



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**“ASOCIACIÓN DE NIVELES DE TOXINA AB FECAL COMO PREDICTOR  
DE COLECTOMÍAS Y MORTALIDAD EN INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM  
DIFFICILE”**

**T E S I S  
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
COLOPROCTOLOGIA**

**P R E S E N T A:  
DR. PEDRO NARANJO BALTAZAR**

**ASESORES DE TESIS:  
DR. MIGUEL ANGEL PICHARDO FARFAN  
DR. ULISES ANGELES GARAY**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2020**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

**HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**Dr. Rodrigo Alberto Ceniceros**

Profesor titular del curso de especialización en Coloproctología

---

**Dr. Miguel Angel Pichardo Farfán**

Asesor de Tesis

---

**Dr. Pedro Naranjo Baltazar**

Médico Residente de Coloproctología

**NÚMERO DE REGISTRO: R - 2019 – 3501 - 115**

## ÍNDICE:

<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>5</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>6</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>14</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>29</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>31</b>

## RESUMEN

**TÍTULO:** “Asociación de niveles de toxina AB fecal como predictor de colectomías y mortalidad en infección por Clostridium difficile”.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico realizado de octubre 2016 a mayo 2019, donde se recolectaron los niveles de Toxina AB fecal de los pacientes con ICD, se compararon y analizaron con la mortalidad y realización de colectomías, mediante estadística analítica.

**RESULTADO:** Se incluyeron 113 pacientes, con edad media de 47 años, 55% del sexo femenino, con una mortalidad del 23% y realización de colectomías en 7.1%; observándose que los valores de toxina AB fecal basal en los pacientes con ICD son mayores en los que murieron ( $p= 0.03$ ) y en los que requirieron colectomía ( $p= 0.004$ ) como complicación de la ICD. Los valores de toxinas AB fecal de corte para predictor de mortalidad fue de 24 con VPN de 82% y para colectomía fue 84 con VPN 98%.

**CONCLUSIÓN:** Existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de toxinas AB fecal basal en los pacientes fallecidos y sobrevivientes, así como en los que requirieron colectomía y los que no, en infección por Clostridium Difficile. La determinación cuantitativa de toxina AB fecal basal en ICD se puede utilizar como parámetro predictivo de mortalidad y colectomía.

**PALABRAS CLAVE:** Clostridium Difficile, Toxinas AB, Mortalidad, Colectomía.

## **SUMMARY**

**TITLE:** “Association of fecal AB toxin levels as a predictor of colectomy and mortality in Clostridium difficile infection”

**MATERIAL AND METHODS:** Observational, retrospective, cross-sectional and analytical study carried out from October 2016 to May 2019, where fecal Toxin AB levels were collected from patients with DCI, were compared and analyzed with mortality and performing colectomies, using analytical statistics.

**RESULT:** 113 patients were included, with a mean age of 47 years, 55% of the female sex, with a mortality of 23% and performing colectomies in 7.1%; observing that the values of basal fecal AB toxin in patients with DCI are higher in those who died ( $p = 0.03$ ) and in those who required colectomy ( $p = 0.004$ ) as a complication of DCI. The values of fecal AB cut-off toxins for mortality predictor was 24 with 82% NPV and for colectomy it was 84 with 98% NPV.

**CONCLUSION:** There are statistically significant differences in the levels of basal fecal AB toxins in deceased and surviving patients, as well as in those who required colectomy and those who did not, in Clostridium Difficile infection. The quantitative determination of basal fecal AB toxin in ICD can be used as a predictive parameter of mortality and colectomy.

**KEY WORDS:** Clostridium Difficile, AB Toxins, Mortality, Colectomy.

## ANTECEDENTES

La infección por Clostridium Difficile (ICD) se define por la presencia de síntomas (diarrea) y una prueba de heces positiva para toxinas de C. difficile o detección de C. difficile toxigénica, o hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que revelen colitis pseudomembranosa <sup>1</sup>.

Se conoce una alta tasa de colonización asintomática de C. Difficile que se reporta desde 5% hasta un 50% en centros de atención a pacientes adultos <sup>1</sup>, esta variación depende de la región geográfica y también dependiente de épocas de epidemias<sup>2</sup>. Una reciente encuesta en Estados Unidos de prevalencia de infecciones asociadas a la atención médica encontraron que C. difficile fue el patógeno reportado más frecuentemente, causando 12.1% de infecciones intrahospitalarias <sup>3</sup>; así también se ha detectado desde el año 2000 un aumento importante en la incidencia y severidad de la infección<sup>4</sup>; la enfermedad fulminante se desarrolla en 1% a 8% de los pacientes<sup>5</sup>. Se ha estimado que la ICD causa 3000 muertes cada año en el Reino Unido y 15 000 a 20 000 en los EE. UU <sup>5</sup>. *Lee DY et al* reporta en 2014 una cohorte de 335 pacientes con mortalidad global del 33% y con una mediana de tiempo hasta la muerte de 8 días <sup>6</sup>. La tasa de colectomía informada en pacientes hospitalizados con ICD varía de acuerdo a la zona geográfica y dependiendo si se encuentran en periodo endémico del 0.3 al 1.3%, o durante periodos epidémicos asciende al 1,8% al 6,2% <sup>7</sup>.

La enfermedad se asocia con el crecimiento excesivo de Clostridium difficile y la producción de toxinas A o B o ambas, que causan una gama de efectos, incluyendo desde solo daño de la mucosa intestinal, colitis y colitis pseudomembranosa, hasta manifestaciones sistémicas como choque séptico <sup>5</sup>.

El Clostridium Difficile es una bacteria anaerobia, gram positivo, formadora de esporas y que puede producir toxinas que son dañinas para la mucosa colónica y son capaces de causar una respuesta inflamatoria sistémica <sup>4</sup>. Los aislados de C. Difficile pueden ser toxigénicos o no toxigénicos (que producen toxinas A y B); las cepas no toxigénicas no se consideran patógenas; la mayoría de las cepas producen ambas toxinas A y B, y son los

principales factores de virulencia que contribuyen a la patogenia de la ICD <sup>1</sup>. Estas toxinas causan apoptosis e hiperpermeabilidad del epitelio del colon mediante la inactivación de GTPasas dentro de las células, por lo tanto alteran las vías de señalización celular críticas y causar degradación del citoesqueleto de actina. Ambas toxinas causan infiltración de neutrófilos, secreción de líquidos y estimulan la producción de citoquinas inflamatorias incluyendo factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucina 8, sustancia P y macrófagos. La toxina B ha sido considerada por mucho tiempo el factor de virulencia primario, pero datos recientes demuestran que ambas toxinas pueden causar colitis y jugar un papel importante en el proceso de la enfermedad <sup>4</sup>.

A pesar de conocer el mecanismo de acción del Clostridium, aún no está del todo claro qué determina la gravedad de la enfermedad; se ha identificado que el aumento de la edad y el uso de los antibióticos juegan un rol importante <sup>8</sup>.

La ICD se asocia principalmente con la exposición de antibióticos que reducen la microflora protectora, lo que permite el crecimiento excesivo, la producción y liberación de toxinas por C. difficile <sup>9</sup>, siendo este el factor de riesgo más fuerte para el desarrollo de ICD; hasta el 98% de los pacientes tuvo al menos una dosis de antibióticos en las 2 semanas previas a la infección; la clindamicina fue el primer agente asociado, y cefalosporinas y fluoroquinolonas en las últimas dos décadas <sup>4</sup>.

El uso de inhibidores de la bomba de protones con la subsecuente supresión de ácido gástrico se ha relacionado como factor causante de la ICD <sup>10</sup>. Pacientes inmunodeprimidos, incluidos aquellos con uso crónico de esteroides, quimioterapia o inmunosupresión después de trasplante, es más probable que desarrollen ICD y mayor riesgo de enfermedad fulminante, pero en algunos casos la mortalidad por enfermedad severa puede ser menor <sup>4</sup>. Además de la edad del paciente y las enfermedades subyacentes, los niveles de anticuerpos neutralizantes de toxinas son factores que afectan la velocidad de ataque, la gravedad de la enfermedad y el riesgo de recaída de ICD <sup>9</sup>.

Así también se ha descrito que los niveles de toxina difficile también pueden afectar la gravedad de la enfermedad <sup>8</sup>. Además, existen factores que difieren entre las cepas de C. difficile que producen toxinas, como la cantidad de toxina producida, el serogrupo y la composición de la proteína de la capa superficial, que pueden afectar los síntomas <sup>9</sup>. La

expresión de las proteínas de la toxina se ve afectada por numerosos factores ambientales que incluyen la temperatura, la fuente de carbono, la disponibilidad de aminoácidos y la concentración de antibióticos<sup>1</sup>. Las contribuciones relativas de las dos toxinas a la enfermedad siguen sin estar claras debido a las diferencias en su comportamiento en sistemas experimentales y contextos clínicos <sup>1</sup>. En vivo los niveles de toxina se ven afectados no solo por la tensión, los conteos de C. Difficile y nutrientes en el colon, también por la frecuencia de diarrea, por la degradación de toxinas por enzimas digestivas proteolíticas, y por microbiotas competidoras que afectan a C. difficile <sup>9</sup>.

El cuadro clínico mostrado en la infección por Clostridium Difficile es variable de acuerdo al conjunto de factores con que se cuenten, tanto características del propio paciente, así como la cepa de Clostridium y la virulencia, que entre la más representativa es la cantidad de producción y liberación de toxinas.

La severidad de la enfermedad fue definida en 2013 por “*The American Journal of Gastroenterology*” en la guía para diagnóstico, tratamiento y prevención de la infección por Clostridium Difficile <sup>11</sup>, donde se define el Sistema de puntuación de gravedad de ICD, donde se divide en tres grados.

En 2017 la “Infectious Diseases Society of América (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of América (SHEA)”, en la guía para infección por Clostridium difficile define una clasificación por su gravedad en: enfermedad No severa, severa y fulminante <sup>7</sup>.

Es conocido que el usar estas medidas en grupos particulares de pacientes como aquellos con neutropenia o aquellos con otras fuentes de un recuento de leucocitos elevado, pacientes con enfermedad renal crónica y enfermos crónicos con un nivel bajo de albúmina al inicio, puede generar una sobre o subestimación de la gravedad del ICD. En tales pacientes otras medidas de gravedad de la enfermedad son requeridas y la medición cuantitativa de Toxinas AB fecales pueden ayudar a estratificar el riesgo estos pacientes <sup>8</sup>.

Para el diagnóstico de la infección por Clostridium Difficile existen varias pruebas sin que una sola reúna todas las características; lo que ha llevado a la utilización de algoritmos con la combinación de estas pruebas para complementar su especificidad y sensibilidad. La

prueba en heces solo se debe realizar en pacientes con diarrea con riesgo clínicamente significativo <sup>2</sup>.

Las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT), como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para los genes de la toxina de *C. difficile*, parecen ser sensibles y específicas, y se pueden usar como una prueba de diagnóstico estándar para ICD<sup>2</sup>. El inconveniente con NAAT es que la prueba detecta genes de toxinas, pero no toxinas libres <sup>6</sup>. El uso de NAAT o PCR por si solos conduce a sobre diagnóstico de la ICD <sup>12,13</sup>. El cultivo toxigénico es la prueba históricamente utilizada como el estándar de oro de laboratorio; aunque se ha limitado su utilidad para el diagnóstico clínico puesto que requieren de 72 a 96 horas, no está estandarizado, y la producción de toxinas es in vitro <sup>1</sup>. Se demostró que no hay una correlación entre los niveles de toxina in vitro y los niveles de toxina fecal, ni de la primera con la severidad de la enfermedad <sup>9</sup>.

Las pruebas de detección de glutamato deshidrogenasa (GDH) para *C. difficile* detectan un antígeno común producido por *C. difficile* <sup>6</sup>, son sensibles, pero no distinguen entre cepas toxigénicas y no toxigénicas, sin embargo se pueden usar en asociación con las pruebas de inmunoensayo enzimático (EIA) de toxina A y B <sup>2</sup>.

El inmunoensayo enzimático (EIA) cualitativo para la detección de toxina A / B es rápido y económico y tiene una alta especificidad de 96%, pero no se recomienda solo debido a su sensibilidad relativamente baja de 52%<sup>1,2</sup>.

*Huang B y colaboradores* reporta los resultados de un sistema modificado de análisis celular en tiempo real junto con proceso de enriquecimiento por separación inmunomagnética (RTCA versión 2) para la detección de toxina de *C. difficile* en heces con resultados de sensibilidad del 96,2%, una especificidad del 99,7% <sup>14</sup>.

*McDonald y colaboradores* concluyen que los pacientes con una prueba de toxina positiva deben ser tratados, y aquellos que son positivos por cultivo toxigénico y / o NAAT solo podrían ser considerados "excretores" y pueden presentar un riesgo de control de infecciones, pero no requieren tratamiento <sup>7</sup>.

*Polage y colaboradores* publica una cohorte prospectiva (n= 1416) de un solo centro, donde evaluaron la historia natural y la necesidad de tratamiento de los pacientes con EIA

positivo a la toxina en comparación con la toxina negativa/ PCR positivo. El grupo de toxina positiva / PCR positiva tuvo más diarrea y una mayor duración de la misma, mayor exposición previa a antibióticos y más pacientes con leucocitosis. La frecuencia de complicaciones relacionadas con ICD fue mayor en el grupo de toxina positiva / PCR positiva en comparación con la toxina negativa / PCR positiva y la toxina negativa / PCR negativa (7,6% vs 0% vs 0.3%;  $p < .001$ ). En mortalidad hubo 11 muertes en el grupo de toxina positiva / PCR positiva, una muerte entre la cohorte de PCR sola y ninguna muerte entre el grupo con pruebas negativas ( $p < 0,001$ ). Los autores concluyen que la positividad de la EIA de la toxina fue un mejor predictor de las complicaciones y muertes relacionadas con ICD<sup>13</sup>.

*Planche TD* demostró en 6000 pacientes con diarrea, que no hay aumento de la mortalidad cuando se tiene un cultivo citotoxigénico positivo y una prueba de citotoxina celular negativa. Por el contrario, cuando la toxina es positiva se asoció con un peor resultado clínico, por lo que este método define mejor los casos reales de la infección por *C. difficile*, así mismo la presencia de toxina en muestras fecales se asoció con un mayor desenlace fatal en el análisis multivariado <sup>6</sup>.

*Polage CR y colaboradores* reporta un estudio donde los pacientes con toxinas negativas tuvieron menos diarrea severa, menos días de diarrea y una menor mortalidad ( $P = 0.001$ ) que los pacientes con toxina positiva<sup>15</sup>.

La gravedad de la enfermedad se ha correlacionado con los niveles de toxinas en las heces en algunos estudios <sup>1,6,9</sup>, lo que sugiere que la capacidad de cuantificar los niveles de la toxina en las heces podría ser clínicamente valiosos para predecir resultados de la enfermedad e identificar y ofrecer el tratamiento en aquellos que necesitan terapia agresiva <sup>1</sup>.

*Huang B* observó una correlación estadísticamente significativa entre las concentraciones de toxina AB (ensayo RTCA versión 2) y la gravedad clínica de ICD ( $P = 0.015$ ) <sup>15</sup>. *Akerlund et al.* muestra una correlación de los niveles de toxina fecal en las muestras iniciales (diagnóstico) con los síntomas de pacientes con ICD en un total de 164 pacientes y se agruparon en 3 grupos de gravedad. Se mostró asociación con la frecuencia de diarrea, con niveles medios de 0.5, 6.8 y 149 U / g en los grupos leve, moderado y severo

respectivamente ( $P= 0.0001$ ), con dolor abdominal ( $P = 0.014$ ) pero no con sangre en deposiciones ( $P= 0.58$ ), vómitos ( $P= 0.38$ ) o fiebre (datos no mostrados)<sup>9</sup>. *Cohen NA* muestra los resultados de un estudio transversal con 73 pacientes donde revelaron una asociación entre el nivel de Toxinas CD fecal (TCD) con la gravedad de la enfermedad en ICD; el nivel de toxinas podría diagnosticar ICD grave con 100% de especificidad; también, el nivel de toxina fecal en el diagnóstico fue más alto entre los pacientes que murieron en comparación a los que sobrevivieron; un nivel de CDT fecal de  $> 2500$  ng/ml tuvo un riesgo de OR de 11.8 (IC del 95% 2.5–56) de morir dentro de los 30 días del diagnóstico de CDI <sup>8</sup>.

En pacientes con ICD grave que progresan a toxicidad sistémica (falla orgánica, aumento de lactato sérico o requisito de vasopresor) deben someterse a consulta quirúrgica temprana para la intervención quirúrgica potencial <sup>2,10</sup>; la colectomía subtotal e ileostomía es el procedimiento de elección en pacientes que requieren cirugía con colitis severa o megacolon tóxico, con una mortalidad del 34 a 57% <sup>2,4</sup>. *Sailhamer et al.* revisaron los registros de 4796 pacientes hospitalizados diagnosticados de colitis por ICD, en 4,1% con colitis fulminante los predictores de mortalidad independientes incluyeron: edad de 70 años o más, leucocitosis severa o leucopenia (leucocitos  $> o = 35\ 000 \times 10^9 / L$  o  $<4000 \times 10^9 / L$ ) o bacteriemia ( $> o = 10\%$ ), y fallo cardiorrespiratorio (intubación o vasopresores) <sup>2</sup>. *Lee DY et. muestra* en un análisis multivariado, que aquellos pacientes de 80 años o más fueron asociados con un aumento de nueve veces en las probabilidades de mortalidad [95% de confianza intervalo (IC): 3.0–13.0], shock preoperatorio (OR = 2.8, IC 95%: 1.6–5.4), dependencia a diálisis preoperatoria (OR = 2,3, IC 95%: 1.1–4.8), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR = 3.7, IC 95%: 2.0–7.1) y herida clase III (OR = 2.1, IC 95%: 3.0–13), trombocitopenia ( $<150 \times 10^3 / mm^3$ ), coagulopatía (INR  $> 2.0$ ), e insuficiencia renal (nitrógeno ureico sérico  $> 40$  mg / dL) también se asoció con una mayor mortalidad <sup>5</sup>.

La comprensión de los factores predictivos de gravedad, de riesgo de desarrollar complicaciones que pueden llevar a una colectomía o de mortalidad en pacientes con infección por *Clostridium Difficile* puede ayudar a identificar qué pacientes pueden beneficiarse de recibir un tratamiento inicial más agresivo o de una intervención quirúrgica temprana. Si se demostrara una correlación directa y definitiva entre la cantidad de toxinas y el curso clínico, esta nueva herramienta no solo tendría un valor diagnóstico, sino también

pronóstico, permitiendo que las mediciones de toxinas realizadas en el momento del diagnóstico influyan en las decisiones de manejo, una dirección racional y completamente<sup>1</sup>.

No existe en la literatura nacional publicaciones en este ámbito, si bien existen estudios internacionales en los que relacionan las toxinas AB con gravedad y mortalidad, no existe publicación alguna que las relacione como predictor de colectomía; así también en las publicaciones habidas no existe una descripción de un grupo de pacientes inmunosuprimidos que es el grupo en el que los criterios de gravedad de las guías internacionales no son aplicables, y el poder confirmar la utilidad de la cuantificación de la toxina AB sería de gran utilidad para tener un parámetro más y una perspectiva más amplia en el manejo temprano y oportuno de los pacientes con infección por *Clostridium Difficile* que requerirán la realización de una colectomía, y así poder ofrecer un manejo quirúrgico en la estrecha ventana de oportunidad con la que se presentan y que de ello depende el pronóstico final.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objetivo de comparar y analizar el nivel basal de toxina AB fecal en los pacientes con mortalidad vs los que no murieron, los que requirieron colectomía vs los que no, y evaluar su utilidad predictiva en infección por *Clostridium Difficile* (ICD), se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico, se recabó información de los expedientes clínicos de pacientes con ICD detectados en la base de datos de laboratorio de Toxina AB y los registros de epidemiología local, mayores de 16 años, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social delegación 2 Norte, diagnosticados con ICD por la presencia de diarrea y prueba para detección de Toxinas AB fecal positiva ( $> 1.1$ ) por inmunoensayo por quimioluminiscencia durante su hospitalización, a quienes se les dio atención médica en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo de 1 octubre del 2016 al 30 mayo 2019, obteniendo un cálculo de muestra de 110 pacientes, considerando un 10% de pérdidas, de un total final de 121 pacientes, mediante la fórmula de contraste de hipótesis para dos proporciones; excluyéndose aquellos pacientes con expedientes clínicos incompletos, inexistencia de registro de cuantificación de Toxinas AB fecal, portador de *Clostridium Difficile* asintomático y uso de Metronidazol o Vancomicina oral al momento de toma de la muestra fecal.

De los expedientes clínicos de los pacientes incluidos en el estudio se recabaron datos de la historia clínica y estudios de laboratorio, realizando una base de datos en programa Excel, agrupando los pacientes por mortalidad o sobrevivencia, los que requirieron colectomía y los que no; así como por grupos acorde a otras variables (edad, sexo, leucocitosis, albúmina, creatinina, intubación, apoyo aminérgico), para generar una comparación entre estos grupos y la variable del nivel de toxinas AB fecales al inicio del diagnóstico, para proceder a su análisis estadístico descriptivo y analítico en programa SPSS, y se presentaran en tablas y gráficas de los resultados obtenidos.

## RESULTADOS

De un total de 435 pacientes tomados del registro de epidemiología local del hospital como probables casos de infección por Clostridium Difficile, en solo 113 pacientes se completó el diagnóstico mediante presencia de toxinas AB en el periodo de estudio, logrando el objetivo de completar la muestra calculada (de 110 pacientes).

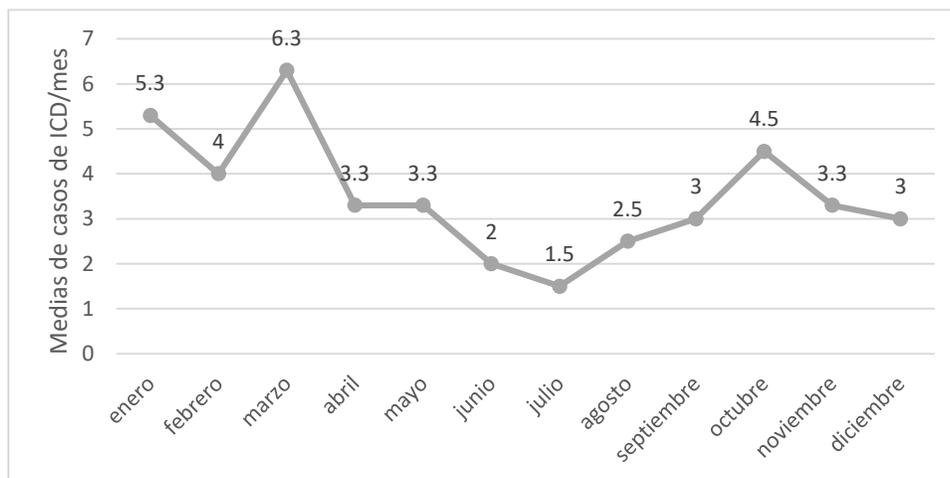
Por lo que se incluyeron 113 pacientes provenientes de 15 departamentos hospitalarios diferentes, encontrando la mayor frecuencia el servicio de hematología, cirugía general y medicina interna (**Tabla 1**).

Servicio	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Medicina Interna	14	12.4
Hematología	30	26.5
Neurología	6	5.3
Cirugía General	20	17.7
Gastroenterología	8	7.1
Urología	7	6.2
Nefrología	12	10.6
Neurocirugía	1	0.9
Angiología	4	3.5
UTR	2	1.8
Cardiología	3	2.7
UCI	2	1.8
Reumatología	2	1.8
UTMO	1	0.9
CPR	1	0.9
Total	113	100

UTR: Unidad de trasplante renal; UCI: unidad de cuidados intensivos; UTMO: Unidad de trasplantes Medula Ósea; CPR: Cirugía plástica reconstructiva

**Tabla 1.** Distribución de los pacientes de acuerdo con los departamentos hospitalarios de origen.

La **figura 1** muestra la comparación de las medias de las incidencias de los casos de infección de Clostridium Difficile acorde al mes de presentación en los periodos estudiados (noviembre 2016 a mayo 2019), observando los mayores reportes en los tres primeros meses del año (enero, febrero, marzo) y octubre.



**Figura 1.** Distribución de medias de casos de ICD entre los meses incluidos en el estudio.

En la distribución de las defunciones registradas acorde al mes, el mayor número ocurrió en el mes de enero, con un total de 7 (26.9%) (**Tabla 2**). Se realizó una correlación de Pearson entre el número de fallecimientos y el nivel de toxina, ambos comparados por mes y se obtuvo un coeficiente de correlación (valor de r) de 0.87, con una p= 0.000.

Mes	Toxina AB	Fallecimientos
Enero	87.4 (0-164)	7 (26.9)
Febrero	18.3 (1.4-164)	3 (11.5)
Marzo	44.9 (1.1-164)	3 (11.5)
Abril	5.4 (1.1-78.9)	0 (0.0)
Mayo	4 (1.2-164)	3 (11.5)
Junio	2.4 (1.3-159)	0 (0.0)
Julio	5.6 (1.2-45.9)	0 (0.0)
Agosto	4.3 (1.3-164)	0 (0.0)
Septiembre	23.1 (1.1-90)	1 (3.8)
Octubre	24.2 (2.5-164)	3 (11.5)
Noviembre	41 (1.6-164)	4 (15.4)
Diciembre	13.6 (2.1-164)	2 (7.7)

Mediana (min-max); n(%).

**Tabla 2.** Medianas de toxina AB y número de fallecimientos por mes.

De los pacientes incluidos, se consideraron 62 (54.9%) mujeres y 51 (45.1%) hombres. Se registraron diferentes comorbilidades presentadas por los pacientes. La de mayor frecuencia fue la hipertensión arterial sistémica, presentada por 32 (28.3%) pacientes. Con menor frecuencia se registraron enfermedad renal crónica con 23 (20.4%) pacientes y diabetes mellitus con 22 (19.5%) pacientes.

Un total de 45 (39.8%) pacientes presentaron como antecedente algún procedimiento quirúrgico reciente (menor de 3 meses) y 47 (41.6%) pacientes mostraron uso de medicamentos inmunosupresores.

Respecto a la infección por *Clostridium difficile*, 107 (94.7%) pacientes de los incluidos se catalogaron como ICD primer episodio, y 5 (4.4%) como un episodio de recurrencia. (**Tabla 3**)

<b>Variable</b>	<b>General</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>p</b>
<b>Demográficas</b>				
Edad (años)	47.9 (±18.3)	47.1 (±17.9)	48.6 (±18.8)	0.673¥
<b>Comorbilidades</b>				
Diabetes mellitus	22 (19.5)	6 (27.3)	16 (72.7)	0.61*
Hipertensión arterial sistémica	32 (28.3)	8 (25)	24 (75)	<b>0.007*</b>
Enfermedad renal crónica	23 (20.4)	9 (39.1)	14 (60.9)	0.517*
Cáncer No hematológico	8 (7.1)	6 (75)	2 (25)	0.078*
Uso de inmunosupresores	47 (42.7)	21 (44.7)	26 (55.3)	0.849*
Cirugía reciente	45 (39.8)	19 (42.2)	26 (57.8)	0.613*
<b>Presentación</b>				
Primer episodio	107 (95.5)	49 (45.8)	58 (54.2)	0.257*
Recurrencia	5 (4.5)	1 (20)	4 (80)	0.266*
<b>Complicaciones</b>				
Colectomía	8 (7.1)	2 (25)	6 (75)	0.235*
Uso de aminas vasoactivas	11 (10.2)	7 (63.6)	4 (36.4)	0.199*
Fallecimiento antes de 30 días	26 (23)	13 (50)	13 (50)	0.570*

N (%); media (± desviación estándar); \*: Chi cuadrada; ¥:t de student.

**Tabla 3.** Comorbilidades, modo de presentación y complicaciones analizadas por sexo.

Como complicaciones, 8 (7.1%) pacientes ameritaron colectomía, 11 (9.7%) requirieron uso de aminas vasoactivas y de manejo avanzado de la vía aérea, y 26 (23%) pacientes fallecieron antes de los 30 días tras el diagnóstico.

Tras analizar las variables demográficas y clínicas al dividir a la población de estudio por sexo, sólo se encontró diferencia estadísticamente significativa respecto a la presencia de hipertensión arterial sistémica, la cual se asoció más a mujeres ( $p= 0.007$ ; **Tabla 3**). Con dicho análisis se demostró la homogeneidad de la población de estudio.

Los valores de células de la línea blanca (leucocitos totales, neutrófilos totales), creatinina, albúmina y niveles de toxina AB fueron analizados tomando en cuenta a toda la población y separados por sexo, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (**Tabla 4**).

Parámetro	General	Hombres	Mujeres	p
Leucocitos $\times 10^3 / \mu\text{L}$	8.1 (0.1-138)	7.3 (0.1-138)	8.3 ( $\pm 6.6$ )	0.742
Neutrófilos $\times 10^3 / \mu\text{L}$	5.3 (0-128)	4.7 (0-128)	6.45 ( $\pm 5.47$ )	0.550
Creatinina (mg/dL)	0.6 (0-11)	0.7 (0.4-11)	0.6 (0-10)	0.351
Albúmina (g/L)	2.2 (1.2-4.5)	2.3 (1.3-4.5)	2.2 (1.2-3.7)	0.721
Toxina AB	16.1 (0-164)	18.2 (1.1-164)	14.5 (0-164)	0.777
Mediana (min-max); Media ( $\pm$ desviación estándar); *: U de Mann-Whitney.				

**Tabla 4.** Análisis de parámetros por laboratorio acorde a sexo.

Al dividir a los pacientes por la variable principal (fallecimiento a los 30 días) se encontraron resultados que difieren de los encontrados al analizar por sexo. El antecedente de cirugía reciente se asoció a los pacientes que no murieron antes de 30 días, así como el uso de aminas vasoactivas se asoció a los pacientes que murieron antes de 30 días (**Tabla 5**).

Variable	General	Fallecidos	No fallecidos	p
<b>Demográficas</b>				
Edad (años)	47.9 ( $\pm$ 18.3)	52.5 (18.04)	46.5 (18.3)	0.145
<b>Comorbilidades</b>				
Diabetes mellitus	22 (19.5)	8 (36.4)	14 (63.6)	0.097
Hipertensión arterial sistémica	32 (28.3)	7 (21.9)	25 (78.1)	0.857
Enfermedad renal crónica	23 (20.4)	5 (21.7)	18 (78.3)	0.871
Cáncer No hematológico	8 (7.1)	1 (12.5)	7 (87.5)	0.464
Uso de inmunosupresores	47 (42.7)	15 (31.9)	32 (68.1)	0.078
Cirugía reciente	45 (39.8)	6 (13.3)	39 (86.7)	<b>0.047</b>
<b>Presentación</b>				
Primer episodio	107 (95.5)	25 (23.4)	82 (76.6)	0.220
Recurrencia	5 (4.5)	0 (0)	5 (100)	0.217
<b>Complicaciones</b>				
Colectomía	8 (7.1)	4 (50)	4 (50)	0.060
Uso de aminas vasoactivas	11 (10.2)	9 (81.8)	2 (18.2)	<b>&lt; 0.001</b>

N (%); media ( $\pm$  desviación estándar); \*: Chi cuadrada; †: t de student.

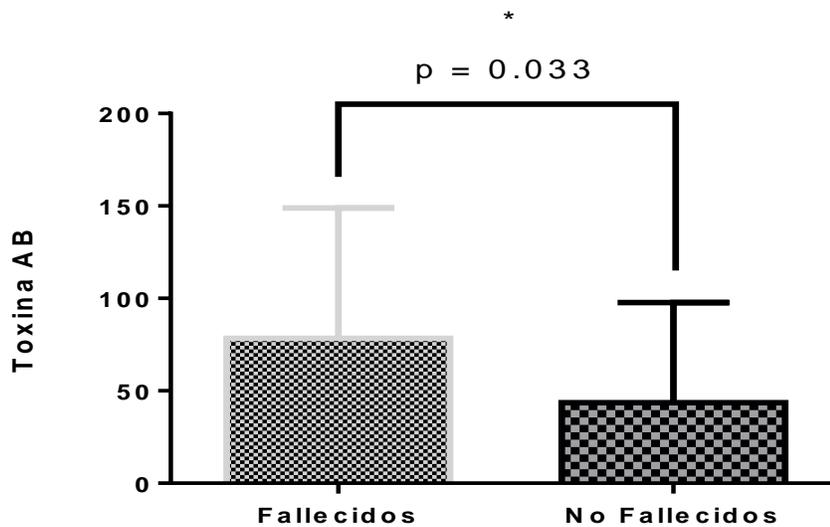
**Tabla 5.** Variables de estudio analizadas por fallecidos o no fallecidos.

Tras analizar los valores de laboratorio antes mencionados con base en la variable resultado (fallecidos o no fallecidos) se encontraron niveles de Toxina AB significativamente más altos en los sujetos que fallecieron antes de 30 días ( $p=0.033$ ), así como niveles inferiores de albúmina ( $p=0.016$ ). Los leucocitos y neutrófilos totales, aunque no mostraron diferencias estadísticamente significativas, a la vista del investigador resultaron diferentes (**Tabla 6, Figura 2**).

Parámetro	General	Fallecidos	No Fallecidos	p
Leucocitos $\times 10^3 / \mu\text{L}$	8.1 (0.1-138)	2 (0.1-138)	8.5 (0.1-20)	0.218
Neutrófilos $\times 10^3 / \mu\text{L}$	5.3 (0-128)	1.4 (0-128)	5.67 (0-18)	0.370
Creatinina (mg/dL)	0.6 (0-11)	0.7 (0-7)	0.6 (0-11)	0.918
Albúmina (g/L)	2.2 (1.2-4.5)	2 (1.2-3)	2.4 (1.3-4.5)	<b>0.016</b>
Toxina AB	16.1 (0-164)	63.6 (1.4-164)	9.51 (0-164)	<b>0.033</b>

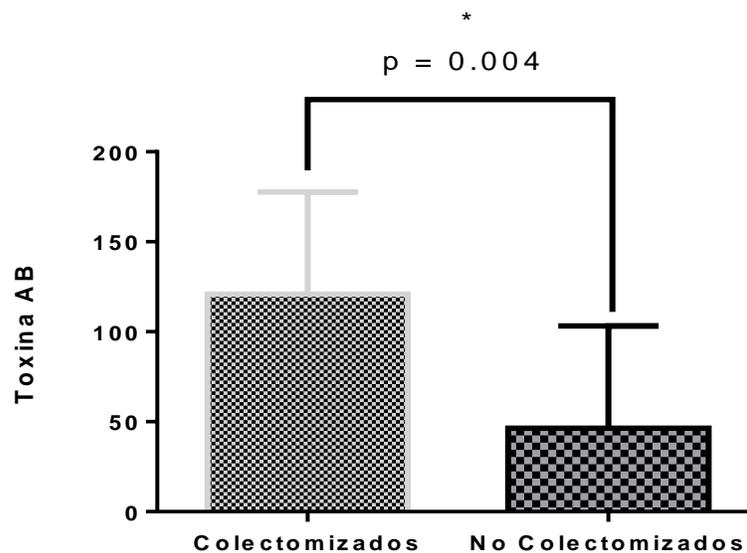
Mediana (min-max); Media ( $\pm$ desviación estándar); \*: U de Mann-Whitney.

**Tabla 6.** Análisis de parámetros de laboratorio acorde al desenlace del paciente



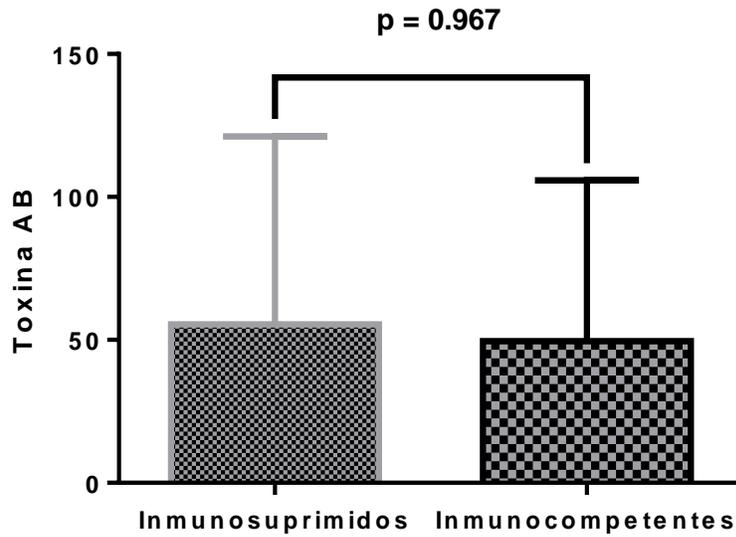
**Figura 2.** Diferencia de Toxina AB entre fallecidos y no fallecidos (U de Mann-Whitney).

Se analizaron los valores de toxina AB entre los pacientes que recibieron colectomía y los que no, encontrándose significativamente más altos en el primer grupo ( $p= 0.004$ ; **Figura 3**). Los demás parámetros de laboratorio no demostraron diferencias significativas entre colectomizados y no colectomizados.



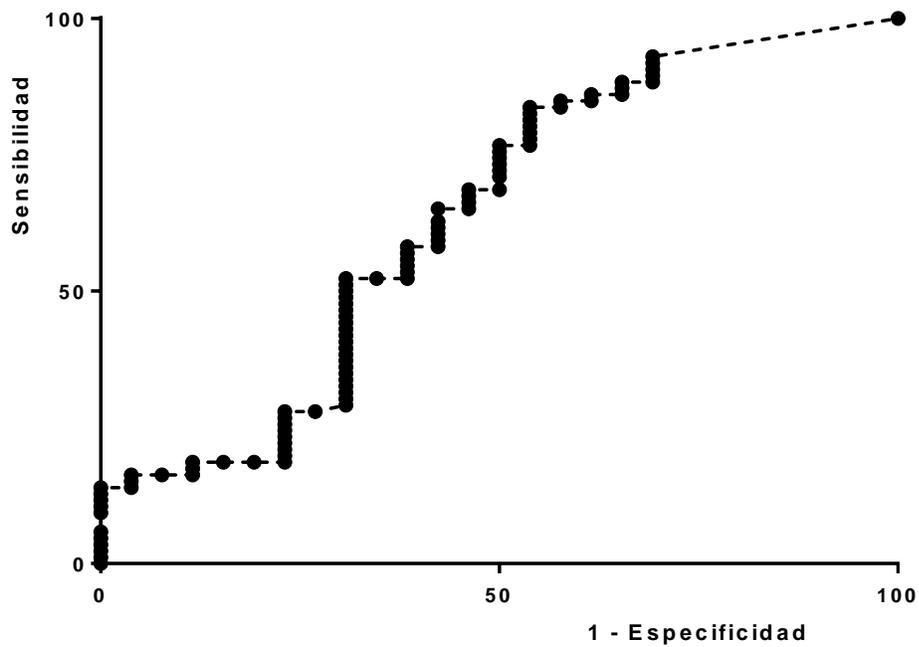
**Figura 3.** Diferencia de Toxina AB entre colectomizados y no colectomizados (U de Mann-Whitney).

En pacientes con un estado demostrado de inmunosupresión, la mediana del valor de toxina AB fue de 13.7 (1.1-164) unidades en Quimioluminiscencia que en comparación con aquellos pacientes sin inmunosupresión (18.2 [0-164], no demostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.967$ ; **Figura 4**).



**Figura 4.** Diferencia de niveles de toxina entre inmunosuprimidos e inmunocompetentes.

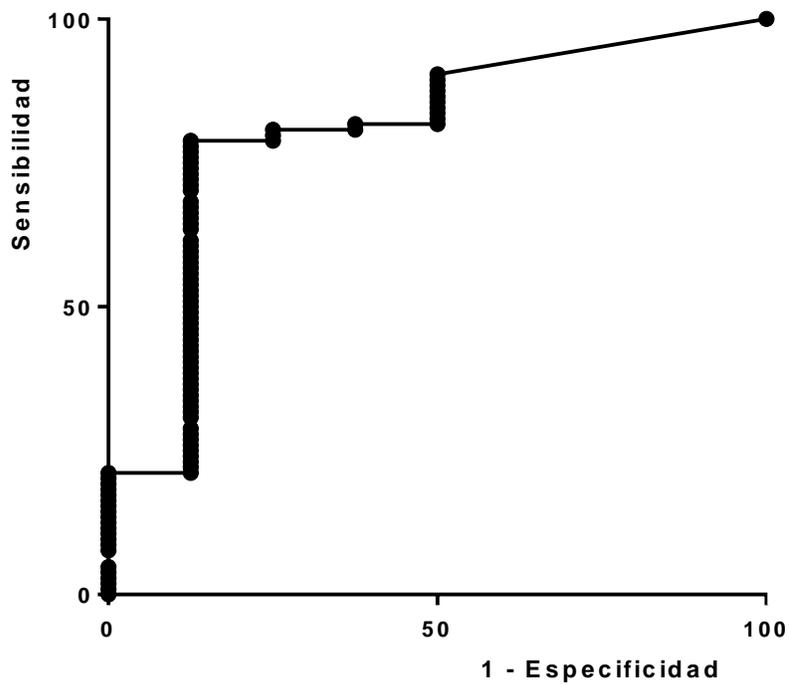
Para definir los valores de sensibilidad y especificidad de los valores de toxina AB relacionados al fallecimiento antes de 30 días, se realizó una curva de características del funcionamiento del receptor (COR). Tras el análisis, se obtuvo un área bajo la curva de 0.638 (95% IC 0.506-0.770;  $p=0.034$ ), el cual puede observarse en la **Figura 5**, lo cual es representativo del comportamiento de la toxina con la mortalidad en la población estudiada.



**Figura 5.** Curva COR para los valores de toxina AB y la variable desenlace.

Un punto de corte de la toxina AB de 24.4, registró una sensibilidad de 61.5%, especificidad de 57.6%, valor predictivo positivo de 29% y valor predictivo negativo de 82%, siendo este último el más representable.

Al realizar la curva COR teniendo como variable resultado la necesidad de colectomía, se obtuvieron resultados diferentes. El área bajo la curva fue 0.804 (95% IC 0.634-0.973;  $p=0.042$ ), observable en la **Figura 6**.



**Figura 6.** Curva COR para los valores de toxina AB y la variable desenlace (necesidad de colectomía).

Un punto de corte de toxina AB de 84.55, fue el punto de alta sensibilidad y especificidad para necesidad de colectomía, obteniendo valores de 78.8% y 87.5% respectivamente, así como un VPP de 23% y un VPN de 98.7%.

Los valores en forma comparativa teniendo como variable resultado el fallecimiento vs la necesidad de colectomía se pueden observar en la **Tabla 7**.

	Fallecimiento	Colectomía
Sensibilidad	61.5	78.8
Especificidad	57.6	87.5
VPP	29	23
VPN	82	98.7

%; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

**Tabla 7.** Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de la toxina AB para establecer probabilidad de fallecer antes de 30 días vs necesidad de colectomía.

## DISCUSIÓN

La infección por *Clostridium Difficile* (ICD) se define por la presencia de síntomas (diarrea) y una prueba de heces positiva para toxinas de *C. difficile* o detección de *C. difficile* toxigénica, o hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que revelen colitis pseudomembranosa <sup>1</sup>. En nuestro estudio se tomaron casos aquellos con sospecha clínica por diarrea intrahospitalaria y presencia de toxina AB >1.1 por inmunoensayo por quimioluminiscencia.

La incidencia de la infección depende de la región geográfica y también dependiente de épocas de epidemias <sup>2</sup>. En nuestra revisión se trata de una muestra en occidente, observándose un mayor predominio en los primeros meses del año (enero a marzo) y en octubre, así mismo concuerda con lo reportado que en la literatura encontrando en los meses de mayor incidencia mayor mortalidad de los pacientes <sup>2</sup> (ejemplo enero corresponde al 26% de la totalidad de mortalidad del año).

La ICD se asocia principalmente con la exposición de antibióticos; según la literatura existen reportes en hasta el 98% de los pacientes, señalando a clindamicina el más frecuente <sup>4</sup>. En nuestro estudio no se pudo identificar la presencia de uso de antibióticos estrictamente, por falta de registro de los mismos en los expedientes, sin embargo, de los registrados, los antibióticos más frecuentes fueron cefalosporinas de 3era generación y carbapenémicos.

La edad del paciente y las enfermedades subyacentes juegan un papel importante en la gravedad de presentación de la ICD y el riesgo de recaída <sup>9</sup>. En nuestro estudio no hubo diferencia significativa en cuanto a la edad ni al sexo de los pacientes fallecidos vs los sobrevivientes ( $p = 0.14$ ) con ICD. Otros factores importantes para la presentación de ICD son la presencia de enfermedades concomitantes, cirugía del tracto gastrointestinal y medicamentos que reducen el ácido gástrico<sup>11</sup>. La comorbilidad más frecuente en nuestra revisión fue la hipertensión arterial sistémica, sin embargo ninguna de las comorbilidades estudiadas mostró diferencia significativa en los fallecidos y no fallecidos; el 39.8% de los pacientes presentaron como antecedente algún procedimiento quirúrgico reciente (menor de 3 meses), y al analizar este factor entre el grupo de fallecidos y sobrevivientes, los

pacientes con este antecedente previo a la ICD se encontró significancia estadística ( $p = 0.047$ ). En los pacientes inmunodeprimidos es más probable que desarrollen ICD y mayor riesgo de enfermedad fulminante, pero en algunos casos la mortalidad puede ser menor <sup>4</sup>. En nuestra revisión, el grupo de inmunosuprimidos representó el 42.7% del total de la muestra estudiada, y los resultados concuerdan con lo reportado, del total de los inmunosuprimidos el 68% sobrevivió a los 30 días de diagnóstico de ICD vs el 32% que fallecieron, aunque no hubo diferencia estadística significativa ( $p = 0.078$ ); al igual que al comparar los niveles de toxinas AB en inmunosuprimidos vs no inmunosuprimidos no se demostró que en este primer grupo haya una mayor detección de Toxinas AB, que expresarían mayor virulencia al huésped ( $p = 0.967$ ).

Como predictores de mortalidad en ICD *Lee DY et al* <sup>5</sup> reporta al shock preoperatorio y *Sailhamer et al* <sup>2</sup> al fallo cardiorrespiratorio (intubación o vasopresores); en nuestro estudio se encontró dentro de las complicaciones de ICD el apoyo cardiovascular con aminas vasoactivas como la variable mayor predictiva de mortalidad ( $p < 0.001$ ).

En las guías internacionales sobre el manejo de la ICD se hacen referencia a parámetros de laboratorio para clasificar un estado de gravedad y acorde a esto orientar la terapéutica idónea a cada paciente <sup>2, 7,11</sup>. Por lo que realizamos la evaluación de estos mismos parámetros y su relación con la mortalidad.

En cuanto a los valores de laboratorio estudiados se observa que los pacientes fallecidos tienen niveles más bajos de leucocitos como de neutrófilos absolutos sin embargo sin diferencias estadísticas al compararse en el grupo de fallecidos y sobrevivientes; datos que no concordaron con lo reportado por *Sailhamer et al* <sup>2</sup>, quien reporta a la leucocitosis severa o leucopenia como predictores de mortalidad independientes. Una causa puede ser por la presencia de un gran porcentaje en nuestro estudio de pacientes inmunosuprimidos con neutropenias por enfermedad basal, considerando que en este grupo las escalas habituales que utilizan el recuento leucocitario no es compatible para evaluar la gravedad.

En el parámetro de creatinina sérica no se encontró diferencia significativa entre el grupo de fallecidos vs sobrevivientes ( $p = 0.918$ ); a diferencia de la albumina sérica ( $p = 0.016$ ), éste último concordando a lo reportado en las guías como parámetro a utilizar de gravedad.

7,11

## Niveles de toxinas AB fecal y mortalidad.

La gravedad de la enfermedad se ha correlacionado con los niveles de toxinas en las heces en algunos estudios <sup>1, 6,9</sup>, lo que sugiere que la capacidad de cuantificar los niveles de la toxina en las heces podrían ser clínicamente valiosos para predecir resultados de la enfermedad <sup>1</sup>.

En el estudio actual se encontró una mortalidad en el periodo de 30 días posteriores al diagnóstico de ICD en el 23% de la muestra, un valor por debajo de lo reportado por *Lee DY et* (33%) <sup>5</sup>, con igualdad en ambos sexos (50% respectivamente), con media de edad de los fallecidos de 52.5 ( $\pm 18.04$ ) años, con predictores de mortalidad: cirugía reciente y uso de aminas vasoactivas, niveles de albumina sérica y niveles de toxina AB en heces.

Existen varios reportes en la literatura que comparan pacientes con ICD con presencia de toxinas AB positivas y que presentan mayor mortalidad que aquellos con ICD pero con toxinas AB fecal negativas <sup>6,7,13,15</sup>; sin embargo pocos estudios han analizado los niveles de toxinas AB en relación a la mortalidad <sup>8</sup>. En nuestra revisión al comparar los niveles de toxina AB basal en heces en los pacientes fallecidos vs los sobrevivientes con diagnóstico de ICD se encontró una  $p = 0.033$ ; lo que concuerda con *Cohen NA* <sup>8</sup>, quien mostró en un estudio con 73 pacientes que el nivel de toxina fecal en el diagnóstico es más alto entre los pacientes que murieron en comparación a los que sobrevivieron OR de 11.8 (IC del 95% 2.5–56).

Por lo que en el presente estudio se determinó el punto de corte para mayor sensibilidad y especificidad de la toxina AB basal fecal para mortalidad en 24.4 obteniendo un valor predictivo negativo de 82%, en otras palabras el paciente con ICD con toxinas AB fecales al diagnóstico con valores  $< 24.4$  tiene un 82% de posibilidades de no morir; parámetro no reportado previamente en la literatura.

## Niveles de toxinas AB fecal y colectomías

Considerando a la Toxina AB del *Clostridium Difficile* como uno de sus factores de virulencia y lo que reflejaría: a mayor concentración de toxinas mayor gravedad de la enfermedad, existen reportes en los que se relaciona también a un mayor número de complicaciones, como lo reporta *Polage y col* <sup>13</sup> en una cohorte prospectiva donde indica

mayores complicaciones en el grupo de toxina positiva / PCR positiva en comparación con la toxina negativa / PCR positiva (7,6% vs 0%), sin embargo esto solo se relaciona cuando son medidas las toxinas AB fecales y no cuando se miden en cultivos toxigénicos como reporta *Planche TD* <sup>6</sup>. Los reportes en la literatura al relacionar niveles de toxina AB fecal con datos de gravedad son múltiples encontrando relaciones lineales como ha sido con la gravedad de la sintomatología (diarrea, dolor abdominal y náusea), escalas de gravedad (leve, moderada y severa), correlación con parámetros paraclínicos (leucocitosis, creatinina y albumina) <sup>8, 9, 15</sup>, e incluso reportan que el nivel de toxinas podría diagnosticar ICD grave con 100% de especificidad <sup>8</sup>. Sin existir reportes previos al actual de su correlación con el riesgo de realización de colectomía.

En nuestro estudio se realizaron un total de 8 colectomías secundarias a complicación por ICD, que represento un 7.1% del total, que correspondió un porcentaje mayor de lo reportado incluso en periodos de epidemia (1,8% al 6,2%) <sup>7</sup>. Sin diferencias en mortalidad en aquellos que se les realizó colectomía vs los que no ( $p = 0.06$ ). Los valores de toxina AB fecal basal entre colectomizados y no colectomizados, se encontraron con diferencias significativas, siendo más altos en el primer grupo ( $p = 0.004$ ); estableciendo el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad para toxina AB en 84.55 en relación a necesidad de colectomía, con sensibilidad de 78.8%, especificidad de 87.5% y un VPN de 98.7%, lo que indica que el tener ICD con valores de toxina AB fecal  $< 84$  el paciente tiene una posibilidad de 98% de que NO requerirá una colectomía durante la ICD, parámetro no reportado previamente en la literatura.

## CONCLUSIONES

- Existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de toxinas AB fecal basal en los pacientes que mueren y los que sobreviven en infección por Clostridium Difficile.
- Existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de toxinas AB fecal basal en los pacientes que requieren la realización de colectomía y los que no como complicación en infección por Clostridium Difficile.
- A mayor valor de la cuantificación de Toxinas AB en la muestra diagnostica, mayor será la probabilidad de mortalidad o de colectomía en infección por Clostridium Difficile y viceversa.
- La determinación cuantitativa de toxina AB fecal basal en pacientes con infección por Clostridium Difficile es un parámetro predictivo de mortalidad, siendo el valor predictivo negativo el mayor representativo con un 82% en un punto de corte con valor de toxina AB de 24 unidades en quimioluminiscencia; como predictor de colectomía el punto de corte fue de 84 con alta sensibilidad y especificidad y valor predictivo negativo de 98.7%.
- Se propone, además de la utilización de las escalas de gravedad, la utilización de la cuantificación de toxina AB fecal como prueba pronóstica de mortalidad y colectomía en infección por Clostridium Difficile.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Pollock NR. Ultrasensitive detection and quantification of toxins for optimized diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *J Clin Microbiol.* 2016;54(2):259 –264.
- 2.- Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya Kanamori L, Abuzeid N. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg.* 2019;28(14):8.
3. - Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point prevalence Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1198-208.
- 4.- Seltman AK. Surgical Management of *Clostridium difficile* Colitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25(4):204-9.
- 5.- Lee DY, Chung EL, Guend H, Whelan RL, Wedderburn RV, Rose KM. Predictors of mortality after emergency colectomy for *Clostridium difficile* colitis: an analysis of ACS-NSQIP. *Ann Surg.* 2014;259(1):148-56.
6. Planche TD, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, et al. Differences in outcome according to *Clostridium Difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation Study of *C difficile* infection. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):936-45.
- 7.- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):987-994.
- 8.- Cohen NA, Miller T, Na'aminh W, Hod K, Adler A, Cohen D, et al. *Clostridium difficile* fecal toxin level is associated with disease severity and prognosis. *United European Gastroenterology Journal.* 2018;6(5): 773–780.

- 9.- Akerlund T, Svenungsson B, Lagergren A, Burman LG. Correlation of disease severity with fecal toxin levels in patients with Clostridium Difficile-associated diarrhea and distribution of PCR ribotypes and toxin Yields in vitro of corresponding isolates. J Clin Microbiol. 2006;44(2):353-8.
10. Delano MJ, Cuschieri J. Surgical Management of Clostridium difficile Infection: The Role of Colectomy. Surg Infect (Larchmt). 2016;17(3):343-5.
11. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections. Am J Gastroenterol. 2013;108(4):478-98.
- 12.- Longtin Y1, Trottier S, Brochu G, Paquet-Bolduc B, Garenc C, Loungnarath V, et al. Impact of the type of diagnostic Assay on Clostridium difficile infection and complication rates in a Mandatory reporting program. Clin Infect Dis. 2013;56(1):67-73.
- 13.- Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, Leslie JL, Chin DL, Wang S, et al. Overdiagnosis of Clostridium difficile infection in the molecular test era. JAMA Intern Med. 2015;175(11):1792-801.
- 14.- Huang B, Jin D, Zhang J, Sun JY, Wang X, Stiles J, et al. Real-time cellular analysis coupled with a specimen enrichment accurately detects and quantifies Clostridium difficile Toxins in stool. J Clin Microbiol. 2014;52(4):1105-11.
- 15.- Polage CR, Chin DL, Leslie JL, Tang J, Cohen SH, Solnick JV. Outcomes in patients tested for Clostridium difficile toxins. Diagn Microbiol Infect Dis. 2012;74(4):369-73.

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FOLIO \_\_\_\_\_

ASOCIACIÓN DE NIVELES DE TOXINA AB FECAL COMO PREDICTOR DE COLECTOMÍAS Y MORTALIDAD EN INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE								
FICHA DE IDENTIFICACIÓN								
NOMBRE						FECHA		
NSS						EDAD		
SEXO	FEMENINO (1)				MASCULINO (2)			
USO DE ANTIBIOTICOS EN 2 SEMANAS PREVIAS	SI (1)			NO (2)				
COMORBILIDADES	HEMATOLOGICA (1)	ONCOLOGICA (2)	REUMATOLOGICA (3)	TRASPLANTADO (4)	ERC (5)	DM II (6)	SIN COMORBIDOS (7)	
CIRUGIA RECIENTE	SI (1)	NO (2)	*SI_SERVICIO:					
TOXINAS AB +								
FECHA DE TOMA		FECHA DE INICIO DE DIARREA		TRATAMIENTO ANTIBIOTICO EN LA TOMA		SI (1)	NO (2)	
CUANTIFICACION								
PARÁMETROS CLINICOS Y LABORATORIO								
LEUCOCITOS								
CREATININA	< 1.5 (1)			> 1.5 (2)				
ALBUMINA	< 3			> 3				
LACTATO	< 2,2 mmol / l.			> 2,2 mmol / l.				
Apoyo avanzado de la vía aérea	SI (1)			NO (2)				
Uso de vasopresor	SI (1)			NO (2)				
Megacolon	SI (1)			NO (2)				
Abdomen agudo	SI (1)			NO (2)				
Severidad de infección por Clostridium Difficile	LEVE (1)		SEVERA (2)			FULMINANTE (3)		
Colectomía	SI (1) FECHA; _____			NO (2)				
Mortalidad	SI (1) FECHA; _____			NO (2)				