



Asociación de apendicectomía e infección por *Clostridioides difficile*, en pacientes del Hospital Angeles Pedregal

Association between appendectomy and *Clostridioides difficile* infection in patients at Hospital Angeles Pedregal

José Alfonso Merino Rivera,^{*,‡} Enrique Juan Díaz Greene,^{*,§} Federico Leopoldo Rodríguez Weber^{*,¶}

Citar como: Merino RJA, Díaz GEJ, Rodríguez WFL. Asociación de apendicectomía e infección por *Clostridioides difficile*, en pacientes del Hospital Angeles Pedregal. Acta Med GA. 2024; 22 (5): 361-365. <https://dx.doi.org/10.35366/118811>

Resumen

La incidencia y los factores de riesgo de las infecciones por *Clostridioides difficile* han cambiado en las últimas décadas, en México existen pocos estudios al respecto. El objetivo del estudio fue identificar una posible asociación entre la apendicectomía previa y la gravedad de la infección por *C. difficile*, lo cual ha sido reportado de manera variable en la literatura. Utilizando un diseño de casos y controles, se examinaron datos retrospectivos de pacientes diagnosticados con *C. difficile* en un lapso de tres años. A pesar de la prevalencia de 24% de apendicectomía previa, el análisis no reveló diferencias estadísticamente significativas en la gravedad de la infección entre pacientes con y sin esta cirugía. La mortalidad fue de 12%, destacando la importancia del manejo eficaz de estas infecciones. Los resultados sugieren que la apendicectomía no está asociada de manera clara con la gravedad de la infección, mientras que factores como el diagnóstico oncológico y la hospitalización previa podrían tener una mayor relevancia. En el contexto de la epidemiología del *C. difficile*, el estudio resalta la importancia de estrategias preventivas efectivas y la mejora continua en el manejo clínico de esta infección.

Palabras clave: *Clostridioides difficile*, apendicectomía, infección por *Clostridium*, colitis pseudomembranosa, cirugía general.

Abstract

The incidence and risk factors of *Clostridioides difficile* infections have changed in recent decades; in Mexico, there are only a few studies on this. This study aimed to identify a possible association between previous appendectomy and the severity of *C. difficile* infection, which has been reported with diverse results in other investigations. We use a case-control design, with retrospective data from patients diagnosed with *C. difficile* over three years examined. Despite the 24% prevalence of previous appendectomy, the analysis did not reveal statistically significant differences in the severity of the infection between patients with and without this surgery. Mortality was 12%; this highlights the importance of effectively managing *C. difficile* infections. The results suggest that appendectomy is not associated with the severity of the infection, but factors such as oncological diagnosis and previous hospitalization could have greater relevance. In the epidemiological context of *C. difficile*, this study highlights the importance of effective preventive strategies and continuous improvement in the clinical management of this infection.

Keywords: *Clostridioides difficile*, appendectomy, *Clostridium* infection, pseudomembranous colitis, general surgery.

* Hospital Angeles Pedregal. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Ciudad de México.

‡ Residente de Medicina Interna.

§ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

¶ Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

Correspondencia:

José Alfonso Merino Rivera

Correo electrónico: merino.ja@outlook.com

Aceptado: 24-01-2024.



INTRODUCCIÓN

Clostridioides difficile (antes denominado *Clostridium difficile*) es una bacteria grampositiva estrictamente anaerobia que forma esporas. Fue identificada como causa de la colitis pseudomembranosa, en 1978. Causa infecciones en el colon, manifestándose como diarrea, especialmente después del uso de antibióticos, que altera la microbiota intestinal normal, lo cual lo lleva a estar presente en la microbiota de 20% de pacientes hospitalizados y en menos de 3% de los pacientes en la comunidad.¹

En la última década se han reportado incrementos en su incidencia, lo cual es un fenómeno que se repite en las estadísticas de diversas regiones geográficas, esto mayormente asociado al consumo elevado de antimicrobianos. Lo cual ha llevado a esta bacteria a ser responsable de una de las principales causas de diarrea asociadas a cuidados de la salud, en el ámbito mundial,¹ y de 50-75% de las colitis asociadas a uso de antimicrobianos.²

Diversos autores han realizado estudios en búsqueda de factores de riesgo para contraer esta entidad y para un desenlace complicado; sin embargo, uno de los factores que ha llamado la atención ha sido la apendicectomía previa.

Esto ha sido potencialmente asociado al abundante tejido linfoide con células B productoras de inmunoglobulina A, además de ser un sitio que, por su anatomía, concentra la microbiota.³

En un estudio de casos y controles elaborado en la Ciudad de México, se buscaron factores asociados a brote hospitalario, la población del grupo de casos tenía mayor porcentaje de pacientes con cirugía gastrointestinal previa, comparado con los controles (36.7 vs 26.4%); factor asociado a mayor riesgo de brote OR 1.62 (IC95% 1.06-2.47) ($p = 0.025$);⁴ sin embargo, no se especificó el tipo de cirugía.

En una búsqueda en PubMed, realizada de 2001 a octubre de 2023, bajo los términos "*Clostridioides difficile* AND *appendectomy*" se enuncian 15 publicaciones, las cuales estudian la asociación de la apendicectomía con mayor incidencia o con desenlace complicado, presentando resultados diversos, confirmándose la asociación en algunas poblaciones y sin relevancia en otras.

Es por ello que se decidió investigar si esta variable tiene alguna asociación con pacientes diagnosticados con *C. difficile* en el Hospital Angeles Pedregal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de casos y controles en el cual se analizaron datos retrospectivos de pacientes diagnosticados con *C. difficile*, de cualquier edad, entre marzo de 2020 y

marzo de 2023, en un solo centro, privado, en la Ciudad de México, se obtuvo un total de 25 pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación.

Los datos de los pacientes diagnosticados fueron obtenidos mediante el Área de Control de Infecciones, además fueron revisados los expedientes implicados.

Un caso fue definido como cualquier paciente, de cualquier edad, con 1) toxina A o B y glutamato deshidrogenasa (GDH) positivo; o 2) amplificación de ácidos nucleicos (PCR) positivo y síndrome diarreico. Al realizar la consulta al expediente se corroboró la presencia de manifestaciones clínicas compatibles (síndrome diarreico), definido por más de tres evacuaciones en 24 horas, con lo cual se descartó incluir pacientes asintomáticos colonizados.

Las características de los pacientes, tales como cirugías previas (apendicectomía) y del cuadro clínico fueron obtenidos por los datos del expediente. Además, en caso de haber ultrasonido o tomografía computada disponible en los estudios del paciente, se corroboró la presencia o ausencia de apéndice. En caso de antecedentes quirúrgicos negados o no contar con antecedente de apendicectomía en historia clínica se consideró al paciente con apéndice intacta.

Los estudios de laboratorio e imagen necesarios para clasificar la severidad del cuadro fueron obtenidos consultando los resultados del día de diagnóstico de *C. difficile*, y en caso de no contar con estudios de ese día, se consideró el previo al diagnóstico o el próximo estudio posterior al diagnóstico, tomando en cuenta el que fuera más cercano.

La severidad del caso se clasificó acorde a la clasificación de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) (Tabla 1).

En el expediente también se revisó si tenía por antecedente o como motivo de ingreso un diagnóstico relacionado a oncología.

Se excluyeron casos con infección por *Clostridioides difficile* sin registro en el área de control de infecciones, sujetos colonizados, sin manifestaciones clínicas o con información incompleta.

Tabla 1: Clasificación de severidad de infección por *C. difficile* de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA).

Severidad	Criterios según la IDSA
Leve	Leucocitos $< 15 \times 10^9/L$ y creatinina sérica < 1.5 veces del nivel basal
Severa	Leucocitos $\geq 15 \times 10^9/L$, o creatinina sérica ≥ 1.5 veces del nivel basal
Fulminante	Hipotensión, choque, íleo o megacolon

Análisis estadístico

Los casos fueron divididos en dos grupos basándose en la historia de apendicectomía. El resto de las características fueron obtenidas y estratificadas para ambos grupos. Se utilizaron medidas de estadística descriptiva para analizar las características de la población. Frecuencias y porcentajes fueron reportados para variables cualitativas. Media, mediana, desviación estándar y rangos intercuartiles (RIC) fueron reportados para variables cuantitativas, según su distribución.

Para comparar variables cualitativas se utilizaron pruebas de χ^2 o exacta de Fisher, y t de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas, según su distribución. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0.05$.

Las variables asociadas de forma estadísticamente significativa en el análisis univariado y aquellas de interés para los investigadores fueron evaluadas posteriormente en modelo de regresión lineal multivariado.

Se utilizó el software SPSS, versión 29.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*), para el análisis de datos.

RESULTADOS

Clostridioides difficile fue diagnosticado en 25 pacientes durante el periodo de estudio. La mediana de edad fue 64 años (RIC 50.5-74.5) al momento del diagnóstico. El sexo femenino representó 52% de los pacientes, lo cual no demuestra un sesgo significativo de población en esta variable. Más de la mitad de los pacientes tuvieron una infección clasificada como leve (60%, $n = 15$), 32% ($n = 8$) tuvieron una infección severa y 8% ($n = 2$) se presentaron de manera fulminante.

La mortalidad por cualquier causa fue de 12% ($n = 3$), 44% ($n = 11$) de los pacientes tuvieron un internamiento previo en los 30 días previos al diagnóstico de *C. difficile*, 40% ($n = 10$) de los pacientes tenían un diagnóstico oncológico. El método diagnóstico más utilizado en los pacientes del estudio fue la PCR en 72% ($n = 18$), acompañado de clínica compatible con la infección. La mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 18 días (RIC 10.5-31), 100% de los expedientes de los pacientes contaban con la información necesaria para este estudio.

La evidencia de apendicectomía previa fue en 24% ($n = 6$) de los pacientes. Al comparar las características de la población por grupos (Tabla 2), se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas observadas entre ambos grupos, para ninguna variable. La prevalencia de diagnóstico oncológico y de internamiento previo fue similar entre los dos grupos.

Tabla 2: Análisis multivariado.

Variable	Sin apendicectomía n (%)	Apendicectomía previa n (%)	p
Sexo			0.294
Femenino	11 (44)	2 (8)	
Masculino	8 (32)	4 (16)	
Severidad infección			0.381
Leve	10 (40)	5 (20)	
Severa	7 (28)	1 (4)	
Fulminante	2 (8)	0 (0)	
Internamiento previo	8 (32)	3 (12)	0.734
Método diagnóstico			0.169
PCR	15 (60)	3 (12)	
Toxina + GDH	4 (16)	3 (12)	
Diagnóstico oncológico	7 (28)	3 (12)	0.566
Días EIH, mediana	13.16	12.50	0.848
Mortalidad	2 (8)	1 (4)	0.687

EIH = estancia intrahospitalaria. GDH = glutamato deshidrogenasa. PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

DISCUSIÓN

La epidemiología de la infección por *C. difficile* ha cambiado en las últimas décadas en varias características, una de ellas es su asociación al uso previo de antibióticos, el cual sigue siendo de gran importancia, sin embargo, hay literatura que reporta que esta bacteria es responsable de 15-20% de las diarreas asociadas a uso de antibióticos,⁵ en algunos centros, lo cual es una cifra menor a lo reportado en la literatura en general.² Otro factor es el incremento en la incidencia de la infección adquirida en la comunidad, la cual representa hasta 40% de los casos en algunos estudios.⁵ En México se desconoce el comportamiento de ésta.⁶

Estos factores, entre otros, han promovido el realizar estudios, con el objetivo de identificar factores de riesgo, y explicar los mecanismos biológicos de los mismos. Lo cual a su vez es un reto debido a que la presentación de la infección es muy variable, lo cual se vio reflejado en la distribución de la misma en este estudio, donde más de la mitad de los pacientes presentaron una infección leve (60%), mientras que el resto tuvieron un curso complicado.

La apendicectomía es uno de los procedimientos más realizados en el mundo, con un riesgo de 8.6% para el sexo masculino y 6.7% para femenino, a lo largo de la vida,⁷ lo cual se asimila con el porcentaje de pacientes con apendicectomía en este estudio. Hay estudios que han

explicado diversas funciones del apéndice, una de ellas es permitir la fermentación de las dietas altas en fibra que ingerían los primates y ancestros humanos.⁷ Posteriormente se ha descrito que el apéndice cuenta con 98% de las especies que conforman a la microbiota colónica tales como *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Fusobacteria*,⁷ lo cual asociado a la alta concentración de tejido linfóide asociado a intestino, en inglés GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), constituyen en conjunto funciones reguladoras inmunológicas.⁸

Los factores anteriores han llevado a un concepto de particular interés, que es la capacidad del apéndice de producir un *biofilm* de mucina, poco soluble, que tiene por función el proteger el colon de agentes infecciosos, así como de regular y promover la proliferación de microbiota benéfica.⁹ Lo cual ha sido objeto de estudio en varias patologías infecciosas y autoinmunes, particularmente en *C. difficile*; en 2020, Heindl y Tsouklidis seleccionaron nueve estudios de relevancia los cuales mostraron resultados distintos, dentro de los cuales se contrasta lo siguiente.⁹

En 2013, Clanton y colaboradores demostraron en una cohorte retrospectiva, asociación entre apendicectomía previa con *C. difficile* fulminante que requirió colectomía. Dos años después, Yong y su equipo concluyeron que 10.9% de los pacientes con apendicectomía desarrollaron infección fulminante, comparado con 5.2% de los pacientes sin apendicectomía. Por otra parte, Fujii y su grupo y Khanna y colaboradores en distintos estudios, demostraron no haber diferencia en el curso ni severidad en pacientes con o sin apendicectomía.⁹

La evidencia anterior motivó a realizar un estudio similar en nuestra población. Los resultados de este estudio muestran que no hay asociaciones claras entre apendicectomía previa y la gravedad de la infección, en los pacientes estudiados.

Los resultados de este estudio llevan a pensar en variables potencialmente de mayor importancia. A pesar de que el tamaño reducido de la muestra puede limitar el poder estadístico, se replicaron los mismos resultados que en otros estudios con mayor o menor número de pacientes, en donde de igual manera, la apendicectomía no influyó en los desenlaces ni en la incidencia.

Llama la atención que el número de casos de infección fue limitado, para un periodo de tres años en un centro de alto volumen de pacientes. Sin embargo, el lapso comprendido incluyó la pandemia COVID-19, en el cual cambió el número de ingresos hospitalarios, la mediana de edad, comorbilidades, uso de antimicrobianos, entre otros factores que influyen en la epidemiología del *C. difficile*,¹⁰ además de los cambios en la conducta del personal que labora en entornos de salud hacia las infecciones intrahospitalarias, así como las medidas preventivas y de control de infec-

ciones. Los estudios de incidencia de *C. difficile* durante la pandemia, muestran resultados distintos en cada centro.¹⁰

Otro factor a destacar de este estudio fue que 40% tenía un diagnóstico oncológico, lo que destaca la relevancia de considerar esto como un potencial factor de riesgo. Otra variable que fue similar entre ambos grupos fue el internamiento previo, sugiriendo una posible asociación entre la hospitalización y la adquisición de la infección.

Sin importar el grupo estudiado, la mortalidad por cualquier causa fue de 12%, lo cual puede verse sesgado por el resto de diagnósticos y comorbilidades; sin embargo, no deja de subrayar la importancia de abordar eficazmente el *C. difficile*, debido al incremento en la mortalidad que se reporta en la literatura, en los últimos años, de 0.6 hasta 6.9% incrementándose exponencialmente con la edad.¹

Algunas limitaciones de este estudio son debido al diseño retrospectivo, en cuanto a la recolección de los datos. La metodología de casos y controles no nos permite determinar causalidad entre apendicectomía e infección por *C. difficile*. Asimismo, el tamaño reducido de la muestra puede limitar el poder estadístico. El estudio fue realizado en un solo centro, lo cual limita la validez a otra población. Sin embargo, la evidencia publicada en estudios similares sugiere que los resultados varían en cada centro, a la fecha no hay estudios prospectivos que establezcan la asociación entre apendicectomía y *C. difficile*. Sería importante y objeto de futura investigación, el realizar estudios prospectivos con muestras de mayor tamaño, para establecer causalidad y validar los hallazgos, así como estudios específicos para conocer los factores de riesgo con asociación en este centro y de esta manera poder optimizar las estrategias preventivas que impactan en la incidencia e indirectamente en la mortalidad, estancia intrahospitalaria, y a su vez en costos hospitalarios.

CONCLUSIONES

La epidemiología de la infección por *C. difficile* ha experimentado cambios en las últimas décadas, con un aumento en la incidencia de infecciones adquiridas en la comunidad y una asociación con el uso de antibióticos que persiste, pero en distinto porcentaje. A pesar de la importancia de la apendicectomía en la medicina, los resultados de este estudio indican que no hay una asociación clara entre la apendicectomía previa y la gravedad del *C. difficile* en la población estudiada.

El análisis revela que el diagnóstico oncológico y la hospitalización previa podrían estar más relacionados con la adquisición y gravedad de la infección. Las limitaciones en el estudio sugieren la necesidad de futuras investigaciones.

El estudio destaca la importancia de abordar eficazmente las infecciones por *C. difficile*, dado el aumento

en la mortalidad asociado. La variabilidad de resultados entre centros y la falta de estudios prospectivos subrayan la necesidad de una investigación continua para optimizar las estrategias preventivas y mejorar los resultados clínicos en el contexto de la infección por *C. difficile*.

REFERENCIAS

- Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31 (4): 254-263. doi: 10.1016/j.eimc.2012.12.010.
- Abreu Y, Abreu AT, Velarde-Ruiz Velasco JA, Zavala-Solares MR, Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez RI et al. Consensus on the prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2019; 84 (2): 204-219. doi: 10.1016/j.rgm.2018.12.001.
- Shaikh DH, Patel H, Munshi R, Sun H, Mehershahi S, Baiomi A et al. Patients with *Clostridium difficile* infection and prior appendectomy may be prone to worse outcomes. *World J Gastrointest Surg*. 2021; 13 (11): 1436-1447. doi: 10.4240/wjgs.v13.i11.1436.
- Ochoa-Hein E, Sifuentes-Osornio J, Ponce de León-Garduño A, Torres-González P, Granados-García V, Galindo-Fraga A. Factors associated with an outbreak of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection (HO-HCFA CDI) in a Mexican tertiary care hospital: A case-control study. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0198212. doi: 10.1371/journal.pone.0198212.
- Liu C, Monaghan T, Yadegar A, Louie T, Kao D. Insights into the evolving epidemiology of *Clostridioides difficile* infection and treatment: a global perspective. *Antibiotics (Basel)*. 2023; 12 (7): 1141. doi: 10.3390/antibiotics12071141.
- Remes-Troche JM. Diarrea asociada con infección por *Clostridium difficile*, ¿es tiempo de preocuparnos en México? *Rev Gastroenterol Mex*. 2012; 77 (2): 58-59. doi: 10.1016/j.rgm.2012.04.003.
- Sanders NL, Bollinger RR, Lee R, Thomas S, Parker W. Appendectomy and *Clostridium difficile* colitis: relationships revealed by clinical observations and immunology. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (34): 5607-5614. doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5607.
- Seretis C, Seretis F, Goonetilleke K. Appendectomy and *Clostridium difficile* infection: is there a link? *J Clin Med Res*. 2014; 6 (4): 239-241. doi: 10.14740/jocmr1840w.
- Heindl SE, Tsouklidis N. Appendectomy as a potential predisposing factor for the development of recurrent and fulminant *Clostridium difficile*. *Cureus*. 2020; 12 (8): e10091. doi: 10.7759/cureus.10091.
- Bachour SP, Dalal R, Allegretti JR. The impact of the COVID-19 pandemic on *Clostridioides difficile* infection and utilization of fecal microbiota transplantation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023; 16: 17562848231165581. doi: 10.1177/17562848231165581.