



**“FACTORES DE RIESGO DE DIARREA AGUDA ASOCIADA A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*
EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA TRAUMATOLÓGICA”**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS MÉDICAS
CON MENCIÓN EN IIH Y EPIDEMIOLOGÍA HOSPITALARIA**

Autora:
Dayana Hernández Jiménez

Profesor guía:
Prof. Alberto Fica Cubillos

Santiago, Chile.
2019

FACTORES DE RIESGO DE DIARREA AGUDA ASOCIADA A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA TRAUMATOLÓGICA

RESUMEN

En las últimas tres décadas, el dramático aumento mundial de la incidencia y la gravedad de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) ha hecho que sea un desafío mundial y nacional para la salud pública. Se ha establecido en Chile los datos concernientes a los factores de riesgos asociados al incremento de la incidencia de diarrea por CD. Sin embargo, son limitadas las publicaciones que exista una población cuyo perfil es joven y con baja comorbilidad. Se realizó en el Hospital del Trabajador un estudio de casos y controles con el objetivo de identificar los factores de riesgo (FR) asociados al desarrollo de diarrea por CD en los pacientes sometidos a cirugía traumatológica. El grupo de estudio fue de 28 pacientes con diarrea por CD y 84 controles pareados por sexo y edad. No se logró confirmar la significancia en la asociación con otros factores riesgo descrito en la literatura como diabetes mellitus, ERC, tiempo de exposición, hipoalbuminemia, estadía hospitalaria prolongada ≥ 7 días, procedimientos invasivos gastrointestinales, hospitalización los últimos 3 meses, antecedentes de uso ATB hace 3 meses y terapia antibiótica prolongada por > 7 días, uso de protector gástrico, depresión y hospitalización en UPC. Se mantiene el factor de riesgo significativo en el análisis multivariado, los pacientes que usaron ATB durante la hospitalización (OR de 11,71, IC 95% 1,50 a 91,24), sin embargo, no se pudo precisar cuál de los ATB estudiados se asoció al desarrollo de diarrea por CD. Además, se identificó una tendencia significativa el antecedente de depresión (OR 2,62, IC 95% 0,59 a 11,56).

La mayoría de los datos que obtuvimos no guardan semejanza con los descritos en otras poblaciones, probablemente por el perfil de la población de edad más joven y con menor comorbilidad.

CAPÍTULO I REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile es un bacilo Gram positivo, anaerobio estricto, formador de esporas y productor de toxinas A y B, las que son responsables de su virulencia [1]. El cuadro clínico de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) puede variar desde un curso asintomático o diarrea leve hasta un cuadro grave con complicaciones como colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, perforación intestinal y muerte [2]. Constituye la causa más frecuente de diarrea infecciosa nosocomial y asociada al uso de antimicrobianos en adultos (20-30% de los casos) [2,3]. En las últimas dos décadas, en Estados Unidos de América (E.U.A.), ha reemplazado a *Staphylococcus aureus* como la causa más común de infecciones asociadas a la atención en salud [4].

Según reportes de E.U.A., Canadá y Europa, la incidencia y gravedad de la ICD ha aumentado en los últimos años en adultos [5]. La incidencia en el mundo varía entre 0,6 y 2,1% del total de pacientes hospitalizados y la tasa de mortalidad es de aproximadamente 1 a 5% [3]. Diversos estudios han asociado el aumento de la incidencia y gravedad en este grupo etario a la emergencia de una cepa hipervirulenta, BI/NAP1/027 (NAP1). Esta cepa presenta una mutación del gen *tcdC*, que aumenta la producción de toxinas A y B. Además, presenta un gen que codifica para una toxina binaria (gen *ctdA* y *ctdB*), la que estaría implicada en infecciones graves. Esta cepa hipervirulenta se ha asociado a brotes intrahospitalarios y a mayor tasa de recurrencia. [2,5,6].

En el año 2003, la cepa norteamericana BI/NAP1/027 (NAP1) surgió como fuente de epidemias de *Clostridium difficile* en Canadá, Estados Unidos y desde el 2012 en Chile. De 1998 a 2009, el número de hospitalizaciones en los Estados Unidos con un diagnóstico principal de ICD aumentó de 25,200 a 110,600, alcanzando una meseta de 2008 a 2009 [7]. En Chile, se tiene conocimiento de un gran brote por *Clostridium difficile* en el Hospital de Urgencia Asistencia Pública el año 2012 (HUAP) [8].

Se han descrito diversos factores de riesgo asociados a la ICD, dentro de los cuales podemos mencionar el uso previo de antimicrobianos (6 a 8 semanas previas), hospitalización prolongada, contacto intrahospitalario con

un caso índice, edad avanzada (sobre 65 años), inmunosupresión, uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), enfermedad intestinal de base, uso de laxantes, insuficiencia renal, cirugía digestiva, quimioterapia y otras comorbilidades [9].

El registro de la incidencia de esta enfermedad ha sido adoptado en forma progresiva, existiendo de manera integrada en Europa desde el año 2016. De la misma manera, en Chile se aplica un Programa de Vigilancia del Síndrome diarreico agudo por *Clostridium difficile* (CD) en pacientes adultos desde el año 2017 [11].

La literatura disponible en Chile sobre las infecciones por *C. difficile* no ha explorado este problema en pacientes con trauma, un grupo que puede diferir respecto a la edad de los afectados, comorbilidades y factores de riesgo asociados descritos en los casos habituales. El Hospital del Trabajador es un centro de alta complejidad que pertenece a la red de salud ACHS (Asociación Chilena de Seguridad), especializado en el tratamiento del trauma integral, quemados, rehabilitación distintiva y enfermedades profesionales. Desde el año 2017 dispone de un registro de las tasas de ICD, lo que permite investigar la dimensión del problema de las ICD en este grupo de pacientes.

MARCO TEÓRICO

En las últimas tres décadas, el dramático aumento mundial de la incidencia y la gravedad de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) ha hecho del ICD un desafío mundial para la salud pública. La cirugía es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de ICD [13].

En adultos, la incidencia y gravedad de la ICD ha aumentado en los últimos años, según reportes de E.U.A., Canadá y Europa [6]. La incidencia en el mundo varía entre 0,6 y 2,1% del total de pacientes hospitalizados y la tasa de mortalidad es de aproximadamente 1 a 5% [3].

Diversos estudios han asociado el aumento de la incidencia y gravedad a la emergencia de una cepa hipervirulenta, BI/NAP1/027 (NAP1). Esta cepa presenta una mutación del gen *tcdC*, que aumenta la producción de toxinas A y B. Además, presenta un gen que codifica para una toxina binaria (gen *ctdA* y *ctdB*), la que estaría implicada en infecciones graves. Esta cepa hipervirulenta se ha asociado a brotes intrahospitalarios y a mayor tasa de recurrencia. [2, 5, 6].

En el año 2003, la cepa norteamericana BI/NAP1/027 (NAP1) surgió como fuente de epidemias de *Clostridium difficile* (CD) en Canadá, Estados Unidos y desde el 2012 en Chile. De 1998 a 2009, el número de hospitalizaciones en los Estados Unidos con un diagnóstico principal de ICD aumentó de 25,200 a 110,600, alcanzando una meseta de 2008 a 2009 [7].

En Chile se tiene conocimiento de brotes por esta cepa hipervirulenta de CD desde el año 2012. En el Hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP) se incorporó en forma permanente la prueba diagnóstica en deposiciones desde el año 2007 a raíz de un brote con 20 casos. El año 2008, hubo otro brote y posteriormente cifras endémicas de casos, aunque sin un indicador epidemiológico óptimo, porque hasta junio de 2011, no se discriminaba si un paciente con examen positivo representaba un cuadro inicial, una recaída, una prueba solicitada en fase de convalecencia o una posible inclusión de casos adquiridos fuera del HUAP, lo que puede generar un exceso de casos sobre el valor real. Teniendo en cuenta estos sesgos operativos hasta junio de 2011, los análisis internos demuestran un aumento en la tasa de exámenes positivos de 4,2 el año 2008 a 4,7 el 2009 y luego 9 casos por 10.000 días-paciente el 2010. El año 2011 la tasa fue de 4,8 por 10.000 días-paciente durante el primer semestre y subió a 16,9 casos nuevos por 10.000 días-paciente el segundo semestre. La tasa vuelve a aumentar en marzo del 2012 (no se obtuvo densidad por 10.000 días-camas ocupadas para este mes). Estas cifras traducen la presencia de un nuevo brote a partir de julio de 2011. Este brote afectó en forma transversal a la institución, no habiendo prácticamente áreas protegidas. Sin embargo, la mayor densidad de casos se concentró en el Servicio de Medicina y UCI. La mitad de los pacientes afectados tenían más de 67 años [8].

En Chile se mantiene un registro de esta infección a través del Informe de Vigilancia de IAAS. El año 2018, tal como en el año 2017, los brotes de infecciones gastrointestinales por *C. difficile*, fueron los segundos en relevancia, tanto por el número de brotes reportados (12), como por el número de casos identificados (77). Si bien hubo un aumento en el número de brotes informados por este agente respecto al año 2017 (12 brotes versus 10 brotes, con un aumento 20%), este número fue inferior al año 2016 (19 brotes). Se identificó un muerto atribuible a la infección y la letalidad asociada fue de 6,5% (4 muertes adicionales en las cuales la infección contribuyó con la muerte sin ser la causa de ésta)[12].

Las causas que explican la diversidad de manifestaciones clínicas no se dilucidado completamente, pero probablemente esté relacionada con las interacciones del huésped y el patógeno. El microbiota intestinal es una comunidad compleja de microorganismos que puebla el tracto gastrointestinal en una persona sana. Este micro ecosistema juega un papel crucial en la protección de los intestinos al proporcionar resistencia a la colonización e infección por organismos patógenos. El microbiota intestinal también tiene efectos inconmensurables sobre la homeostasis del huésped. En condiciones normales, la microbiota intestinal humana puede impedir la colonización de patógenos a través de mecanismos generales como la inhibición directa a través de bacteriocinas, el agotamiento de nutrientes (que consumen nutrientes limitantes del crecimiento) o la estimulación de las defensas inmunitarias del huésped ,aunque el mecanismo exacto por el cual la microbiota protege contra el ICD es desconocido .Sin embargo, la interrupción del equilibrio normal de la microbiota intestinal como consecuencia del uso de antibióticos u otros factores de estrés es de gran importancia [13].

La rápida evolución de la resistencia a los antibióticos en CD y la dificultad y los efectos consiguientes en la prevención y el tratamiento de los ICD son un motivo de preocupación para la salud pública. Las cepas CD resistentes están aumentando (alrededor del 60% de las cepas epidémicas que circulan en un hospital muestran resistencia a tres o más antibióticos) [13].

Las manifestaciones clínicas de ICD varían desde diarrea leve hasta enfermedad grave o colitis fulminante y hasta el 30% de los pacientes pueden desarrollar ICD recurrente. Aunque la diarrea es el síntoma distintivo de la CDI, puede no estar presente inicialmente, posiblemente debido a la falta de motilidad del colon, ya sea por afecciones subyacentes previas o posiblemente por el proceso de la enfermedad en sí. Esto es especialmente importante en pacientes quirúrgicos que pueden tener un íleo concomitante. Por lo tanto, en pacientes quirúrgicos, es importante tener un alto índice de sospecha para el desarrollo de ICD [7].

El riesgo de ICD se incrementa hasta seis veces durante la terapia con antibióticos y en el siguiente mes. Aunque casi todos los antibióticos se han asociado con ICD, Clindamicina, Cefalosporinas de tercera generación, Penicilinas y Fluoroquinolonas se consideran tradicionalmente las de mayor riesgo. También se ha demostrado una asociación entre ICD y tratamiento antimicrobiano >10 días. Los antibióticos que se han asociado con menos frecuencia con ICD incluyen macrólidos, sulfonamidas y tetraciclinas. Incluso una exposición muy limitada, como la profilaxis antibiótica quirúrgica de dosis única, puede aumentar el riesgo de los pacientes de colonización o infección por CD [14].

En un estudio, la infección por CD fue la principal causa de diarrea intrahospitalaria y el principal factor de riesgo fue el uso de antibióticos en el 62%, siendo ceftriaxona fue el más utilizado. La cepa hipervirulenta (Cepa NAP027) estuvo presente en el 54% de los casos. Se encontraron anomalías endoscópicas en el 87% de los pacientes. El 38% presentó colitis pseudomembranosa, con lesiones en el colon izquierdo en el 53% y en el derecho en el 13%. Así, las lesiones de colitis pseudomembranosa asociadas a la cepa hipervirulenta de CD fueron predominantes en el colon izquierdo. La hipoalbuminemia fue un predictor de gravedad significativo [15].

Los factores de riesgo para el desarrollo de diarrea por CD identificados incluyen, edad >65 años, comorbilidad o afecciones subyacentes, enfermedades inflamatorias del intestino, inmunodeficiencia (incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana), desnutrición, obesidad, sexo femenino y bajo nivel de albúmina. [7]

Se han descrito también otros factores, como el aumento del riesgo de la exposición a las esporas del CD, vinculada a la duración de la estancia hospitalaria. Una duración de la estancia >2 semanas ha demostrado ser un factor de riesgo para ICD. Los hospitales con medidas de prevención y control de infecciones bien implementadas tienen un menor riesgo de ICD nosocomial [7].

La exposición a medicamentos supresores de ácido gástrico, como los bloqueadores de histamina-2 y los IBP, puede ser un factor de riesgo potencial para el desarrollo de ICD. Varios estudios han sugerido la asociación entre el uso de medicamentos supresores de ácido en el estómago, principalmente los inhibidores de la bomba de protones IBP [14].

El riesgo de ICD en pacientes con inserción de sonda nasogástrica (SNG) sigue siendo controvertido. No hay claridad por el momento de su riesgo [14].

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) conservan un mayor riesgo de desarrollar ICD, junto con peores resultados, mayores tasas de colectomía y mayores tasas de recurrencia [14].

La tasa de ICD aumenta en los receptores de trasplantes de órganos sólidos debido a la inmunosupresión en curso y al uso de antibióticos [14].

También se ha informado que los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo en comparación con los pacientes sin cáncer, debido a la quimioterapia que causa inmunosupresión [14].

Los pacientes con VIH / SIDA también están en alto riesgo de ser infectado con CD también. El riesgo es mayor en aquellos con recuentos absolutos bajos de células T CD4 o en aquellos que cumplen con los criterios clínicos para SIDA. El aumento del riesgo puede atribuirse parcialmente a la hospitalización frecuente, la exposición a antibióticos y la profilaxis antibiótica para infecciones oportunistas, pero las alteraciones relacionadas con el VIH en el microbiota fecal, la integridad de la mucosa intestinal y la inmunidad humoral y mediada por células también pueden desempeñar un papel [14].

No obstante, el factor de riesgo más importante para desarrollar ICD en el entorno hospitalario es la exposición a antimicrobianos. Como se ha comentado más arriba, también han sido asociadas con ICD la quimioterapia citotóxica, los supresores de ácido gástrico, tiempo de estancia hospitalaria, ingreso a UCI, el sondaje nasogástrico, la gastrostomía, los procedimientos quirúrgicos gastrointestinales y el uso de enemas. Factores relacionados con el hospedero incluyen la edad avanzada, una respuesta inmune inadecuada y la presencia de condiciones médicas como falla renal crónica, malignidad, enfermedad inflamatoria intestinal, malnutrición y la gravedad de la enfermedad subyacente [16].

Manejo de infecciones por *C. difficile*. El tratamiento médico en caso de infección por *C. difficile*, es el retiro, en lo posible, de todo tratamiento antimicrobiano que tenga el paciente [17]. Se ha demostrado en estudios que, aun administrando un tratamiento correcto con metronidazol, la enfermedad evoluciona a cuadros más graves en hasta 40% de los casos en presencia de otros antimicrobianos concomitantes [18]. También se sugiere, evitar fármacos que incrementen el pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones u otros antiácidos) y fármacos que enlentezcan el movimiento intestinal (opiáceos, loperamida) [16]. El tratamiento antimicrobiano de la ICD utiliza 3 compuestos clásicos, metronidazol, vancomicina y teicoplanina, y recientemente con la incorporación de fidaxomicina [16]. Algunos estudios, recomienda vancomicina o fidaxomicina (no disponible en Chile) para un episodio inicial de ICD. La dosis es de 125 mg de vancomicina por vía oral 4 veces al día o 200 mg de fidaxomicina dos veces al día durante 10 días (*recomendación fuerte, evidencia de alta calidad*). Sin embargo, las ventajas de vancomicina respecto a metronidazol son débiles en caso de un cuadro inicial no grave (no asociado a hipoalbuminemia, leucocitosis, falla renal, hipoalbuminemia o inmunosupresión). Así, en Chile, se utiliza vancomicina para casos graves y metronidazol en casos más leves. [19].

Medidas de prevención y control para pacientes ICD. En la prevención de las ICD resulta fundamental el uso adecuado de antimicrobianos, ya que incrementa el riesgo de ICD entre 7 y 10 veces mientras el paciente esté tomando dicho tratamiento e incluso un mes después de su finalización [20]. Por este motivo, se hace necesario implementar programas de uso prudente de antimicrobianos. Otras medidas son la detección precoz de estos pacientes. La identificación rutinaria de portadores asintomáticos (pacientes o trabajadores sanitarios) no está recomendada, y el tratamiento de estos pacientes identificados no es efectivo [5]. Para evitar su diseminación en el hospital, se hace necesario aplicar un aislamiento de contacto de todo paciente con ICD, confirmado o sospechoso [21] con habitación individual. En caso de no ser posible, ubicar a estos pacientes en habitaciones

(cohortes) con otros pacientes con ICD. También aplicar guantes desechables durante la atención sanitaria, de forma racional y con cambio de dichos guantes entre la atención de diferentes pacientes. Igualmente ha de utilizarse bata desechable e higiene de manos con agua y jabón (o jabón antiséptico que contenga gluconato de clorhexidina al 4%). Las esporas son resistentes a numerosos desinfectantes, incluyendo el alcohol [22].

La limpieza y desinfección ambiental ha de realizarse con agentes que contengan derivados clorados (como mínimo 1.000 ppm de cloruro libre, aunque los CDC recomiendan la utilización de hipoclorito sódico al 0,5% - 5.000 ppm de cloro libre) u otros agentes con actividad esporicida [23].

ICD en pacientes en hospitales de Trauma. Como se mencionó que no existe registros de los factores de riesgos en Hospitales de Trauma en Chile, sólo registros de otros hospitales con características epidemiológicas diferentes [24], y de ahí resulta un gran desafío definir los factores de riesgos para ICD. La existencia de una base de datos sobre pacientes con ICD en el Hospital del Trabajador permite estudiar estos factores y aportar al conocimiento sobre este problema en el país.

El Hospital del Trabajador es un centro de alta complejidad que pertenece a la red de salud ACHS (Asociación Chilena de Seguridad), especializado en el tratamiento del trauma integral, quemados, rehabilitación distintiva y enfermedades profesionales. Desde el año 2017 hay registro de las tasas de ICD, además del registro de un brote en el año 2011 [25]. La densidad de la incidencia fue de 0,2 por 1000 días camas ocupadas (DCO; 9 casos en un total de DCO de 50688) y para el año 2018 fue similar (0,2 por 1000 DCO, con 10 casos para 60730 DCO). Con estas cifras importantes en el Hospital, se convierte como una oportunidad de investigar el tema.

PRESENTACIÓN DEL ESTUDIO

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles fueron los factores de riesgo de Diarrea asociada por *Clostridium difficile* en pacientes adultos sometidos a cirugía traumatológica hospitalizados en la ACHS durante el año 2016 hasta el año 2018?

EL OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

Identificar los factores de riesgo (FR) asociados al desarrollo de diarrea por CD en los pacientes sometidos a cirugía traumatológica en el hospital de Trabajador (ACHS).

JUSTIFICACIÓN

Hasta ahora, el estudio de los FR para diarrea por CD se ha concentrado en poblaciones vulnerables [24,26,27]. Típicamente en adultos mayores, pero poco se conoce de estas variables en pacientes más jóvenes en centros dedicados al Trauma, por lo que es de sumo interés explorar esta situación. La existencia en Chile de un Hospital dedicado al Trauma (Hospital del Trabajador) hace posible explorar y tal vez contestar estas interrogantes.

La incidencia y la gravedad de ICD es un desafío en la atención de salud y las cirugías complejizan la situación del huésped. Identificar factores de riesgo en este escenario, podría ser útil para identificar factores prevenibles y planificar intervenciones protectoras.

El número de casos registrados entre los años 2016 y 2018 (cerca de 30 casos) [25] permite explorar las interrogantes del estudio a través de un estudio de tipo caso control.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgos de Diarrea Asociado por *Clostridium difficile* en paciente adultos sometido a cirugía traumatológica hospitalizado en la ACHS desde el 2016 hasta el 2018 mediante un estudio caso-control.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar casos de Diarrea Asociado por *Clostridium difficile*
- Identificar los factores de riesgo en los casos.
- Identificar los factores de riesgo en los controles.
- Calcular la razón de disparidad (Odds Ratio; OR) a través de un análisis univariado.
- Identificar factores de riesgos independientes a través del análisis multivariado en caso de identificar 2 o más variables en el análisis precedente.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO EPIDEMIOLÓGICO

Cuantitativo. Observacional. Diseño analítico de tipo casos y controles.

DEFINICIÓN DE VARIABLES INDEPENDIENTES

Sexo: Variable categórica

1. Masculino
2. Femenino

Edad: Años cumplidos en el momento de la hospitalización: Variable categórica

1. < 65 años
2. 65 o más años.

Estadía hospitalaria prolongada: Fecha desde el ingreso de la hospitalización hasta el diagnostico de Diarrea Asociado por *Clostridium difficile* el alta hospitalaria ≥ 7 días. Variable categórica.

Terapia antibiótica prolongada: Uso de antimicrobiano: Variable categórica.

- a) Por 7 días: > 7 días o ≤ 7 días
- b) Por 14 días: > 14 días o ≤ 14 días

Uso de antibióticos:

- a) Durante la hospitalización: Antecedente de uso de cualquier ATB. Variable categórica
- b) En los últimos 3 meses: Antecedente de uso de cualquier ATB en los últimos 3 meses. Variable categórica

Hospitalización previa: Hospitalización ≤ 12 semanas previa en la ACHS o en cualquier otro recinto hospitalario. Variable categórica.

Diabetes Mellitus: Diagnóstico antes o durante la hospitalización; con o sin tratamiento farmacológico. Variable categórica

Enfermedad Renal Crónica: Diagnóstico antes y durante la hospitalización, con o sin hemodiálisis. Variable categórica

Depresión: Diagnóstico antes o durante la hospitalización, con o sin tratamiento farmacológico. Variable categórica

Uso de protector gástrico: Uso omeprazol durante la hospitalización. Variable categórica

Procedimientos invasivos: Procedimientos gastrointestinales invasivos que estuvieron presente durante la hospitalización tales como EDA, colonoscopia, SNY y Sonda gástrica. Variable categórica

Hospitalización en UPC: Antecedentes de hospitalización en el servicio de UPC transcurrido al menos 3 meses desde la última hospitalización, sea en el Hospital del Trabajador o en otro hospital. Variable categórica

Exposición: Hospitalización en la misma sala con un paciente con ICD, con un tiempo de exposición mínimo de 12 horas, las últimas 48 horas. Variable categórica

Albuminemia: Variable categórica

1. Albumina normal > 3,5 g/dl.
2. Albumina baja $\leq$ 3, 5 g/dl.

Definición de Variables de resultado

Diarrea Asociado a *Clostridium difficile*: Presencia de 3 episodios de deposiciones líquidas en 24 horas con estadía hospitalaria $\geq$ 48 horas más examen de toxina A y/o B positiva para *Clostridium difficile* (CD) con o sin PCR +. Variable categórica.

DEFINICIÓN DEL ÁMBITO DE REPRESENTATIVIDAD

Muestra

Todos los pacientes sometidos a cirugía traumatológica hospitalizados durante el año 2016 hasta el año 2018.

Tamaño muestral

Cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para detectar un odds ratio (OR) significativamente diferente de 1, es decir, la estimación del valor OR será mayor de 1 cuando la exposición aumenta las posibilidades de desarrollar CDI. La OR se deben realizar con su 95% intervalo de confianza (seguridad con la que se desea trabajar) o 0.05% (riesgo de cometer un error) para poder confirmar o rechazar la asociación de la exposición con la enfermedad (seguridad con la se desea trabajar o riesgo de cometer un error).

El poder estadístico será para este estudio de un 80%.

Como el número de casos y controles no esté balanceado, se denotará por n el número de casos y por m el número de controles la fórmula a aplicar será donde $c = m/n$ es el número de controles por cada caso. Así, el número de controles vendría dado por $m = c \times n$.

El n (número de casos) son 30; c es 3, por lo tanto, m (el número de controles) será 90.

El cálculo de tamaño muestral mínimo será de 20 casos y 60 controles.

Selección de Casos:

Pacientes adultos sometidos a cirugía traumatológica hospitalizados por más de 48 horas con diagnóstico de diarrea asociado por *Clostridium difficile* a través del examen de toxina A y/o B positiva para *Clostridium difficile* con o sin PCR.

Criterio de inclusión: pacientes adultos con diagnóstico de ICD a través del examen de toxina A y/o B positiva para *Clostridium difficile* con o sin PCR +, sometido a cirugía traumatológica y hospitalizado por más de 48 horas en el Hospital.

Criterio de exclusión: pacientes adultos que ingresa al Hospital o hospitalizado menos de 48 horas con diagnóstico de ICD a través del examen de toxina A y/o B positiva para *Clostridium difficile* con o sin PCR +

Selección de Controles:

Pacientes adultos sin o con diarrea sometidos a cirugías traumatológicas hospitalizados por más de 48 horas sin diagnóstico de ICD a través del examen de toxina A y/o B negativa para *Clostridium difficile* con o sin PCR. La selección del grupo de control se debe tener en cuenta que deben ser representativos de la población de donde provienen los casos. Los controles al menos deben ser del mismo mes de hospitalización, sexo y +/- de 10 años por cada caso.

Criterio de inclusión: pacientes adultos sin diagnóstico de ICD, sin o con diarrea, descartado a través del examen de toxina A y/o B negativa para *Clostridium difficile* con o sin PCR –, sometido a cirugía traumatológica y hospitalizado por más de 48 horas en el Hospital.

Criterio de exclusión: pacientes adultos que ingresan al Hospital ya con diagnóstico de ICD u hospitalizado menos de 48 horas en el Hospital.

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

Para la recolección de datos se utilizó el sistema de registro electrónico de la lista del total de cirugías traumatológicas del año 2016, 2017 y 2018. De un total de 12.000 cirugías anuales, se procedió a escoger en forma aleatoria los procedimientos quirúrgicos que estuvieron asociados a desarrollar ICD (casos). Luego se realizó el pareo del mismo mes de hospitalización, sexo y edad +/- de 10 años por cada caso con tres controles a través de la revisión documental retrospectiva (ficha clínica electrónica).

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se aplicó un análisis tipo casos y controles con el cálculo de la razón de disparidad u Odds Ratio (OR) en tablas tetralógicas cruzando las variables categóricas de riesgo con el desarrollo o no de ICD.

Se calculó para cada variable los Odds Ratios (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza de 95% (IC 95%). Se realizó primero un análisis univariado y luego un análisis multivariado con un modelo de regresión logística múltiple incluyendo las variables significativas obtenidas en la primera parte. Luego se ajusta junto con las categorías de sexo y edad. A través del programa SPSS.

RESULTADOS

Casos y características del grupo afectado y de los controles.

El número total de pacientes identificados entre el 2016, 2017 y 2018 y que ingresaron al estudio fue de 28 casos y 84 controles. La edad promedio fue de 54 años entre los pacientes que desarrollaron diarrea por CD. De los 28 pacientes, 27 fueron hombres (96%) y una mujer (4%). Los pacientes que desarrollaron diarrea por CD y eran menores de 65 años correspondieron a un 82% del total confirmando que este trabajo utiliza un grupo etario diferente al tradicionalmente asociado a ICD. Los controles fueron pareados por sexo y edad. (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Distribución por edad entre los pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles
Edad < 65 años	23	74
Edad ≥ 65 años	5	10
Total	28	84

Tabla 2. Distribución por sexo entre los pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles
Femenino	1	3
Masculino	27	81
Total	28	84

Análisis univariado para diferentes variables.

A continuación, se presentan los resultados de diferentes variables categóricas con el riesgo de desarrollar diarrea por CD.

Primero se analizó si la estadía hospitalaria hasta 7 días o por un plazo superior, estuvo asociada o no al desarrollo de diarrea por CD, sin encontrar una asociación, pero si una tendencia a un mayor riesgo. Entre los pacientes que desarrollaron ICD, el 89% de los pacientes que desarrollaron diarrea por CD presentó una estadía hospitalaria > 7 días (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de estadía hospitalaria entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Estadía hospitalaria ≥ 7 días	25	61	86
Estadía hospitalaria < 7 días	3	23	26
Total	28	84	112

OR 3,14; IC95 0,86-11,41; p 0,07

Luego se analizó si el uso previo de antibióticos (ATB) durante la hospitalización estuvo o no asociada a esta enfermedad. Los resultados indican una asociación significativa llegando a un valor OR > 6. En un 89% de los pacientes que desarrollaron diarrea por CD estuvo expuesto al uso de ATB durante la hospitalización. (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de uso de ATB durante la hospitalización entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Uso de ATB durante la hospitalización	25	47	72
Sin uso de ATB durante la hospitalización	3	37	40
Total	28	84	112

OR 6,56; IC95 1,84-23,42; p 0,001

Luego se analizó si la Terapia antibiótica prolongada por > 7 días estuvo asociada o no al desarrollo de diarrea por CD. En este caso se realizó el análisis dentro del subgrupo que recibió ATB. Los resultados obtenidos no se encontró una asociación significativa la terapia prolongada por > 7 días en el desarrollo de diarrea por CD. El 32% de los pacientes que desarrollaron diarrea por CD fue expuesto a una terapia antibiótica prolongada por > 7 días (tabla 5).

Tabla 5. Distribución de terapia antibiótica prolongada por > 7 días entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Terapia antibiótica prolongada por > 7 días	8	22	30
Terapia antibiótica ≤ 7 días	17	25	42
Total	25	47	72

OR 0,53; IC95 0,19-1,47; p 0,16

En forma complementaria se analizó la terapia antibiótica prolongada por >14 días no estuvo asociada al desarrollo de diarrea por CD, aunque también se asoció una tendencia a un mayor riesgo. Sólo el 4% de los pacientes que desarrollaron diarrea por CD fue expuesto a una terapia antibiótica prolongada por >14 días (1). En este caso se realizó el análisis dentro del subgrupo que recibió ATB (tabla 6).

Tabla 6. Distribución de terapia antibiótica prolongada por > 14 días entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Terapia antibiótica prolongada por > 14 días	1	12	13
Terapia antibiótica ≤ 14 días	24	35	59
Total	25	47	72

OR 0,12; IC95 0,15-0,99 p 0,02

Para profundizar la posible relación entre uso de ATB previos y riesgo de diarrea por CD, se exploró el riesgo por compuestos antimicrobianos específicos focalizándose en aquellos de amplio espectro con efecto sobre el microbiota intestinal. Así, se analizó la terapia antibiótica con Quinolonas no estuvo asociada al desarrollo de diarrea por CD. Entre los pacientes que desarrollaron diarrea por CD que estuvieron expuestos a la terapia con Quinolonas fue de 12%. (tabla 7).

Tabla 7. Distribución de terapia antibiótica Quinolonas durante la hospitalización entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018

	Casos	Controles	Total
Terapia antibiótica Quinolonas durante hospitalización	3	10	13
Terapia antibiótica diferente a Quinolonas durante hospitalización	22	36	58
Total	25	46	71

OR 0,49; IC95 0,12-1,98; p 0,24

En forma complementaria se analizó la terapia antibiótica con Cefalosporina el cual no estuvo asociada al desarrollo de diarrea por CD. Los pacientes que desarrollaron diarrea por CD y fueron expuestos a terapia antibiótica con Cefalosporina fue de 72%. (tabla 8).

Tabla 8. Distribución de terapia antibiótica Cefalosporina durante la hospitalización entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Terapia antibiótica con cefalosporinas durante hospitalización	18	31	49
Terapia antibiótica sin cefalosporinas durante la hospitalización	7	15	22
Total	25	46	71

OR 1,24; IC95 0,42-3,36; p 0,45

En forma complementaria, se analizó la terapia antibiótica con Clindamicina, el cual no estuvo asociada al desarrollo de diarrea por CD. Sólo el 4% de los pacientes que desarrollaron diarrea por CD fueron expuestos a terapia antibiótica con Clindamicina. (tabla 9).

Tabla 9. Distribución de terapia antibiótica Clindamicina durante la hospitalización entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Terapia antibiótica con Clindamicina durante hospitalización	1	3	4
Terapia antibiótica sin Clindamicina durante la hospitalización	24	43	67
Total	25	46	71

OR 0,59 IC95 0,05-6,06 p 0,55

Luego se analizó el uso de ATB últimos 3 meses, el cual no fue asociada al desarrollo de diarrea por CD. El 46% de los pacientes que desarrollaron diarrea por CD tuvieron antecedentes de uso de ATB las últimas 12 semanas. (tabla 10).

Tabla 10. Distribución de antecedentes de uso de ATB hace 3 meses entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Antecedentes de uso ATB últimos 3 meses	13	25	38
Sin antecedentes de uso ATB últimos 3 meses	15	59	74
Total	28	84	112

OR 2,04; IC95 0,85-4,29; p 0,08

Luego se analizó la hospitalización últimos 3 meses no estuvo asociada al desarrollo de diarrea por CD. De los pacientes que desarrollaron diarrea por CD con antecedentes previo de hospitalización los últimos 3 meses fue de un 29% (tabla 11).

Tabla 11. Distribución de antecedentes de hospitalización previa $\leq$ 12 semanas entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
--	-------	-----------	-------

Hospitalización últimos 3 meses	8	23	31
Sin hospitalización previa	20	61	81
Total	28	84	112

OR 1,06; IC95 0,41-2,74; p 0,992

Luego se analizó la diabetes mellitus, la cual no estuvo asociada al desarrollo de diarrea por CD. El 21% de los pacientes que desarrolló diarrea por CD tenían antecedente de diabetes mellitus. (tabla 12).

Tabla 12. Distribución de antecedentes de diabetes mellitus entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Antecedentes de DM	6	13	19
Sin antecedentes de DM	22	71	93
Total	28	84	112

OR 1,49; IC95 0,51-4,38; p 0,467

Luego se analizó el antecedente de depresión durante la hospitalización. Los resultados indican una tendencia al riesgo de desarrollar diarrea en los pacientes con antecedente de depresión. El 18% de los pacientes que desarrollaron diarrea por CD tenían antecedentes de depresión (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de antecedentes de depresión entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Antecedentes depresión	5	4	9
Sin antecedentes de depresión	23	80	103
Total	28	84	112

OR 4,35; IC95 1,07-17,59; p 0,042

Luego se analizó el uso de protector gástrico no estuvo asociada al desarrollo de diarrea por CD, pero se asoció una tendencia a un mayor riesgo. El 75% de los pacientes que desarrollaron diarrea por CD fueron expuestos a protector gástrico durante su hospitalización. (tabla 14).

Tabla 14. Distribución de uso de protector gástrico entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Con protector gástrico	21	46	67
Sin protector gástrico	7	38	45
Total	28	84	112

OR 2,48; IC95 0,95-6,45; p 0,059

Luego se analizó los procedimientos invasivos gastrointestinales no estuvieron asociados al desarrollo de diarrea por CD. El 36% de los pacientes que desarrollaron diarrea por CD fueron expuestos a procedimientos invasivos gastrointestinales. (tabla 15).

Tabla 15. Distribución de procedimiento invasivos gastrointestinales entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Procedimientos invasivos gastrointestinales	10	17	27
Sin procedimientos invasivos gastrointestinales	18	67	85
Total	28	84	112

OR 2,19; IC95 0,86-5,60; p 0,097

Luego se analizó los antecedentes de hospitalización en UPC no estuvo asociado al desarrollo de diarrea por CD (tabla 16). Sin embargo, se asoció una tendencia a un mayor riesgo. El 43% de los pacientes que desarrollaron diarrea por CD tenían antecedentes de hospitalización en unidad de pacientes críticos (UPC)

Tabla 16. Distribución de antecedentes de hospitalización en UPC entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Hospitalización en UPC	12	21	33
Sin hospitalización en UPC	16	63	79
Total	28	84	112

OR 2,25; IC95 0,92-5,52; p 0,073

Finalmente se analizó el antecedente del resultado de albuminemia $\leq 3,5$ no estuvieron asociada al desarrollo de diarrea por CD. El 62% de los pacientes que desarrollaron diarrea por CD tenían antecedente de resultado de albuminemia $\leq 3,5$. El 78% del total de los pacientes con ICD poseían examen de albuminemia (tabla 17).

Tabla 17. Distribución de la albuminemia $\leq 3,5$ entre pacientes que desarrollan CD y controles, Hospital del Trabajador, Santiago, 2016-2018.

	Casos	Controles	Total
Albuminemia $\leq 3,5$	13	27	40
Albuminemia $> 3,5$	9	26	35
Total	22	53	75

OR 1,39; IC95 0,50-3,80; p 0,52

Las tablas de distribución del tiempo de exposición y enfermedad renal crónica (ERC), no se elaboró, ya que los pacientes que desarrollaron diarrea por CD no presentaban estos factores de riesgo.

Resumen de los hallazgos en el análisis univariado

En la tabla 18 se presenta en forma resumida los resultados observados en el estudio univariado.

Tabla 18. Análisis univariado de factores de riesgo para CD

Variable	Casos	Controles	OR (IC 95)	p
Estadía hospitalaria ≥ 7 días	25/28	61/84	3,14 (0,86-11,01)	0,07

Uso de ATB durante hospitalización	25/28	47/84	6,56 (1,84-23,42)	0,001
Terapia antibiótica prolongada por > 7 días	13/25	29/47	0,67 (0,25-1,79)	0,16
Terapia antibiótica prolongada por > 14 días	1/25	12/47	0,12 (0,15-0,99)	0,02
Terapia antibiótica Quinolona durante la hospitalización	3/22	10/46	0,49 (0,12-1,98)	0,24
Terapia antibiótica con Cefalosporinas durante la hospitalización	18/25	31/46	1,24 (0,42-3,36)	0,45
Terapia antibiótica Clindamicina durante la hospitalización	1/25	3/46	0,59 (0,05-6,06)	0,55
Antecedentes de uso ATB hace 3 meses	13/28	25/84	2,04 (0,85-4,29)	0,08
Hospitalización últimos 3 meses	8/28	23/84	1,06 (0,41-2,74)	0,992
Antecedentes de DM	6/28	13/84	1,49 (0,51-4,38)	0,467
Antecedentes depresión	5/28	4/84	4,35 (1,07-17,59)	0,042
Con protector gástrico	21/28	46/84	2,48 (0,95-6,45)	0,059
Procedimientos invasivos gastrointestinales	10/28	17/84	2,19 (0,86-5,60)	0,097
Hospitalización en UPC	12/28	21/84	2,25 (0,92-5,52)	0,073
Hipoalbuminemia	13/22	27/53	1,39 (0,50-3,80)	0,52

El análisis univariado de diferentes factores considerados en este estudio permitió demostrar una asociación significativa para el uso de ATB durante la hospitalización con el riesgo de diarrea por CD y un mayor riesgo para aquellos con un uso mayor a 14 días, No se encontraron otras asociaciones significativas, aunque si una tendencia a un mayor riesgo en caso, estadía hospitalaria > 7 días, antecedentes de depresión, uso de

protectores gástricos y estadía en UPC. A pesar de la asociación del uso de ATB con un mayor riesgo, no se pudo precisar cuál de los antibióticos se asoció a este riesgo.

Profundizar en el análisis se procedió a un análisis multivariado mediante regresión logística binaria incluyendo las variables asociadas a un mayor o menor riesgo y aquellas que mostraron una tendencia.

Tabla 19. Análisis multivariado de factores de riesgo para CD

Variable	OR ajustado	IC95	Valor p
Estadía hospitalaria ≥ 7 días	0,45	0.05-3.70	0,46
Uso previo antibióticos	11,71	1,50-91,24	0,019
Usos antibióticos > 14 días	0,12	0,014-1,10	0,06
Usos protectores gástricos	1,34	0,45-3,97	0,58
Antecedentes de depresión	2,62	0,59-11,56	0,2
Estadía previa en UPC	0,91	0,32-2,55	0,86

El análisis multivariado indicó que el uso previo de antibióticos en la misma hospitalización se asoció a un mayor riesgo significativo de desarrollar diarrea por CD. (Tabla 19)

DISCUSIÓN

El Hospital del Trabajador es un centro privado de alta complejidad, especializado en el tratamiento del trauma integral, quemados, rehabilitación distintiva y enfermedades profesionales. Los trabajadores afectados acceden a este centro mediante un sistema de seguro laboral que contrata el empleador y que permite la atención gratuita del afectado. En la muestra del estudio caso-control en este hospital, predominó el sexo masculino lo que refleja las actividades laborales con riesgo físico que habitualmente están asociadas al sexo masculino en actividades de construcción, minería, producción industrial, etc.

En este estudio las características de los pacientes que desarrollaron infección por *Clostridium difficile* (ICD), evidenciaron una población joven (96% sexo masculino), con una baja frecuencia de diabetes mellitus (sólo 21% del grupo) pero con una estadía hospitalaria ≥ 7 días en el 86% de los casos y con un uso intensivo de ATB llegando al 89% durante la hospitalización. Este perfil da cuenta de la población en este estudio que fue relativamente joven y mayormente masculina, con baja comorbilidad de los pacientes en comparación con otras publicaciones [7,24,26,28].

La exposición a los ATB fue un factor de riesgo para desarrollar diarrea por CD en este trabajo, ya que los pacientes que usaron ATB durante la hospitalización elevaron el riesgo de desarrollar ICD. Se observa que en el análisis univariado su valor OR fue el más alto y mantuvo además su significación en el análisis multivariado. Un 86% de los pacientes que desarrollaron ICD recibió ATB durante la hospitalización. El riesgo de ICD se incrementa hasta seis veces durante la terapia con antibióticos, cifra similar al valor OR encontrado en esta investigación [14]. El uso de antibióticos puede provocar diarrea a través de diferentes mecanismos, que incluyen: diarrea osmótica (a través de la pérdida de bacterias intestinales que absorben los ácidos grasos de cadena corta); y colonización y sobre crecimiento de *Clostridium difficile* secretor de toxinas. Dado el uso generalizado de antibióticos, esta afección es tan común y afecta entre el 5% y el 39% de las personas tratadas con antibióticos, aunque la mayor parte de las veces no asociada a *Clostridium difficile*. Una forma particular de

diarrea asociada a antibióticos es la ICD, que puede causar una enfermedad gastrointestinal más grave. El uso de antibióticos es el principal factor de riesgo de la ICD ya que causa la pérdida relacionada con los antibióticos de las comunidades microbianas intestinales que protegen contra la infección intestinal, lo que facilita la germinación y el crecimiento vegetativo del organismo cuando ingresa al intestino de personas vulnerables [27]. Por lo tanto, el riesgo modificable más importante para el desarrollo ICD es la exposición a los ATB [29].

Prácticamente todos los ATB se han asociado con la ICD a lo largo de los años, pero ciertas clases como las cefalosporinas de tercera/cuarta generación [29]; fluoroquinolonas [30,31,32], carbapenémicos [29] y clindamicina [33,34] son las de mayor riesgo para ICD. Así, la edad avanzada y comorbilidades, quedaron subrepresentadas en esta serie, pero no la duración de la hospitalización y el uso de ATB que aumentan a su vez el riesgo [35,36,37]. No es de extrañar que el uso previo de ATB haya mantenido su importancia en este estudio, lo que abre la ventana para algunas intervenciones preventivas. La ausencia de una asociación con comorbilidades, hipoalbuminemia, procedimientos o estadía en UPC con el riesgo de diarrea por CD, puede estar evidenciando un posible rol compensatorio de una edad más joven en este riesgo.

En este trabajo no se detectó tal asociación y las posibles razones podrían incluir el bajo número de casos que impidió encontrar tal relación. También podrían sugerir que, en poblaciones jóvenes, el riesgo es independiente al tipo de antibiótico.

Se sabe que la alteración del microbiota intestinal por los antibióticos es prolongada y el riesgo de ICD aumenta tanto durante la terapia como en el período de 3 meses después de la interrupción de ella. El riesgo más alto de CDI (aumento de 7 a 10 veces) parece ser durante y en el primer mes después de la exposición a antibióticos [29]. Tanto la exposición más prolongada a los antibióticos [32] como la exposición a múltiples antibióticos aumentan el riesgo de CDI [32]. Sin embargo, el bajo número de casos y o una población joven capaz de recomponer rápidamente su microbiota intestinal podrían explicar la falta de asociación con estas variables en este trabajo.

Para disminuir el riesgo de diarrea por CD, se han implementado diferentes recomendaciones que incluyen minimizar la frecuencia y duración de la terapia con ATB de alto riesgo y el número de ATB prescritos, lo que se logra a través de un programa de administración de control de ATB. Los ATB a los que se dirigirá deben basarse en la epidemiología local y las cepas de *C. difficile* presentes. Se debe considerar la restricción de fluoroquinolonas, clindamicina y cefalosporina (excepto para las profilaxis antibióticas quirúrgicas) [18]. Por lo tanto, es fundamental evitar los antibióticos innecesarios y minimizar la duración del uso para reducir el riesgo de ICD. Los Programas de Control de Antimicrobianos podrían además mejorar las tasas de susceptibilidad a los antibióticos y de todas maneras lograr una optimización de la utilización de estos recursos.

No se pudo demostrar que la duración del ATB de > 7 días tuvieran significancia en el desarrollo de ICD y una tendencia de mayor riesgo para aquellos con un uso mayor a 14 días, situación distinta a lo descrito en otro estudio que demostró una asociación entre ICD y un tratamiento antimicrobiano > 10 días [14]. De esta manera, solo la exposición de ATB fue determinante como riesgo para el desarrollo en los pacientes ICD en el presente estudio, independiente de la duración de los ATB. Hay estudios que refieren que, con sólo una exposición muy limitada, como la profilaxis antibiótica quirúrgica de dosis única, aumenta el riesgo de un paciente de colonización por *C. difficile* y enfermedad sintomática [38].

Se observó una tendencia significativa entre el antecedente de depresión y el riesgo para los pacientes el desarrollo ICD, en el análisis univariado, no así en el análisis multivariado. Es importante señalar que la depresión es el problema de salud mental que produce mayor discapacidad en mujeres de nuestro país, y ocupa el segundo lugar entre las primeras 15 causas de Años de Vida Saludables Perdidos por Discapacidad o Muerte Prematura (AVISA) en ellas. Los trastornos depresivos afectan a alrededor de un 7,5% de la población general, y a casi un 30% de las personas consultantes del nivel primario de atención. La depresión se presenta con mayor frecuencia en el grupo de edad de entre 20 y 45 años. Esta enfermedad se asocia significativamente con un deterioro de la calidad de vida de las familias y problemas en la crianza de los niños. Puede presentarse cuando se viven situaciones que generan un alto grado de estrés, por una disposición o tendencia heredada a la depresión, o bien por una combinación de ambos factores [39]. Un hallazgo complementario en investigaciones anteriores ha sugerido que el uso de medicamentos antidepresivos aumenta el riesgo de

desarrollar una infección por *Clostridium difficile* (ICD). La tasa poblacional de ICD en los estadounidenses mayores fue 282,9 / 100.000 personas-año (intervalo de confianza (IC) del 95% 226,3 a 339,5) para las personas con depresión y 197,1 / 100.000 personas-año para las personas sin depresión (IC del 95%: 168,0 a 226,1). Las probabilidades de ICD fueron un 36% mayores en las personas con depresión mayor (IC del 95%: 1,06 a 1,74), un 35% mayor en las personas con trastornos depresivos (IC del 95%: 1,05 a 1,73), un 54% mayor en los que habían enviudado (95% IC 1,21 a 1,95) y un 25% menor en adultos que no vivían solos (IC del 95%: 0,62 a 0,92). Así, los adultos con depresión y que toman antidepresivos específicos parecen tener más probabilidades de desarrollar ICD debido a que la depresión y el duelo provocan cambios en el sistema gastrointestinal. En humanos, el análisis de pirosecuenciación del microbiota fecal de pacientes deprimidos mostró distintos biotipos bacterianos en comparación con los encontrados en pacientes sin depresión. Además, los pacientes con síntomas depresivos exhiben respuestas inflamatorias mayores y más prolongadas después de la exposición al antígeno que los individuos sin síntomas depresivos, lo que sugiere que la depresión puede resultar en una desregulación inmunológica [40]. Como factor del huésped, siendo un factor de riesgo no modificable, es importante que el equipo de salud esté alerta en la detección de cuadros depresivos para iniciar su tratamiento oportuno además de fomentar el cumplimiento de las precauciones estándar e implementaciones de las recomendaciones para minimizar el riesgo de ICD incluyendo el uso prudente de los ATB.

En este estudio, el uso del protector gástrico omeprazol fue prescrito frecuentemente para disminuir el riesgo de hemorragias por úlceras de stress. El uso del protector gástrico no elevó el riesgo para el desarrollo de ICD. La recomendación de directrices para la infección por *Clostridium difficile* refieren que existe una asociación epidemiológica entre el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la ICD, y siempre se deben suspender los IBP innecesarios, pero no hay evidencia suficiente para suspender los IBP como medida para prevenir la ICD [18].

En el estudio no se pudo demostrar que los procedimientos invasivos tuvieran significancia en el desarrollo de ICD. Los procedimientos invasivos estuvieron presentes en un 36% en los pacientes que desarrollaron ICD. Siendo este resultado distinto a otros estudios que lo demuestran como un factor de riesgo para ICD [34].

La hospitalización en UPC no demostró una asociación significativa para los pacientes el desarrollo ICD. Se debe mencionar que algunos estudios han encontrado que la prevalencia de colonización asintomática con *C. difficile* es del 3% al 26% entre los pacientes adultos hospitalizados en hospitales de cuidados intensivos [30,41,42]. Tampoco la hipoalbuminemia demostró una asociación significativa con el riesgo de desarrollo de ICD. Según la literatura, la hipoalbuminemia tiene un riesgo de mortalidad por CD junto a una edad mayor, presencia de comorbilidades, leucocitosis, insuficiencia renal aguda y/o infección por el ribotipo 027[43].

Durante este estudio no se identificaron pacientes que desarrollaron ICD con antecedentes de IRC. Probablemente por el tipo de muestra, relativamente joven y en etapa productiva. Cabe destacar que muchos pacientes que cursan con IRC están sometidos a terapia de hemodiálisis trisemanal y en muchas ocasiones impide contar con un trabajo salariado y con ello un seguro de trabajo. Los pacientes con IRC y hemodiálisis tienen sólo un 61,5 % una actividad normal [44].

Limitaciones

Este trabajo tiene varias limitaciones que deben ser mencionadas. En primer lugar, incluyó sólo un bajo número de casos limitando la identificación de varios factores de riesgo en forma simultánea. La probabilidad de encontrar variables asociadas a un desenlace depende de un número necesario de casos que limitó los hallazgos de este trabajo. De la misma manera, el diseño del trabajo, focalizado en pacientes quirúrgicos, no exploró el riesgo de diarrea por CD en pacientes con trauma sin cirugía o en pacientes quemados, aspectos que quedan como desafíos para futuros estudios. Asimismo, este trabajo fue efectuado en un solo centro y no como una evaluación multicéntrica debido a las restricciones de diseño y de tipo logístico para el acceso a datos sensibles de pacientes en otras Mutuales de Seguridad en el país. Este trabajo tampoco estudió el desenlace de esta infección ya que se concentró en identificar factores de riesgo.

CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se logró identificar que la exposición a los ATB durante la hospitalización, fue el factor de riesgo más significativo para desarrollar diarrea por CD ya que se observó en el análisis univariado su OR fue el más elevado y mantuvo su significancia en el análisis multivariado. Sin embargo, en este trabajo de investigación no se pudo precisar cuál de los ATB estudiados se asoció al desarrollo de diarrea por CD.

No se logró confirmar la significancia en la asociación con otros factores riesgo descrito en la literatura como diabetes mellitus, ERC, tiempo de exposición, hipoalbuminemia, procedimientos invasivos gastrointestinales, hospitalización los últimos 3 meses, antecedentes de uso ATB hace 3 meses, depresión, hospitalización hospitalaria prolongada ≥ 7 días, hospitalización en UPC y terapia antibiótica prolongada por > 7 días.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Lessa F, Gould C, Clifford L C, McDonald L. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. Clin Infect Dis 2012; 55 (S2): S65-70.
- 2.- Zilberberg M, Tillotson G, McDonald LC. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. Emerg Infect Dis 2010; 16 (4): 604-9.
- 3.- Hernández-Rocha C, Naour S, Álvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. Infecciones causadas por *Clostridium difficile*: una visión actualizada. Rev Chilena Infectol 2012; 29 (4): 434-45.
- 4.- Khanna S, Aronson S, Kammer P, Baddour L, Pardi D. Gastric acid suppression and outcomes in *Clostridium difficile* infection: a population-based study. Mayo Clin Proc 2012; 87 (7): 636-42.
- 5.- Cohen S H, Gerding D N, Johnson S, Kelly C P, Loo V G, McDonald L C, 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 (5): 431-55. PubMed PMID: 20307191. Eng.
- 6.- Owens R. *Clostridium difficile*-associated disease: an emerging threat to patient safety. Pharmacotherapy 2006; 26 (3): 299-311.
- 7.- Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides* (*Clostridium*) *difficile* infection in surgical patients. World J Emerg Surg. 2019 Feb 28; 14:8. doi: 10.1186/s13017-019-0228-3. Collection 2019. Review
- 8.- Vardakas K, Konstantelias A, Loizidis G, Rafailidis P, Falagas M. Risk factors for development of *Clostridium difficile* infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. Int J Infect Dis 2012; 16: e768-e773.
- 9.- Sociedad Chilena de Infectología. *Clostridium difficile* outbreak at the Dr. Alejandro del Río Emergency. Rev Chilena Infectol 2012; 29 (5): 531-538.
- 10.- M. Krutova, P. Kinross, F. Barbut, M.H. Wilcox, E.J. Kuijper, The survey contributors. How to: Surveillance of *Clostridium difficile* infections. CMI. Narrative review| volume 24, issue 5, P469-475, May 01, 2018
- 11.- Ministerio de salud. Departamento de calidad y seguridad de la atención. Programa control de IAAS. Manual Definiciones para Sistema de Vigilancia Epidemiológica IAAS 2017
- 12.- Ministerio de salud. Departamento de calidad y seguridad de la atención. Programa control de IAAS Informe de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud 2016, 2017 y 2018.
- 13.- Kristin E. Burke and J. Thomas Lamont, *Clostridium difficile* Infection: A Worldwide Disease. Gut Liver. 2014 Jan; 8(1): 1-6.

- 14.- Drózd M, Biesiada G, Piątek A, Świstek M, Michalak M, Stażyk K, Garlicki A, Czepiel J. Analysis of risk factors and outcomes of *Clostridium difficile* infection. *Folia Med Cracov*. 2018;58(4):105-116.
- 15.- JA Velarde Ruiz-Velasco , JM Aldana-Ledesma 2,MA Ibarra-Estrada , SA Aguirre Díaz , JA Fernández-Ramírez , F Cárdenas-Lara . Características clínicas y endoscópicas en pacientes con diarrea adquirida en el hospital asociada a infección por *Clostridium difficile*. *Rev. Gastroenteróloga Mex*. Octubre-diciembre de 2017; 82 (4): 301-308. doi: 10.1016 / J. rgmx.2017.01.005. E pub 2017 29 de marzo.
- 16.- Marta Pérez, Ana I. Hurtado, Ignacio Couto, José M^a Gutiérrez, Leticia Seoane, José M. Suárez y Rita Galeiras. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. *Rev. chil. infectol*. vol.30 (2): 165-185, abr. 2013.
- 17.- Moudgal V, Sobel J D. *Clostridium difficile* colitis: a review. *Hosp PR act (Minneap)* 2012; 40 (1): 139-48. PubMed PMID: 22406889. eng.
- 18.- Modena S, Gollamudi S, Friedenber F. Continuation of antibiotics is associated with failure of metronidazole for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (1): 49-54. PubMed PMID: 16340634. eng.
- 19.- L Clifford McDonald, Dale N Gerding, Stuart Johnson, Johan S Bakken, Karen C Carroll, Susan E Coffin, Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*, Volume 66, Issue 7, 1 April 2018, Pages e1–e48, <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
- 20.- (CDC) CfDCaP. Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61 (9): 157-62. PubMed PMID: 22398844. Eng
- 21.- Siegel J D, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Committee HCICPA. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007; 35 (10 Suppl 2): S65-164. PubMed PMID: 18068815. eng.
- 22.- Boyce J M, Pittet D, Committee HICPA, Force HSAIHHT. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/ APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/ Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* 2002;51 (RR-16): 1-45, quiz CE1-4. PubMed PMID: 12418624. eng.
- 23.- Sehulster L, Chinn R Y, CDC, HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 2003; 52(RR-10): 1-42. PubMed PMID: 12836624. Eng.
- 24.-Magdalena Gardilic F, Alberto Fica C, Mayling Chang R, Carolina Llanos M y Amaranta Luzoro V. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de adultos. Un estudio descriptivo. *Rev. chil. infectol*. v.17 n.4 Santiago 2000.
- 25.-Marcela Quintanilla, Claudia Olate. *C.difficile* prevención y control. Sociedad-iih.cl/doc. biblioteca/doc. Presentación IAAS abril 2013/6.
- 26.- Ministerio de salud. Indicaciones para el manejo de infecciones por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. Circular N° 8. 7 mayo 2012.
- 27.- Benjamin H Mullish Horacio RT Williams. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated diarrhoea *Clin Med (Lond)*. 2018 Jun;18(3):237-241. doi: 10.7861/clinmedicine.18-3-237

- 28.- Comité de Cuidados a Largo Plazo de SHEA. *Clostridium difficile* en centros de cuidados a largo plazo para ancianos. diciembre de 2002.
- 29.- Freedberg Delaware Salmasiano H, Cohen B, Abrams J, Larson EL Recepción de antibióticos en pacientes hospitalizados y riesgo de *Clostridium difficile* infección en pacientes posteriores que ocupen la misma cama. Médico interno de JAMA 2016; 176: 1801-8.
- 30.-Loo VG, Poirier L, Miller MA et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2005; 353:2442–9.
- 31.- Muto CA, Pkrywka M, Shutt Ket al. A large outbreak of *Clostridium difficile* associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. Infect Control Hosp Epidemiol 2005; 26:273-80.
- 32.- Pépin J, Saheb norte, Coulombe MAMÁ et al. Aparición de fluoroquinolonas como factor de riesgo predominante para la diarrea asociada a *Clostridium difficile*: un estudio de cohorte durante una epidemia en Quebec Clin Infect Dis 2005; 41:1254-60
- 33.-Johnson S, Samore MH, Lechigada de puercos KA et al. Epidemias de diarrea causadas por una cepa de *Clostridium difficile* resistente a la clindamicina en cuatro hospitales N Engl J Med 1999; 341:1645-51.
- 34.-Thibault A, Miller MAGaese C. Factores de riesgo para el desarrollo de diarrea asociada a *Clostridium difficile* durante un brote hospitalario Infectar Control Hosp Epidemiol 1991; 12:345-8.
- 35.- Lavabo VG, Bourgault SOY, Poirier L et al. Factores del huésped y patógenos para la infección y colonización por *Clostridium difficile* N Engl J Med 2011; 365:1693-703.
- 36.- McDonald L, Owings METRO, Jernigan D. Infección por *Clostridium difficile* en pacientes dados de alta de hospitales de corta estancia en EE. UU., 1996-2003. Emerg Infect Dis 2006; 12:409-15.
- 37.- Pepin J, Valiqueta L, Del ala METRO et al. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en una región de Quebec de 1991 a 2003: un patrón cambiante de gravedad de la enfermedad CMAJ 2004; 31:466-72.
- 38.- Privitera G, Scarpellini P, Ortisi G, Nicastro G, Nicolin R, de Lalla F. Prospective study of *Clostridium difficile* intestinal colonization and disease following single-dose antibiotic prophylaxis in surgery. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35:208–10
- 39.- Ministerio de salud. Plan Nacional de Salud Mental. 12 junio 2018.
- 40.- Mary A M Rogers1*, M Todd Greene1, Vincent B Young1, Sanjay Saint1,2, Kenneth M Langa1,2, John Y Kao1 and David M Aronoff. Depression, antidepressant medications, and risk of *Clostridium difficile* infection. Rogers et al. BMC Medicine 2013, 11:121.
- 41.- McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stam WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N Eng J Med 1989; 320:204–10.
- 42.- Curry SR, Muto CA, Schlackman JL et al. Use of multilocus variable number of tandem repeats analysis genotyping to determine the role of asymptomatic carriers in *Clostridium difficile* transmission Clin Infect Dis 2013; 57:1094–102.
- 43.- Abou Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. PLoS One 2014; 9: e98400.

44.- Hugo Poblete Badal. Sociedad Chilena de Nefrología registro de diálisis. XXXVIII cuenta de hemodiálisis crónica (HDC) en Chile (al 31 de agosto de 2018).