

Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

“Infección por *Clostridium difficile* adquirido en la comunidad y sus características clínicas en La Fundación Clínica Médica Sur del 2015 al 2017”

Tesis

Para obtener el título de:

Especialista en Medicina (Medicina Interna)

Ciudad de México, octubre 2018.

Jose Gustavo Barajas Ruiz

Director de Tesis:

Dr. Daniel Aguilar Zapata.

Medicina Interna/Infectología



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Intencionadamente en blanco.

Para: Luisa, Gustavo, Cristina y Bebi.

Agradezco a mis maestros (compañeros residentes, internos y tratantes/adscritos).

Intencionadamente en blanco.

Índice

Lista de tablas y figuras,	página 6.
Resumen,	página 7.
Introducción,	página 8.
Cuadro Clínico,	página 20.
Diagnóstico,	página 21.
Clasificación por severidad,	página 25.
Tratamiento,	página 27.
Planteamiento del problema,	página 34.
Justificación,	página 34.
Objetivo,	página 35.
Hipótesis,	página 35.
Materiales y métodos,	página 35.
Características de la población,	página 35.
Resultados,	página 39.
Discusión,	página 42.
Referencias bibliográficas,	página 45.
Anexo,	pagina 49.

Lista de tablas y figuras.

Tabla 1, resumen de informe anual del Centro de Control de Enfermedades de EE. UU. De América. Página 17.

Tabla 2, resumen de recomendaciones más actuales de tratamiento inicial. Página 30.

Tabla 3, Definiciones de variables. Página 37.

Tabla 4, Características de la población. Página 38.

Tabla 5, Resultado del análisis univariado. Página 41.

Tabla 6, Resultados del análisis multivariado para factores de riesgo de CA-CDI. Página 42.

Tablas de análisis estadístico, pagina 49.

Resumen

Esta tesis profesional tiene como título “Infección por *Clostridium difficile* adquirido en la comunidad y sus características clínicas en La Fundación Clínica Médica Sur del 2015 al 2018”, es presentada para obtener el título de especialista en medicina interna y abordaremos las características epidemiológicas de la infección por *Clostridium difficile* en nuestro hospital. El *Clostridium difficile* es una bacteria bacilo Gram positivo y anaerobio que se transmite de forma fecal oral. La infección por esta bacteria puede generar un cuadro clínico que abarca desde un cuadro diarreico autolimitado hasta colitis fulminante, megacolon tóxico y muerte. Los factores de riesgo clásicos para adquirir la infección son el uso previo de antibióticos que ocasiona una disbiosis de la microbiota intestinal, hospitalización reciente y la edad avanzada. Sin embargo, en estudios más recientes se ha demostrado que las personas que no han tenido contacto con los medios de salud, quienes previamente se consideraban de bajo riesgo, también pueden adquirir la enfermedad. Hay diferencias epidemiológicas y diferencias en la presentación de la enfermedad. La infección por *Clostridium difficile* adquirida en la comunidad se define como el inicio de los síntomas dentro de las 48 horas de admisión hospitalaria o posterior a 12 semanas de haber sido egresado de una hospitalización. El objetivo de este estudio es comparar las características clínicas de la infección adquirida en la comunidad contra las características clínicas de la infección relacionada a los cuidados de la salud en la población de nuestra institución.

Infección por *Clostridium difficile* adquirido en la comunidad y sus características clínicas en La Fundación Clínica Médica Sur del 2015 al 2018.

Introducción.

El *Clostridium difficile* es un bacilo Gram positivo, formador de esporas, anaerobio obligado y productor de toxinas, fue por primera vez identificado y descrito en 1935 por Hall y O'Toole. Inicialmente fue nombrado *Bacillus difficilis*, por la dificultad para lograr su aislamiento. Este microorganismo fue identificado en un estudio observacional de 10 pacientes neonatos en los cuales se estudió el cambio diario de los microorganismos encontrados en la materia fecal por 9 días posteriores a su egreso hospitalario. Posteriormente su patogenia fue demostrada con inoculación subcutánea en cuyos y conejos, ocasionando septicemia y muerte¹.

Inicialmente la relación entre el *Clostridium difficile* y el ser humano se creía de carácter comensal¹, sin embargo con el paso del tiempo, el estudio experimental y la experiencia

clínica demostró lo contrario. No fue hasta la década de los setentas cuando se describió como agente etiológico de la colitis pseudomembranosa, previamente descrita desde 1893². Destacan los estudios del Dr. John G. Bartlett, autor de los primeros estudios clínicos en humanos. En uno de ellos describe como se identificó la toxina responsable de la entidad clínica estudiando una serie heterogénea de pacientes que en común solo tenían exposición previa a antibióticos. Mediante un ensayo de citotoxicidad la bacteria se identificó en: 26 de 27 pacientes, con diagnóstico de colitis pseudomembranosa; en 6 de 16, con colitis no específica; en 3 de 47, con diarrea asociada a antibióticos; y no se identificó en ninguno de los 65 controles sanos³. Un segundo estudio que destaca fue basado en cultivos realizados en tejido humano; se realizó a 121 pacientes con diarrea asociada a antibióticos y a 133 controles. En este análisis el resultado se consideraba

positivo si ocasionaba cambios actinomórficos (descritos desde el trabajo inicial de Hall y O'Toole¹) en cultivos de células de amnios humano. La citotoxicidad era neutralizada por la antitoxina de *Clostridium sordellii*. Los resultados demostraron que 54 de 121 pacientes fueron positivos del grupo en estudio y ningún paciente de 133 fue positivo del grupo control⁴. Posteriormente a lo largo del siglo XX se continuó estudiando y entendiendo las características microbiológicas de la bacteria y por qué el cuadro clínico se presenta como lo conocemos actualmente.

Microbiología.

Las características clínicas de la infección por *Clostridium difficile* son mejor comprendidas si se analizan las características microbiológicas del microorganismo. Como mencionamos previamente es un bacilo Gram positivo, formador de esporas y anaerobio obligado. Los síntomas clínicos son causados por la secreción de dos grupos de toxinas TcdA y TcdB, encargadas de quebrantar el epitelio colónico y como consecuencia de

inducir una fuerte respuesta inflamatoria⁵.

La patogénesis de la transmisión e infección de *Clostridium difficile* depende del morfotipo de spora latente. Debido a la naturaleza anaerobia del microorganismo; es incapaz de sobrevivir en ambientes aeróbicos en su forma vegetativa. Durante el curso de la infección, el *Clostridium difficile* inicia una vía de esporulación que culmina en la producción de una spora latente, permitiendo persistir en el hospedero y poder ser diseminada a través de las heces y posteriormente del contacto paciente a paciente o por contaminación del medio ambiente. Debido a que las esporas son metabólicamente latentes son intrínsecamente resistentes a los antibióticos y a la respuesta inmune del hospedero. Incluso cuando están en el medio ambiente son resistente a los desinfectantes libres de cloro; frecuentemente usados en los medios hospitalarios⁵.

La esporulación y germinación.

Las señales que inician las vías de esporulación pueden estar

relacionadas con estímulos ambientales como ausencia de nutrientes y autoinducción génica en respuesta a la población celular. La ultraestructura de la espora de *Clostridium difficile* es muy particular, consta de varias capas y cada una contribuye de forma única a sus propiedades de resistencia. La capa más interna es el núcleo de la espora. Esta tiene un 25% de su peso en ácido dipicolínico quelado con calcio y el DNA está saturado con proteínas pequeñas ácido-solubles alfa y beta, lo que tiene como resultado que el contenido de agua sea tan bajo como 25%. La segunda capa es una membrana interna proteica de composición fosfolipídica similar a la de otras bacterias. Exhibe una muy baja permeabilidad a moléculas pequeñas, inclusive al agua. Estas características protegen al material genético de moléculas dañinas para el DNA. La pared celular envuelve a la capa interna proteica y se convertirá en la pared celular de la bacteria. Posteriormente se encuentra una capa gruesa de peptidoglucanos con modificaciones a base de lactam-delta-muramato y n-acetil-muramato; los

cuales son residuos que por su estructura disminuyen el grado de uniones cruzadas y eventualmente son reconocidos por enzimas líticas (a diferencia de la pared celular) en el momento de la hidrolisis. Esta capa está rodeada por una segunda capa proteica, vital para la esporulación, pero no confiere propiedades de resistencia. Después una tercera capa proteica con más de 70 proteínas solo encontrada en estas esporas, esta confiere resistencia a los desinfectantes más comúnmente usado. Finalmente viene la envoltura de la espora y en algunas cepas el exosporium, cobertura con proyecciones que se cree que interactúan con el epitelio intestinal⁵.

La señalización que inicia la germinación tiene como resultado que la bacteria sea metabólicamente activa y capaz de ocasionar infección. Está descrito que inicia en respuesta a sales biliares específicas (específicamente colato y sus derivados) y L-glicina. Se inicia la activación de una serie de hidrolasas que tiene como meta hidratar el núcleo e iniciar el metabolismo y crecimiento de la bacteria ⁵. Iniciando así la interacción

con el hospedero y desarrollo de la enfermedad.

Patogénesis.

La habilidad del *Clostridium difficile* en ocasionar colitis depende de diversos factores de virulencia, factores de adherencia y factores de motilidad. La bacteria produce toxinas cuyo principal blanco son las células epiteliales intestinales. Posterior a la endocitosis de las toxinas y la activación en el citosol, las células epiteliales entran en necrosis ocasionando la pérdida de la integridad de la membrana intestinal lo que conlleva el inicio de una respuesta inflamatoria importante⁶.

Las dos principales toxinas codificadas son TcdA y TcdB. Son toxinas proteicas secretadas con dominios cuya función de glucosil transferasas que inhibe GTPasas en el citosol de las células blanco. Esto altera el citoesqueleto de las células epiteliales intestinales y ocasiona disociación de las uniones estrechas intercelulares, pérdida de la barrera epitelial y necrosis celular. Algunas cepas de *Clostridium difficile*, en particular la cepa hipervirulenta BI/NAP/027, también expresan una tercer toxina

denominada toxina binaria o transferasa de *C. difficile* (CDT). El rol en la virulencia permanece no dilucidado, sin embargo, la asociación de su presencia y el aumento de la mortalidad es clara. La CDT está compuesta por dos proteínas: una se encarga de ribosilar las moléculas de actina en las células eucariotas; y la segunda, se encarga de facilitar la transferencia de la primer proteína desde los endosomas al citosol de la célula. El resultado final de la acción de CDT es la formación de proyección de microtúbulos a través de la membrana celular que facilitan la adhesión de *C. difficile* a las células blanco⁶.

Existen otros factores de virulencia, como la expresión flagelar sin embargo es muy variable entre cepas. Está demostrado que los flagelos no solo promueven la adhesión celular, sino que indirectamente alteran la expresión de toxinas. Otras proteínas estructurales (como proteína A unidora de fibronectina, proteína estructuras CwP66 de la pared celular, la proteína A de la capa S e incluso SPo0A) y su expresión modifican la capacidad de adhesión y formación de biofilm. El biofilm es una estructura de matriz

extracelular compuesta de proteínas, polisacáridos y DNA libre de células muertas la cual protege y asila a las células en su forma vegetativa del estrés oxidativo, anticuerpos y antibióticos; así creando un nicho ideal para la esporulación⁶.

El rol de la microbiota influye importantemente en el desarrollo de la enfermedad. El tratamiento antibiótico que muy frecuentemente precede a la infección altera el metaboloma intestinal, creando un ambiente más habitable para el crecimiento de *C. difficile*. La depleción de bacterias comensales permite que haya más metabolitos libres, en particular ácido siálico y succinato. El *Clostridium difficile* tiene genes para el transporte y catabolismo de ácido siálico y succinato, por lo tanto, es capaz de utilizar estos recursos para su crecimiento. Por el contrario, se han demostrado un número de bacteriocinas (toxinas peptídicas secretadas por bacterias comensales que inhiben el crecimiento de otras colonias) que tienen actividad en contra de *Clostridium difficile*. Adicionalmente modelos matemáticos han demostrado que ciertos

organismos como *Clostridium scindens* ha sido asociado a resistencia del hospedero a desarrollar colitis, principalmente por que altera la composición de ácidos biliares inductores de germinación de las esporas⁶.

Durante la década de los 2000 se presentó una epidemia en Norteamérica y Europa por una cepa caracterizada por ser del grupo de análisis de restricción de endonucleasa BI, electroforesis por campo de pulso tipo NAP1 y reacción de cadena de polimerasa ribotipo 027; por lo tanto, designada BI/NAP/027. Esta cepa presenta delección en la posición 117 del gen *tcdC*, un represor de la producción de las toxinas A y B; presenta resistencia hacia fluoroquinolonas; y tiene producción activa de toxina binaria. Factores por los cuales se ha observado mayor virulencia y mortalidad^{7,8}.

La infección por *Clostridium difficile* tiene un espectro clínico muy amplio. Se presenta como: colonización asintomática; síndrome diarreico leve; síndrome diarreico severo que ocasiona falla orgánica; y en los casos

fulminantes se presenta como megacolon tóxico, perforación colónica y muerte. Avances en tecnología están permitiendo la descripción de los mecanismos de infección y transmisión a través de comunidades, medios hospitalarios, países y continentes⁹. Antes de continuar es importante mencionar la clasificación vigente en cuanto a donde se adquirió la infección. Actualmente las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) en conjunto con la Sociedad para el Cuidado a la Salud y Epidemiología de América (SHEA, por sus siglas en inglés) con fines de aumentar la estandarización y mejorar la vigilancia epidemiológica divide a los pacientes con infección por *Clostridium difficile* en los siguientes cuatro escenarios:

- A) Infección con inicio bajo los cuidados de la salud (HCFO-CDI, por sus siglas en inglés): El paciente inicia con la sintomatología posterior a 48 horas de su ingreso hospitalario y hasta antes de ser egresado.
- B) Infección asociada a los cuidados de la salud con inicio en la comunidad (CO-HCFA-CDI, por sus siglas en inglés): Si el paciente inicia con la sintomatología durante las 4 semanas posteriores a su egreso hospitalario.
- C) Infección adquirida en la comunidad (CA-CDI, por sus siglas en inglés): El paciente no tiene antecedente de estar hospitalizado durante las 12 semanas previas al evento.
- D) Indeterminado: Si el paciente inicia con la sintomatología posterior a 4 semanas de su egreso hospitalario y previo a las 12 semanas de su egreso hospitalario.

Epidemiología.

En los últimos 30 años la epidemiología mundial de la infección por *Clostridium difficile* ha registrado un aumento en incidencia y prevalencia, se ha vuelto una causa extensamente identificada de infección intrahospitalaria en países desarrollados⁹. Representa una carga económica significativa con un costo promedio de tratamiento por caso de \$42,316 USD¹⁰.

En los Estados Unidos de América está reportado un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de 1987 a 2001 de acuerdo a los datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales¹¹. A partir del año 2000 hubo un aumento considerable de la incidencia de casos graves de infección por *Clostridium difficile* a lo largo del continente norteamericano. Seguido del brote más devastador en un solo centro hospitalario, esta ocasión en el Reino Unido. Todos esto secundario a la cepa altamente toxigénica BI/NAP1/027⁷. Posterior a estos eventos se desarrolló un programa de vigilancia epidemiológica

por el Centro de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) que se encarga: de monitorizar la incidencia y la carga de la infección por *Clostridium difficile*; de caracterizar las cepas y describir el cambio en la prevalencia sobre el tiempo; y finalmente, de describir los cambios en la epidemiología. Los informes de este organismo son anuales, el último disponible en línea es del 2015 (Tabla 1)¹², en la cual se reporta una incidencia global de 148.5 casos por cada 1000 personas. Es importante destacar que en este reporte ya se divide a la entidad clínica como adquirida en la comunidad y asociada a los cuidados de la salud, punto pivote para nuestro estudio.

De igual forma en el continente europeo, el Centro Europeo Para La Prevención y Control de Enfermedades (ECDC por sus siglas en inglés) ha desarrollado un programa de vigilancia para la infección por *Clostridium difficile*. En el año 2011 y 2012 se estimó que alrededor de 123,997 pacientes desarrollan la infección, siendo el microorganismo responsable por el 48% de las infecciones gastrointestinales asociadas a los cuidados de la salud¹³.

En los países en vías de desarrollo la información es más limitada. En cuanto a los estudios epidemiológicos en países pertenecientes a la Organización Panamericana de la Salud, Camacho-Ortiz y colaboradores realizaron una revisión bibliográfica en el año 2009 en donde encontraron reportes en Brasil, Chile, Argentina, Perú, Costa Rica, México y Jamaica. Los estudios en América Latina están limitados ya que provienen de centros regionales y emplean metodología diversa en la forma de selección de pacientes, definiciones operacionales y medición de desenlaces clínicos. La mediana del número de pacientes analizados por los estudios fue de 33

pacientes¹⁴. Más adelante el mismo autor en un estudio de casos y controles en la Ciudad De México indica una incidencia de 5.04 casos por cada 1000 altas hospitalarias durante un periodo de 4 años de 2003 a 2007 en una institución de salud pública de tercer nivel. Durante el mismo periodo reportan un brote de 12 casos en agosto de 2005 con una incidencia de 29.5 casos por cada 1000 altas hospitalarias¹⁵. Finalmente, en 2015 existe un estudio prospectivo y multicéntrico realizado en tres centros de tercer nivel en México y uno en Argentina en donde se enlistaron 414 pacientes con factores de riesgo, de los cuales solo desarrollaron infección un total de 15 pacientes (como limitante cabe destacar que solo incluyeron pacientes mayores de 40 años, lo cual es importante como veremos al describir la epidemiología de la infección adquirida en la comunidad). La tasa de incidencia reportada fue de 3.1 por 1000 paciente-días durante su hospitalización y de 1.1 por 100 pacientes-días al seguimiento de 30 días¹⁶. En comparación con los resultados de los países desarrollados podemos inferir que esta entidad

clínica esta infradiagnosticada o no existen reportes epidemiológicos apropiados, lo cual resalta la necesidad de realizar mejor vigilancia y estudios epidemiológicos en América Latina y en los demás países en vías de desarrollo.

Tabla 1. Resumen de informe anual del Centro de Control de Enfermedades de EE. UU. de América¹².

Característica demográfica	Población mayor a 1 año.	Infección asociada a la comunidad	Incidencia por cada 1000 personas de infección asociada a la comunidad	Infección asociada a cuidados de la salud.	Incidencia por cada 1000 personas de infección asociada a los cuidados de la salud.	Infección global.	Incidencia por cada 1000 personas, global.
Hombre	5,717,797	2,787	48.74	4,305	75.29	7,092	124.03
Mujer	5,964,630	4,901	82.17	5,361	89.88	10,262	172.05
1-17 años	2,537,415	595	23.45	189	7.45	784	30.90
18-44 años	4,580,200	1,964	42.88	1,136	24.80	3,100	67.68
45-64 años	3,064,141	2,412	78.72	2,667	87.04	5,079	165.76
≥65 años	1,500,671	2,712	181.05	5,674	378.10	8,391	559.15
Blancos	7,979,542	6,116	76.65	7,054	88.40	13,170	165.05
No Blancos	3,702,885	1,572	42.45	2,612	70.54	4,184	112.99
Total	11,682,427	7,688	65.81	9,666	82.74	17,354	148.55

Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* adquirido en la comunidad.

Si bien la infección por *Clostridium difficile* ocurre frecuentemente en escenarios en donde los pacientes se encuentran hospitalizados, durante los años recientes han aumentado los reportes de casos adquiridos en la comunidad. En un estudio retrospectivo a 12 años de 2002 a 2014 de todos los beneficiarios de la Administración de la Salud de los Veteranos en los EE. UU. (VHA por sus siglas en inglés) se incluyeron un total de 30,236 pacientes con un primer episodio de infección por *Clostridium difficile*. En estos pacientes se observó un cambio en el porcentaje de los pacientes con infección adquirida en la comunidad de un 8.3% en el año 2003 a un 26.7% en el año 2014. En este grupo de pacientes la infección asociada a los cuidados de la salud fue predictor positivo para infección severa (OR 1.71, intervalo de confianza del 95%, 1.59-1.84) y para mortalidad a 30 días (OR 1.46, intervalo de confianza del 95%, 1.32-1.61)¹⁷. Un estudio retrospectivo realizado en Taiwán incluyó 421 pacientes identificados con

infección por *Clostridium difficile* entre 2007 y 2015, el 3.5% (n=15) fue catalogado como CA-CDI, el 11.5% (n=49) fue catalogado como CO-HCFA-CDI, y el 85% (n=363) fue catalogado como HCFA-CDI¹⁸. Un Tercer estudio Finlandés, realizado entre 2008 y 2013 incluyó 32,991 casos de infección por *Clostridium difficile* en donde 32.3% (n=10,643) fueron adquiridos en la comunidad (sin embargo no hicieron distinción entre los casos indeterminados y los casos adquiridos en la comunidad) con una incidencia de 32.9 casos / 100,000 habitantes. El autor hace énfasis en que la incidencia global disminuyó de 118.7/100,000 a 92.1/100,000 a expensas de disminución en los casos relacionados a los cuidados de la salud¹⁹.

En un estudio transversal en Taiwán en un centro de atención terciario describieron las características de la CA-CDI y las compararon con las de la HA-CDI. De un total de 593 casos confirmados de CDI en un año la CA-CDI fue responsable de un 11.5% de los casos, la edad promedio fue menor (42.7 vs 60.4); el uso de IBP, antibióticos, quimioterapia y nutrición

por sonda enteral durante las 12 semanas previas fue menor en CA-CDI que en HA-CDI; El 92.6% de los pacientes con CA-CDI se recuperaron sin complicaciones ni recurrencia; reportaron que el ribotipo más prevalente en le CA-CDI fue el 012 por PCR (18.3%) seguido del 018 (16.7%)²⁰.

No están claramente estudiados o descritos los factores de riesgo particulares para CA-CDI y si difieren del resto de las infecciones por *Clostridium difficile*. Un estudio de la Universidad de Duke en Carolina del Norte en los EE. UU. Realizó un estudio retrospectivo y de cohorte a lo largo de 7 años en 10 condados de carolina del norte con un total de 1,895 pacientes e identificaron la edad mayor a 60 años, la proximidad con animales de granja, proximidad a materiales crudos de servicio de ganadería y proximidad a residencias de cuidados de enfermos como factores de riesgo geográficos asociados a la CA-CDI²¹.

Warriner y cols describen en una revisión que se ha demostrado que solo el 35% de los casos de infección se pueden atribuir a transmisión

transversal entre pacientes sintomáticos y la población cercana a ellos. Se han investigado otras fuentes posibles. Se ha considerado el rol de los animales como vector y fuentes de diseminación entre granjas y medios urbanos. Sin embargo, no se ha logrado aislar *C. difficile* que sé sea toxigénico en animales (vendaos, ratones, zorrillos, ratas, cerdos y perros). Otro ejemplo son estudios de 1500 y 650 cadáveres de cerdo, solo se aislaron muestras toxigénicas en 3 y 2 de ellos respectivamente. También se han demostrado asilamientos en productos frescos (vegetales y hojas verdes) sin embargo no se pueden tomar como estudios de prevalencia por la metodología y muestreo selectivo. Los autores concluyen que sí es viable que la transmisión del microorganismo pueda incluir vías zoonóticas, ambientales, por agua y comida (adicional a la transmisión horizontal entre personas) sin embargo se debe estudiar si estas fuentes pueden ser o no responsables de los casos de CA-CDI²².

Cuadro clínico.

Síntomas y factores de riesgo.

El cuadro clínico y los síntomas asociados a la infección por *Clostridium difficile* varía desde diarrea autolimitada hasta colitis fulminante, puede incluir, pero no está limitada a: colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, perforación intestinal, sepsis y/o falla multiorgánica. La forma de presentación depende de las características de los pacientes. Las manifestaciones extra intestinales son muy raras, lo cual enfatiza en la actividad local de las toxinas⁸.

El factor de riesgo con más evidencia y más peso sobre la infección por *Clostridium difficile* adquirida en el hospital es el uso previo de antibióticos. La última actualización de la evidencia es un meta análisis en donde se incluyen 15 938 pacientes, la mayor asociación se encontró con cefalosporinas de tercera generación (OR=3.2, 95% IC = 1.8-5.71; n 6 estudios con I² de 79.2%), Clindamicina (2.86, 20.4-4-02; n= 6; I² de 28.5%), cefalosporinas de segunda generación (2.23, 1.47-3.37; n) 6, I² de 48.4%),

cefalosporinas de cuarta generación (2.14, 1.30-3.52; n=5; I² de 70%), fluoroquinolonas (1.66, 1.77-2.35; n=10; I² de 64%) y combinación de penicilinas (1.45, 1.05-2.02; n=6; I² de 54%).

Múltiples estudios observacionales desde los años ochenta han reportado asociación entre los inhibidores de bomba de protones (IBP) y el diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*. Esta asociación ha sido reproducible y parece ser válida. Un pH intragástrico aumentado ha sido asociado a números aumentados de células bacterianas en su forma vegetativa en el intestino y colon. En los últimos años (2016 y 2017) existen cinco metaanálisis con una variabilidad en características significativa, pero sin sesgo de publicación encontrado. Incluyeron un número de estudios de 12 a 67 con un número total de pacientes de 74,132 a 342,532. Todos encontraron una asociación positiva entre los IBP y la infección por *Clostridium difficile* con un OR desde 1.26 a 2.34. Todos los estudios con una I² por arriba de 40%^{23,24}.

Otros factores importantes que se han demostrado en meta análisis desde la década de 1990 son: edad en aumento (excluyendo la infancia), las comorbilidades, estancia en UTI, contacto con medios hospitalarios, inmunosupresión y presencia de sonda nasogástrica^{8,25,26}.

Diagnóstico.

El diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile* no puede realizarse solamente por laboratorio clínico o por microbiología, ya que no es capaz de diferenciar a pacientes portadores asintomáticos (colonizados) o a pacientes clínicamente sintomáticos. El diagnóstico requiere: la presencia de diarrea (definido como tres o más evacuaciones no formadas en 24 horas) o evidencia radiográfica de íleo o megacolon tóxico; y una prueba en heces positiva para *Clostridium difficile* toxigénico o para las toxinas, o evidencia colonoscópica o histopatológica que demuestran colitis pseudomembranosa²⁷. La ESCMID particularmente recomienda realizar solo pruebas en búsqueda de infección por *Clostridium difficile* solo en evacuaciones Bristol 5 a 6, debido a

que es más frecuente encontrar positiva las pruebas en Bristol 5 y 6 en comparación a las totalmente líquidas, Bristol 7²⁸. La toma de muestras con hisopos peri rectales solo es válida cuando el paciente tiene íleo²⁸.

Debido a que está demostrado que los pacientes que responden a tratamiento y se encuentran asintomáticos continúan eliminando esporas de *Clostridium difficile*, no está recomendado tomar estudios de laboratorio para demostrar respuesta a tratamiento. Adicionalmente la sintomatología puede ser recurrente en asociación a síndrome de intestino irritable transitorio en hasta el 35% de los pacientes a dos semanas y en hasta el 4% de los pacientes a 3 meses. Es muy importante identificar a estos grupos de pacientes, portadores asintomáticos y a pacientes con síndrome de intestino irritable post infeccioso, debido a que las organizaciones (SHEA, IDSA, ESCMID) no recomiendan tratamiento a este grupo de pacientes²⁷.

Pruebas basadas en cultivos.

El cultivo de materia fecal es esencial para preparar los asilamientos para

tipificación molecular. Hasta este momento la SHEA/IDSA establecen el cultivo toxigénico como el estándar para el cual otros métodos deben ser comparados. Se basa en dos pasos, en el primero paso es aislar las cepas de *C. difficile* en un medio selectivo y en el segundo paso las colonias son examinadas para la producción de toxinas en diversas líneas celulares. El efecto citopático es evaluado y neutralizado por una anti-toxina. Estos medios suelen tomar un par de días, motivo por el cual es poco práctico para el diagnóstico rutinario y aplicación clínica²⁸.

El primer paso es recuperar las esporas de *C. difficile*. Las muestras se calientan a 80 grados y son mezcladas uno a uno con etanol absoluto e incubadas a temperatura ambiente. De esta forma las formas vegetantes y los microorganismos contaminantes son eliminados y se recuperan las esporas. Posteriormente se inocula la muestra en un medio selectivo que permite que las esporas germinen. Uno de los medios conocidos es el agar de Cycloserina-Cefoxitina-Fructosa (CCFA, por sus siglas en inglés), la cicloserina y la cefoxitina (CCFA, por

sus siglas en inglés) inhiben el crecimiento de la mayoría de las bacterias Gram negativas y Gram positivas, sin afectar el crecimiento de *C. difficile*. Un cultivo adecuado a las 48 horas en CCFA parece con colonias planas, grisáceas y brillantes con extremos no definidos y con un olor típico a estiércol de caballo. Para aumentar la recuperación e identificación de los cultivos, el CFFA ya ha sido modificado. La adición de sales biliares, particularmente taurocolato de sodio, promueven la germinación. Adicionalmente, medios cromogénicos has sido desarrollados, por ejemplo, el agar *C. difficile Chrom ID* muestra colonias negras que usualmente pueden ser observadas a las 24 horas de incubación. Este agar aumenta el umbral de recuperación a 24 y 48 horas en comparación con CCFA. Tiene una sensibilidad 100% y una recuperación del 94%, en comparación con el agar CCFA con 87% y 82% respectivamente²⁸.

Ensayo de Glutamato Deshidrogenasa (GDH).

Clostridium difficile produce y secreta GDH; esta enzima permite que la

bacteria combata el estrés oxidativo derivado de la respuesta inmune al desactivar el peróxido de hidrógeno mediante la producción de alfa cetoglutarato. El valor de esta prueba está limitado a ser de carácter preliminar ya que tanto las cepas toxigénicas como las no toxigénicas producen GDH. La GDH está altamente conservada, no parece haber diferencia en la reactividad a la prueba (con tres ensayos diferentes) entre 168 cepas pertenecientes a 77 ribotipos diferentes. Esta prueba necesita un segundo ensayo confirmador en el cual se compruebe la presencia de toxinas (Prueba toxigénica, ELISA, prueba molecular o cultivo toxigénico)²⁸.

Detección de toxinas por inmunoensayos enzimáticos.

Una de las estrategias para la detección de toxinas es un ensayo enzimático específico. Estos ensayos se encuentran comercialmente disponibles en diferentes formatos. Es un método fácil, rápido y barato sin embargo es uno de los más inconsistentes. El rango de sensibilidad es de 63 a 94% y el rango de

especificidad en de 75 a 100%. La inconsistencia tan marcada puede ser atribuida a diversos factores, como: variación antigénica entre las toxinas de diferentes cepas, almacenamiento y transportación inadecuada de las muestras, ciclos de congelamiento, variabilidad inter-laboratorio, entre otras.

Amplificación de ácidos nucleicos.

Las nuevas generaciones de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs, por sus siglas en inglés) detectan secuencias de DNA o RNA específicas de cada patógeno. Las ventajas de la NAATs incluyen alta sensibilidad, alta especificidad y rapidez para obtener el resultado. El hecho de que no se necesitan líneas celulares viables y que se no necesita muestreo ni almacenaje particular simplifican el método diagnóstico. Adicionalmente no es necesario realizar cultivo. A pesar de las ventajas evidentes, se necesita tomar en cuenta que se necesita personal capacitado y el costo es elevado, se aumenta probabilidad de tener pruebas con un resultado falso positivo por el alta

sensibilidad y la detección de cepas que no produzcan toxinas, especialmente los resultado falsos positivos pueden no ser reconocidos en pacientes que son portadores asintomáticos²⁸.

La administración de alimentos y fármacos de los EE. UU. (FDA, por sus siglas en inglés) ha aprobado distintas *Single-Plex NAATs* para *Clostridium difficile*. En nuestro hospital se utiliza la marca Illumigene®. Este ensayo utiliza amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP, por sus siglas en inglés) con blanco en una región parcial de DNA conservado de TcdA y TcdB (PaLocus) común para cepas A+B+ y A-B-, necesita un análisis de 68 minutos y se pueden procesar hasta 10 muestras. Cuando se compara con el cultivo toxigénico la sensibilidad y especificidad de Illumigene es de 100%²⁸. De acuerdo esta evidencia y de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Microbiología (ASM, por sus siglas en inglés) este es el mejor método de detección cuando se encuentra apropiadamente indicado²⁹.

Algoritmos diagnósticos.

Dado a la sensibilidad subóptima de los inmunoensayos enzimáticos, la incapacidad de la GDH para identificar cepas toxigénicas, y la probabilidad de detectar a pacientes asintomáticos portadores crónicos (colonizados) con las pruebas de un solo paso a base de NAATs, los expertos y las guías de las sociedades internacionales (ESMIC, SHEA/IDSA) proponen un abordaje en múltiples pasos para un diagnóstico oportuno y certero²⁷.

La ventaja de la prueba en algoritmo se basa en tratar de disminuir la tasa de falsos positivos. Esto puede ser logrado realizando en todas las muestras una primera prueba, posteriormente realizar una segunda prueba solo en las muestras con un primer resultado positivo. La primera prueba debe ser una prueba que confiablemente clasifique una muestra con un resultado negativo como negativo para infección por *Clostridium difficile*; estas muestras no van a ser examinadas más. Esta prueba por lo tanto debe tener un valor predictivo negativo alto (altamente sensible). Por lo tanto, en este caso puede ser una

prueba de GDH o NAAT. La segunda prueba debe tener un valor predictivo positivo alto (altamente específica), así todas las muestras con un resultado positivo puedan ser clasificadas como positivas para infección por *Clostridium difficile*. En este segundo caso el inmunoensayo para toxinas A y B puede ser usado por ser las más específica, adicionalmente esta prueba tiene la ventaja de detectar las toxinas libres³⁰. En resumen las muestras con la segunda prueba positiva van a ser positivos para infección por *Clostridium difficile*, mientras que las muestras con la primer prueba positiva pero la segunda prueba negativa deben de ser clínicamente evaluados, ya que existen dos posibilidades: la primera sería infección por *Clostridium difficile* con niveles de toxina por debajo del umbral de detección, o un falso negativo para el inmunoensayo enzimático; la segunda posibilidad sería portador asintomático de *Clostridium difficile*³⁰

Un algoritmo alternativo sería realizar simultáneamente pruebas para GDH y toxinas A y B, las muestras que den resultado negativo para los dos ensayos serán clasificadas adecuadamente como negativas para

infección por *C. difficile*, las muestras que den resultado positivo para los dos ensayos son adecuadamente clasificados como positivos para infección por *C. difficile*. Las pruebas con resultado positivo para GDH, pero con resultado negativo para toxinas deben ser sometidas a una tercera prueba a base de NAATs para determinar si es una cepa toxigénica. Las pruebas con resultado negativo para GDH pero con resultado positivo para toxinas A y B debe ser repetida, ya que es un resultado invalido³⁰.

Independientemente del resultado de las pruebas diagnósticas la decisión de tratamiento debe basar en una combinación de los mismos y la evaluación clínica del paciente, incluso puede ser justificado clínicamente iniciar tratamiento a pesar de que todas la pruebas sean negativas³⁰.

Clasificación por severidad.

La estratificación de los pacientes es importante debido a la amplia gama de presentación clínica de los pacientes. Se han creado con el fin de predecir

recurrencias, complicaciones y mortalidad²⁷.

En la última actualización de las recomendaciones de la SHEA/IDSA se estratifica de la siguiente manera³¹.

- Leve: Cuanta leucocitaria menor de 15,000 cel/mcl, creatinina sérica menor a 1.5 veces el nivel premórbido.
- Severa: Cuenta leucocitaria mayor a 15,000 cel/mcl, creatinina sérica mayor a 1.5 veces el nivel premórbido.
- Severa/Complicada: Presencia de hipotensión, choque, íleo o megacolon.

En las recomendaciones de la ESCMID³² enlistan la evidencia de factores clínicos utilizados como predictores de severidad que han demostrado superioridad al tomar decisiones sobre el tratamiento. Con un grado de evidencia II son fuertemente recomendadas para tomar como marcadores que pueden correlacionar con la severidad de la colitis en ausencia de otras causas los siguientes:

- Edad mayor a 65.

- Leucocitosis marcada (Cuenta de mayor a 15,000 cels/mcl)
- Aumento en el nivel de creatinina de más de 1.5 veces el valor premórbido.
- Inmunodeficiencia o comorbilidad severa (recomendación moderada, en este apartado incluyen evidencia para cáncer, deterioro cognitivo, comorbilidad cardiaca, comorbilidad renal, comorbilidad respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus, historia de malignidad, terapia antimicrobiana dirigida a *C. difficile* previa, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento previo con inmunoglobulina).

Finalmente, las recomendaciones del colegio americano de gastroenterología³³ utilizan la siguiente clasificación por severidad para guiar el tratamiento:

- Leve a moderada: Cuadro clínico diarreico sin ninguno de los signos o síntomas de

- enfermedad severa o complicada.
- Severa: Albúmina menor de 3 MÁS uno de los siguientes: Dolor abdominal o conteo leucocitario mayor de 15,000 cels/mcl.
 - Severa y complicada: Cualquiera de los siguientes signos mientras sea atribuido a la infección por *Clostridium difficile*.
 - Admisión a unidad de terapia intensiva.
 - Hipotensión con o sin el uso de vasopresores.
 - Fiebre mayor a 38.5 grados.
 - Íleo o distensión abdominal.
 - Cambios en el estado mental.
 - Cuenta leucocitaria mayor a 35,000 cel/mcl o menor a 2000 cels/mcl.
 - Lactato mayor a 2.2 mmol/L
 - Falla orgánica.

La enfermedad recurrente se define por convención como infección por *Clostridium difficile* posterior a 8

semanas de completar el tratamiento^{30,31,33}.

Tratamiento.

Una vez que el paciente ha sido diagnosticado la implementación inmediata de adecuadas medidas de control de infección es obligatoria para prevenir diseminación dentro del medio hospitalario. Estas incluyen diagnóstico temprano, vigilancia epidemiológica, educación del personal, medidas de aislamiento adecuadas, énfasis en higiene de manos, uso de cobertura protectora de ropa, limpieza del medio ambiente y del equipo médico, una buena vigilancia del uso de antibiótico y medidas específicas en caso de brotes³⁴.

La educación y la comunicación con el personal de la salud es una de las formas más efectivas para disminuir la transmisión. Esto incluye información básica de los mecanismos, reservorios potenciales, rutas de transmisión, contaminación del medio ambiente, medidas óptimas para la descontaminación de manos y superficies³⁴.

El aislamiento por contacto es universalmente aplicado a los

pacientes con infección por *Clostridium difficile*. El paciente es preferiblemente atendido en una habitación de una sola cama con equipo exclusivamente individual, con personal que use bata protectora y guantes. Si no están disponibles los cuartos individuales se deben hacer cohortes de pacientes, sin embargo, cada paciente debe tener cómodo individual. El aislamiento y medidas de higiene son particulares por la capacidad de las esporas para sobrevivir a los desinfectantes convencionales; por lo que se debe utilizar desinfectantes a base de cloro (10%) estudios han demostrado ser esporicidas y efecto sobre la reducción de infección^{34,35}.

La higiene de manos es la principal acción en contra de las infecciones asociadas a cuidados de la salud. Las manos deben ser descontaminadas a base de jabón de acuerdo con las guías establecidas. Los desinfectantes a base de alcohol son ineficaces en contra de las esporas de *C. difficile*; de igual forma los agentes de clorhexidina, hexaclorofeno, idoforos, cloroxilenol o triclosán que son comúnmente usados en preparaciones sin base de agua y jabón no han

demostrado efectividad en contra de las esporas de *C. difficile*³⁴.

Adicionalmente otras medidas recomendadas son discontinuar antibioticoterapia no necesaria, resucitación adecuada con líquidos y electrolitos, evitar agentes que disminuyan la motilidad gastrointestinal y revisar la necesidad de continuar los inhibidores de bomba de protones o inhibidores de H₂³².

La clasificación por severidad de los pacientes refleja el riesgo de complicaciones y riesgo de mortalidad. Las guías de las organizaciones internacionales basan sus recomendaciones en la misma evidencia de los ensayos clínicos aleatorizados y meta análisis, sin embargo, no todas tienen actualizaciones recientes (IDSA/SHEA 2010, tratamiento 2017, ESCMID 2014 y actualización solo en tratamiento en 2016, AJG 2013); sin embargo, las recomendaciones finales pueden tener diferentes abordajes y recomendaciones puntuales. Está demostrado que seguir las guías de práctica clínica en la infección por

Clostridium difficile disminuye la mortalidad de los pacientes³².

Para mejorar la forma en que se dirigen las recomendaciones los pacientes se dividen en grupos:

- a) Infección inicial y no severa.
- b) Infección severa.
- c) Primer recurrencia o riesgo de infección recurrente.
- d) Múltiples recurrencias.
- e) Tratamiento cuando no es posible administrar medicamentos vía oral.

Dentro del tratamiento farmacológico o intervenciones terapéuticas podemos dividir las en los siguientes:

- a) Tratamientos antibióticos orales y parenterales.
- b) Polímeros y resinas fijadoras de toxinas.
- c) Inmunoterapia.
- d) Probióticos.
- e) Trasplante de microbiota fecal.

Revisaremos brevemente la evidencia más reciente sobre los fármacos. Sin embargo, es complicado comparar estudios de tratamiento sobre infección por *Clostridium difficile* debido a la

selección de pacientes, definición de subgrupos, severidad, comorbilidades, definición de recurrencia y definición de cura (microbiológica, clínica).

La última revisión Cochrane³⁶ del año 2017 incluyó 22 estudios de ensayos clínicos aleatorizados sobre los tratamientos actualmente aprobados y 2 estudios fase III de Cadazolid para la síntesis de evidencia.

Las recomendaciones de las sociedades internacionales principales (ECMID, AJG, IDSA/SHEA) fueron publicadas en 2010/2017, 2013 y 2009/2016 respectivamente, siendo la IDSA/SHEA la que publicó en 2017 las actualizaciones más recientes. En esta actualización por primera vez el Metronidazol para ser terapia alternativa, y la primera elección es Vancomicina o Fidaxomicina.

Las recomendaciones más recientes de la IDSA/SHEA³⁷ de acuerdo con la clasificación por riesgo de colitis severa se resumen en la siguiente tabla (tabla 2), también se consideran situaciones especiales.

Tabla 2, resumen de recomendaciones más actuales de tratamiento inicial

<p>Infección por <i>Clostridium difficile</i> inicial, no severa.</p>	<p>Tratamiento oral:</p> <p>Vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas por 10 días. Fidaxomicina 200 mg vía oral cada 12 horas por 10 días.</p> <p>El metronidazol hasta antes de esta última actualización seguía siendo el tratamiento recomendado para la enfermedad no severa. La dosis es 500 mg vía oral cada 8 horas. Sin embargo, existen puntos que son importantes tener en cuenta:</p> <p>Es viable detener el antibiótico precipitante y observar 48 horas para valorar si la enfermedad se auto limita.</p> <p>El metronidazol ha demostrado ser efectivo en inducir respuesta clínica con la ventaja de menor costo y menor riesgo de inducir selección de enterococos resistentes a vancomicina.</p> <p>Está demostrado que es inferior a vancomicina, el tiempo de respuesta clínica también es mayor con 4.6 días en comparación a 3.0 días cuando el tratamiento es vancomicina.</p> <p>El tratamiento con metronidazol también es inferior con ciertos ribotipos como el PCR 027.</p> <p>El metronidazol oral es el agente que mejor absorción sistémica presenta y tiene efectos secundarios que principalmente involucran el tracto gastrointestinal (náusea y vómito; neuropatía periférica, neuropatía</p>
--	---

	<p>óptica), adicionalmente puede presentar interacción con otros medicamentos como las warfarinas. Por lo que no se recomienda dar en cursos largos o repetidos.</p>
<p>Infección severa por <i>Clostridium difficile</i>.</p>	<p>La vancomicina es superior a metronidazol para enfermedad severa. La dosis usada en los ensayos clínicos va desde 125 mg hasta 500 mg vía oral cada 6 horas. Hasta este momento no hay evidencia suficiente que demuestre que el uso de más de 125 mg cada 6 horas sea superior en ausencia de íleo.</p> <p>La Fidaxomicina es no inferior a vancomicina para la cura inicial, sin embargo, no hay información en pacientes con infección que ponga en peligro la vida. La dosis recomendada son 200 mg vía oral cada 12 horas.</p> <p>Cirugía: Los pacientes que no responden al tratamiento y progresan a toxicidad sistémica, peritonitis o dilatación colónica/megacolon tóxico y/o perforación colónica requieren intervención quirúrgica. Aunque la mortalidad de la cirugía está reportada de ser de 19 hasta el 71%, el tratamiento quirúrgico sí es superior a continuar con solo manejo médico. La cirugía hasta el momento practicada es la colectomía total, sin embargo ensayos clínicos aleatorizados están siendo llevado a cabo para demostrar la superioridad de ileostomía laparoscópica con lavado colónico y sonda a permanencia en asa aferente de colon para administración de vancomicina más metronidazol IV, sin embargo, los resultados aún no son publicados³⁸.</p>

	<p>Si el episodio se considera fulminante la indicación es Vancomicina 500 mg vía enteral cada 6 horas, en conjunto con Metronidazol 500 mg vía intravenosa cada 8 horas.</p>
<p>Recurrencia inicial (o alto riesgo) de infección por <i>Clostridium difficile</i>.</p>	<p>La incidencia de una primera recurrencia después del tratamiento inicial con metronidazol o vancomicina parece ser similar, aunque con tendencia a favorecer a la vancomicina.</p> <p>La información de fidaxomicina contra vancomicina está limitada a dos ensayos clínicos aleatorizados fase III y basado en análisis retrospectivo, con n de 79 vs 80 respectivamente. Por lo que actualmente son consideradas tratamiento con similar eficacia en infección no severa.</p> <p>Está recomendado usar dosis tituladas de Vancomicina hasta por 8 semanas.</p> <p>La fidaxomicina esta recomendada si la se utilizó vancomicina en el episodio inicial.</p>
<p>Múltiples recurrencias</p>	<p>En recurrencias no severas (segunda o posterior) la vancomicina oral (en dosis titulada de pulsos) o fidaxomicina son el tratamiento recomendado, son igualmente efectivos en resolución de síntomas clínicos. Sin embargo, fidaxomicina ha demostrado tener mejor probabilidad de recurrencia cuando es utilizado después de la primera recurrencia.</p> <p>Finalmente, la instilación entérica de materia fecal seguida del tratamiento antibiótico con un glucopéptido</p>

	oral ha sido reportado como altamente efectivo en recurrencias múltiples.
Tratamiento cuando la vía oral no está disponible.	<p>El metronidazol sigue siendo la única terapia parenteral con evidencia (reportes de casos), la dosis es 500 mg vía intravenosa cada 8 horas y se debe agregar a la vancomicina enteral si el paciente tiene íleo o distensión abdominal importante.</p> <p>Aún no hay información basada en evidencia sólida sobre cómo tratar a los pacientes con íleo. Anecdóticamente se han utilizado vías alternativas para administrar la vancomicina, principalmente instilación intracolónica, sin embargo, aún existen preguntas sobre su eficacia, dosis óptima y duración del tratamiento.</p> <p>Aún hacen falta estudios prospectivos para apoyar tratamiento con otros medicamentos con actividad en contra de <i>Clostridium difficile</i> como teicoplanina, Tigeciclina, Rifaximina, Cadazolid y Ridinilazol.</p>

Hasta el momento no hay evidencia suficiente para apoyar el uso de resinas fijadoras de toxina, inmunoglobulina, probióticos y otros adyuvantes. Se encuentran en estudio anticuerpos monoclonales como el Beslotuxumab y el Actoxumb para administración conjunta y disminución del riesgo de recurrencia. También se

están estudios fase II y III sobre el uso de vacunas para la prevención de la infección. Sin embargo, estas nuevas terapias aún son experimentales y las organizaciones internacionales aún no pueden emitir recomendaciones al respecto.

Aunque no hay recomendaciones sobre el uso de probióticos para prevención de infección *Clostridium*

difficile por parte de las organizaciones internacionales, la última revisión sistemática y metaanálisis de Cochrane (39 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 8672 pacientes) demuestra evidencia sólida sobre su uso. La administración conjunta de probióticos y terapia antibiótica confiere una reducción en el riesgo de adquirir infección por *Clostridium difficile* en un promedio de 60%, en los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar la infección el beneficio es más importante con una reducción del 70%. De la misma forma no se reportaron efectos adversos importantes. El uso a corto plazo de probióticos parece ser seguro y efectivo para reducir el riesgo de infección en pacientes no inmunosuprimidos³⁹.

Planteamiento del Problema.

La información epidemiológica sobre la infección por *Clostridium difficile* en nuestro país, y en los países en desarrollo, es muy escasa. Adicionalmente se han identificado diferencias epidemiológicas, diferencias etiológicas y diferencias en las características clínicas de la infección adquirida en la comunidad en contra de la infección relacionada a los cuidados de la salud. Es necesario estudiar, describir y registrar comportamiento de ambas entidades en nuestra población.

Justificación

Dado el importante impacto económico y de morbi-mortalidad que la infección por *Clostridium difficile* tiene sobre los pacientes y el sistema de salud es necesario estudiar nuestra población para establecer medidas que ayuden a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* en nuestra comunidad hospitalaria.

Objetivo

El objetivo principal de este estudio es examinar la epidemiología tanto de la infección por *Clostridium difficile* adquirida en la comunidad y de la asociada a cuidados de la salud en la población de la Fundación Clínica Médica sur entre los años 2015 y 2018. El objetivo secundario es describir el perfil clínico de la infección y establecer las diferencias entre los dos cuadros (severidad, mortalidad, días de estancia hospitalaria, etc.) con énfasis en las características clínicas de la infección adquirida en la comunidad.

Hipótesis

La Infección por *Clostridium difficile* adquirida en la comunidad tiene factores de riesgo, curso clínico y desenlaces diferentes a la infección asociada a los cuidados de la salud; por lo que esperamos encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Diseño

Realizamos un estudio observacional, descriptivo, transversal, abierto, con

recolección de datos de forma retrolectiva.

Materiales y Métodos.

Con previa aprobación del comité de ética de la Fundación Clínica Médica sur. Se analizaron todos los registros de los pacientes con prueba positiva mediante el sistema Illumigene® de enero de 2015 a junio de 2018. Considerando que en la Fundación Clínica Médica Sur se hospitalizan de forma anual un promedio de 13,160 pacientes se requieren de 96 pacientes para tener un poder estadístico de 90% y una alfa del 0.05%. Por las características del estudio no es necesario tener consentimiento informado por parte de los pacientes. Todos los procedimientos están de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de acuerdo con el título segundo, capítulo I, artículo 17, sección I.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medias y desviación estándar para las variables continuas; y proporciones para las dicotómicas. Se realizó

estadística inferencial usando las pruebas t de Student y Chi cuadrada para observar las diferencias entre los grupos de infección por *Clostridium difficile* adquirido en la comunidad y relacionado a los cuidados de la salud. Posteriormente se realizó un análisis univariado; las variables que tuvieron una p de 0.1 o menos se consideraron como significativas y se incluyeron en el análisis la regresión logística. Se utilizó el software IBM SPSS Statistics V25 para el análisis de los datos.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 15 años y 11 meses.
- Cuadro clínico de tres o más evacuaciones diarreas (Bristol⁴⁰ 6 o 7) en las 24 horas previas a la toma de la muestra.
- Prueba de amplificación de ácido nucleicos para *Clostridium difficile* toxigénico positiva (Illumigene®).
- Primer episodio de infección por *Clostridium difficile*.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 16 años.

- Pacientes que cumplan el criterios de clasificación por sitio de infección de “indeterminado”.
- Pacientes que durante el mismo cuadro tengan prueba GDH o ELISA para toxinas con resultado negativo.
- Episodio de recurrencia de infección por *Clostridium difficile*.
- Información insuficiente en el expediente electrónico para obtener las variables independientes.

Se revisaron datos para 1,964 resultados de Illumigene desde enero de 2015 hasta junio de 2018, inicialmente se excluyeron 1,667 pruebas negativas. Posterior a aplicar los criterios de inclusión y exclusión de forma completa se obtuvieron 234 pacientes. Se accedió al registro electrónico de pacientes para obtener las variables independientes de cada paciente y se asignaron a dos grupos. El grupo de infección por *Clostridium difficile* adquirido en la comunidad (CA-CDI) con un n=88, y debido a nuestros objetivos se englobó a los pacientes con infección por *Clostridium difficile* adquirida en el medio hospitalario

(HCFA-CDI) y a los pacientes con infección por *Clostridium difficile* (CO-HCFA-CDI) con un n= 146. En la tabla

3 y 4 se resumen las características de las variables y las población respectivamente.

Tabla 3, definición de variables.

Independientes. (CAUSA)		Dependientes. (EFECTO)	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Infección adquirida en la comunidad.	Presencia o ausencia (categórica).	Duración de estancia hospitalaria.	Días (Intervalo)
Infección relacionada a los cuidados de la salud.	Presencia o ausencia (categórica)	Mortalidad intrahospitalaria.	Presencia o ausencia (categórica).
Edad menor a 65 años.	Presencia o ausencia (categórica)	Enfermedad Leve/moderada.	Presencia o ausencia (Categórica).
Edad	Años, Nominal	Enfermedad Severa o Severa Complicada.	Presencia o ausencia (Categórica)
Uso de IBP (3 meses).	Presencia o ausencia (categórica)	Colitis Fulminante	Presencia o ausencia (Categórica)
Uso previo de antibióticos (3 meses).	Presencia o ausencia (Categórica)	Recurrencia de la enfermedad	Presencia o ausencia (Categórica)
Enfermedad renal crónica.	Presencia o ausencia (categórica)		
Diabetes Mellitus tipo 2.	Presencia o ausencia (categórica)		
Diagnóstico de Leucemia o Linfoma.	Presencia o ausencia (categórica)		
Diagnóstico de tumor sólido maligno.	Presencia o ausencia (Categórica).		
Quimioterapia	Presencia o ausencia (categórica)		
Inmunoterapia	Presencia o ausencia (categórica)		
Radioterapia	Presencia o ausencia (Categórica).		
Antecedente de cirugía en los últimos 3 meses.	Presencia o ausencia (Categórica).		
Creatinina mayor a 1.5 mg/dL.	Presencia o ausencia (Categórica)		
Leucocitos mayores a 15,000 células por microlitro.	Presencia o ausencia (categórica)		
Convivencia con animales domésticos.	Nominal (Perros, Gatos, otros)		
Inmunosupresión	Presencia o ausencia (categórica)		

Tabla 4, características basales de la población

Variable	Total de la población	CDA-CDI	HFR-CDI
N=	234	88	146
Hombres	99	23 (26.1%)	76 (52.1%)
Mujeres	135	65 (73.9%)	70 (47.9%)
Edad	58.82	54.6	61.3
Edad > 65	91 (38.9%)	28 (30.8%)	63 (69.2%)
ICC	22 (9.4%)	4 (4.5%)	18 (12.3)
ERC	28 (12%)	7 (8%)	21 (14.4%)
DM2	36 (15.4%)	11 (12.5%)	25 (17.1%)
MH	16(6.8)	3 (3.4%)	13 (8.9%)
RT	2 (15.4%)	0	2 (15.4%)
QT	13 (81.3%)	1 (33.3%)	12 (92.3%)
IT	0	0	0
TS	29 (12.4%)	0	29 (19.9%)
RT	8 (17.6%)	0	8 (17.6%)
QT	17 (58.6%)	0	17 (58.6%)
IT	2 (6.9%)	0	2 (6.9%)
CX	33 (14.1%)	0	33 (22.6%)
IBP	145 (62%)	24 (27.3%)	121 (82.9%)
Tipo de antibiótico	189 (80.8%)	64 (33.9%)	125 (85.6%)
No antibiótico	46 (19.7)	25 (28.4%)	21 (14.4%)
Quinolonas	30 (12.8%)	20 (22.7%)	10 (6.9%)
Clindamicina	9 (3.8%)	4 (4.5%)	5 (3.4%)
Cefalosporinas	60 (25.6%)	18 (20.5%)	42 (28.8%)
Desconocido	16 (6.8%)	7 (8%)	9 (6.2%)
Otro	5 (2.1%)	5 (5.7%)	0
Carbapenémicos	51 (21.8%)	1 (1.1%)	50 (34.2%)
Penicilinas	16 (6.8%)	7 (8%)	9 (6.2%)
Tetraciclinas	1 (0.4%)	1 (1.1%)	0
CR > 1.5x	60 (25.5%)	18 (20.5%)	42 (28.8%)
L > 15000	50 (21.4%)	15 (17.0%)	35 (24.0%)
Animales			
Perro	51 (21.8)	17 (19.3%)	34 (23.3%)
Gato	5 (2.1%)	2 (2.3%)	3 (2.1%)
Otro	3 (1.3%)	2 (2.3%)	1 (0.7%)
Mortalidad	15 (6.4%)	1 (1.1%)	14 (9.6)
Inmunocompromiso	22 (9.4%)	8 (9.1%)	14 (9.6)
E. severa	108 (46.2%)	30 (34.1%)	78 (53.4%)
E. leve	124 (53%)	57 (64.8%)	67 (45.9%)
E. fulminante	3 (1.3%)	1 (1.1%)	2 (1.4%)
E. recurrente	11 (4.7%)	0	11 (7.5%)
UTI	46(19.7%)	6 (6.8%)	10 (27.4%)
UTIM	23 (9.8%)	2 (2.3%)	24 (14.4%)
Piso normal	165 (70.5%)	80 (90.9%)	85 (58.2%)
EIH	12.51	4.93	17.08
Años			
2015	56	21	35
2016	62	23	29
2017	81	29	52
2018	25	15	20

Abreviaturas: ICC, insuficiencia cardíaca crónica; Enfermedad Renal Crónica; DM2, diabetes mellitus tipo 2; MH, malignidad hematológica; RT, radioterapia; QT, quimioterapia; IT, inmunoterapia; CX, cirugía; IBP, inhibidor de bomba de protones; Cr, creatinina; L leucocitos; UTI, Unidad de terapia intensiva; UTIM, unidad de terapia intermedia; EIH, estancia intrahospitalaria.

Resultados

Curso Clínico.

Se ingresaron al estudio un total de n= 234 pacientes, 88 pacientes fueron clasificados con infección adquirida en la comunidad (CA-CDI) y 146 pacientes fueron clasificados con infección relacionada a los cuidados de la salud (FR-CDI), por las características del estudio, se englobó a los pacientes de la categoría adquirido en la comunidad, pero relacionado a los cuidados de la salud (CO-HCFR-CDI) y los pacientes de la categoría adquirida dentro de los medios de salud (HCFO-CDI).

La incidencia de la CA-CDI durante los años 2015, 2016, 2017 y la primera mitad del 2018 en la Fundación Clínica médica sur es de 1.1-1.2 nuevos casos por ingresos-año con una incidencia acumulada de 1.8 nuevos casos por ingreso-año. Se presentaron 21 casos en el 2015, 23 casos en el 2016, 29 casos en el 2017 y 15 casos en la primera mitad del 2018.

Las mujeres representaron el 73.9% (n=65) de las CA-CDI y el 52.1% (n=76) de las HFR-CDI. Lo que representa

una razón de ventaja sobre los hombres de 2.39 (IC 95%, 1.350-4.228, chi cuadrada 9.159, p=0.002) y de forma más importante una razón de ventajas de 1.759 (IC 95%, 1.351-2.5; chi cuadrada 9.159, p= 0.002) para presentar CA-CDI.

La media de edad en el grupo CDA-CDI fue de 54.6 años y en el grupo de HFR-CDI fue de 61.3 (p=0.273, IC 95%, alfa 0.05%) no se encontró diferencia estadísticamente significativa. De la misma forma en el análisis univariado utilizando el punto de corte de 65 años (como referencia por la forma en la que las recomendaciones internacionales lo dicotomizan) tampoco se encontró diferencia significativa (IC 95%, 0.948-1.961; chi cuadrada 2.967, p=0.085).

En cuanto a los días de estancia intrahospitalaria la media en CA-CDI fue de 4.93 y en HFR-CDI fue de 17.08 (p=0.001; IC 95%, alfa 0.05%), demostrando de forma clara que es mucho menor y significativa la cantidad de días de estancia intrahospitalaria en los pacientes con CA-CDI.

Solo se presentó un (6.7%) caso de muerte durante la hospitalización en el grupo de CA-CDI, en el grupo de HFR-

CDI se presentaron 14 (93.3%), la razón de ventaja para sobrevivir el primer episodio es de 5.9 (IC 95%, 0.891-39.861; Chi cuadrada 6.5, $p=0.011$).

La presentación inicial como severa en la CA-CDI fue del 27.8% ($n=30$) y del 72% ($n=78$) para la HFR-CDI, la razón de ventajas es de 0.6 en favor del CA-CDI (IC 95%, 0.43-0.874; chi cuadrada 7.8, $p=0.005$) de presentar un curso de enfermedad más benigno y no severo.

Durante nuestro estudio ningún paciente presentó recurrencia, sin embargo, es claro que esta variable se debe seguir de forma prospectiva para proporcionar información relevante y válida. Se presentaron 11 (7.5% de la HFR-CDI) casos de recurrencia en la HFR-CDI.

El resto de las variables referentes a curso clínico no fueron estadística ni clínicamente significativas en el análisis univariado.

Factores de riesgo.

El uso de antibiótico en la CA-CDI fue de 33.9% ($n=64$) y en la HFR-CDI fue del 66.1% ($n=125$). Demostrando una diferencia estadística de 1.57 razón de

ventajas (IC 95%, 1.12-2.2; Chi cuadrada 5.8, $p=0.015$) en favor de que los pacientes con CDI no hayan usado antibióticos en los tres meses previos.

En cuanto al uso de inhibidores de la bomba de protones observamos 16.6% ($n=24$) de los pacientes en el grupo de CA-CDI los habían usado, mientras que el 83.4% ($n=121$) de los pacientes en el grupo de HFR-CDI los habían usado. Demostrando que los pacientes que tiene una razón de ventajas de 4.34 (IC 95%, 2.9-6.4; chi cuadrada 72, $p=0.0001$) en favor de no haber usado IBPs durante los tres meses previos.

El resto de las variables no fueron ni clínica ni estadísticamente significativas. Observamos un resumen del análisis univariado en la tabla 5.

Posteriormente se computaron las variables en una regresión logística con análisis multivariado para establecer la relación de CA-CDI y las variables independientes. Dentro del cual observamos: el ser mujer con una razón de ventajas de 3.1 (IC 95%, 1.44-6.724, $p=0.004$); el uso previo de IBP con una razón de ventajas de 11.7 (IC 95%, 5.5-24.7, $p=0.001$); el uso de antibióticos previos presentó una razón

de ventajas 2.5 (IC 95%,1.029-6.285, $p=0.043$); y el estar en quimioterapia ambulatoria con una razón de ventajas de 18.075 (IC 95%, 1.9-167.7, $p=0.011$) como factores de riesgo independiente que aumentan el riesgo de presentar CDA-CDI (Tabla 6).

Tabla 5. Resultados del análisis univariado

Variable	Comparación de datos	Resultado (En favor de CA-CDI)
Sexo	CA-CDI: Mujeres 73.9% (n=65) HCR-CDI: Mujeres 52.1% (n=76)	Razón de ventajas de 1.759 (IC 95%, 1.351-2.5; chi cuadrada 9.159, $p=0.002$) de ser mujer.
Edad	CA-CDI: media de 54.6 años HFR-CDI: media de 61.3 años CA-CDI: Edad < 65 años	$p=0.273$, IC 95%, alfa 0.05% IC 95%, 0.948-1.961; chi cuadrada 2.967, $p=0.085$
EIH	CA-DCI: media de 4.93 HFR-CDI: media 17.08	$p=0.001$; IC 95%, alfa 0.05%
Muerte	CA-CDI: 1 (6.7%) HFR-CDI: 14 (93.3%)	Razón de ventaja para sobrevivir un primer episodio 5.9 (IC 95%, 0.891-39.861; Chi cuadrada 6.5, $p=0.011$).
Enfermedad Inicial severa	CA-CDI: 27.8% (n=30) HFR-CDI: 72% (n=78)	Razón de ventajas es de 0.6 (IC 95%, 0.43-0.874; chi cuadrada 7.8, $p=0.005$) A favor de presentarse como no severo.

Abreviaturas: CA-CDI: Infección por *Clostridium difficile* adquirida en la comunidad; HFR-CDI: Infección por *Clostridium difficile* relacionada a los cuidados de la salud.

Tabla 6. Resultados del análisis multivariado para factores de riesgo de CA-CDI

Variable	
Sexo femenino	Razón de ventajas de 3.1 (IC 95%, 1.44-6.724, p=0.004)
Uso previo de IBP	Razón de ventajas de 11.7 (IC 95%, 5.5-24.7, p=0.001)
Uso previo de antibióticos	Razón de ventajas 2.5 (IC 95%, 1.029-6.285, p=0.043)
Quimioterapia ambulatoria	Razón de ventajas de 18.075 (IC 95%, 1.9-167.7, p=0.011)

Discusión.

Hasta el momento no existen estudios epidemiológicos en nuestro país ni en América Latina que demuestren las diferencias entre las características de la infección por *Clostridium difficile* cuando se adquiere en la comunidad en comparación a la infección relacionada al medio hospitalario.

Nuestros resultados han demostrado que existe, ciertamente, diferencia entre ambas entidades clínicas tanto en características poblacionales como en factores de riesgo. En nuestra población hospitalaria las mujeres

tienen mayor riesgo de presentar CA-CDI, la estancia de días de estancia hospitalaria es menor, el curso de la enfermedad es menos severo y presenta menor riesgo de mortalidad.

También es cierto que en nuestra muestra no se reprodujo una de las principales diferencias, los pacientes con CA-CDI suelen presentarse a una edad menor. Nuestro hospital por ser un medio privado de tercer nivel no tiene una fiel representación de la población mexicana en su totalidad.

Dentro de los factores de riesgo relevantes observamos que en la

infección adquirida en la comunidad tiene menos peso el uso de antibioticoterapia previa y el uso de inhibidores de bomba protones, en comparación con la infección adquirida en los medios hospitalarios.

Adicionalmente conocemos gracias a la regresión logística realizada que en nuestra población los principales factores de riesgo para tener CA-CDI, de forma independiente son el sexo femenino, el uso de antibioticoterapia previa, y de forma particularmente importante el uso ambulatorio de inhibidores de bomba de protones por la significancia estadística de los resultados y la administración ambulatoria de quimioterapia debido a que nuestro hospital tiene un gran número de ingresos de las subespecialidades de hematología y oncología, representada por un 20% del total de la muestra.

Podemos deducir de nuestro análisis que tenemos áreas de oportunidad en prevención, diagnóstico y manejo de las poblaciones en riesgo.

Debemos seguir apropiadamente las recomendaciones de la administración de antibioticoterapia en nuestros

paciente ambulatorios, el fármaco correcto a dosis correcta, solo el tiempo necesario. Podemos identificar pacientes en riesgo y tomar medidas de prevención como la administración de probióticos en conjunto de terapia antibiótica cuando sea seguro, con el fin de prevenir la disbiosis intestinal y disminuir el riesgo de presentar CA-CDI.

Es importante que la administración de inhibidores de bomba de protones sea basada en evidencia y solo por el tiempo necesario. Es frecuente que este grupo de medicamentos se sobre prescriba, muchas veces con el precepto erróneo que sus efectos adversos o secundarios son raros.

Aún más importante es que los resultados de este trabajo sean conocidos por el personal de nuestro hospital, con el fin que se familiaricen con las características de nuestra población y sobre todo que el concepto que la diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile* ya no es solo una infección exclusivamente relacionada a los cuidados de la salud; sino, una entidad patológica capaz de iniciar en los pacientes que no han estado en

contacto con los medios de salud e incluso capaz de poner en peligro la vida de nuestros pacientes.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio destaca el carácter retrospectivo y transversal. Esto nos impidió abordar otros factores de riesgo identificados en estudios citados previamente. Está descrito que los pacientes pueden residir en ciertos *clusters* o agrupaciones que tienen mayor riesgo de presentar CA-CDI. Tampoco fuimos capaces de evaluar los desenlaces del tratamiento utilizado para cada paciente debido a la corta estancia hospitalaria de los pacientes con CA-CDI. Finalmente, nuestro hospital no tiene la capacidad de realizar ribotipo a los pacientes con CA-CDI, está reportada la mayor prevalencia de ciertos ribotipos en los pacientes que adquieren la enfermedad en la comunidad en comparación con los pacientes hospitalizados.

Estas incertidumbres sin duda nos plantean la oportunidad de continuar estudiando la CA-CDI con el fin de mejorar la atención integral y prevención de la infección por

Clostridium difficile. Infección que ha demostrado ser un problema de salud pública, ha demostrado generar una fuerte carga económica para los sistemas de salud y sobre todo aumentar la morbi-mortalidad de los pacientes atendidos desde un primer nivel de atención hasta las terapias intensivas de un tercer nivel de atención.

15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Hall, Ivan C. O'Toole E. Intestinal Flora In New-Born Infants With A Description Of A New Pathogenic Anaerobe, *Bacillus Difficilis*. *Am J Dis Child*. 1935;49(2):390-402.
2. Finney J. Gastroenterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. *John Hopkins Hosp*. 1893;4:53-55.
3. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*. 1978;75(5):778-782. doi:10.5555/URI:PII:0016508578904572.
4. Bartlett JG, Chang T, Disease I. Colitis Induced by *Clostridium difficile*. 2016;1(2):370-378.
5. Paredes-Sabja D, Shen A, Sorg JA. *Clostridium difficile* spore biology: Sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol*. 2014;22(7):406-416. doi:10.1016/j.tim.2014.04.003.
6. Abt MC, Mckenney PT, Pamer EG. *Clostridium difficile* colitis : pathogenesis and host defence. 2016;14(10):609-620. doi:10.1038/nrmicro.2016.108.Clostridium.
7. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* Infection Caused by the Epidemic BI/NAP1/027 Strain. *Gastroenterology*. 2009;136(6):1913-1924. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.073.
8. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16020. doi:10.1038/nrdp.2016.20.
9. Martin JSH, Monaghan TM, Wilcox MH. *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, diagnosis and understanding transmission. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(4):206-216. doi:10.1038/nrgastro.2016.25.
10. Zhang S, Palazuelos-Munoz S, Balsells EM, Nair H, Chit A, Kyaw MH. Cost of hospital management of *Clostridium difficile* infection in United States—a meta-analysis and modelling study. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):447. doi:10.1186/s12879-016-1786-6.
11. Archibald LK, Banerjee SN, Jarvis WR. Secular Trends in Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Disease in the United States, 1987 – 2001. *J Infect Dis*. 2004;189(9):1585-1589. doi:10.1086/383045.
12. CDC. *Clostridium Difficile* infection Tracking. <https://www.cdc.gov/hai/eip/clostridium-difficile.html>. Published 2017.
13. ECDP. *Clostridium difficile* infection in Europe: highlights of disease surveillance published as part of a Eurosurveillance special issue.

- <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/clostridium-difficile-infection-europe-highlights-disease-surveillance-published-part>. Published 2017.
14. Camacho-Ortiz, Adrian. Ponce-de-León, Alfredo. Sifuentes-Osornio J. Enfermedad asociada a Clostridium difficile. *Gac Med Mex*. 2009;145(3):3422-3426.
 15. Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Rancel-Cordero A, et al. Factores asociados con el desarrollo de la enfermedad por Clostridium difficile en un hospital de tercer nivel en México: estudio de casos y controles. *Rev Investig Clínica*. 2009;61(5):371377.
 16. Lopardo G, Morfin-Otero R, Moran-Vazquez II, et al. Epidemiology of Clostridium difficile: A hospital-based descriptive study in Argentina and Mexico. *Brazilian J Infect Dis*. 2015;19(1):8-14. doi:10.1016/j.bjid.2014.07.004.
 17. Reveles KR, Pugh MJ V, Lawson KA, et al. Shift to community-onset Clostridium difficile infection in the national Veterans Health Administration, 2003-2014. *Am J Infect Control*. 2017;(1):1-5. doi:10.1016/j.ajic.2017.09.020.
 18. Tsai C-S, Hung Y-P, Lee J-C, et al. Community-onset Clostridium difficile infection at a tertiary medical center in southern Taiwan, 2007–2015. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;4-11. doi:10.1016/j.jmii.2016.08.013.
 19. Kotila SM, Mentula S, Ollgren J, Virolainen-Julkunen A, Lyytikäinen O. Community- and Healthcare-Associated Clostridium difficile Infections, Finland, 2008-2013(1). *Emerg Infect Dis*. 2016;22(10):1747-1753. doi:10.3201/eid2210.151492.
 20. Kwon SS, Gim JL, Kim MS, et al. Clinical and molecular characteristics of community-acquired Clostridium difficile infections in comparison with those of hospital-acquired C. difficile. *Anaerobe*. 2017;48:42-46. doi:10.1016/j.anaerobe.2017.06.014.
 21. Anderson DJ, Rojas LF, Watson S, et al. Identification of novel risk factors for community-acquired Clostridium difficile infection using spatial statistics and geographic information system analyses. *PLoS One*. 2017;12(5):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0176285.
 22. Warriner K, Xu C, Habash M, Sultan S, Weese SJ. Dissemination of Clostridium difficile in food and the environment: Significant sources of C. difficile community-acquired infection? *J Appl Microbiol*. 2017;122(3):542-553. doi:10.1111/jam.13338.
 23. Linsky A, Gupta K, Lawler E V, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med*. 2010;170(9):772-778. doi:10.1097/MOG.0000000000000414.

24. Tariq R, Singh S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppression With Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *JAMA Intern Med.* 2017;177(6):784. doi:10.1001/jamainternmed.2017.0212.
25. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 1998;40(1):1-15. doi:10.1016/S0195-6701(98)90019-6.
26. Bartlett JG. *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(3):489-495. doi:10.1016/j.idc.2017.05.012.
27. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile* in Adults. *Jama.* 2015;313(4):398. doi:10.1001/jama.2014.17103.
28. Martínez-Meléndez A, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero R, Maldonado-Garza HJ, Villarreal-Treviño L, Garza-González E. Current knowledge on the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol.* 2017;23(9):1552-1567. doi:10.3748/wjg.v23.i9.1552.
29. Tenover FC, Baron EJ, Peterson LR, Persing DH. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection: Can molecular amplification methods move us out of uncertainty? *J Mol Diagnostics.* 2011;13(6):573-582. doi:10.1016/j.jmoldx.2011.06.001.
30. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:S63-S81. doi:10.1016/j.cmi.2016.03.010.
31. Xu S, Huang H, Li G. 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). *Chinese J Infect Chemother.* 2011;11(6):426-427. doi:10.1086/651706.
32. Microbiology C. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases : Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Clinical Microbiology and Infection. 2014;20(March).
33. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):478-498. doi:10.1038/ajg.2013.4.
34. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(SUPPL. 5):2-20. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.01992.x.
35. Settle CD, Wilcox MH. *Clostridium*

- difficile and chlorine-releasing disinfectants. *Lancet*. 2008;371(9615):810. doi:10.1016/S0140-6736(08)60373-6.
36. RI N, Kj S, Ct E. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Collab*. 2017;(3). doi:10.1002/14651858.CD004610.pub 5.www.cochranelibrary.com.
37. Mcdonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. 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). 2018;66(July):1-48. doi:10.1093/cid/cix1085.
38. Moya. MA de. Optimal Surgical Treatment Of Fulminant Clostridium Difficile Colitis. Massachusetts General Hospital. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01441271?cond=NCT01441271&rank=1>.
39. Jz G, Ssy M, Jd S, Po V, Thorlund K, Gh G. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile- associated diarrhea in adults and children (Review) Probiotics for the prevention of Clostridium difficile- associated diarrhea in adults and children. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;(5):CD006095. doi:10.1002/14651858.CD006095.pub
3. Copyright.
40. Lewis SJ, Heaton KW. Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. 1997:920-924.

Anexo.

En este apartado podrán encontrar los resultados del análisis estadístico de forma completa.

Análisis de variables continuas.

Estadísticas de grupo

	CDI	N	Media	Desv. Desviación	Desv. Error promedio
Edad	Comunidad	88	54.67	19.015	2.027
	2	146	61.32	18.393	1.522
EiH	Comunidad	88	4.93	5.302	.565
	2	146	17.08	22.607	1.871

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene de igualdad de varianzas		prueba t para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Edad	Se asumen varianzas iguales	1.205	.273	-2.643	232	.009
	No se asumen varianzas iguales			-2.621	178.702	.010
EiH	Se asumen varianzas iguales	22.213	.000	-4.956	232	.000
	No se asumen varianzas iguales			-6.217	170.308	.000

Prueba de muestras independientes

		prueba t para la igualdad de medias		
		Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia Inferior
Edad	Se asumen varianzas iguales	-6.645	2.514	-11.598
	No se asumen varianzas iguales	-6.645	2.535	-11.647
EiH	Se asumen varianzas iguales	-12.150	2.451	-16.980
	No se asumen varianzas iguales	-12.150	1.954	-16.008

Análisis de variables categóricas.

Tablas de contingencia

Resumen del procesamiento de los casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Sexo2 * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
Edad > 65 a * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
IBP * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
ABX * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
ICC * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
ERC * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
DM2 * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
malignidad hemato * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
Tumor solido * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
RT * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
inmunoterapia * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
QT * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
CX * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
CR > 1.5x * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
L > 15,000 * CDI	233	99.6%	1	0.4%	234	100.0%
Animales * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
Mortalidad * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
L * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
S * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
Fulm * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%

Recurrencia * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
antibiotico * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%
inmunocomprometido * CDI	234	100.0%	0	0.0%	234	100.0%

Sexo2 * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
Sexo2	mujer	Recuento	64	77	141
		% dentro de Sexo2	45.4%	54.6%	100.0%
1		Recuento	24	69	93
		% dentro de Sexo2	25.8%	74.2%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de Sexo2	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9.159 ^a	1	.002		
Corrección por continuidad ^b	8.344	1	.004		
Razón de verosimilitudes	9.388	1	.002		
Estadístico exacto de Fisher				.003	.002

Asociación lineal por lineal	9.120	1	.003		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 34.97.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Sexo2 (mujer / 1)	2.390	1.351	4.228
Para la cohorte CDI = Comunidad	1.759	1.192	2.596
Para la cohorte CDI = 2	.736	.607	.892
N de casos válidos	234		

Edad > 65 a * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
Edad > 65 a	Menor a 65 años	Recuento	60	83	143
		% dentro de Edad > 65 a	42.0%	58.0%	100.0%
1		Recuento	28	63	91
		% dentro de Edad > 65 a	30.8%	69.2%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de Edad > 65 a	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.967 ^a	1	.085		
Corrección por continuidad ^b	2.509	1	.113		
Razón de verosimilitudes	3.003	1	.083		
Estadístico exacto de Fisher				.097	.056
Asociación lineal por lineal	2.954	1	.086		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 34.22.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Edad > 65 a (Menor a 65 años / 1)	1.627	.933	2.834
Para la cohorte CDI = Comunidad	1.364	.948	1.961
Para la cohorte CDI = 2	.838	.690	1.019
N de casos válidos	234		

IBP * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
IBP	No uso de IBP	Recuento	64	25	89
		% dentro de IBP	71.9%	28.1%	100.0%
1		Recuento	24	121	145
		% dentro de IBP	16.6%	83.4%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de IBP	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	72.029 ^a	1	.000		
Corrección por continuidad ^b	69.689	1	.000		
Razón de verosimilitudes	74.045	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	71.721	1	.000		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 33.47.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para IBP (No uso de IBP / 1)	12.907	6.828	24.399
Para la cohorte CDI = Comunidad	4.345	2.948	6.403
Para la cohorte CDI = 2	.337	.240	.473
N de casos válidos	234		

ABX * CDI**Tabla de contingencia**

			CDI		Total
			Comunidad	2	
ABX	No uso de antibiótico	Recuento	24	21	45
		% dentro de ABX	53.3%	46.7%	100.0%
	Uso de antibiótico en los tres meses previos.	Recuento	64	125	189
		% dentro de ABX	33.9%	66.1%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de ABX	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5.873 ^a	1	.015		
Corrección por continuidad ^b	5.072	1	.024		
Razón de verosimilitudes	5.718	1	.017		
Estadístico exacto de Fisher				.017	.013
Asociación lineal por lineal	5.847	1	.016		

N de casos válidos	234			
--------------------	-----	--	--	--

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 16.92.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para ABX (No uso de antibiótico / Uso de antibiótico en los tres meses previos.)	2.232	1.155	4.313
Para la cohorte CDI = Comunidad	1.575	1.123	2.209
Para la cohorte CDI = 2	.706	.508	.980
N de casos válidos	234		

ICC * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
ICC	No ICC	Recuento	84	128	212
		% dentro de ICC	39.6%	60.4%	100.0%
1		Recuento	4	18	22
		% dentro de ICC	18.2%	81.8%	100.0%

Total	Recuento	88	146	234
	% dentro de ICC	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3.905 ^a	1	.048		
Corrección por continuidad ^b	3.045	1	.081		
Razón de verosimilitudes	4.308	1	.038		
Estadístico exacto de Fisher				.063	.036
Asociación lineal por lineal	3.888	1	.049		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8.27.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para ICC (No ICC / 1)	2.953	.966	9.031
Para la cohorte CDI = Comunidad	2.179	.884	5.370

Para la cohorte CDI = 2	.738	.589	.924
N de casos válidos	234		

ERC * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
ERC	No ERC	Recuento	81	125	206
		% dentro de ERC	39.3%	60.7%	100.0%
1		Recuento	7	21	28
		% dentro de ERC	25.0%	75.0%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de ERC	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.154 ^a	1	.142		
Corrección por continuidad ^b	1.587	1	.208		
Razón de verosimilitudes	2.269	1	.132		
Estadístico exacto de Fisher				.211	.102

Asociación lineal por lineal	2.145	1	.143		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10.53.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para ERC (No ERC / 1)	1.944	.790	4.781
Para la cohorte CDI = Comunidad	1.573	.810	3.054
Para la cohorte CDI = 2	.809	.636	1.029
N de casos válidos	234		

DM2 * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
DM2	No DM2	Recuento	77	121	198
		% dentro de DM2	38.9%	61.1%	100.0%
1		Recuento	11	25	36
		% dentro de DM2	30.6%	69.4%	100.0%

Total	Recuento	88	146	234
	% dentro de DM2	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.902 ^a	1	.342		
Corrección por continuidad ^b	.581	1	.446		
Razón de verosimilitudes	.924	1	.337		
Estadístico exacto de Fisher				.455	.224
Asociación lineal por lineal	.898	1	.343		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 13.54.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para DM2 (No DM2 / 1)	1.446	.673	3.107
Para la cohorte CDI = Comunidad	1.273	.755	2.146

Para la cohorte CDI = 2	.880	.690	1.123
N de casos válidos	234		

malignidad hemato * CDI

Tabla de contingencia

			CDI	
			Comunidad	2
malignidad hemato	No malignidad hematológica	Recuento	85	133
		% dentro de malignidad hemato	39.0%	61.0%
1		Recuento	3	13
		% dentro de malignidad hemato	18.8%	81.3%
Total		Recuento	88	146
		% dentro de malignidad hemato	37.6%	62.4%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2.603 ^a	1	.107		
Corrección por continuidad ^b	1.811	1	.178		
Razón de verosimilitudes	2.867	1	.090		
Estadístico exacto de Fisher				.179	.086

Asociación lineal por lineal	2.592	1	.107	
N de casos válidos	234			

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6.02.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para malignidad hemato (No malignidad hematológica / 1)	2.769	.767	10.006
Para la cohorte CDI = Comunidad	2.080	.740	5.845
Para la cohorte CDI = 2	.751	.580	.972
N de casos válidos	234		

Tumor solido * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
Tumor solido	No tumor sólido	Recuento	88	117	205
		% dentro de Tumor solido	42.9%	57.1%	100.0%
Tumor sólido		Recuento	0	29	29
		% dentro de Tumor solido	0.0%	100.0%	100.0%

Total	Recuento	88	146	234
	% dentro de Tumor solido	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19.952 ^a	1	.000		
Corrección por continuidad ^b	18.165	1	.000		
Razón de verosimilitudes	29.792	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	19.867	1	.000		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10.91.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Para la cohorte CDI = 2	.571	.507	.643
N de casos válidos	234		

RT * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
RT	No radioterapia	Recuento	88	136	224
		% dentro de RT	39.3%	60.7%	100.0%
1		Recuento	0	10	10
		% dentro de RT	0.0%	100.0%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de RT	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.296 ^a	1	.012		
Corrección por continuidad ^b	4.733	1	.030		
Razón de verosimilitudes	9.702	1	.002		
Estadístico exacto de Fisher				.015	.008
Asociación lineal por lineal	6.270	1	.012		
N de casos válidos	234				

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.76.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Para la cohorte CDI = 2	.607	.546	.675
N de casos válidos	234		

inmunoterapia * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
inmunoterapia	No inmunoterapia	Recuento	88	144	232
		% dentro de inmunoterapia	37.9%	62.1%	100.0%
1		Recuento	0	2	2
		% dentro de inmunoterapia	0.0%	100.0%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de inmunoterapia	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.216 ^a	1	.270		
Corrección por continuidad ^b	.137	1	.712		
Razón de verosimilitudes	1.897	1	.168		
Estadístico exacto de Fisher				.529	.388
Asociación lineal por lineal	1.211	1	.271		
N de casos válidos	234				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es .75.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Para la cohorte CDI = 2	.621	.561	.686
N de casos válidos	234		

QT * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
QT	No quimioterapia	Recuento	87	118	205
		% dentro de QT	42.4%	57.6%	100.0%
1		Recuento	1	28	29
		% dentro de QT	3.4%	96.6%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de QT	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	16.461 ^a	1	.000		
Corrección por continuidad ^b	14.841	1	.000		
Razón de verosimilitudes	21.682	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	16.391	1	.000		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 10.91.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para QT (No quimioterapia / 1)	20.644	2.756	154.659
Para la cohorte CDI = Comunidad	12.307	1.782	85.000
Para la cohorte CDI = 2	.596	.520	.683
N de casos válidos	234		

CX * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
CX	No cirugía en los últimos 3 meses	Recuento	88	113	201
		% dentro de CX	43.8%	56.2%	100.0%
1		Recuento	0	33	33
		% dentro de CX	0.0%	100.0%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de CX	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	23.156 ^a	1	.000		
Corrección por continuidad ^b	21.328	1	.000		
Razón de verosimilitudes	34.338	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	23.057	1	.000		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 12.41.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Para la cohorte CDI = 2	.562	.498	.635
N de casos válidos	234		

CR > 1.5x * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
CR > 1.5x	No elevación de creatinina	Recuento	70	104	174
		% dentro de CR > 1.5x	40.2%	59.8%	100.0%
1		Recuento	18	42	60
		% dentro de CR > 1.5x	30.0%	70.0%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de CR > 1.5x	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.990 ^a	1	.158		
Corrección por continuidad ^b	1.578	1	.209		
Razón de verosimilitudes	2.034	1	.154		
Estadístico exacto de Fisher				.168	.104
Asociación lineal por lineal	1.981	1	.159		
N de casos válidos	234				

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
L > 15,000	Leucocitos menores de 15000	Recuento	72	111	183
		% dentro de L > 15,000	39.3%	60.7%	100.0%
<hr/>					
1		Recuento	15	35	50
		% dentro de L > 15,000	30.0%	70.0%	100.0%
Total		Recuento	87	146	233
		% dentro de L > 15,000	37.3%	62.7%	100.0%

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 22.56.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para CR > 1.5x (No elevación de creatinina / 1)	1.571	.837	2.948
Para la cohorte CDI = Comunidad	1.341	.875	2.055
Para la cohorte CDI = 2	.854	.695	1.049
N de casos válidos	234		

L > 15,000 * CDI

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.466 ^a	1	.226		
Corrección por continuidad ^b	1.093	1	.296		
Razón de verosimilitudes	1.500	1	.221		
Estadístico exacto de Fisher				.252	.148
Asociación lineal por lineal	1.459	1	.227		
N de casos válidos	233				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 18.67.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para L > 15,000 (Leucocitos menores de 15000 / 1)	1.514	.772	2.969
Para la cohorte CDI = Comunidad	1.311	.828	2.078
Para la cohorte CDI = 2	.867	.698	1.075

N de casos válidos	233		
--------------------	-----	--	--

Mortalidad * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
Mortalidad	No Muerte intrahospitalaria	Recuento	87	132	219
		% dentro de Mortalidad	39.7%	60.3%	100.0%
1		Recuento	1	14	15
		% dentro de Mortalidad	6.7%	93.3%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de Mortalidad	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.539 ^a	1	.011		
Corrección por continuidad ^b	5.206	1	.023		
Razón de verosimilitudes	8.232	1	.004		

Estadístico exacto de Fisher				.011	.007
Asociación lineal por lineal	6.511	1	.011		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5.64.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Mortalidad (No Muerte intrahospitalaria / 1)	9.227	1.192	71.443
Para la cohorte CDI = Comunidad	5.959	.891	39.861
Para la cohorte CDI = 2	.646	.543	.768
N de casos válidos	234		

L * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
L 0	Recuento	31	79	110	
	% dentro de L	28.2%	71.8%	100.0%	

leve	Recuento	57	67	124
	% dentro de L	46.0%	54.0%	100.0%
Total	Recuento	88	146	234
	% dentro de L	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	7.859 ^a	1	.005		
Corrección por continuidad ^b	7.119	1	.008		
Razón de verosimilitudes	7.947	1	.005		
Estadístico exacto de Fisher				.007	.004
Asociación lineal por lineal	7.825	1	.005		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 41.37.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para L (0 / leve)	.461	.267	.796
Para la cohorte CDI = Comunidad	.613	.430	.874
Para la cohorte CDI = 2	1.329	1.088	1.624
N de casos válidos	234		

S * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
S	No severo	Recuento	58	68	126
		% dentro de S	46.0%	54.0%	100.0%
1		Recuento	30	78	108
		% dentro de S	27.8%	72.2%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de S	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)

Chi-cuadrado de Pearson	8.258 ^a	1	.004		
Corrección por continuidad ^b	7.499	1	.006		
Razón de verosimilitudes	8.365	1	.004		
Estadístico exacto de Fisher				.005	.003
Asociación lineal por lineal	8.223	1	.004		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 40.62.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para S (No severo / 1)	2.218	1.282	3.835
Para la cohorte CDI = Comunidad	1.657	1.158	2.371
Para la cohorte CDI = 2	.747	.612	.912
N de casos válidos	234		

Fulm * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
Fulm 0	Recuento		87	144	231
	% dentro de Fulm		37.7%	62.3%	100.0%
Fulminante	Recuento		1	2	3
	% dentro de Fulm		33.3%	66.7%	100.0%
Total	Recuento		88	146	234
	% dentro de Fulm		37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.024 ^a	1	.878		
Corrección por continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.024	1	.877		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.683
Asociación lineal por lineal	.024	1	.878		
N de casos válidos	234				

a. 2 casillas (50.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1.13.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para Fulm (0 / Fulminante)	1.208	.108	13.523
Para la cohorte CDI = Comunidad	1.130	.226	5.646
Para la cohorte CDI = 2	.935	.417	2.094
N de casos válidos	234		

Recurrencia * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunidad	2	
Recurrencia	No recurrencia	Recuento	88	135	223
		% dentro de Recurrencia	39.5%	60.5%	100.0%
1		Recuento	0	11	11
		% dentro de Recurrencia	0.0%	100.0%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de Recurrencia	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	6.957 ^a	1	.008		
Corrección por continuidad ^b	5.377	1	.020		
Razón de verosimilitudes	10.703	1	.001		
Estadístico exacto de Fisher				.008	.005
Asociación lineal por lineal	6.927	1	.008		
N de casos válidos	234				

a. 1 casillas (25.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4.14.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Para la cohorte CDI = 2	.605	.545	.673
N de casos válidos	234		

inmunocomprometido * CDI

Tabla de contingencia

			CDI		Total
			Comunida d	2	
inmunocomprometido	No inmunosuprimido	Recuento	80	132	212
		% dentro de inmunocomprometido	37.7%	62.3%	100.0%
1		Recuento	8	14	22
		% dentro de inmunocomprometido	36.4%	63.6%	100.0%
Total		Recuento	88	146	234
		% dentro de inmunocomprometido	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.016 ^a	1	.899		
Corrección por continuidad ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	.016	1	.899		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	.548

Asociación lineal por lineal	.016	1	.900		
N de casos válidos	234				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 8.27.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para inmunocomprometido (No inmunosuprimido / 1)	1.061	.426	2.640
Para la cohorte CDI = Comunidad	1.038	.581	1.852
Para la cohorte CDI = 2	.978	.701	1.365
N de casos válidos	234		

Tabla cruzada Animales*CDI

			CDI		Total
			Comunidad	2	
Animales	No animales	Recuento	67	108	175
		% dentro de Animales	38.3%	61.7%	100.0%
		% dentro de CDI	76.1%	74.0%	74.8%
		% del total	28.6%	46.2%	74.8%
Perro		Recuento	21	38	59
		% dentro de Animales	35.6%	64.4%	100.0%

	% dentro de CDI	23.9%	26.0%	25.2%
	% del total	9.0%	16.2%	25.2%
Total	Recuento	88	146	234
	% dentro de Animales	37.6%	62.4%	100.0%
	% dentro de CDI	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	37.6%	62.4%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado^c

	Valor	df	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.136 ^a	1	.712	.758
Corrección de continuidad ^b	.046	1	.831	
Razón de verosimilitud	.137	1	.711	.758
Prueba exacta de Fisher				.758
Asociación lineal por lineal	.136 ^d	1	.713	.758
N de casos válidos	234			

Pruebas de chi-cuadrado^c

	Significación exacta (unilateral)	Probabilidad en el punto
--	-----------------------------------	--------------------------

Chi-cuadrado de Pearson	.418	
Corrección de continuidad ^b		
Razón de verosimilitud	.418	
Prueba exacta de Fisher	.418	
Asociación lineal por lineal	.418	.116
N de casos válidos		

a. 0 casillas (0.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 22.19.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

c. Para la tabulación cruzada 2x2, se proporcionan resultados exactos, en lugar de resultados Monte Carlo.

d. El estadístico estandarizado es .368.

Medidas simétricas

	Valor	Error estándar asintótico ^a	T aproximada ^b

Nominal por Nominal	Coeficiente de contingencia	.024		
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.024	.065	.368
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.024	.065	.368
N de casos válidos		234		

Medidas simétricas

		Significación de Monte Carlo			
		Significación aproximada	Significación n	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Nominal por Nominal	Coeficiente de contingencia	.712	.765 ^c	.757	.774
Intervalo por intervalo	R de Pearson	.713 ^d	.765 ^c	.757	.774
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	.713 ^d	.765 ^c	.757	.774
N de casos válidos					

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

c. Se basa en 10000 tablas de muestras con una semilla de inicio 2000000.

d. Se basa en aproximación normal.

Estimación de razón de ventajas común de Mantel-Haenszel

Estimación			1.123
ln(Estimación)			.116
Error estándar de ln(estimación)			.313
Significación asintótica (bilateral)			.712
Intervalo de confianza asintótico al 95%	Razón de ventajas común	Límite inferior	.608
		Límite superior	2.074
	ln(razón de ventajas común)	Límite inferior	-.498
		Límite superior	.730

La estimación de razón de ventajas común de Mantel-Haenszel se ha distribuido normalmente de forma asintótica bajo la razón de ventajas común de 1.000 supuesto. Así pues, es el logaritmo natural de la estimación.

Regresión logística multivariada.

Se anexa únicamente el resultado final de los pasos.

Variables en la ecuación^c

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a Sexo2(1)	1.004	.426	5.566	1	.018	2.730	1.185	6.286
Edad65a(1)	.171	.418	.166	1	.683	1.186	.523	2.692
IBP(1)	2.508	.419	35.790	1	.000	12.278	5.399	27.922
ABX(1)	.837	.481	3.035	1	.081	2.310	.901	5.925
ICC(1)	-.385	.737	.274	1	.601	.680	.160	2.883
Tumorsolido(1)	-19.686	6556.059	.000	1	.998	.000	.000	.
RT(1)	15.876	10354.777	.000	1	.999	7852610.757	.000	.
inmunoterapia(1)	-.685	27648.903	.000	1	1.000	.504	.000	.
QT(1)	2.213	1.317	2.823	1	.093	9.139	.692	120.715
CX(1)	20.928	6254.007	.000	1	.997	1226947720.605	.000	.
CR1.5x(1)	.412	.486	.718	1	.397	1.510	.582	3.917
L15000(1)	.506	.511	.981	1	.322	1.658	.609	4.511

	Constante	16.914	6556.059	.000	1	.998	22169634.893		
Paso 2 ^a	Sexo2(1)	1.004	.426	5.566	1	.018	2.730	1.185	6.286
	Edad65a(1)	.171	.418	.166	1	.683	1.186	.523	2.692
	IBP(1)	2.508	.419	35.790	1	.000	12.278	5.399	27.922
	ABX(1)	.837	.481	3.035	1	.081	2.310	.901	5.925
	ICC(1)	-.385	.737	.274	1	.601	.680	.160	2.883
	Tumorsolido(1)	-19.655	6361.803	.000	1	.998	.000	.000	.
	RT(1)	15.876	10353.016	.000	1	.999	7849940.966	.000	.
	QT(1)	2.213	1.317	2.823	1	.093	9.139	.692	120.715
	CX(1)	20.928	6254.229	.000	1	.997	1227034780.842	.000	.
	CR1.5x(1)	.412	.486	.718	1	.397	1.510	.582	3.917
	L15000(1)	.506	.511	.981	1	.322	1.658	.609	4.511
	Constante	16.884	6361.803	.000	1	.998	21502517.019		
Paso 3 ^a	Sexo2(1)	1.005	.426	5.583	1	.018	2.733	1.187	6.294
	Edad65a(1)	.169	.419	.163	1	.687	1.184	.521	2.690
	IBP(1)	2.510	.419	35.813	1	.000	12.305	5.408	27.997
	ABX(1)	.847	.480	3.114	1	.078	2.334	.910	5.981
	ICC(1)	-.371	.735	.254	1	.614	.690	.163	2.916

	Tumorsolido(-	6521.05						
	1)	19.79	5	.000	1	.998	.000	.000	.
		4							
	QT(1)	2.324	1.282	3.285	1	.070	10.213	.828	126.00
									7
	CX(1)	20.92	6252.42	.000	1	.997	5095.55	.000	.
		8	5				6		
	CR1.5x(1)	.417	.486	.735	1	.391	1.517	.585	3.934
	L15000(1)	.504	.511	.970	1	.325	1.655	.607	4.507
	Constante	17.01	6521.05	.000	1	.998	244091		
		0	5				24.429		
Paso 4 ^a	Sexo2(1)	1.137	.411	7.650	1	.006	3.119	1.393	6.983
	Edad65a(1)	.373	.402	.861	1	.354	1.452	.661	3.190
	IBP(1)	2.502	.408	37.52	1	.000	12.208	5.482	27.186
				2					
	ABX(1)	.921	.472	3.804	1	.051	2.511	.995	6.335
	ICC(1)	-.534	.726	.541	1	.462	.586	.141	2.434
	QT(1)	2.950	1.128	6.843	1	.009	19.105	2.095	174.19
									2
	CX(1)	21.04	6332.61	.000	1	.997	6633.48	.000	.
		9	1				4		
	CR1.5x(1)	.339	.466	.528	1	.467	1.403	.563	3.497
	L15000(1)	.619	.492	1.586	1	.208	1.858	.709	4.872
	Constante	-2.870	.597	23.09	1	.000	.057		
				9					
Paso 5 ^a	Sexo2(1)	1.079	.386	7.810	1	.005	2.940	1.380	6.264
	Edad65a(1)	.224	.372	.362	1	.547	1.251	.604	2.591
	IBP(1)	2.511	.379	43.96	1	.000	12.318	5.864	25.876
				3					

	ABX(1)	1.114	.453	6.049	1	.014	3.047	1.254	7.402
	ICC(1)	-.647	.696	.864	1	.353	.524	.134	2.047
	QT(1)	2.696	1.147	5.526	1	.019	14.819	1.565	140.29 0
	CR1.5x(1)	.333	.439	.573	1	.449	1.395	.589	3.301
	L15000(1)	.720	.450	2.557	1	.110	2.054	.850	4.963
	Constante	-2.623	.555	22.30 3	1	.000	.073		
Paso 6 ^a	Sexo2(1)	1.055	.383	7.584	1	.006	2.871	1.355	6.081
	IBP(1)	2.535	.377	45.29 4	1	.000	12.620	6.031	26.406
	ABX(1)	1.091	.448	5.943	1	.015	2.977	1.238	7.157
	ICC(1)	-.587	.689	.725	1	.394	.556	.144	2.145
	QT(1)	2.721	1.163	5.477	1	.019	15.196	1.556	148.38 5
	CR1.5x(1)	.378	.434	.760	1	.383	1.460	.624	3.414
	L15000(1)	.725	.449	2.611	1	.106	2.065	.857	4.976
	Constante	-2.536	.530	22.92 6	1	.000	.079		
Paso 7 ^a	Sexo2(1)	1.036	.382	7.367	1	.007	2.818	1.334	5.954
	IBP(1)	2.440	.354	47.43 7	1	.000	11.472	5.729	22.971
	ABX(1)	1.088	.448	5.891	1	.015	2.970	1.233	7.152
	QT(1)	2.709	1.157	5.483	1	.019	15.008	1.555	144.84 9
	CR1.5x(1)	.260	.410	.400	1	.527	1.296	.580	2.898
	L15000(1)	.685	.447	2.355	1	.125	1.984	.827	4.762
	Constante	-2.485	.523	22.55 8	1	.000	.083		

Paso 8 ^a	Sexo2(1)	1.086	.374	8.427	1	.004	2.963	1.423	6.170
	IBP(1)	2.450	.354	48.03 4	1	.000	11.592	5.797	23.178
	ABX(1)	1.071	.448	5.715	1	.017	2.917	1.213	7.017
	QT(1)	2.684	1.151	5.438	1	.020	14.648	1.535	139.82 7
	L15000(1)	.706	.442	2.553	1	.110	2.026	.852	4.817
	Constante	-2.433	.515	22.27 8	1	.000	.088		
Paso 9 ^a	Sexo2(1)	1.043	.367	8.072	1	.004	2.837	1.382	5.823
	IBP(1)	2.397	.346	47.95 8	1	.000	10.989	5.576	21.654
	ABX(1)	1.143	.444	6.628	1	.010	3.138	1.314	7.493
	QT(1)	2.635	1.139	5.350	1	.021	13.938	1.495	129.94 4
	Constante	-2.303	.500	21.17 1	1	.000	.100		
Paso 10 ^b	Sexo2(1)	1.138	.392	8.424	1	.004	3.119	1.447	6.724
	IBP(1)	2.464	.379	42.26 0	1	.000	11.756	5.592	24.714
	ABX(1)	.933	.462	4.087	1	.043	2.543	1.029	6.285
	QT(1)	2.895	1.137	6.486	1	.011	18.075	1.948	167.70 5
	CX(1)	21.06 6	6342.67 6	.000	1	.997	140873 1540.94 5	.000	.
	Constante	-2.534	.537	22.22 7	1	.000	.079		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Sexo2, Edad65a, IBP, ABX, ICC, Tumorsolido, RT, inmunoterapia, QT, CX, CR1.5x, L15000.

b. Variable(s) introducida(s) en el paso 10: CX.

c. Se ha detenido un procedimiento por pasos ya que al eliminar la variable menos significativa se obtuvo un modelo previamente ajustado.