporinas de tercera generación</b>	Frecuencia	11	10	21		
			Porcentaje	23,4%	34,5%	27,6%		
		<b>Clindamicina</b>	Frecuencia	1	1	2		
			Porcentaje	2,1%	3,4%	2,6%		
		<b>Fluoroquinolonas</b>	Frecuencia	4	0	4		
			Porcentaje	8,5%	,0%	5,3%		
		<b>Carbapenémicos</b>	Frecuencia	10	5	15		
			Porcentaje	21,3%	17,2%	19,7%		
		<b>Vancomicina</b>	Frecuencia	6	4	10		
			Porcentaje	12,8%	13,8%	13,2%		
		<b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b>	Frecuencia	1	1	2		
			Porcentaje	2,1%	3,4%	2,6%		
		<b>Total</b>			Frecuencia	47	29	76
					Porcentaje	100,0%	100,0%	100,0%

a. Chi-cuadrado de Pearson  $\chi^2$ : 3,695; gl: 6; p 0,718

**Grafico 14. Distribución de casos por género según antibióticos predisponentes a la diarrea.**



**Fuente:** Modelo de Recolección de datos

**Elaborado por:** Fernando Guamán

## Capítulo 5

### 5.1 Discusión

Como se ha planteado en la teoría la D.A.A ha sido definida como un cuadro diarreico inexplicado que ocurre en relación a la administración de antibióticos, en un individuo sin patología gastrointestinal previa. Los antibióticos podrían ser la causa de cambios significativos en la composición de la microflora intestinal de intensidad y duración variables. Estos cambios serían el resultado de su acción sobre la mucosa intestinal, la directa supresión de la flora entérica habitual, alteraciones de su función normal y disponibilidad de nutrientes. En algunos antibióticos, el mecanismo sería por cambios en la motilidad intestinal. La (DAA) puede surgir desde las primeras horas de iniciado el tratamiento antibiótico hasta dos a seis semanas de terminado el mismo, no obstante, la máxima incidencia es durante las primeras dos a tres semanas de iniciado el tratamiento. La aparición depende del antibiótico utilizado, los que se asocian con mayor frecuencia a este tipo de diarreas son los beta-lactámicos, cefalosporinas y la Clindamicina, pero en la práctica cualquier grupo de antibióticos puede inducirla (Bravo, et al., 2008).

Se estudiaron 152 sujetos de los servicios de Medicina Interna, Unidad de Terapia Intensiva, Unidad de Quemados, Cirugía Vasculuar, Cirugía Plástica del hospital de especialidades Eugenio Espejo, que cumplían los criterios de inclusión para este estudio.

El promedio de edad de los sujetos estudiados fue 53 años (Desviación Estándar SD 19,69) con una mínima de 18 años y una máxima de 90 años. De la muestra el 53,9 % (n=82) fueron hombres y 46,1 % (n=70) fueron mujeres. No existió diferencias significativas entre casos y controles en relación al sexo aunque se encontró mayor riesgo en los casos del género masculino ( $p < 0,51$  OR: 0,527; IC del 95%; 0,276-1,005). No se obtuvo significancia estadística en los pacientes que desarrollaron frente a los que no desarrollaron diarreas ( $p < 0,563$  OR: 1,250; IC del 95%; 0,586-2,666) al existir un riesgo similar tanto en los casos como en los controles. Al analizar la variable comorbilidades se confirmó la existencia de significancia estadística  $p > 0,000$  OR: 9,143; IC del 95%; 4,221-19,804, los controles presentaron mayor riesgo a padecer comorbilidades que los casos. El análisis univariado de las características clínicas y analíticas en los casos y controles no nos permitió identificar como factores de riesgo para la aparición de diarrea a los pacientes portadores de sonda nasogástrica ( $p < 0,575$ ; OR: 1,373; IC del 95%; 0,452- 4,164) ni para nutrición enteral ( $p < 1,000$ ; OR: 1,000; IC del 95%; 0,137-7,288). En la variable días de hospitalización no se obtuvo significancia estadística. Se pudo determinar la inmunodepresión como un factor de riesgo para la presencia de diarrea en estos pacientes, encontrándose que es 1,4 veces mayor para los controles inmunodeprimidos que para los casos pues para un OR: 2,226; IC del 95%; 1,163-4,258 se obtuvo una  $p > 0,015$  estadísticamente significativa.

Aunque el riesgo determinado es mayor para los controles, la condición de inmunodepresión está determinada por la respuesta inmunológica individual. La razón

entre ocurrencia o no de diarrea para los pacientes que usaron inhibidores de la bomba de protones es para un valor de  $p < 0,869$ ; OR: 1.056; IC del 95%; 0,552-2,02 tanto para casos como para controles; no es estadísticamente significativa por lo que el riesgo es el mismo para ambos grupos de estudio. Solo un caso presentó complicaciones de D.A.A. y no existió significancia estadística con relación al género. Los antibióticos utilizados con mayor frecuencia fueron los betalactámicos con un porcentaje total de afectación de 28,9 % y las cefalosporinas de tercera generación con un 27,6 %, en los casos no existió significación estadística ( $p < 0,718$ ) en relación al género con los antibióticos más usados.

La magnitud de las D.A.A. por *C. Difficile* no es bien conocida, la frecuencia varía entre 10 y 30 de los reportes de pacientes que han sido hospitalizados y tratados con antibióticos. El tiempo medio de ocurrencia de los síntomas fue de 9 días en un rango de (0 a 45 días), después de estar con el tratamiento con antibióticos y 13 días después de la administración hospitalaria a pacientes con D.A.A. (Wistrom & et al ., 2001).

Factores de riesgo múltiples para DAA se han descrito, incluyendo la edad avanzada, duración de la estancia hospitalaria, administración de cefalosporinas de amplio espectro, penicilinas de amplio espectro y Clindamicina. Riesgo asociado a procedimientos que incluyen la alimentación por sonda nasogastrica, enemas, endoscopia y cirugía gastrointestinal.

Administración de antineoplásicos, inhibidores de la bomba de protones, laxantes también han sido implicados. Sin embargo, en la evaluación de la causa infecciosa más

común de la DAA, en estudios previos se han concentrado exclusivamente a *C. difficile* y en general no han considerado otra causa infecciosa que lo provoca (Asha, Tompkins, & Wilcox, 2006).

La frecuencia de esta complicación varía entre los agentes antibacterianos. La diarrea se produce en aproximadamente 5 a 10 % de pacientes que son tratados con Ampicilina, 10 a 25 % de los que son tratados con Amoxicilina- Clavulánico, del 15 al 20 % de los que reciben Cefixima, y del 2 al 5 % de los que son tratados con cefalosporinas, fluoroquinolonas, Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina y Tetraciclina (Bartlett, 2002).

La frecuencia de D.A.A. que fueron analizadas en un grupo de pacientes tratados con más de un antibiótico en relación a enfermedades concomitantes se observó que la más alta frecuencia de DAA (11 %) fue obtenida entre los tratados con Clindamicina en combinación con otros antibióticos. Alrededor de 220 pacientes tratados con Metronidazol y 40 tratados con glicopéptidos en combinación con otros antibióticos; 7,7 y 5,0 % respectivamente desarrollaron DAA (Wistrom & et al ,2001).

La decisión de continuar, cambiar o suspender antibióticos en un paciente con D.A.A. depende de la gravedad de los síntomas, la probabilidad de infección por *C. difficile*, y la necesidad de continuar la terapia con antibióticos. Muchos pacientes con enfermedad entérica causada por la infección por *C. Difficile* tener una respuesta a la retirada del

agente inductor. Este enfoque tiene la ventaja de evitar recaídas. En otro caso sería suspender el tratamiento con el antibiótico, que precipitó la infección por *C. difficile* (Bartlett, 2002).

Estudios recientes sugieren que la susceptibilidad inmunológica tiene un papel en la infección por *C. difficile*. La presencia de anticuerpo IgG contra la toxina A protege contra la expresión clínica de *C. difficile*; infección y contra la recaída (Bartlett, 2002). Respecto al tipo de antibióticos relacionados con la diarrea por *C. difficile*, no existen datos concluyentes, parece que cualquier antibiótico la puede favorecer (muy frecuente Amoxiclavulánico, cefalosporinas y Clindamicina, poco frecuente aminoglucósidos, Metronidazol o Vancomicina) (Pareja & Hornillos, 2007).

En nuestro estudio la D.A.A. no constituyó un problema clínico en los pacientes estudiados, considerando que la frecuencia dependió además del esquema terapéutico que se utilizó así como los factores asociados al huésped.

## Capítulo 6

### 6.1 Conclusiones

Las tres clases de antibióticos predisponentes al desarrollo de diarreas en los pacientes hospitalizados en el hospital de especialidades Eugenio Espejo, fueron los betalactámicos, cefalosporinas de tercera generación, carbapenémicos.

Encontramos que el factor de riesgo para el desarrollo de D.A.A estadísticamente significativos fue la inmunodepresión.

Las primeras manifestaciones clínicas en pacientes de riesgo se presentaron antes de los 8 días de hospitalización.

Las medidas de acción preventivas son el correcto lavado de manos antes y después del contacto con el paciente, alta sospecha diagnóstica en pacientes que hayan recibido antibióticos, el aislamiento oportuno de los pacientes sospechosos de infección por *Clostridium difficile*. La sospecha clínica y el diagnóstico inmediato son los determinantes de una administración antibiótica empírica temprana de acuerdo a últimas evidencias científicas en pacientes con D.A.A. lo cual lleva a disminuir estancia hospitalaria y gastos.

## **6.2 Recomendaciones**

Fomentar el uso racional de antibióticos, recibiendo la dosis adecuada, en la indicación adecuada que cumpla el requerimiento individual, por un período de tiempo adecuado, al mejor coste para todos.

Identificar oportunamente casos sospechosos que cumplan las manifestaciones clínicas de D.A.A.

Implementar medidas preventivas que incluyan el uso prudente de los antibióticos, el lavado de manos entre los contactos de pacientes, la rápida detección de *C. difficile* por inmunoensayos para toxinas A y B, el aislamiento de los pacientes que tienen diarrea por *Clostridium difficile*, el uso de las precauciones al entrar en contacto con el paciente y el medio ambiente circundante.

## BIBLIOGRAFIA

1. Alcala L, Marin M, Madrid M, et al. (2010). Comparison of Immuno Card Toxins A&B and the new semiautomated Vidas Clostridium difficile Toxin A&B tests for diagnosis of C. Difficile.
2. Chernak E, Johnson CC, McDonald LC, Wiggs L, Killgore G. Severe. (2005). Clostridium difficile associated disease in populations previously at low risk –four states. MMWR., 1, 2 infection. J Clin Microbiol, °, 10.
3. Bartlett JG. (2002). Antibiotic-associated diarrhea. NEJM, 1, 346:334.
4. Christina M. Surawicz, MD 1, Lawrence J. Brandt , MD2 , David G. Binion, MD3. (2013). Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile infection. Am J Gastroenterol, 1, 478-498.
5. Cristian Hernández-Rocha, Sebastián Naour, Manuel Álvarez-Lobos y Daniel Paredes-Sabja. (2012; 29 (4)). Infecciones causadas por Clostridium difficile:. Rev Chilena Infectol, 1, 434-445
6. De Andrés S, Ferreiro D, Ibáñez M, Ballesteros A, García. (2004). Clostridium difficile colitis associated with valacyclovir. PharmWorldSci, 1, 8-9.
7. Dres. Christopher C Butler, Donna Duncan, Kerenza Hood. (2012). Prevención de la diarrea asociada al uso de antibióticos orales. BMJ 2012;344:e682, 1, 1
8. Erik R. Dubberke, MD, MSPH, YanYan, MD, PhD, Kimberly A. Reske, MPH. (2011 April.). Development and Validation of a Clostridium difficile Infection Risk Prediction Model. Infect Control Hosp Epidemiol, 1, 1.

9. Edward W. Campion, M.D., Editor. (2014). Acute Infectious Diarrhea in Immunocompetent Adults. *NEJM*, 1, 1532.
10. Health, Kyne L. (2012). Care associated costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*, 1, 441.
11. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, et al. (2012). Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*, 1, 742–8.
12. K.W. Garey a, b, T.K. Dao-Tran b, Z.D. Jiang c, M.P. Price b,. (2008). A clinical risk index for *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients receiving broad-spectrum antibiotics. *Journal of Hospital Infection*, 1, 142-147.
13. Marta Pérez, Ana I. Hurtado, Ignacio Couto, José Ma Gutiérrez, Leticia Seoane, José M. Suárez y Rita Galeiras. (Apr. 2013.). Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile* . *Rev. chil. infectol.* , vol.30 , 1.
14. Pepin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *Can Med Assoc J* 2005; 173: 1037-42.
15. Ramírez, Jessica Navarro. (2011). Efecto del uso de probióticos en el manejo de la enfermedad diarreica aguda. *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXVIII* (599) 407-410 2011, 1, 1
16. Román, V. F. Moreira y A. López San. (2006). Diarrea por Antibióticos. *REV ESP ENFERM DIG* (Madrid), 1, 550.

17. Ruth M. Carrico, PhD, RN, FSHEA, CIC. (2013). Guide to Preventing Clostridium difficile infection. Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology, Inc. (APIC), 1, 11.
18. Subhash Chandra MD1, Nyan Latt MD1. (December 2012). A cohort study for the derivation and validation of a clinical prediction scale for hospital-onset Clostridium difficile infection. Can J Gastroenterol , Vol 26 No 12, 885.
19. Thamlikitkul, Visanu M.D.; Danpakdi, Krisana M.Sc.; Chokloikaew, Somporn M.Sc. (March 1996). Incidence of Diarrhea and Clostridium Difficile Toxin in Stools from Hospitalized Patients Receiving Clindamycin, Beta-Lactams, or Non antibiotic Medications. Journal of Clinical Gastroenterology, 1, 161-163.
20. Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, et al. (2003). Clostridium difficile infection in patients with unexplained leukocytosis. Am J Med, 1, 543
21. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, et al. (2001). Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients. J. Antimicrob Chemother, 1, 43-50
22. Haran JP, Hayward G, Skinner S, Merritt C, Hoaglin DC, Hibberd PL, Lu S, Boyer EW. (2014). Factors influencing the development of antibiotic associated diarrhea in ED patients discharged home: risk of administering IV antibiotics.. Am J Emerg Med., 1, 1195–1199.
23. Christoph Hoogenauer, Heinz F. Hammer, From the Department of Internal Medicine, Karl-Franzens University, Guenter J. Krejs, and Emil C. Reisinger. (1998).

Mechanisms and Management of Antibiotic-Associated Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases*, 1, 702-710.

24. Oldfield EC. Clostridium difficile-associated diarrhea: risk factors, diagnostic methods and treatment. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4:186-95.

25. Surawicz CM, Mc Farland LV, Elmer G, Chinn J. Treatment of recurrent Clostridium difficile colitis with vancomycin and Saccharomyces boulardii. *Am J Gastroenterol* 1989;96:981-988.

26. Settle, C. D., M. H. Wilcox, W. N. Fawley, O. J. Corrado, and P. M. Hawkey. 1998. Prospective study of the risk of Clostridium difficile diarrhoea in elderly patients following treatment with cefotaxime or piperacillin-tazobactam. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 12:1217-1223.

27. Krause R, Reisinger EC.. (2005 Jan;11). Candida and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Microbiol Infect.* 2, 1, 1-2.

28. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:812-22.

29. Abbasi J. Akhtar and Magda Shaheen. (May 2007). Increasing incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in African-American and Hispanic patients: association with the use of proton pump inhibitor therapy. *J NatlMedAssoc.* , 1, 500–504.

30. Ayyagari A, Agarwal J, Garg A. Antibiotic associated diarrhoea: Infectious causes. *Indian J MedMicrobiol* 2003;21:6-11.

31. Spencer, R. C. (1998). The role of antimicrobial agents in the aetiology of Clostridium difficile-associated disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 41,Suppl. C, 21–7.
32. Allen SJ, Wareham K, Wang D. (2013). A high-dose preparation of lactobacilli and bifido bacteria in the prevention of antibiotic-associated and Clostridium difficile diarrhoea in older people admitted to hospital: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel arm trial (PLACIDE). *HealthTechnolAssess*, 17:1, 141
33. Cheng SH, Lu JJ, Young TG, et al (1997), Clostridiumdifficile-associated diseases: Comparison of symptomatic infection versus carriage on the basis of risk factors, toxin production and genotyping results. *ClinInfectDis* 1997;25:157-158.
34. Fekety R: Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile associated diarrhea and colitis. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:739-750.
35. Hammer HF, Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Schiller LR, Fordtran JS,(1990) Carbohydrate malabsorption: its measurement and its contribution o diarrhea. *J ClinInvest*.
36. Thielman NM, Wilson KM. Antibiotic-associated colitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. (2005) *Principles and Practice of InfectiousDiseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone.
37. Gross MH, (1985), Management of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *ClinPharm*.

38. Elliott B, Chang BJ, Golledge CL et al., (2007), Clostridium difficile-associated diarrhoea. Intern Med J.
39. Just I, Selzer J, Wilm M, von Eichel-Streiber C, Mann M, Aktories K., (1995) Glucosylation of Rho proteins by Clostridium difficile toxin B. Nature .
40. Oeding, P. & Austarheim, K., (1954), The occurrence of staphylococci in the intestinal content after treatment with antibiotics. Acta Pathol Microbiol Scand
41. Cunningham, R., Dale, B., Undy, B. & Gaunt, N., (2003), Proton pump inhibitors as a risk factor for Clostridium difficile diarrhoea. J Hosp Infect.
42. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RYY, Stamm WE: Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 1989;320:204-210.
43. Starr JM, Campbell A., (2001), Mathematical modelling of Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2001;7:432-7.
44. Gebhard RL, Gerding DN, Olson MM, et al. Clinical and endoscopic findings in patients early in the course of Clostridium difficile associated pseudomembranous colitis.
45. Mary Butler, Ph.D., M.B.A. Donna Bliss, R.N., Ph.D., (2011). Effectiveness of Early Diagnosis, Prevention, and Treatment of Clostridium difficile Infection . AHRQ Publication, 31, 1-263.
46. Andrea C Büchler, Silvana K Rampini, Simon Stelling., (2014). Antibiotic susceptibility of Clostridium difficile is similar world wide over two decades despite

wide spread use of broad-spectrum antibiotics: an analysis done at the University Hospital of Zurich. *BMC Infectious Diseases* 2, 1, 3-9.

47. Zumbado-Salas R, Gamboa-Coronado MM, Rodríguez-Cavallini E, Chaves-Olarte E. . (2008). Short Clostridium difficile en adult patients with nosocomial diarrhea in a Costa Rican hospital. *Am J TropMedHyg* , 79, 164-165.

48. S.P. Borriello, A.R. Welch, H.E. Larson, Fiona Barclay, M.F. Stringer, Barbara A. Bartholomew. (1984). ENTEROTOXIGENIC CLOSTRIDIUM PERFRINGENS: A POSSIBLE CAUSE OF ANTIBIOTIC-ASSOCIATED DIARRHOEA. *The Lancet*, 355, 305-307.

49. Ines Zollner-Schwetz <sup>1</sup> , Christoph Hogenauer <sup>2</sup> , Martina Joainig <sup>2</sup> , Paul weberhofer <sup>2</sup> , Gregor Gorkiewicz <sup>3</sup> , Thomas Valentin., (2008). Role of Klebsiella oxytoca in antibiotic-associated diarrhea.. *Clin Infect Dis.*, 47, 74-78.

50. Gustavo Lopardo una ,Rayo Morfin Otero- b ,Iliana Isabel Morán Vázquez- c ,Fernando Noriega d , Betzana Zambrano e ,Christine Luxemburger f ,Ginamarie Foglia d ,Enrique Eduardo Rivas. (2014). Epidemiología de Clostridium difficile : un estudio descriptivo basado en el hospital en Argentina y México. Elsevier, 19, 8-14.

51. Spencer, R. C. (1998). Clinical impact and associated costs of Clostridium difficile-associated disease. *J. Antimicrob. Chemother.* 41(Suppl. C):5–12.

52. Borriello, S. P., H. E. Larson, A. R. Welch, F. Barclay, M. F. Stringer, and B. A. Bartholomew. (1984). Enterotoxigenic Clostridium perfringens: a possible cause of antibiotic-associated diarrhoea. *Lancet* i:305–307.

53. Gravet, A., M. Rondeau, C. Harf-Monteil, F. Grunenberger, H. Monteil, J.-M. Scheffel, and G. Pre´vost. 1999. Predominant *Staphylococcus aureus* isolated from antibiotic-associated diarrhea is clinically relevant and produces enterotoxin A and bicomponent toxin LukE-LukD. *J. Clin. Microbiol.* 37:4012–4019.
54. Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases. (2011). Anaerobic infections (individual fields): antibiotic-associated diarrhea and enterocolitis. *J Infect Chemother*, 1, 137-139.
55. N. J. Asha, D. Tompkins, and M. H. Wilcox. (2006). Comparative Analysis of Prevalence, Risk Factors, and Molecular Epidemiology of Antibiotic-Associated Diarrhea Due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus* N. J. Asha,<sup>1</sup> D. Tompkins,<sup>2</sup> and M. H. Wilcox<sup>1\*</sup>. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, 44, 2785–2791.
56. Bobak D, Arfons LM, Creger RJ, Lazarus HM., (2008). *Clostridium difficile*-associated disease in human stemcell transplant recipients: coming epidemic or false alarm?. *Bone Marrow Transplant* ,42, 705-713.
57. Zheng L, Keller SF, Lyerly I. DM, Carman RJ, Genheirmer CW, Gleaves CA, et al. . (2004). Multicenter evaluation of a new screening test that detects *Clostridium difficile* in fecal specimens.. *J Clin Microbiol*, 42, 3837-3840.
58. McFarland, L. V. (1995). Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *Am. J. Infect. Control* 23:295–305.
59. Bliss, D. Z., S. Johnson, K. Savik, C. R. Clabots, K. Willard, and D. N. Gerding. (1998). Acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann. Intern. Med.* 129:1012–1019.

60. Halim, H. A., G. M. Peterson, W. T. Friesen, and A. K. Ott. 1997. Case controlled review of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in Southern Tasmania. *J. Clin. Pharm. Ther.* 22:391–397.
61. Persson S, Torpdahl M, Olsen KE. (2008) New multiplex PCR method for the detection of *Clostridium difficile* toxin A (tcdA) and toxin B (tcdB) and the binary toxin (cdtA/cdtB) genes applied to a Danish strain collection. *Clin Microbiol Infect*; 14: 1057-1064.
62. Cabezón R.(2004) Colitis Pseudomembranosa. *Gastr Latinoam* ; Vol 15, N° 2: 116-119.
63. Chinen J, Shearer WT. (2010) Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* ;125(2 Suppl 2):S195-203.

## Anexos

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSTGRADO DE MEDICINA INTERNA



DIARREAS ASOCIADAS A ANTIBIOTICOS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS  
EN EL HOSPITAL EUGENIO ESPEJO DE QUITO ENTRE LOS MESES DE  
SEPTIEMBRE-DICIEMBRE 2014.

El siguiente formulario es exclusivamente para los pacientes hospitalizados en los servicios de Medicina Interna, Unidad de Terapia Intensiva, Unidad de Quemados, Cirugía Vascular, Cirugía Plástica del Hospital de Especialidades “Eugenio Espejo”; formulario que servirá para la investigación de prevalencia de diarrea asociada a antibióticos. Favor llenarlo con letra legible e imprenta.

1. Código (Colocar las dos primeras letras de nombre y apellido):

\_\_\_\_\_

2. HCL: \_\_\_\_\_

3. Edad: \_\_\_\_\_

4. Números telefónicos de contacto:

\_\_\_\_\_

5. Dirección exacta de domicilio: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

6. Servicio en el que se encuentra hospitalizado:\_\_\_\_\_

---

7. Diagnósticos de ingreso: \_\_\_\_\_

Días de hospitalización: \_\_\_\_\_

8. Marque con X el o los antibióticos que estén siendo administrados al paciente:

- Ampicilina: \_\_\_\_ (Nro de días de antibiótico):\_\_
- Amoxicilina-ácido Clavulánico:\_\_\_ (Nro de días de antibiótico):\_\_
- Cefalosporinas de Tercera Generación:\_\_\_ (Nro de días de antibiótico):\_\_
- Clindamicina \_\_\_\_ (Nro de días de antibiótico):\_\_\_
- Fluoroquinolonas \_\_\_\_ (Nro de días de antibiótico):\_\_\_
- Trimetoprim-Sulfametoxazol : \_\_\_\_ (Nro de días de antibiótico):\_\_\_
- Carbapenemicos: \_\_\_\_ (Nro de días de antibiótico):\_\_\_
- Glicopeptidos: \_\_\_\_ (Nro de días de antibiótico):\_\_\_
- Otro: \_\_\_\_\_ (Nro de días de antibiótico):\_\_\_

Marque con X si hay aparición de deposiciones diarreas en la hospitalización (tres o más deposiciones no formadas por día):

SI

NO

Escriba a que tiempo después de la administración de la primera dosis del antibiótico aparecieron las deposiciones diarreas:

\_\_\_\_\_

Señale con una X si el paciente presenta:

- NEOPLASIA EN ESTUDIO: \_\_\_\_\_
- DIABETES MELLITUS 1 o 2: \_\_\_\_\_
- PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS: \_\_\_\_\_
- USO DE AGENTES INMUNOSUPRESORES: \_\_\_\_\_
- INFECCIONES ASOCIADAS: \_\_\_\_\_
- DESNUTRICIÓN: \_\_\_\_\_

Marque con una X los resultados de coprocultivo:

POSITIVO PARA INFECCION \_\_\_\_\_

NEGATIVO PARA INFECCION \_\_\_\_\_

PENDIENTE RESULTADO \_\_\_\_\_

Marque con una X si está recibiendo alimentación enteral o parenteral

PARENTERAL: \_\_\_\_\_

ENTERAL: \_\_\_\_\_

Marque con una X si está recibiendo inhibidores de bomba de protones.

SI

NO