



**Universidad Nacional Autónoma de México**

**Facultad de Medicina**

**ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

Factores asociados a mayor estancia intrahospitalaria en adultos  
mayores con infección por *Clostridium difficile*

**TITULACIÓN POR TESIS**

**QUÉ PARA OPTAR EL GRADO DE:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**

**GERARDO AKRAM DARWICH DEL MORAL**

**TUTOR:**

**NORBERTO CARLOS CHAVEZ TAPIA**

**GASTROENTEROLOGÍA FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**MÉXICO, D.F. JULIO 2015**



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.

## INDICE

I.	Introducción .....	3
II.	Marco teórico .....	3
III.	Justificación .....	30
IV.	Pregunta de trabajo.....	30
V.	Hipótesis .....	30
VI.	Objetivos .....	31
VII.	Definiciones .....	32
VIII.	Metodología .....	34
IX.	Resultados .....	38
X.	Discusión .....	53
XI.	Conclusión .....	55
XII.	Bibliografía .....	56

## Introducción

Durante los últimos 20 años, la incidencia y severidad de la infección por *Clostridium difficile* se ha incrementado dramáticamente. Se ha convertido en una causa importante de morbi-mortalidad en pacientes hospitalizados, principalmente en pacientes mayores de 65 años e inmunosuprimidos. Actualmente el enfoque de tratamiento es preventivo, haciendo énfasis en la medidas de aislamiento en pacientes ya infectados, así como la higiene de manos en el personal de la salud.

### Marco Teórico

#### **Perspectiva histórica**

*Clostridium* fue cultivado por primera vez por Hall y O'Toole en 1935 de las heces de neonatos saludables. Se denominó como "Bacillus difficilis" por la dificultad que implicaba cultivar este bacilo gram positivo de crecimiento lento en un medio anaeróbico. Aunque se consideraba de interés académico, no se consideró clínicamente relevante sino hasta la década de 1970, cuando su rol patogénico en la diarrea asociada a antibióticos y en la colitis pseudomembranosa fue descrito. Ahora se sabe que tiene esporulación en forma de bastón, que es un bacilo gram positivo anaeróbico y cuyas toxinas potentes pueden causar síntomas que van desde una diarrea leve hasta una colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico que puede poner en riesgo la <sup>1</sup>

más adelante

#### **Microbiología**

El ciclo de vida del *C. Difficile* se muestra en la siguiente imagen. Inicia con la ingestión de esporas y células en estado vegetativo. Estas células son eliminadas en su gran mayoría por la mucosa gástrica, pero algunas sobreviven por su capacidad de tolerar ambientes ácidos. Posteriormente las esporas de *C. Difficile* germinan a nivel del intestino delgado, posterior a la exposición de los ácidos biliares. Los flagelos facilitan el movimiento del *C. Difficile*. Posee una cápsula de polisacáridos que evita la fagocitosis.

Posteriormente se multiplica en el cólon y, mediante la mucosa intestinal, se adhiere al epitelio colónico.

Las células vegetativas de *C. Difficile* producen toxinas A y B, así como enzimas hidrolíticas. La producción local de toxinas A y B desencadena la producción de factor de necrosis tumoral alfa y otras interleucinas proinflamatorias, aumento de la permeabilidad vascular, reclutamiento de neutrófilos y monocitos, apertura de las uniones celulares epiteliales y la apoptosis de las células epiteliales. La producción local de enzimas hidrolíticas lleva a la degradación del tejido conectivo, lo que ocasiona colitis y formación de pseudomembranas, así como diarrea acuosa. <sup>2</sup>

### Cepa NAP1/027/BI

La cepa epidémica hipervirulenta, llamada NAP1/027/BI es responsable un aumento en la incidencia y mortalidad de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) desde principios de la década pasada. <sup>3</sup>

Ha causado brotes importantes en América del norte y Europa, con mayor incidencia y severidad de la enfermedad cuando es ICD asociada a cuidados de la salud, probablemente relacionado a el uso de fluoroquinolonas. <sup>29</sup>

Se ha aislado esta cepa tanto de alimentos como de animales de compañía. En Canadá fue el más asociado a vacas y caballos. <sup>8,34</sup>

Otras cepas conocidas por afectar humanos son ribotipo 017 (TOX VIII/NAP9) y ribotipo 066. Esta última aislada en mascotas domésticas como gatos y perros, así como del medio ambiente. <sup>23, 35, 38, 39</sup>

### **Toxinas**

*Clostridium difficile* produce 2 tipos de toxina principales: toxina A o enterotoxina y toxina B o citotoxina. La toxina A es capaz de causar diarrea y demás síntomas de infección por *C. Difficile*. Sin embargo, la toxina B solo puede causar síntomas si hay un daño previo a la mucosa o si esta en combinación con la toxina A. <sup>4</sup>

Las nuevas cepas recientemente reconocidas son generadoras de dos tipos de toxinas diferentes, en mayor cantidad y con mayor virulencia, la toxina variante y la toxina binaria. La toxina variante esta asociada a cepas que solo producen toxina B por delección del gen de la toxina A. La toxina binaria no esta relacionada con A ni con B, pero su papel patogénico aun se desconoce.<sup>5,6</sup>

Las toxinas A y B funcionan catalizando la glucosilación, activando Rho-GTPasas: pequeñas proteínas reguladoras del citoesqueleto celular de actina en organismos eucariotes. Los genes *tcdA* y *tcdB* se localizan en el cromosoma del *Clostridium difficile* en el locus PaLoc con un peso de 19.6-kilobases (kb). Junto con estos últimos, existen otros 3 genes accesorios que se localizan en el mismo locus: genes *tcdC*, *tcdR* y *tcdE*<sup>7</sup>

Estudios iniciales realizados con cultivos de toxinas purificadas en modelos de conejos y roedores, administrados mediante lavado intestinal, demuestran que la TcdA es el factor esencial de virulencia, ya que la TcdB es incapaz de inducir lesiones cuando se administra en ausencia de la TcdA.<sup>8,9</sup>

Estudios mas recientes han demostrado que cada una de dichas toxinas, administradas juntas o por separado, tienen el potencial de inducir la enfermedad e incluso la muerte. Se ha encontrado asociación de cardiotoxicidad y TcdB en modelos de pez zebra, resaltando la importancia de los efectos sistémicos de las toxinas, particularmente de la TcdB, aunque esto aun no se demuestra en especies de mamíferos.<sup>10</sup>

### **Respuesta inmunitaria**

La colonización por *Clostridium difficile* resulta de la administración de antibióticos y posterior pérdida de protección por parte de la flora intestinal. La generación de anticuerpos en respuesta a la toxina A mediante exposición natural se asocia a protección contra la enfermedad. Los individuos que son incapaces de dicho proceso presentan riesgo de enfermedad recurrente y/o severa. Aproximadamente dos tercios de los adultos tienen IgG e IgA contra *C. Difficile* y su defecto se relaciona con brotes en ancianos. Abordajes inmunológicos para manejo de esta enfermedad estan en vías de desarrollo, lo que disminuiría la dependencia que hay actualmente al uso de antibióticos, permitiendo reestablecer la barrera natural que provee una flora comensal

intacta. Una vacuna activa y otras terapias inmunológicas están bajo evaluación y pueden resultar efectivas para el manejo de la infección por *C. Difficile* recurrente.<sup>11</sup>

Se ha utilizado la inmunidad pasiva y activa para investigar los roles de las toxinas de *Clostridium difficile*. Utilizando inmunización con toxoides en hamsters se demostró que se necesita inmunidad contra TcdA y TcdB para lograr una protección completa aunque otros estudios han demostrado que solo es necesaria protección contra TcdA, asociándola a la prevención de recurrencia de la enfermedad.<sup>12,13,14</sup>

### **Reservorios de *Clostridium difficile* en la naturaleza**

La comida se ha considerado como un reservorio de *C. Difficile* en la comunidad, aunque la evidencia aun es incompleta. Hay reportes de cepas aisladas en alimentos para consumo humano y de mascotas en países como EUA, Canada y la mayoría de los países de Europa. 10-18

El *Clostridium difficile* se ha considerado comensal y patógeno en animales domésticos y alimentos, pero hay pocos estudios que comparen las cepas aisladas en animales con las cepas aisladas en humanos enfermos. Por el momento se han encontrado cepas en común entre humanos y caninos, bovinos, porcinos y equinos. 9,24

Los toxinotipos (TOX) V/PCR ribotipo 078/PFGE, tipos NAP7, NAP1/027/BI y NAP8/REA son los predominantes en ganado vacuno y porcino en EUA y Europa. 9,27

Hay estudios canadienses que demuestran hasta un 20% de aislamiento en carnes de consumo humano.<sup>15</sup>

En estudios en Estados Unidos se han reportado aislamientos de hasta 42% en carnes de consumo humano como carne de res, puerco y pavo, adquiridos en tiendas de supermercado en Arizona durante un lapso de 3 meses. Generalmente estos productos eran de producción local y distribución nacional.<sup>16</sup>

Aunque el origen de la contaminación de alimentos con *Clostridium difficile* es desconocido, lo más probable es que se originado por translocación del reservorio intestinal del propio animal. La otra posibilidad es contaminación

durante el manejo y procesamiento por parte de los humanos, aunque no hay evidencia para demostrarlo. 46

Es importante recalcar que las esporas pueden sobrevivir en la carne animal a pesar del proceso de cocción. 17

## **Epidemiología**

La CDC reporta un incremento en el diagnóstico de egreso de *Clostridium difficile*; de 1996 a 2003 se duplicó pasando de 31 a 61 px egresados por cada 100, 000 habitantes. Este incremento fue mas notable en ancianos de 65 o más años, donde el incremento fue de 150 a 300 pacientes por cada 100, 000 habitantes. Adicionalmente a la mayor incidencia y mortalidad, estos pacientes presentan altas tasas de falla a tratamiento y recurrencia de enfermedad. 18

Aproximadamente uno de cada tres ancianos que ingresa a un hospital contrae una infección nosocomial, dentro de las cuales, la principal enfermedad de origen gastrointestinal es la diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) por su relación con el uso no siempre adecuado de antibióticos. Esto tiene gran impacto en la evolución clínica del anciano, incremento de la estancia intra hospitalaria y el costo. 19 El anciano frágil es por definición el prototipo de huésped ideal para la proliferación de *C. Difficile*, cuyo sobrecrecimiento intestinal esta controlado por la fortaleza inmunitaria. 20 La transmisión entre pacientes y a través del personal sanitario obliga a extremar medidas preventivas para reducir la diseminación. 21

Algunos factores que justifican el aumento de incidencia de la diarrea por *Clostridium difficile* son el envejecimiento poblacional y el mayor acceso a antibióticos de amplio espectro que se sobreutilizan en el ambiente hospitalario, así como una mejor vigilancia epidemiológica en los últimos años. 22 El 21% de los pacientes que se hospitalizan presentaron cultivo positivo para *C. Difficile*, aun cuando hayan estado libres del microorganismo previo al ingreso. De estos pacientes, la tercera parte desarrollara infección sintomática y diarrea. 23 El surgimiento de nuevas cepas virulentas, asociadas al uso de quinolonas de nueva generación, ha permitido la aparición de nuevas toxinas, dentro e las cuales destaca la toxina binaria. Esta última se asocia a mayor mortalidad y mayor resistencia a los tratamientos antibióticos. Se asocia menos



al uso de antibióticos previos, y mas a la transmisión por contacto con pacientes enfermos con diarrea. <sup>24</sup>

La contaminación por clostridium difficile es habitual en hospitales. Con frecuencia las esporas son vehiculizadas directamente por el personal sanitario y puede ser aislado en sábanas cortinas, cuellos, muebles, estetoscopios, ropa y zapatos del personal. Dos tercios de los pacientes portadores de Clostridium difficile no desarrollaran diarrea, por lo que el hallazgo de un portador implica su aislamiento, pero no necesariamente su tratamiento. <sup>25</sup>

### **Epidemiología en México y América Latina**

En América Latina se han descrito casos de ICD de manera aislada y algunos brotes en hospitales de tercer nivel; sin embargo, la información parece ser insuficiente para conocer la epidemiología y los factores asociados a ICD en esta región.

En un estudio realizado por el Dr. Camacho y colaboradores, en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y publicado en el 2009 se reportan los factores asociados más relevantes para el desarrollo de EACD entre los pacientes atendidos en un centro de tercer nivel de atención en la ciudad de México. Dentro de ellos destacan: uso de bloqueadores H2, edad menor a 65 años, hospitalización durante las 12 semanas previas, uso previo de cefalosporinas, uso previo de fluoroquinolonas, estancia en UTI, tiempo de empleo de antibióticos antes del diagnóstico (1.05 veces mas riesgo por día de exposición) y tiempo de estancia en el hospital (1.1 veces mas riesgo por día de estancia intrahospitalaria). Observaron bajas tasas de complicaciones y mayor incidencia durante el verano.

En nuestro país, y particularmente en nuestro hospital, el uso de inhibidores de bombas de protones para disminuir el riesgo de gastritis y de sangrado de tubo digestivo entre los pacientes hospitalizados graves es una practica común que conlleva un riesgo aumentado de presentar infección por Clostridium difficile. <sup>26</sup>

En su estudio el Dr. Camacho aclara que la edad menor a 64 años es un hallazgo asociado a que en ese hospital hay una mayor proporción de pacientes jóvenes con enfermedades autoinmunes y virus de

inmunodeficiencia humana, ya que en otros estudios en otros países de América Latina la media de edad es mayor.<sup>27</sup>

### **Factores de riesgo asociados a Clostridium difficile**

Algunos de los factores clínicos predisponentes para la infección de Clostridium difficile demostrados en estudios recientes son: fármacos como (antibióticos, inhibidores de bomba de protones, laxantes y antineoplásicos), edad avanzada, enfermedad crónica de base, neoplasia (sobre todo hematológica), inmovilidad, desnutrición proteica, nutrición enteral artificial por sonda nasogástrica, uso de enemas, endoscopías, incontinencia fecal o urinaria y la estancia hospitalaria prolongada.<sup>28</sup>

Los antimicrobianos que se eliminan por vía fecal, así como los de eliminación por vía hepatobiliar son los más dañinos a la flora intestinal, ya que tienen mayor concentración en la luz colónica. Dentro de este grupo destacan las cefalosporinas, amoxicilina con ácido clavulánico, ampicilina y clindamicina. Las quinolonas de nueva generación son las más lasivas, ya que tienen un espectro más amplio y a su amplia difusión en todos los países. Es mucho menos frecuente que los cuadros de diarrea por Clostridium difficile se asocien a anaerobicidas como aminoglucósidos intravenosos, metronidazol y vancomicina, aunque hay casos descritos con casi todos los antimicrobianos.<sup>29,30,31,32</sup>

El desarrollo de Clostridium difficile se relaciona también con la administración de múltiples ciclos antibióticos, la vía de administración, el amplio espectro bactericida y el uso de combinaciones. La inmunodepresión coexistente es un factor importante, así como los receptores colónicos para las toxinas que genera. De igual forma hay casos descritos con tan solo una dosis de administración de antibiótico. Los días de duración del tratamiento y el número de días de estancia intrahospitalaria pueden influir también.<sup>33, 34</sup>

La relación entre la infección por C. Difficile y el estado funcional se ha estudiado previamente por Kyne y colaboradores, quienes demostraron que mediciones, como el score de Barthel, el cual asociaba puntajes elevados con mayor severidad de la infección.<sup>35</sup>

Delamaire y colegas, en su estudio sobre la función leucocitaria en pacientes diabéticos, encontraron que en estos pacientes, cuando presentan infección por *Clostridium difficile*, presentan cuentas leucocitarias bajas y en ocasiones sin fiebre a pesar de otros parámetros clínicos de gravedad. Esto pudiera estar explicado por la capacidad alterada de quimiotaxis y disfunción inmunitaria en dichos pacientes, colocándolos equivocadamente en un grupo no severo si se utilizan los parámetros de gravedad propuestos por la IDSA.<sup>36</sup>

Paradójicamente Krishna Rao y colegas, en su estudio de pacientes ancianos hospitalizados por infección de *Clostridium difficile*, encontraron que los pacientes con diabetes mellitus tienen una mortalidad menor cuando presentan infección intrahospitalaria por *C. Difficile*.<sup>37</sup>

En el estudio de Dalton y colegas se encontró una asociación entre pacientes con depresión y uso de medicación antidepresiva y desarrollo de infección por *Clostridium difficile*.<sup>38</sup>

El tratamiento de gastritis y enfermedad ácido péptica. Son de las drogas más comúnmente recetadas, y en muchas ocasiones, sin indicación documentada. Se ha descrito en estudios recientes una relación entre el consumo de IBP y la incidencia y recurrencia de infección por *Clostridium difficile*.<sup>39</sup>

En un estudio retrospectivo de 900 pacientes del doctor Freedberg y colaboradores, se demostró que el uso concomitante de IBP no afectaba la reincidencia a 90 días en pacientes con diagnóstico intrahospitalario de infección por *Clostridium difficile* que completaban tratamiento antibiótico. Sin embargo, se identificó a la raza negra, edad avanzada y múltiples comorbilidades como factores independientes para recurrencia de enfermedad. Es probable que la afección de los IBP tenga que ver con la alteración de la microbiota intestinal más que con la acidificación a nivel gástrico, ya que las esporas del *C. Difficile* son ácido resistentes. Esto puede generar que disminuya la flora bacteriana protectora contra *C. Difficile*, aunque no tendría tanto impacto en la recurrencia ya que los pacientes en riesgo tendrían de por sí alterada la microbiota.<sup>40</sup>

## **Factores de riesgo para desarrollo de *Clostridium difficile* en la comunidad**

Tradicionalmente se han descrito dos factores necesarios para la infección por *Clostridium difficile*: exposición a antibióticos y la adquisición de *Clostridium difficile*, principalmente vía fecal-oral. Aunque algunos pacientes con ambos factores desarrollaran ICD, otros podrán únicamente colonizarse. Un tercer factor, posiblemente asociado a la susceptibilidad del hospedero o a la virulencia de la bacteria, es el supuesto factor determinante para el desarrollo de la enfermedad sintomática.

El medio ambiente juega un papel importante en la propagación de la ICD. Debido a que el *Clostridium difficile* se encuentra en materia fecal, cualquier superficie, cualquier objeto y cualquier instrumental médico que se contamina con heces, al momento de que cualquiera de ellos se contamina con esporas, puede propiciar la transmisión de la infección.

Las esporas pueden existir hasta por 5 meses en las superficies. La limpieza de superficies contaminadas con desinfectante basados en hipoclorito de sodio al 10% es fundamental.<sup>41</sup>

Hasta el 15% de las infecciones asociadas a *Clostridium difficile* son adquiridas en la comunidad. El 40% de las infecciones por *Clostridium difficile* adquiridas en la comunidad no son asociadas a exposición previa antimicrobiana en los 90 días previos. La ICD adquirida en la comunidad termina en hospitalización por diarrea intensa hasta en un 38% de los casos, lo que genera costos significativos al sistema de salud. La exposición a inhibidores de bomba de protones o bloqueadores de receptores de histamina tipo 2 no se ha asociado a aumento en el riesgo de ICD adquirida en la comunidad, aunque continúa el debate entre los expertos y hacen falta más estudios.<sup>42,43</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas tienen un amplio espectro, van de portador asintomático, diarrea leve, colitis pseudomembranosa y la más grave que es megacolon tóxico<sup>44</sup>. Los factores del hospedero juegan un papel importante en la manifestación de la enfermedad. La respuesta inmune es importante en contra de las toxinas de *C. Difficile* sin embargo esta se va deteriorando con la edad.<sup>45,46</sup> La diarrea acuosa es la manifestación clínica cardinal, sin embargo

como se mencionó previamente tiene un amplio rango de presentación.

En el estado de portador asintomático, se ha observado que hasta el 20% de los pacientes hospitalizados pertenecen a este grupo, contienen *C. Difficile* en sus heces pero no presentan diarrea. En los acilos se puede presentar esta condición hasta en el 50% de los individuos. La importancia de esto radica en que aunque estén asintomáticos, son un reservorio que contribuye al contagio. No se recomienda el tratamiento de forma rutinaria en los portadores asintomáticos.<sup>47, 48</sup>

La diarrea con colitis, se caracteriza por 10 a 15 evacuaciones al día, acompañadas de dolor abdominal inferior y cólico, fiebre de bajo grado y leucocitosis, la fiebre se asocia en el 15% de los casos. Estos síntomas generalmente ocurren con el antecedente de administración de antibióticos, ya sea que empiece mientras aun se sigue administrando o a los días de haberlo suspendido, es infrecuente la presentación tardía, posterior a 10 semanas de administración.<sup>49</sup>

Los pacientes con colitis pseudomembranosa se presentan con manifestaciones clínicas de *C. Difficile* con colitis y en la sigmoidoscopia se observan pseudomembranas, similares a placas amarillentas adherentes en colon y recto, de distribución parcheada.<sup>50</sup> Las manifestaciones de la colitis fulminante son dolor abdominal difuso, diarrea, distensión abdominal, fiebre, hipovolemia, acidosis láctica, hipoalbuminemia y leucocitosis. La diarrea puede ser menos severa en pacientes con ileo prolongado, por un colon atónico. Otras complicaciones de la colitis fulminante incluyen el megacolon tóxico y la perforación intestinal.<sup>51</sup> El megacolon tóxico se basa en la dilatación de >7 cm en su diámetro mayor, acompañado de toxicidad sistémica severa. Las radiografías de abdomen muestran dilatación del intestino delgado, niveles aéreos y signos de "huellas de pulgar" por edema de la submucosa.

La perforación del intestino se presenta con dolor y rigidez abdominal, disminución de los ruidos intestinales, signos de irritación peritoneal y dolor severo localizado en los cuadrantes inferiores izquierdo y derecho. Las radiografías abdominales muestran aire libre.

El diagnóstico y las intervenciones terapéuticas inmediatas son necesarias en el caso de infección por *C. Difficile* fulminante. Al realizarse la colonoscopia

debe introducirse la menor cantidad de aire por el riesgo alto de perforación y de exacerbación del íleo.

Debe valorarse al paciente por cirugía para evaluar la necesidad de colectomía.<sup>52</sup>

### Formas inusuales de presentación

Otras manifestaciones incluyen la enteropatía perdedora de proteínas con ascitis. La infección por clostridium en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y el involucro extracolónico.

### Enteropatía perdedora de proteínas

La pueden desarrollar con hipoalbuminemia y algunos pueden presentar ascitis y edema periférico. El edema intestinal permite la extravasación de albúmina al lumen intestinal, causando pérdida colónica de albúmina con inadecuada síntesis compensatoria de proteínas por el hígado. Como consecuencia los niveles de albúmina pueden bajar a menos de 2 g/dL. La enteropatía perdedora de proteínas responde a tratamiento médico para la infección.<sup>53,54</sup>

### Clostridium difficile y enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Las infecciones entéricas son la causa del 10% de las recaídas sintomáticas en los pacientes con EII y de éstas la mitad se debe a clostridium difficile. La tasa de C. Difficile en los pacientes con EII parece estar asociada al uso de antibióticos para otras infecciones gastrointestinal, a los internamientos frecuentes de estos pacientes para el manejo de los brotes<sup>55</sup>. En este tipo de pacientes cuando se sospecha de brote se debe descartar esta infección para evitar el tratamiento incorrecto con glucocorticoides que solo agravaría la enfermedad. Para el diagnóstico se requieren laboratorios como las toxinas de clostridium. En este escenario no es útil la endoscopia ya que no se desarrollan pseudomembranas, debido a la patología preexistente en el colon. Estos pacientes requieren de forma frecuente colectomía, hasta el 20%.<sup>56</sup>

Así mismo existe una alta prevalencia de portadores de C. Difficile en los pacientes con EII. Esto se observó en un estudio de 122 pacientes con EII de larga evolución en los que la frecuencia de portador de C. Difficile fue más alta

en aquellos con EII que en los controles sanos (8 vs 1% respectivamente), en la ausencia de hospitalizaciones o uso de reciente de antibióticos.<sup>57</sup>

### Manifestaciones extracolónicas

Se han descrito casos raros de apendicitis por *C. Difficile*, enteritis del intestino delgado e involucro extraintestinal<sup>58</sup>. Las manifestaciones de la enteritis del intestino delgado, en los casos con ileostomía previa, se observa incremento del gasto de la ielostomía, se pueden ver pseudomembranas en la mucosa de la ileostomía. Esta presentación es más común en ancianos<sup>59</sup>. Las manifestaciones extraintestinales incluyen aquellas como celulitis, infección de tejidos blandos, bacteremia y artritis reactiva.<sup>60</sup>

La enfermedad leve consiste en diarrea como único síntoma, mientras que la enfermedad moderada incluye síntomas y signos adicionales como dolor abdominal tipo cólico.

Para enfermedad severa, las guías de la American College of Gastroenterology recomiendan seguir los siguientes tres factores de riesgo, que predicen el riesgo de severidad: 1. Distensión abdominal, 2. Elevación de leucocitos, 3. Hipoalbuminemia.

La enfermedad severa se define con los siguientes criterios:

1. Albúmina <3 g/dL
2. Leucocitos > 15,000 cel/mm<sup>3</sup> o dolor abdominal sin criterios de enfermedad complicada

La enfermedad severa y complicada es la infección por *C. Difficile* con al menos una de las siguientes<sup>61</sup>:

1. Admisión a la unidad de terapia intensiva.
2. Hipotensión con o sin soporte vasopresor.
3. Fiebre (temperatura >38.5°)
4. Íleo
5. Distensión abdominal significativa
6. Cambios en el estado mental
7. Leucocitos >35, 000 células/mm<sup>3</sup>
8. Lactato >2.2 mmol/L
9. Falla orgánica

En los pacientes mayores existe mayor tasa de presentación con enfermedad

avanzada o complicaciones. En los ancianos se puede presentar la enteritis del intestino delgado.<sup>62</sup>

Cober y colaboradores encontraron en su estudio de 70 pacientes mayores de 80 años que las comorbilidades más comunes son enfermedad arterial coronaria 35.7%, insuficiencia renal 27.1% y diabetes mellitus tipo 2 18.5%. el promedio de leucocitosis fue de  $14.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ . 57 pacientes (81.4%) recibió antibióticos y 41 pacientes (58.5%) recibió IBP durante los 30 días previos al inicio de la infección.<sup>63</sup>

### **Enfermedad recurrente**

Hasta el 20% de las ICD presentará recurrencia a pesar de tratamiento adecuado. Dentro de los principales factores asociados se encuentran: insuficiencia renal crónica, leucocitosis intensa, edad avanzada, antecedente de cirugía abdominal, múltiples episodios previos de DACD y aislamiento de nuevas cepas de *C. Difficile*.<sup>64</sup>

### **Marcadores de inflamación**

#### *Procalcitonina*

En un estudio de revisión sistemático, realizado por Belmares y colaboradores, se encontró hasta siete sets de criterios publicados para medir severidad de ICD, así como para predecir el desenlace del tratamiento utilizando hasta 17 variables clínicas que incluían diarrea, frecuencia, leucocitosis, fiebre, hipotensión e insuficiencia renal. Aun no hay un consenso sobre cuales de estos factores, o cuales combinaciones, pueden ser clínicamente más relevantes. Algunos de estos factores son subjetivos, por lo que surge la necesidad de un marcador objetivo.

Algunas de las características que debe de cumplir son: 1) especificidad para el pronóstico, 2) fácilmente adquirido de pacientes, 3) fácilmente cuantificable, 4) mínimamente afectado por las comorbilidades del paciente<sup>65,66</sup>. La procalcitonina es un biomarcador específico para infección bacteriana y con utilidad demostrada cuando se utiliza para guiar la terapia antibiótica en



algoritmos clínicos para infecciones respiratorias, sepsis, infecciones postoperatorias y neumonía asociada a ventilador. Su validez como marcador de severidad para infección por *Clostridium difficile* está aun en investigación.<sup>67,68</sup>

En un estudio reciente del Dr Krishna se demostró que pacientes con ICD y procalcitonina (PCT) de  $<0.2\text{ng/mL}$  tenían poca probabilidad de cumplir con parámetros clínicos compatibles con enfermedad severa, con valor predictivo negativo de 90%. Esto sugiere que los pacientes con PCT baja se pueden manejar de forma más conservadora comparados con los pacientes con valores altos, en quienes se recomienda una terapia más agresiva. El uso de metronidazol, indicado como medicamento inicial en enfermedad leve, puede estar apoyado por una PCT baja. Este estudio tomaba la medición de los niveles de PCT el mismo día del diagnóstico. No se demostró que existiera una relación de los niveles de PCT iniciales y el riesgo de recurrencia de la enfermedad, aunque en otros estudios se ha demostrado una relación entre la severidad de la infección inicial y la enfermedad recurrente.<sup>69,70</sup>

### **Diagnóstico diferencial**

Se debe descartar una diarrea asociada a antibióticos en pacientes que presenten diarrea que mejora con la suspensión del fármaco y con infrecuentes manifestaciones sistémicas.<sup>71</sup>

En pacientes con sospecha de *Clostridium difficile* que cumplen con criterios de gravedad o con alguna causa de inmunosupresión agregada, se debe iniciar tratamiento empírico con metronidazol o vancomicina, aun cuando la diarrea sea leve, así como en todos los pacientes con diarrea moderada o grave. En los demás pacientes que no requieren tratamiento inicial empírico, en ocasiones, solo con retirar el antibiótico o sustituirlo por uno menos lascivo para la flora intestinal puede haber mejoría de los síntomas.<sup>72</sup>

### **Severidad de la enfermedad de acuerdo a la IDSA**

De acuerdo a la guías de práctica clínica del 2010 de la sociedad americana de enfermedades infecciosas (IDSA) se recomiendan los siguientes parámetros

clínicos presentes al momento del diagnóstico: leucocitosis de >15000 células por milímetro cúbico, un aumento de al menos 1.5 veces en la creatinina sérica, hipotensión ó estado de choque, íleo, ó megacolon. Cohen SH, GERdind DH, Jhonson S, et al. <sup>73</sup>

### **Métodos diagnósticos**

El criterio óptimo para el diagnóstico de diarrea asociada a clostridium difficile debe incluir signos clínicos de diarrea, demostración del microorganismo en las heces, sus toxinas o la visualización endoscópica de las pseudomembranas. <sup>78</sup>. El método mas sensible para diagnosticar una infección por C. Difficile es mediante cultivo, y el método mas específico es mediante demostración de Toxina B. Se debe tomar muestra únicamente en pacientes con evacuaciones líquidas, a menos que el paciente presente ileo asociado a C. difficile. La toma de muestra de evacuaciones es clínicamente inservible en pacientes asintomáticos. El método de inmunoensayo por ELISA para detectar toxinas A y B es más barato, rápido y fácil, con buena especificidad y sensibilidad, aunque es menos sensible si se compara con el ensayo citotóxico celular. El cultivo puede ser menos conveniente ya que pueden crecer cepas toxigénicas y no toxigénicas, indistinguibles por sus similares características morfológicas. La prueba con reacción de cadena de polimerasa (PCR) parece ser rápido, sensible y específico. <sup>79, 80</sup>

Otros métodos diagnósticos son la inmunocromatografía para detección rápida de toxina A y la técnica de aglutinación con latex. EL examen de sangre oculta en heces positivo es inespecífico. <sup>81</sup>

Entre el 5 y 20% de los pacientes puede requerir una segunda prueba confirmatoria si la primera prueba fue negativa pero existe alta sospecha. <sup>82</sup>

### **Tratamiento**

Las guías internacionales recomiendan minimizar la frecuencia y duración de los tratamientos antimicrobianos, así como el numero de agentes antimicrobianos, con el objetivo de reducir el riesgo de ICD. Los antibióticos se

deben adecuar a la epidemiología local y a las cepas presentes de *C. difficile*, con un uso restringido de cefalosporinas y clindamicina (exceptuando los tratamientos profilácticos quirúrgicos).

Cuando se sospecha una ICD moderada o severa, el tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse tan pronto se haga el diagnóstico. Si la muestra fecal para toxinas de *C. difficile* resulta negativa, la decisión de iniciar, continuar o suspender el tratamiento antibiótico debe individualizarse. Se deben evitar agentes antiperistálticos, ya que pueden evitar la aparición de megacolon tóxico. Metronidazol es el agente antibiótico de elección en pacientes con episodio inicial leve a moderado de ICD. La dosis recomendada es de 500mg vía oral 3 veces al día durante 10-14 días.

Vancomicina es la droga de elección para tratamiento inicial de un episodio severo de ICD. La dosis recomendada es 125mg vía oral 4 veces al día durante 10-14 días. En pacientes que presenten íleo, se puede administrar por vía rectal.

En un episodio de enfermedad severa complicada de ICD, se recomienda tratamiento inicial con vancomicina vía oral, con o sin metronidazol intravenoso. La dosis de vancomicina recomendada es de 500mg vía oral 4 veces al día ó 500mg diluidos en aproximadamente 100mL de solución salina a. 0.9% en caso de administración por vía rectal, esto mediante enema cada 6 horas. La dosis recomendada para el metronidazol intravenoso es 500mg cada 8 horas.

En pacientes con enfermedad severa se puede considerar tratamiento quirúrgico con colectomía subtotal con preservación de recto. También se deben monitorizar los niveles de lactato sérico. En pacientes con niveles por encima de los 5mmol/L y una cuenta leucocitaria superior a los 50,000 cel/uL se ha observado una mortalidad perioperatoria considerablemente incrementada.

El tratamiento de la primera recurrencia es generalmente similar al tratamiento del episodio inicial, pero se debe estratificar según la severidad de la enfermedad.

No está recomendado iniciar metronidazol después de la primera recurrencia de ICD o como tratamiento crónico debido a su potencial de neurotoxicidad acumulada.

El tratamiento de la segunda o posteriores recurrencias de ICD está recomendado con vancomicina, ya sea en pulsos o con dosis fraccionadas. <sup>83</sup>

En pacientes con sospecha de *Clostridium difficile* que cumplen con criterios de gravedad o con alguna causa de inmunosupresión agregada, se debe iniciar tratamiento empírico con metronidazol o vancomicina, aun cuando la diarrea sea leve, así como en todos los pacientes con diarrea moderada o grave. En los demás pacientes que no requieren tratamiento inicial empírico, en ocasiones, solo con retirar el antibiótico o sustituirlo por uno menos lascivo para la flora intestinal puede haber mejoría de los síntomas.<sup>84,85, 86</sup>

Hasta 95% de los pacientes con infección por *C. Difficile* tendrán respuesta efectiva a un ciclo inicial antibiótico de 10 a 14 días con metronidazol o vancomicina. En pacientes con episodio inicial leve podría valorarse no dar antibiótico. Aquellos pacientes que presenten múltiples recurrencias se debe indicar metronidazol o vancomicina durante cuatro-seis semanas para permitir que las esporas germinen durante la terapia antibiótica, eliminando efectivamente las formas vegetativas. El esquema recomendado con vancomicina vía oral es: primera semana 125mg/6hrs, segunda semana 125mg/12hrs, tercera semana 125mg/24hrs, cuarta semana 125mg/28hrs, quinta y sexta semanas 125mg/72hrs. La asociación de rifampicina mas vancomicina parece ser mas efectiva que vancomicina sola.<sup>87</sup>

Cober y colaboradores trataron a los pacientes de mas de 80 años 65 pacientes con (92.8%) con metronidazol y 2 pacientes (2.9%) con vancomicina, únicamente 3 pacientes no recibieron tratamiento antimicrobiano.<sup>88</sup>

Dentro de los pacientes tratados inicialmente con metronidazol, 18 de 65 (27%) presentaron falla al tratamiento, a pesar de dosis adecuadas de 500mg 3 o 4 veces por día. En todos estos pacientes se modifico el esquema a vancomicina.<sup>89</sup>

### **Alternativas terapéuticas:**

#### Transplante fecal

La microbiota intestinal tiene un rol pivote en el equilibrio y la defensa contra microorganismos patógenos. Las alteraciones específicas de la microbiota, llamadas disbiosis, influyen en infecciones intestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable, síndromes metabólicos y enfermedades autoinmunes. La disbiosis se define como un aumento de

patógenos oportunistas con disminución de la diversidad de la flora habitual intestinal. El trasplante de microbiota fecal (FMT) consiste en restaurar la microbiota intestinal alterada mediante la administración de microorganismos de la materia fecal de un donador sano.

El uso de FMT está indicado en pacientes con ICD recurrente. Está ya avalado por la Sociedad Europea para enfermedades microbiológicas clínicas e infecciosas (ESCMID), inclusive por encima de la vancomicina o la fidaxomicina en pacientes que presenten al menos dos recurrencias de ICD.<sup>90,91</sup>

El trasplante fecal de microbiota se puede realizar por tracto digestivo superior o inferior. Actualmente no existen estudios comparativos, por lo que los clínicos dependen de experiencias y opiniones de expertos. Las heces del donador deben ser frescas, con máximo 6 horas a partir de la extracción, y se deben almacenar al vacío y a temperaturas entre +6-+8°C para evitar sobrecrecimiento bacteriano. Se debe diluir entre 100-500ml de solución salina al 0.9% y homogeneizar en una licuadora designada especialmente para este uso. No hay un consenso sobre la cantidad a transplantar, pero comúnmente oscila entre 50 y 150 gramos. Posteriormente la materia fecal se filtra para eliminar componentes sólidos, usualmente con filtros para café. Dependiendo de la vía de administración, la suspensión es colocada en jeringas de 20 o 50 mililitros, y se deberán administrar en las siguientes dos horas.

Hay casos exitosos reportados con trasplante de materia fecal congelada previamente, pero no se recomienda a menos que sea una urgencia médica o no se logren conseguir donadores. En estos casos la materia fecal deberá estar almacenada a -80°C, y se recalentará con un baño de agua a 37°C durante un periodo de dos horas.<sup>92,93,94</sup>

Cuando se administra por tracto gastrointestinal inferior, el paciente debe prepararse con un enema colónico para reducir la microbiota del paciente. En caso de ICD recurrente, se recomienda tratamiento antibiótico con vancomicina o fidaxomicina por al menos 4 días, con el fin de reducir la abundancia de *C. difficile* intestinal. El tratamiento antibiótico debe suspenderse 36 a 48 horas previas al trasplante.

Con el fin de retener el trasplante el mayor tiempo posible, se puede administrar loperamida después de un procedimiento exitoso, aunque eto

puede agravar los efectos secundarios post-procedimiento como distensión abdominal, dolor abdominal, náusea o vómito.

En caso de administración por tracto gastrointestinal superior, el uso de procinéticos puede disminuir el riesgo de aspiración. Los inhibidores de bomba de protones (IBP) pueden tener un impacto positivo en la viabilidad de las bacterias transplantadas.<sup>95</sup>

La aplicación del trasplante puede ser mediante colonoscopia en el ileon terminal y a partir de ahí todo el trayecto hasta terminar el colon, o puede ser exclusivamente en colon izquierdo por colonoscopia o enema. 200 a 500ml de suspensión de materia fecal son comúnmente transplantados por colonoscopia. Si se coloca en tracto gastrointestinal superior se pueden utilizar tubos nasogástricos o nasoyeyunales, también puede ser vía endoscópica. En este caso se transplantan volúmenes más pequeños, entre 25 y 50ml, aunque se han reportado hasta 500ml vía tubo nasoyeyunal (50ml c/2-3min). La aplicación nasoduodenal es mucho menos común.<sup>96</sup>

En una revisión reciente se compararon ambas vías de administración, con la teoría de que la colonoscopia podría ser más efectiva al permitir trasplante de mayor volumen. La efectividad para curación de la enfermedad fue de 91.4% para colonoscopia y 82.3% para uso de tubos nasogástricos y nasoyeyunales.<sup>97</sup>

### Tolevamer

El tolevamer es un polipéptido quelante de la toxina A y de la toxina B de *Clostridium difficile*. Es una buena alternativa de tratamiento no antimicrobiano. Su mecanismo consiste en bloquear la acción tóxica del *C. Difficile* y permitir que la mucosa colónica se regenere, permitiendo mejoría en un periodo de tiempo más corto y con menos efectos sobre la flora intestinal habitual. Ya existen actualmente estudios europeos que demuestran que dosis de 3 a 6 gramos diarios, comparado con vancomicina, reduce la diarrea en un periodo de tiempo más corto.<sup>98,99</sup>

Estudios de fase II reportaron resultados similares al tratamiento con terapia estándar en casos de ICD leve a moderada, sin embargo, estudios fase III publicados en 2009 reportaron que no reduce la duración ni la magnitud de la actividad de la toxina de *C. Difficile*.<sup>100,101</sup>

### Tratamiento con fidaxomicina

La fidaxomicina es un antibiótico macrocíclico con un espectro antimicrobiano estrecho. Su principal actividad es contra *C. difficile*, la mayoría de las cepas de estafilococo y enterococo. Es activo contra *C. difficile* aislado clínicamente, incluida la cepa NAP/BI/027. Tiene mínima absorción sistémica cuando se administra vía oral, resultando en altas concentraciones en materia fecal. Tanto invitro como invivo, muestra actividad limitada contra otros componentes de la flora intestinal habitual. El primer reporte de la eficacia de fidaxomicina fue un estudio aleatorizado de 629 pacientes donde se comparó fidaxomicina 200mg vía oral cada 12 horas contra vancomicina vía oral 125mg cada 6 horas durante 6 días. Los resultados mostraron que no fue inferior en efectividad para curar la enfermedad, mostrando una asociación significativamente menor con ICD recurrente en pacientes con la cepa NAP1. Posteriormente se realizó un estudio multicentrico multinacional doble ciego aleatorizado donde se corroboraron los resultados. Actualmente esta aprobada por la FDA para el tratamiento de ICD con dosis recomendadas de 100mg vía oral cada 12 horas.

102,103,104

### Rifaximina

La rifaximina es un derivado de la rifamicina, no absorbible, que inhibe la síntesis de RNA bacteriano. En teoría, las ventajas que incluye son pobre absorción a nivel intestinal, actividad a nivel de lumen intestinal y baja incidencia de resistencia. Logra altas concentraciones colónicas y no afecta la flora habitual intestinal. Tiene un espectro amplio de actividad contra bacilos gram positivos, bacilos gram negativos, anaerobios y aerobios. Es un antibiótico ideal para la diarrea del viajero. En cuanto a la concentración mínima inhibitoria (MIC) su perfil es superior al del metronidazol y la vancomicina. Existen estudios aleatorizados que confirman equivalencia al compararla con vancomicina vía oral. La administración de 400mg vía oral cada 12 horas durante 2 semanas posterior a la última dosis de vancomicina incrementa la efectividad. Cuando se administra como tratamiento inicial en pacientes hospitalizados tiene una resolución de los síntomas cercana al

100%. Cuando se utiliza como tratamiento para ICD recurrente, 53% de los pacientes que completan tratamiento presentaran cura sin recurrencia. <sup>105,106,107</sup>

### Anticuerpos

Hasta 60% de los adultos tiene niveles detectables de anticuerpos IgG e IgA contra toxinas A y B de *C. Difficile*, aun en ausencia de colonización o infección activa de *C. difficile*. Es probable que la producción de anticuerpos sea estimulada en la infancia y perpetuada durante la vida adulta por exposición ambiental a *C. difficile* o a otras especies de *Clostridium*, como el *Clostridium sordellii*, el cual posee antígenos que reacciona de forma cruzada con *C. difficile*.

Al momento de la colonización, los portadores asintomáticos de *C. difficile* presentan niveles mas altos de IgG sérica para TcdA y TcdB comparado con pacientes colonizados que desarrollan después diarrea.

Niveles de anticuerpos tomados al tercer día de iniciada la diarrea fueron mas elevados en pacientes que presentaban episodio único de diarrea comparado con pacientes que posteriormente desarrollaban ICD recurrente. Niveles elevados de IgG para TcdA al día 12 también se asociaron a protección contra recurrencia. Las subclases IgG2 e IgG3 de anticuerpos antitoxina A se encuentran deficientes en pacientes con ICD recurrente. La clave es entonces que los pacientes colonizados puedan montar una producción de anticuerpos adecuadas para evitar el desarrollo de síntomas, y en caso de presentar la infección sintomática, evitar una enfermedad severa. <sup>108</sup>

En un estudio mas reciente donde se administraron anticuerpos anti TcdA y anti TcdB en modelos de puercos, se encontró que la inmunidad contra TcdB proveía protección contra ICD, tanto administrado junto con anti TcdA o solo. La administración de anti TcdA solo no proveía de ningún tipo de protección contra ICD. De hecho, estos puercos desarrollaban enfermedades mas severas, con involucro sistémico y mayor mortalidad. Los puercos con enfermedad sistémica tenían niveles detectables de TcdA y TcdB, pero los puercos con enfermedad localizada no. En este estudio se observó que ninguno de los dos anticuerpos antitoxinas administrados sistémicamente



lograba llegar al lumen intestinal en concentraciones adecuadas para neutralizar completamente a TcdA o TcdB. <sup>109</sup>

El primer estudio en humanos fase II multicéntrico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo con dos nuevos anticuerpos monoclonales humanos neutralizantes contra toxina A y B de *Clostridium difficile* mostraron resultados impresionantes. Solo 7% de los pacientes desarrollaron ICD recurrente vs 25% en el grupo placebo. No hubo efecto en la duración o severidad del episodio inicial de infección. Los anticuerpos no fueron inmunogénicos y no se registraron mas eventos adversos comparado con placebo. Aunque su futuro no es como tratamiento inicial, su utilidad para pacientes con riesgo de recurrencia es prometedora. <sup>110</sup>

### Vacunas

Las vacunas con toxinas A y B atenuadas podrían permitir una inmunización pasiva. Esta puede ser una estrategia a futuro ya que se ha demostrado que los sujetos con mayores niveles de IgA son menos propensos a desarrollar diarrea asociada a *C. Difficile*. Actualmente se trabaja en presentaciones de dicha vacuna tanto vía oral como parenteral. <sup>111</sup>

Dentro de la inmunización intravenosa pasiva se ha generado un anticuerpo monoclonal humano (HuMab) contra ambas toxinas, el cual ha demostrado efectividad en modelos de hamsters para prevención de ICD. Estudios en humanos han demostrado la importancia de inmunidad contra ambas toxinas y no solo contra TcdA como factor protector contra enfermedad recurrente. <sup>112</sup>

Actualmente hay dos candidatos de vacuna inactivada contra ICD probándose clínicamente. El mas importante se encuentra e Sanofi-Pasteur (lyon, Francia) con el toxoide ACAM-CDIFF. La vacuna se compone de una mezcla de toxina A y B inactivada con formalina que se administra 3 veces intramuscular. Hasta el momento ha resultado segura, bien tolerada y generadora de inmunidad en adultos sanos. Se están desarrollando estudios fase II para determinar la dosis adecuada como profilaxis y como tratamiento terapéutico. <sup>113</sup>

### Inmunoglobulinas

Se han estudiado en pacientes con enfermedad severa y recurrente de ICD. Su utilidad radica en la incapacidad de los enfermos de montar una respuesta

inmune adecuada ante las toxinas de *C. difficile* reponsables. Mas de la mitad de los adultos tiene anticuerpos contra toxinas A y B de *C. difficile*, por lo que pools de anticuerpos humanos contra TcdA y TcdB se han utilizado como ultimo recurso con resultados variables. Actualmente no se cuenta con estudios aleatorizados que lo avalen. <sup>114,115,116</sup>

### Probióticos

La administración de probióticos aun no esta recomendada como tratamiento preventivo de ICD en las guías de la IDSA 2010, ya que aun no hay suficientes estudios que lo avalen y si un riesgo potencial de bacteremia. <sup>117</sup>

Los probióticos orales como *Lactobacillus* o bifidobacterias se han asociado con la disminución de la duración y la intensidad de la diarrea por *Clostridium difficile* mediante la estimulación de producción de IgA contra *C. Difficile*, aunque aun faltan mas estudios para poder establecer una indicación formal.

Otra alternativa es el uso de *Saccharomyces boulardii*, presente en algunas presentaciones de yogurt bebible, el cual se ha visto que es bien tolerado. Sin embargo, hay decritos casos de bacteremias secundarias e incluso endocarditis en pacientes inmnosuprimidos, mas aún si cuentan con vías centrales, o si se encuentran en un área de cuidados intensivos. <sup>118, 119</sup>

### **Estrategias para prevención de enfermedad asociada a clostridium difficile**

Las medidas de aislamiento entérico son las mas eficientes para prevenir la transmisión en el medio hospitalario. El lavado de manos del personal de la salud y de los familiares que cuidan al enfermo es de vital importancia, asi como el uso de guantes y termómetros desechables. El uso de hipoclorito sódico para desinfectar las habitaciones las (paredes, suelo, muebles, etcétera) es muy efectivo. No se recomienda la detección ambiental de rutina de *C. difficile*. <sup>120</sup>

Se recomienda el lavado de manos con jabón y agua porterior al contacto con un paciente infectado con *C. difficile*. Dichos pacientes se deben acomodar en una habitación piravada con medidas de aislamiento por contacto. Estas medidas de contacto deben permnecer mientras la diarrea esté activa. La

detección de rutina de pacientes portadores asintomáticos no esta recomendada, y el tratamiento de dichos pacientes no es efectivo. <sup>121</sup>

Con las alternativas terapéuticas presentadas previamente se debe lograr cura en el 95% de los casos, una mejoría en 48hrs y un tiempo medio de resolución entre 2 y 5 días, aunque no se puede considerar fracaso del tratamiento hasta completar 5 o 6 días. En casos graves o con mala evolución, se puede considerar la alternativa quirúrgica. <sup>122, 123</sup>

Las principal complicación en el estudio de Cober y colaboradores en pacientes de mas de 80 años fue megacolon tóxico en 3 pacientes (4.3%), de los cuales 2 pacientes requirieron colectomía. <sup>124</sup>

Se ha demostrado que, discontinuar el antibiótico asociado a la ICD tan pronto sea posible, puede influir positivamente en el riesgo de ICD recurrente. <sup>125</sup>

## **Escalas de funcionalidad y mortalidad en el anciano**

### Indice de comorbilidad de Charlson (CCI)

En 1987 fue validado el índice de comorbilidad de Charlson (CCI) basado en una población de mujeres de todas las edades que fueron sometidas a tratamiento para cáncer de mama primario. Se baso en una historia de enfermedades concomitantes como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, insuficiencia renal, VIH, y malignidad. Se demostró como una herramienta confiable para medir comorbilidad. Hoy en día se utiliza para predecir desenlaces a corto plazo y esta validado en diferentes poblaciones. Se utiliza comúnmente para ajustar comorbilidad y como control para otros predictores de mortalidad<sup>126,127,128</sup>.

Creado hace 25 años para predecir la sobrevida a largo plazo de individuos con cáncer mediante la asignación de un peso específico a cada comorbilidad. Dentro de las que tenían un valor de 1 punto se encuentran: infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, úlcera péptica, enfermedad hepática leve y diabetes mellitus. La diabetes mellitus con daño a órgano blanco, cualquier tumor, leucemia y linfoma tienen un peso de 2 puntos. Enfermedad hepática moderada-severa tiene un peso de 3 puntos. Enfermedad metastásica de tumores sólidos y SIDA

tienen un peso de 6 puntos. Al final se suma el total y se obtiene el total de puntos.<sup>129</sup>

Un estudio mas reciente logro demostrar la efectividad del CCI en una población de 1313 pacientes mayores de 65 años hospitalizados. En este estudio se dio seguimiento de mortalidad a 3 meses, un año y cinco años posterior al egreso hospitalario, mejorando la efectividad comparado con el estudio inicial en mujeres con cáncer de mama. Es una escala fácil de calcular ya que se basa en la historia clínica reciente del paciente, sin necesidad e parámetros de laboratorio o variables agregadas.<sup>130</sup>

### Indice de Walters

Este índice, descrito por primera vez en e 2001 por Walters y colaboradores, tiene como objetivo llenar el hueco que dejan la mayoría de las escalas que valoran mortalidad en pacientes geriatricos posterior a su egreso hospitalario, que solo unos cuantos toman en cuenta el estado funcional del paciente. Este índice esta diseñado para predecir mortalidad a un año posterior al egreso hospitalario. Fue validado en un frupo heterogeneo de pacientes adultos mayores con comorbilidades, permitiendo estratificarlos, de acuerdo a su riesgo de mortalidad posthospitalaria, en 3 grupos: riesgo alto, riesgo intermedio y riesgo bajo. Incluye factores de los cuatro aspectos que se asocian a mortalidad a un año: variables demográficas, diagnósticos médicos, estado funcional y resultados de laboratorio<sup>131</sup>.

Los factores que toma en cuenta este índice son:

1. Sexo masculino
2. Nivel de dependencia para las actividades de la vida diaria (AVD), el cual se subdivide en: dependiente de 1 a 4 funciones, o dependencia en todas las funciones.
3. Comorbilidades, dentro de las cuales se consideraron solo la falla cardiaca y cancer, subdividido en msa solitaria o metastásico.
4. Valores de laboratorio, tomando en cuenta una creatinina de mas de 3.0 mg/dl, y la albúmina sérica, subdividida en 3.0-3.4 g/dl y <3.0 g/dl

A cada variable le corresponde un puntaje, y de acuerdo a la suma total de todos los puntos, se clasificaron en 4 grupos:

- 0-1pt: mortalidad a un año 4%
- 2-3pts: mortalidad a un año 19%
- 4-5pts: mortalidad a un año 34%
- >6pts: mortalidad a un año de 64%

### Escala de KATZ

El índice de Katz para la independencia en actividades de la vida diaria es una de las herramientas más útiles para medir la funcionalidad de los adultos mayores. Califica 6 funciones básicas: capacidad para bañarse, capacidad para vestirse, capacidad para ir al baño, capacidad de transferencia, continencia y capacidad para alimentarse. Se califica cada parámetro como sí o no y se le otorga un punto por cada actividad que es capaz de realizar. La puntuación total máxima es de 6 puntos, indicando funcionalidad total; 4 puntos indica incapacidad moderada y 2 o menos puntos indica incapacidad severa. Se describió por primera vez hace ya 35 años, y ha sufrido modificaciones con el tiempo, sin embargo ha persistido como una herramienta consistente para evaluar el estado funcional de los adultos mayores. Una limitación es que no valora otras funciones de la vida diaria más complejas, que otras herramientas actuales sí consideran. Su utilidad es más como tamizaje, y en caso de encontrar alteraciones, se deberá realizar una valoración geriátrica completa.<sup>132</sup>

### Escala de Barthel

Descrita por primera vez en 1965 por Mahoney y Barthel, esta escala es utilizada principalmente en pacientes hospitalizados en rehabilitación, con el fin de predecir estancia y nivel de dependencia. Se compone de 10 ítems que miden independencia funcional, específicamente, autocuidado, manejo de esfínteres, transferencia y deambulación.

La valoración se realiza mediante una entrevista, mediante observación del desempeño del paciente o pidiendo al paciente que realice una actividad.

La escala original incluye únicamente 3 ítems que se completaban con ayuda de un terapeuta. En este estudio utilizamos una versión más actual de la escala que incluye 10 actividades personales: capacidad para comer, trasladarse entre silla y cama, aseo personal, uso de retrete, bañarse/ ducharse,

deambulaci3n, subir y bajar escaleras, vestirse / desvestirse, control de heces y control de orina. A cada actividad se le otorga un puntaje, siendo 100 el puntaje m3ximo para la escala.

Dividimos a los pacientes en 5 grupos de acuerdo al puntaje, y los clasificamos en grupos seg3n el nivel de dependencia <sup>133, 134</sup>

- 100pts: independencia total
- 60-95pts: dependencia leve
- 40-55 pts: dependencia moderada
- 20-35pts: dependencia grave
- <20pts: dependencia total

## **Valoraci3n nutricional**

Evaluaci3n del estado nutricional en el paciente hospitalizado fue realizada con el tamizaje de riesgo nutricional (NRS 2020), avalados por la federaci3n Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrici3n Cl3nica y Metabolismo.

El proceso de valoraci3n nutricional implica dos fases: Detecci3n y Valoraci3n. Su principal prop3sito es detectar riesgos nutricionales y aplicar t3cnicas de valoraci3n espec3ficas para determinar un plan de acci3n.

En la etapa de detecci3n el paciente es evacuado semanalmente y el tamizaje se implementa por un m3dico o enfermera capacitados. Los datos recabados son interpretados por un nutricionista.

En la etapa de valoraci3n del riesgo se consideran tres par3metros: el da3o al estado nutricional, la severidad de la enfermedad y la edad.

De acuerdo a la severidad de la enfermedad, los pacientes se dividen en tres categor3as.

Score 1 (leve): pacientes con enfermedades cr3nicas, ingresados por complicaciones secundarias a su enfermedad. Pacientes que por lo general deambulan. Pueden tener requerimientos de prote3nas incrementados y pueden ser cubiertos mediante dieta convencional o a trav3s de suplementos nutricionales en la mayor3a de los casos.

Score 2 (moderado): pacientes encamados como consecuencia de su enfermedad. Requerimientos de prote3nas se encuentran levemente

incrementados, pero pueden ser cubiertos; aunque la nutrición artificial es requerida en la mayoría de los casos.

Score 3 (severo): pacientes en cuidados intensivos, con ventilación mecánica. Los requerimientos se encuentran incrementados, demandas que en algunos casos son difíciles de cubrir a pesar de manejarse con nutrición artificial. <sup>135</sup>

### **Justificación**

Los adultos mayores conforman una población de riesgo para desarrollar infección por *Clostridium difficile*. Dependiendo de la edad y las comorbilidades de cada paciente, la severidad de la enfermedad puede ser variable. A mayor edad y número de comorbilidades, menor respuesta tendrá el sistema inmune ante la infección, menor será la efectividad de los tratamientos antibióticos, y por ende, tendrá mayor número de días de estancia intrahospitalaria.

### **Pregunta de trabajo**

¿Cuáles son los factores asociados a mayor estancia intrahospitalaria en pacientes hospitalizados mayores de 65 años con infección por *Clostridium difficile*?

### **Hipótesis**

A mayor número de comorbilidades y menor estado funcional en el paciente adulto mayor con infección por *Clostridium difficile*, mayor será su tiempo de estancia intrahospitalaria.

### **Objetivo primario**

Identificar factores asociados a mayor estancia intrahospitalaria en pacientes con edad mayor a 65 años con infección activa por *Clostridium difficile*.

### **Objetivos secundarios**

1. Identificar los antibióticos previos que tuvieron mayor asociación con pacientes mayores de 65 años que presentaron infección por *Clostridium difficile*.
2. Identificar el abordaje terapéutico en pacientes mayores de 65 años con infección por *Clostridium difficile* según la severidad de la enfermedad.



## **Definiciones**

Para la definición de infección por *Clostridium difficile* según las guías de la IDSA 2010 son necesarios los siguientes dos puntos:

1. Tres o más evacuaciones líquidas en 24 horas o menos.
2. Prueba positiva para toxinas de *Clostridium difficile* en heces ó demostración de presencia de colitis pseudomembranosa mediante colonoscopia o reporte histopatológico de biopsia.

El mismo criterio es utilizado para definir al infección por *Clostridium difficile* recurrente.<sup>136</sup>

Definimos internamiento en área crítica como aquellos pacientes que en algún punto del internamiento estuvieron en alguno de los pisos de cuidados intensivos, como la unidad de cuidados coronarios, la unidad de terapia intensiva o la unidad de terapia intermedia.

La nutrición enteral la definimos como administración de nutrientes en pacientes hospitalizados mediante sonda nasogástrica o nasoyeyunal, así como suplementos adicionales a la comida para mejorar el estado nutricional y para prevenir secuelas por malnutrición.<sup>137</sup>

Polifarmacia la definimos como pacientes que estuvieran consumiendo de forma continua 5 o más medicamentos previo al diagnóstico de ICD.<sup>138</sup>

Para nuestro estudio se utilizaron los 5 criterios validados por Fried et al en su estudio de salud cardiovascular, con algunas ligeras adecuaciones.

1. Pérdida involuntaria de peso en los últimos 3 meses

2. Baja energía o agotamiento, referido por el paciente como cansancio o dificultad para realizar sus actividades diarias.
3. Lentitud en la movilidad, referido por el paciente como dificultad por encima de lo habitual para deambular, o mayor tiempo necesario comparado con lo habitual para llegar de un punto a otro.
4. Debilidad muscular, definido por el paciente como dificultad para sentarse y posteriormente ponerse de pie, así como dificultad para manipular o cargar objetos que usualmente no le cuestan trabajo.
5. Baja actividad física, definido como disminución, respecto a lo usual, de la realización de las actividades cotidianas como ir al supermercado, pasear, deambular en su casa, y en quienes podían, realización de alguna actividad física deportiva.

Aquellos pacientes que cumplieran con 3 o mas de estos criterios fue considerado como frágil.<sup>139</sup>

El riesgo de caídas se definió en base a la escala de riesgo de caídas de R. H. Downton, la cual considera los siguientes parámetros:

1. Caídas previas.
2. Uso de medicamentos como tranquilizantes, sedantes, diuréticos hipotensores, antiparkinsonianos, antidepressivos y otros.
3. Déficit sensoriales como visuales o auditivos.
4. Alteraciones del estado mental como desorientación, confusión o agitación psicomotora.
5. Deambulación, la cual se dividía en normal, asistida y reposo absoluto o postrado.

Aquellos pacientes que tenían alteración en cualquiera de los parámetros antes mencionados era considerado paciente con riesgo de caídas.<sup>140</sup>

El registro de los pacientes con depresión se realizó a corde a la valoración geriátrica integral, donde se aplicaba la escala geriatrica de depresión y se

realizaba o no el diagnóstico. En aquellos pacientes que no contaban con dicha valoración, se verificaba en los antecedentes personales en busca de un diagnóstico previo de depresión o el uso de medicamentos antidepresivos.<sup>141</sup>

## **Metodología**

### Variables

Variables demográficas: edad, sexo, escolaridad, vivienda propia o en asilo, peso y talla de los pacientes, con lo que se calculó el correspondiente índice de masa corporal.

Estado funcional en base a las escalas de funcionalidad en pacientes geriátricos: Katz, Barthel, Lawton

Comorbilidades: se clasificaron de acuerdo a aparatos y sistemas como: endocrinológicas, gastrointestinales, neurológicas, cardiovasculares, pulmonares, infecciosas, oncológicas, renales.

Test de clostridium: en este estudio se incluyen dos modalidades, PCR y Elisa, las cuales fueron utilizadas en diferentes periodos de tiempo en este hospital.

Laboratorios: se incluyeron algunos laboratorios para valorar la severidad de la enfermedad: biometría hemática, química sanguínea, niveles de procalcitonina y proteína C reactiva.

Síntomas: se utilizaron como parte del abordaje diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile*, así como para correlacionar con la severidad de la enfermedad. Dentro de los principales se encuentra el dolor abdominal, anorexia, diarrea, vómito.

Signos: los principales fueron fiebre y signo de rebote, los cuales fueron orientadores para diagnóstico y correlacionaban con la severidad del paciente.

Se documentó la fecha de ingreso y egreso hospitalario, con el fin de calcular los días de estancia intrahospitalaria. Se registró también la fecha de toma de

muestra para toxinas A y B de Clostridium difficile, así como los correspondientes estudios de laboratorio, en la misma fecha en que se diagnosticaba la enfermedad. Se revisó el sistema en busca de internamientos previos por infección por Clostridium difficile para tener un registro con el cual clasificar a los pacientes con enfermedad recurrente.

Se documentaron los medicamentos que el paciente consumió previo a la enfermedad, destacando inhibidores de bombas de protones y bloqueadores de receptores de histamina tipo 2. A su vez, se registraron los antibióticos consumidos por los pacientes en días previos a la infección por Clostridium difficile, con el fin de buscar asociaciones que permitan identificar los antibióticos más propensos a causar ICD.

También se consideraron otras variables geriátricas no contempladas en las escalas de funcionalidad, y que pudieran asociarse a mayor riesgo de presentar la infección por Clostridium difficile. Dentro de estas encontramos el delirium, el síndrome de polifarmacia, el síndrome de fragilidad y el estado nutricional.

Dentro de las variables de severidad se registraron datos como el uso de aminas, uso de sonda nasogastrica para alimentación, intubación orotraqueal, necesidad de tratamiento quirúrgico, endoscopia o colonoscopia.

Utilizamos los índices de comorbilidad de Charlson y Walters para calcular la mortalidad a uno y diez años a partir de la fecha de egreso hospitalario.

### Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo tipo cohorte, se incluyeron pacientes adultos mayores de 65 años que fueron hospitalizados en el hospital Medica sur de Enero del 2012 a junio del 2015.

### Materiales y métodos

Se incluyeron pacientes hospitalizados por diarrea o por otras causas a quienes se les diagnosticó infección por *Clostridium difficile* definido como evacuaciones diarreicas en más de tres ocasiones por más de dos días consecutivos o más de 8 evacuaciones en 48 horas y prueba positiva toxina de *Clostridium difficile* en heces por ELISA o por PCR, en el momento de la hospitalización o en el curso de la misma. <sup>145</sup>

Se excluyeron los pacientes quienes no se confirmara el diagnóstico, con pruebas de toxina negativa, que no presentaran sintomatología, quienes no hayan recibido tratamiento antibiótico previo en caso de ser un episodio de recurrencia para el mismo o que no se contaran con datos suficientes para el análisis

Se evaluaron al ingreso datos demográficos y antropométricos (género, nivel educativo, red familiar, estado nutricional, índice de masa corporal, talla peso) parámetros clínicos (dolor abdominal, fiebre, rebote, diarrea, días que permaneció con diarrea, hospitalizaciones previas, antecedente de infección por *Clostridium difficile*, uso de antibióticos previos y duración de tratamiento); comorbilidades, uso de inhibidor de bomba de protones, delirium durante la hospitalización; polifarmacia, síndrome de fragilidad, los parámetros de laboratorio incluidos al momento del diagnóstico de infección por *Clostridium* (creatinina, albumina, biometría hemática, PCR y procalcitonina, leucos en moco fecal, sangre oculta en heces); clasificación de grado de severidad de la infección según las guías de la IDSA. <sup>145</sup>. Así mismo se realizó evaluación de escalas de reserva funcional para paciente geriátrico con las herramientas de índice de Barthel, Katz, Karnofsky, se utilizó el cuestionario de GDS para valorar depresión <sup>146</sup> y estado nutricional por el método de tamizaje de valoración nutricional de NRS 2002 para pacientes mayores de 16 años.

Se incluyeron estratificaciones pronósticas incluyendo Índice de Charlson para evaluar la probabilidad de supervivencia a 10 años ajustada a la edad <sup>142,143</sup> y el índice de Walter para evaluar riesgo de mortalidad a un año en pacientes hospitalizados posterior al egreso <sup>141</sup>. Como desenlace primario se incluyeron las variables de días de estancia intrahospitalaria, complicaciones asociadas,

uso de aminas o vasopresores, intubación, estancia en áreas críticas y recaídas de la enfermedad.

Se dio seguimiento de los pacientes hasta su egreso hospitalario, muerte intrahospitalaria o readmisiones subsecuentes.

### Análisis estadístico

Para el análisis se utilizó el software SPSS v. 20, con una p significativa menor o igual a 0.05. Se realizó un análisis con chi cuadrada y prueba exacta de Fisher para identificar los factores asociados de variables dicotómicas, y prueba de T de Student para las variables continuas. Para el estudio descriptivo de las características generales se calcularon los promedios y desviaciones estándar de las variables continuas, y se calculó el porcentaje de las variables dicotómicas.

La variable de estancia intrahospitalaria tenía parámetros muy amplios, llegando en algunos casos hasta los 100 días de estancia intrahospitalaria, por lo que se calculó la percentil 50 y se dividió en dos grupo: hospitalizaciones menores a 8 días. Con esta variable dicotómica se calcularon los factores de riesgo. Se utilizaron también las variables dicotómicas para identificar los OR en las tablas de riesgo.

## Resultados

La incidencia por sexo de la ICD fue predominantemente en mujeres con un 60.3%. La edad promedio de presentación de la ICD fue 74.15 años. El 82.8% de los pacientes habitaban en casa propia, mientras que un 17.2% en asilos. La escolaridad mas común dentro de los pacientes fue la Licenciatura (29%). El número promedio de hospitalizaciones por año fue de 2.89 con una derivación estándar de 2.94. Diez pacientes en total (17.2%) presentaron hospitalizaciones previas por ICD, mientras que 9 pacientes presentaron antecedente de ICD (15.5%). El diagnóstico de ingreso mas común de los pacientes del estudio fue infección no asociada a ICD (27.6%), seguido de cerca por diarrea aguda (24.1%) y otras (22.4%). La mayoría de los pacientes contaba con cuidador (63.8%). Los pacientes tuvieron un peso promedio de 66.58Kg y un IMC promedio de 25.6. un importante porcentaje de pacientes presentó Síndrome de fragilidad (63.8%) y polifarmacia (70.7%). (Tabla 1)

En nuestro estudio se reporta que solo el 55.2% de los pacientes con ICD tuvo diarrea al ingreso, y 49 pacientes (84.5%) la desarrollaron durante el internamiento. Nueve pacientes (5.5%) no presentaron diarrea en ningún momento. El diagnóstico de la ICD se realizó al ingreso en 33 pacientes (56.9%) y en 25 pacientes (43.1%) durante la hospitalización. 31 pacientes (53%) tuvieron un tratamiento adecuado para el grado de severidad de la enfermedad de acuerdo a lo propuesto en las guías de tratamiento de la IDSA del 2010. Mas de la mitad de los pacientes (55.2%) presentaron un episodio inicial leve. En cuanto a los pacientes críticos, 24 pacientes (41%) presentó internamiento en un área crítica en algún punto del internamiento, 13 pacientes (22.4%) requirió manejo con aminas vasopresoras y 9 pacientes (15.5%) se intubaron. Del total de paciente con ICD, 11 se sometieron a colonoscopia, y

de ellos 4 pacientes integraron diagnóstico de colitis pseudomembranosa. En cuanto a la sintomatología, 14 pacientes (4.1%) no tuvieron dolor abdominal durante el internamiento, solo 34 pacientes (58.6%) presentaron anorexia, 26 pacientes (44.8%) presentaron fiebre y solo 8 (13.8%) tuvieron signo de rebote positivo. (Tabla 2)

Al analizar los resultados de laboratorio de los pacientes infectados al momento de diagnóstico encontramos que las cifras mostraron un predominio de leucocitosis con una media de 12.22, hipoalbuminuria con media de 2.66, PCR elevada con media de 117.02, procalcitonina ligeramente elevada con media de 2.16, creatinina predominantemente elevada con media de 1.51mg/dl. Únicamente 8 pacientes (13.8%) presentaron sangre oculta en heces positiva y 13 pacientes (24%) presentaron leucocitos en moco fecal. (Tabla 3)

Dentro de los tratamientos previos a la ICD que tuvieron los pacientes destaca que la mayoría (65%) tenía tratamiento con IBP y hasta un 86.2% de los pacientes tenía uso previo de antibióticos. El promedio de días previos de uso de antibiótico fue de 7.88 días. Los tres antibióticos más comúnmente utilizados son cefalosporinas (36.2%) y carbapenémicos (36.2%), acaparando a más de la mitad de los pacientes entre ambos. La nutrición enteral tuvo una relevancia discreta, con solo 11 pacientes (19%). (Tabla 4)

Al analizar las comorbilidades por aparatos y sistemas podemos observar que las comorbilidades cardiológicas son las más frecuentes con 41 pacientes (70.7%), seguido de las endocrinológicas que son 31 pacientes (53.4). (Tabla 5)

En nuestro estudio analizamos mediante escalas la funcionalidad y sobrevivencia de los pacientes, así como la distribución de los diferentes niveles de riesgo nutricional. El promedio de puntaje para el índice de comorbilidad de Charlson fue 7.97, correlacionando con una supervivencia a 1 año promedio de 22.3 pacientes (32.54%). La escala de Katz mostró 24 pacientes (41.4%) con funcionalidad total y 34 pacientes (58.6%) con algún grado de incapacidad. Con el índice de Barthel únicamente hubo 4 pacientes (6.9%) totalmente funcionales; dentro de los pacientes con dependencia, lo más común fue la dependencia leve, con 32 pacientes (55.17%). (Tabla 6)

En cuanto a las características generales de la población se observa que ser hombre confiere un riesgo mayor de durar 8 o más días hospitalizado por ICD



(OR 0.33,  $p=0.001$ ) mientras que ser mujer confiere un riesgo mas alto de egresar en los primeros 8 días ( $=R$  2.28,  $p=0.001$ ), siendo el sexo el único factor estadísticamente significativo. (Tabla 7)

Los pacientes geriátricos generalmente modifican su funcionalidad y sobrevida de acuerdo a las comorbilidades. Nosotros supusimos que al analizar las comorbilidades por grupos según aparatos y sistemas encontraríamos correlación con mayor estancia hospitalaria. Las únicas comorbilidades significativamente estadística para estancia intrahospitalaria  $>8$  días son las complicaciones oncológicas (OR 0.22,  $p=0.003$ ). (Tabla 8)

En nuestro estudio pusimos especial énfasis en documentar el momento de inicio de la diarrea y la presencia o no de ella, así como el momento del diagnóstico de ICD y las condiciones generale del paciente en ese momento. Nuestros resultados reportan que el diagnóstico de ICD al ingreso confiere mayor riesgo de hospitalización menor a 8 días (OR 4.54,  $p=0.00$ ), mientras que la ausencia de diarrea al ingreso confiere mayor riesgo de estancia intrahospitalaria (OR 0.40,  $p= 0.01$ ). El uso de aminas y la estancia en área crítica aumentan los días de estancia intrahospitalaria (OR 0.271,  $p=0.009$  y OR 0.393,  $p=0.004$  respectivamente). (Tabla 9)

En la literatura aun permanece controversial el rol de los inhibidores de bombas de protones como medicación previa o concomitante en los pacientes con ICD. En nuestro estudio podemos observar que 26 pacientes (86.7%) con hospitalización mayor a 8 días habían presentado consumo previo de IBP, así como 9 pacientes (31%) con estancia superior a 8 días y antecedente de haber recibido nutrición enteral previo a la ICD. (Tabla 10)

En los pacientes que se presentaron con diarrea al ingreso, o que la desarrollaron durante la hospitalización, tuvieron un abordaje de la enfermedad que en algunas ocasiones incluía toma de leucocitos en moco fecal. Observamos que, en nuestro estudio, la ausencia de leucocitos en moco fecal al ingreso es un factor que aumenta el riesgo de mayor estancia intrahospitalaria, ya que se reportaron 18 pacientes, (90%) de los pacientes con estancia mayor a 8 días, con ausencia de leucocitos en moco fecal al ingreso. (Tabla 11)

En nuestro estudio tratamos de correlacionar el estado funcional de los pacientes con los días de estancia hospitalaria. Nuestra hipótesis es que a

menor funcionalidad, mayor tiempo permanecerían hospitalizados y mayor tiempo tardaría el tratamiento antibiótico en hacer efecto. Podemos observar que, de acuerdo a nuestros resultados, tener riesgo de caídas confiere un mayor riesgo de estancia hospitalaria de 8 días o más (OR 0.526,  $p=0.016$ ). Los índices de Charlson (promedio de 5.66 pts,  $p=0.00$ ) y Walters (5.0pts,  $p=0.009$ ) elevados también se asociaron a mayor estancia intrahospitalaria. (Tabla 12)

Tabla 1. Características generales de la población		
	N / promedio	%/DE±
Sexo	23	39.7%
- Masculino	35	60.3%
- Femenino		
Edad	74.15	7.2
Vivienda	10	17.2%
- Asilo	48	82.8%
- Casa		
Escolaridad	4	6.9%
- Primaria	4	6.9%
- Secundaria	7	12.1%
- Bachillerato	2	3.4%
- Carrera técnica	29	50%
- Licenciatura	2	3.4%
- Posgrado		
Número de hospitalizaciones en el último año	2.89	2.94
Hospitalizaciones previas por CD	10	17.2
Antecedente de CD	9	15.5%
Diagnóstico de ingreso	14	24.1%
- Diarrea aguda	8	13.8%
- Diarrea crónica	2	3.4%
- Oclusión	4	6.9%
- STD	16	27.6%
- Infecciones (no CD)	13	22.4%
- Otros		
Presencia de cuidador	37	63.8%
Peso	66.58	12.51

IMC	25.6	4.00
Síndrome de fragilidad	37	63.8%
Polifarmacia	41	70.7%

**Tabla 2. Características clínicas al ingreso y durante el internamiento**

	n/promedio	%/DE±
Diarrea al ingreso	32	55.2%
Tuvieron diarrea en el internamiento	49	84.5%
Nunca tuvieron diarrea	9	5.5%
Infecciones no CD	33	56.9%
- Al ingreso	25	43.1%
- Durante la hospitalización		
Tratamiento adecuado p/ CD	31	53.4%
Severidad de la enfermedad	32	55.2%
- Episodio inicial leve	10	17.2%
- Episodio inicial severo	10	17.2%
- Episodio inicial severo complicado	6	10.3%
- Primera recidiva		
Paciente en estado crítico	24	41.1%
- Estancia en área crítica	13	22.4%
- Uso de aminas	9	15.5%
- Intubación		
Colonoscopia	11	19%
Colitis pseudomembranosa	4	36.36%
Dolor abdominal	43	74.5%
Ausencia de dolor abdominal	14	4.1%
Hiporexia	34	58.6%
Fiebre	26	44.8%
Rebote	8	13.8%

**Tabla 3. Estudios de laboratorio al momento del diagnóstico**

	n/promedio	%/DE±
Leucocitos	12.22	7.32
Albúmina	2.66	0.62
PCR	117.02	82.39
Procalcitonina	2.16	4.85
Creatinina	1.51	1.93
Sangre oculta en heces	8	13.8
Leucocitos en moco fecal	13	22.4

**Tabla 4. Tratamientos previos al diagnóstico**

	n/promedio	%/DE±
IBP	38	65.5%
Antibióticos	50	86.2%
Número de días de antibióticos	7.88	6.14
Tipo de antibióticos	9	15.5%
- Quinolonas	21	36.2%
- Cefalosporinas	21	36.2%
- Carbapenémicos	5	8.62%
- Vancomicina	3	5.17%
- TMP/SFX	6	10.34%
- Aminopenicilinas	2	3.44%
- Metronidazol	2	3.44%
- Clindamicina	2	3.44%
- Nitrofurantoina	2	3.44%
- Piperacilina-tazobactam	5	8.62%
- Aminoglucósidos	1	1.72%
- Antifúngico	2	3.44%
- Fosfomicina	2	3.44%
- Macrólidos	1	1.72%
- Tigeciclina		
Nutrición enteral	11	19%

**Tabla 5. Comorbilidades**

	n	%
Urológicas	7	12.1
Neumológicas	14	24.1
Oncológicas	15	25.9
Renales	13	22.4
Cardiológicas	41	70.7
Gastrointestinales	16	27.6
Endocrinológicas	31	53.4
Infecciosas	16	27.6
Neurológicas	12	20.7
Delirium	16	27.6
Depresión	10	17.2

**Tabla 6. Escalas de valoración en el paciente geriátrico**

	n/promedio	%/DE±
Riesgo nutricional		
- Leve	17	29.3
- Moderado	19	32.8
- Severo	21	36.2
Charlson	7.97	4.49
- Supervivencia a 10 años	22.31	32.54
Walters	6.46	4.22
- Mortalidad a 1 año	42.53	21.23
Escala de Katz		
- Funcionalidad total	24	41.4%
- Incapacidad moderada	25	43.1%
- Incapacidad severa	9	15.5%
Índice de Barthel		
- Independiente	4	6.9%
- Dependencia leve	32	55.17%
- Dependencia moderada	15	25.86%
- Dependencia grave	3	5.17%
- Dependencia total	4	6.9%
Riesgo de caídas	38	65.5%

**Tabla 7. Características generales de la población**

variable	< 8 DEIH N (%)/*	> 8 DEIH N (%)/*	p	OR (IC)
Sexo			<b>0.001</b>	
- Hombre	5 (17.9)	18 (60)		0.331 (0.147-0.745)
- Mujer	23 (82.1)	12 (40)		<b>2.28</b> (1.375-3.789)
Edad	73.42 (7.38)	74.83 (7.09)	0.463	
Número de hospitalizaciones al año	2.14 (1.67)	3.60 (3.65)	0.059	
Peso	61.24 (11.01)	71.56 (11.89)	0.001	
IMC	24.1 (3.78)	26.99 (3.73)	0.005	
IMC <25	10 (35.7)	18 (60)	0.064	0.622 (0.371-1.044)
Vivienda				
- Asilo	3 (10.7)	7 (23.3)	0.204	0.576 (0.215-1.542)
- Casa	25 (89.3)	23 (76.7)		1.461 (0.885-2.412)
Cuidador	15 (55.6)	22 (75.9)	0.109	0.642 (0.382-1.079)
Polifarmacia	19 (67.9)	22 (78.6)	0.365	0.772 (0.455-1.063)
Síndrome de fragilidad	11 (39.3)	26 (86.7)	<b>0.00</b>	0.367 (0.215-0.628)
Hospitalizaciones previas por ICD	4 (14.3)	6 (20)	0.565	0.800 (0.684-8.337)
Antecedente de ICD	4 (14.8)	5 (16.7)	0.848	0.928 (0.422-2.039)



\*Media y desviación estándar

Tabla 8. Comorbilidades				
variable	< 8 DEIH N (%)	> 8 DEIH N (%)	p	OR (IC)
Urológicas	2 (10.5)	5 (20)	0.395	0.622 (0.183-2.111)
Neumológicas	6 (31.6)	8 (30.8)	0.954	1.022 (0.491-2.127)
Oncológicas	2 (10.5)	13 (54.2)	<b>0.003</b>	0.220 (0.058-0.826)
Renales	5 (26.3)	8 (34.8)	0.555	0.797 (0.364-1.745)
Cardiacas	20 (80)	21 (77.8)	0.845	1.073 (0.523-2.203)
Gastrointestinales	5 (25)	11 (42.3)	0.222	0.625 (0.278-1.405)
Endocrinológicas	12 (52.2)	19 (65.5)	0.330	0.739 (0.405-1.349)
Infecciosas*	7 (35)	9 (37.5)	0.864	0.942 (0.476-1.866)
Neurológicas	4 (19)	8 (32)	0.319	0.677 (0.280-1.588)
Depresión	3 (13.6)	7 (28)	0.230	0.584 (0.215-1.584)
Delirium	4 (14.3)	12 (40)	<b>0.029</b>	0.438 (0.180-1.063)

\*Infecciones no asociadas a Clostridium difficile

**Tabla 9. Características clínicas al ingreso y durante el internamiento**

variable	< 8 DEIH N (%)/*	> 8 DEIH N (%)/*	p	OR (IC)
Diarrea al ingreso Ausencia de diarrea al ingreso	22 (78.6) 6 (21.4)	10 (33.3) 20 (66.7)	<b>0.001</b>	2.979 (1.422-6.242) 0.406 (0.233-0.708)
Diagnóstico de Clostridium difficile al ingreso	24 (85.7)	9 (30)	<b>0.000</b>	4.545 (1.808-11.430)
Diarrea durante el internamiento Ausencia de diarrea	26 (92.9) 2 (7.1)	23 (76.7) 7 (23.3)	0.089	2.388 (0.684-8.337) 0.603 (0.381-0.955)
Duración de la diarrea	7.29 (5.08)	6.81 (5.09)	0.745	
Dolor abdominal Ausencia de dolor	24 (85.7) 4 (14.3)	19 (65.5) 10 (34.5)	0.077	1.953 (0.819-4.662) 0.619 (0.386-0.992)
Hiporexia	17 (60.7)	17 (60.7)	1.0	1.0 (0.585-1.710)
Fiebre	15 (53.6)	11 (37.9)	0.236	1.376 (0.811-2.335)
Signo de rebote	4 (14.3)	4 (13.8)	0.957	1.021 (0.482-2.160)
Tratamiento adecuado*	16 (64)	15 (50)	0.297	1.376 (0.741-2.556)
Paciente crítico - Uso de aminas - Estancia en área crítica	2 (7.4) 6 (22.2)	11 (36.7) 18 (60)	<b>0.009</b> <b>0.004</b>	0.271 (0.074-0.994) 0.393 (0.188-0.823)

\*Tratamiento adecuado según la severidad de la infección por Clostridium difficile

**Tabla 10. Tratamientos previos**

variable	< 8 DEIH N (%)	> 8 DEIH N (%)	p	OR (IC)
IBP*	12 (42.9)	26 (86.7)	<b>0.00</b>	0.395 (0.235-0.662)
Nutrición enteral	2 (7.1)	9 (31)	<b>0.022</b>	0.322 (0.090-1.56)
Antibióticos previos	25 (89.3)	25 (83.3)	0.511	1.33 (0.523-3.402)

\*IBP: inhibidor de bomba de protones

**Tabla 11. Laboratorios al momento del diagnóstico**

variable	< 8 DEIH N (%)/*	> 8 DEIH N (%)/*	p	OR (IC)
SOH*	4 (20)	4 (19)	0.939	1.031 (0.474-2.243)
LMF** Ausencia de LMF**	11 (52.4) 10 (47.6)	2 (10) 18 (90)	<b>0.004</b>	2.369 (1.369-4.100) 0.239 (0.065-0.862)
Leucocitosis	11.67 (5.42)	12.73 (8.8)	0.585	
Albúmina	2.70 (0.59)	2.63 (0.66)	0.668	
PCR	112.87 (90.44)	118 (81.63)	0.876	
Procalcitonina	0.76 (0.79)	2.53 (5.42)	0.532	

\*Media y desviación estándar

\*\*SOH: sangre oculta en heces

\*\*\*LMF: leucocitos en moco fecal

**Tabla 12. Escalas de valoración en pacientes geriátricos**

variable	< 8 DEIH N (%) / *	> 8 DEIH N (%) /*	p	OR (IC)
Riesgo de caídas	14 (50)	24 (80)	<b>0.016</b>	0.526 (0.317-0.873)
Índice de comorbilidad de Charlson	5.66 (3.05)	10.14 (4.58)	<b>0.00</b>	
Supervivencia a 10 años	34.89 (35.77)	10.57 (24.39)	<b>0.004</b>	
Índice de Walters	5.0 (3.94)	7.83 (4.06)	<b>0.009</b>	
Mortalidad a un año	34 (20.81)	50.5 (18.62)	<b>0.002</b>	
Escala de Katz - Funcional - Incapacidad funcional (moderada a severa)	11 (39.3) 17 (60.7)	13 (43.3) 17 (56.7)	0.754	1.083 (0.658-1.783)

\*Media y desviación estándar

## **Discusión**

La infección por *Clostridium difficile* sigue siendo una enfermedad prevalente que afecta de forma importante a la población geriátrica en los hospitales y en la comunidad. En los ancianos se ha observado un aumento en la mortalidad y en la morbilidad, así como en los días de estancia hospitalaria. Así mismo se ha observado que los ancianos tienen más factores de riesgo para desarrollar ésta infección como lo es el mayor uso de medicamentos, las alteraciones de la flora intestinal, que se asocia también al uso de nutrición enteral de forma más frecuente en este grupo de edad.

El conocer los factores que se asocian al desarrollo de los desenlaces, como la mayor permanencia en el hospital, son de utilidad para la prevención y el manejo temprano.

Este es el primer estudio en México que investiga las características basales de los ancianos que desarrollan *Clostridium* y los factores de riesgo relacionados con una mayor estancia intrahospitalaria. Así mismo fue el primero en buscar la asociación del nivel de funcionalidad del anciano con los desenlaces de la enfermedad por *Clostridium*.

Nuestro estudio replica los resultados obtenidos por otros autores, como lo describe en su revisión Keller y colaboradores en 2014, los factores de riesgo de para presentar *Clostridium* son el uso de antibióticos, inhibidores de bomba de protones, nutrición enteral y la edad avanzada. En nuestro trabajo se corrobora lo anterior.

Nuestro estudio demuestra que existió una mayor predisposición por el sexo femenino al desarrollo de la enfermedad, sin embargo los hombres tenían más riesgo de permanecer hospitalizados por más días.

Las variables que se relacionaron más a mayor número de estancia hospitalaria fueron: el hecho de haber desarrollado la infección por *Clostridium*

posterior al ingreso, ya que como era de esperarse, se extendió la hospitalización; así mismo, el que un paciente contará con criterios de gravedad, incluso aunque no se debieran de forma directa al diagnóstico de clostridium, le daba mayor riesgo para permanecer más días en el hospital.

Detectamos características que usualmente se reconocen como factores de riesgo para el desarrollo de clostridium; también factores de riesgo para mayor permanencia en el hospital, como lo son el uso de inhibidores de bomba de protones, el uso de nutrición enteral y el uso de antibióticos.

En cuanto a las escalas de valoración geriátrica y a las características propias del paciente de la tercera edad, encontramos que los pacientes con síndrome de fragilidad y riesgo de caídas tenían incremento en el número de días de estancia hospitalaria. No se observó lo previo al valorar la funcionalidad con las escalas de Katz y Barthel, donde no se observaron diferencias significativas entre los grupos con funcionalidad total y dependencia total.

En cuanto a las comorbilidades, como bien se sabe, tener neoplasias predispone a mayor desarrollo de clostridium, sin embargo, en nuestro trabajo encontramos que este grupo de pacientes también presenta mayor riesgo de incremento del número de días de estancia hospitalaria. Lo mismo se observó con el diagnóstico de delirium, no así del resto de las comorbilidades.

Se observaron tendencias a alargar la estancia hospitalaria en aquellos pacientes que presentaban pocas manifestaciones clínicas de la infección, como lo es la ausencia de diarrea y de dolor abdominal, sin embargo, en la mayoría de estos pacientes se observaron otras comorbilidades y características de mayor gravedad que fueron las que posiblemente los llevaron a más estancia en el hospital.

Las limitaciones del estudio son, que al ser retrospectivo, faltan múltiples datos para conocer todas las características clínicas de los pacientes. No podemos descartar como posibles asociaciones a variables en las que el tamaño de muestra fue insuficiente, como lo es el caso de PCR y procalcitonina.

## **Conclusiones**

Los días de estancia intrahospitalaria correlacionan con la gravedad de la enfermedad, por lo que el conocimiento y la identificación de los factores de riesgo clínicos, bioquímicos y del entorno del paciente son determinantes para la potencial prevención y la intensificación del tratamiento, y las medidas de apoyo del equipo hospitalario para disminuir el riesgo de presentar enfermedad severa con mayor tiempo de estancia hospitalaria.

Hacen falta estudios prospectivos aleatorizados controlados que estudien los factores de riesgo determinados en este tipo de estudios observacionales para poder disminuir el riesgo en este grupo poblacional.



## Bibliografía

1. Bartlett JG. Clostridium difficile: History of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. Clin Infect Dis 1994;18 Supple 4:S265-S272.
2. Poutanen SM, Smor AE. Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. CMHJ 2014;171:51-58
3. Steele Jennifer, Jean Mukherjee, Nicola Parry, Saul Tzipori. Antibody Against TcdB, but Not TcdA, Prevents Development of Gastrointestinal and Systemic Clostridium difficile Disease. JID 2013:207
4. Kuehne, S. A., Cartman, S. T., Heap, J. T., Kelly, M. L., Cockayne, A., & Minton, N. P. (2010). The role of toxin A and toxin B in Clostridium difficile infection. Nature, 467(7316), 711-713.
5. Geric B, Johnson S, Gerding D N, Grabnar M, Rupnik M. Frequency of binary toxin genes among Clostridium difficile strains that do not produce large clostridial toxins. J Clin Microbiol. 2003;41:5227-32.
6. Johnson S, Kent S A, O'Leary K J, Merrigan M M, Sambol S P, Peterson L R, et al. Fatal pseudomembranous colitis associated with a variant Clostridium difficile strain not detected by toxin A immuno assay. Ann Intern Med. 2001;135:434-8.
7. Heap, J., Pennington O., Cartman, S., Carter, G. & Minton, N. The Clostron: a universal gene knock-out system for the genus Clostridium. J. Microbiol. Methods 70, 452-464 (2007)
8. Lyerly DM, Saum KE, MacDonald DK, Wilkins TD. Effects of Clostridium difficile toxins given intragastrically to animals. Infect Immun 1985;47:349-52
9. Triadafilopoulos G, Pothoulakis C, O'Brien MJ, LaMont JT. Differential effects of Clostridium difficile toxins A and B on rabbit ileum. Gastroenterology 1987;93:273-9
10. Hamm EE. Identification of Clostridium difficile toxin B cardiotoxicity using zebrafish embryo model of intoxication. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103:14176-81
11. Giannasca PJ, Warny M. Active and passive immunization against Clostridium difficile diarrhea and colitis. Vaccine. 2004 Feb 17;22(7):848-56.

12. Libby JM, Jortner BS, Wilkins TD. Effects of the two toxins of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated colitis in hamsters. *Infect Immun* 1982;36:822-9
13. Kim PH, Iaconis JP, Rolfe RD. Immunization of adult hamsters against *Clostridium difficile*-associated ileocolitis and transfer of protection to infant hamsters. *Infect Immun* 1987;55:2984-92.
14. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189-93.
15. Rodriguez-Palacios A, Reid-Smith RJ, Staempfli HR, et al. Possible seasonality of *Clostridium difficile* in retail meat, Canada. *Emerg Infect Dis* 2009;15(5):802-805
16. Songer JG, Trinh HT, Killgore GE, Thompson AD, McDonald LC, Limbago BM. *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007;45(6):1963-1964
17. Rodriguez-Palacios A, Reid-Smith RJ, Staempfli HR, et al. Possible seasonality of *Clostridium difficile* in retail meat, Canada. *Emerg Infect Dis* 2009;15(5):802-805
18. Cober E., Malani P. *Clostridium Difficile* Infection in the "Oldest" Old: Clinical Outcomes in Patients Aged 80 and Older. *JAGS* 2009; 57: 659-662
19. Taylor ME, Oppenheim BA. Hospital-acquired infection in elderly patients. *J Hosp Infect.* 1998;38:245-60
20. Selva A, Yuste M. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. *Med Clín (Barc).* 2000;115:499-500
21. Liang M. *Clostridium difficile* infection. *Rev Clin Gerontol.* 2003; 13:1-9
22. McFarland L, Mulligan P, Kwok R. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *NEng J Med.* 1989;320:204-10
23. Pareja T. *Clostridium difficile* en el anciano: actualización epidemiológica y terapéutica. *Med Clin (Barc).* 2009;133(5):180-183
24. Drudy D. Emergence and control of fluoroquinolone-resistant toxin-A negative, toxin-B positive *Clostridium difficile*. *Emerg Infect Dis.* 2007;28:93-40
25. Beritú C. *Clostridium difficile*. *Med Clin (Barc)* 1997;108:146-55.
26. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Garcia-Leiva J, Valdovinos MA. Use and overuse of proton pump inhibitors in cirrhotic patients. *Med Sci Monit* 2008; 14: 468-72.
27. Camacho-Ortiz A., Galindo-Fraga A, Range-Cordero A, Macias AE, Lamothe-Molina PL, Ponce de Leon Garduño AP, Sifuentes-Osornio J. Factors associated with *Clostridium difficile* disease in the tertiary-care medical institution in Mexico: a case control study. *Revista de investigación clínica* 61(5),371-377

28. Selva A, Yuste M. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. *Med Clín (Barc)*. 2000;115:499-500
29. Drudy D. Emergence and control of fluoroquinolone-resistant toxine-A negative, toxine-B positive *Clostridium difficile*. *Emerg Infect Dis*. 2007;28:93-40.
30. Gaynes R. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in long term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis*. 2004;38:640-5.
31. McFarland LV, Clarridge JE, Baneda HW, Raugi GJ. Fluoroquinolone use and risk factors for *Clostridium difficile* disease within a veterans administration health care system. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1141-51.
32. McFarland LV. Diarrhoea associated with antibiotic use. *BMJ*. 2007;14:33554-5
33. Drudy D. Emergence and control of fluoroquinolone-resistant toxine-A negative, toxine-B positive *Clostridium difficile*. *Emerg Infect Dis*. 2007;28:93-40.
34. Gaynes R. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in long term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis*. 2004;38:640-5.
35. Kyne L, Merry C, O'Connell B, et al. Factors associated with prolonged symptoms and severe disease due to *Clostridium difficile*. *Age Ageing*. 1999; 28:107-113. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965; 14:61-65.
36. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*. 1997; 14:29-34
37. Krishna Rao, MD, Dejan Micic, MD, Elizabeth Chenoweth, MD, et al. Decreased Functional Status as a Risk Factor for Severe *Clostridium difficile* Infection among Hospitalized Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(10):1738-1742
38. Dalton BR, Lye-Maccannell T, Henderson EA, et al. Proton pump inhibitors increase significantly the risk of *Clostridium difficile* infection in a low-endemicity, non-outbreak hospital setting. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:626-634
39. Linsky A, Gupta K, Lawler EV et al. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010;170:772-8
40. Daniel E. Freedberg, Hojjat Salmasian, Carol Friedman, et al. Proton Pump Inhibitors and Risk for Recurrent *Clostridium difficile* Infection Among Inpatients. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1794-1801.
41. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Severe *Clostridium difficile*- associated disease in populations previously at low risk-four states, 2005. *MMWR Morb Mortal wklly rep* 2005, 54:1201-1205
42. Naggie, S., Miller, B. A., Zuzak, K. B., Pence, B. W., Mayo, A. J., Nicholson, B. P., ... & Woods, C. W. (2011). A Case-control Study of Community-associated

*Clostridium difficile* Infection: No Role for Proton Pump Inhibitors. *The American journal of medicine*, 124(3), 276-e1.

43. Kuntz, J. L., Chrischilles, E. A., Pendergast, J. F., Herwaldt, L. A., & Polgreen, P. M. (2011). Incidence of and risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection: a nested case-control study. *BMC infectious diseases*, 11(1), 194
44. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989;320:204–10.
45. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189–93.
46. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342: 390–7.
47. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989; 320:204.
48. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007; 45:992.
49. Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 1982; 66:655.
50. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. *J Clin Invest* 1995; 95:2004.
51. Bulusu M, Narayan S, Shetler K, Triadafilopoulos G. Leukocytosis as a harbinger and surrogate marker of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients with diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3137
52. Lamontagne F, Labbé AC, Haeck O, et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg* 2007; 245:267.
53. Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, et al. Protein-losing enteropathy is associated with *Clostridium difficile* diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. *Clin Infect Dis* 1996; 22:932.
54. Rybolt AH, Bennett RG, Laughon BE, et al. Protein-losing enteropathy associated with *Clostridium difficile* infection. *Lancet* 1989; 1:1353.
55. Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, et al. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:775.
56. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:345.

57. Clayton EM, Rea MC, Shanahan F, et al. The vexed relationship between *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1162.
58. Mattila E, Arkkila P, Mattila PS, et al. Extraintestinal *Clostridium difficile* infections. *Clin Infect Dis* 2013; 57:e148.
59. Jacobs A, Barnard K, Fishel R, Gradon JD. Extracolonic manifestations of *Clostridium difficile* infections. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80:88.
60. Mattila E, Arkkila P, Mattila PS, et al. Extraintestinal *Clostridium difficile* infections. *Clin Infect Dis* 2013; 57:e148.
61. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:478–98 [quiz: 499].
62. Kim JH, Muder RR. *Clostridium difficile* enteritis: a review and pooled analysis of the cases. *Anaerobe* 2011;17:52–5.
63. Cober E., Malani P. *Clostridium Difficile* Infection in the “Oldest” Old: Clinical Outcomes in Patients Aged 80 and Older. *JAGS* 2009; 57: 659-662.
64. Tedesco FJ, Gordon D, Forston WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic associated colitis. *Am J Gastroenterol*. 1985;80:867-8. Young G, Mc Donald M. Antibiotic associated colitis: Why do patients relapse? *Gastroenterology*. 1986;90:1098–9.
65. Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS (2009) Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis* 15:415-422.
66. Belmares J, Gerding DN, Tillotson G, Jhonson S (2008) Measuring the severity of *Clostridium difficile* infection: implications for management and drug development. *Expert Rev Anti Infect Ther* 6:897-908
67. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, et al. (2009) Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 302:1059-1066
68. Hochreiter M, Kholer T, Schweiger AM, Keck FS, Bein B, et al. (2009) Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 13:R83
69. Rao K, Walk ST, Micic D, Chenoweth E, Deng L, et al. Procalcitonin Levels Associate with Severity of *Clostridium difficile* Infection. *PLoS ONE* 8(3):e58265. doi:10.1371/journal.pone.0058265
70. Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, Dingle KE, Griffiths D, et al (2012). Predictors of First REcurrence of *Clostridium Difficile* Infection: Implications for Initial Management. *Clin Infect Dis* 55:S77-S87
71. Pareja T, Hornillos M. Factores epidemiológicos, clínicos y analíticos asociados a diarrea por *Clostridium difficile* en la población anciana

- hospitalizada. Estudio de casos y controles. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2007;42:257-62.
72. Pareja T. Clostridium difficile infection in the elderly: Update in epidemiology and treatment. Med Clin (Barc). 2009;133(5):180-183
73. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol. 2010; 31:431-455
74. Redelings MD, Sorvillo F, Cascola L. Increase in *Clostridium difficile* related mortality rates, United States, 1999-2004. Emerg Infect Dis 2007; 13:1417-9
75. Labbe AC, Poirer L, Maccannell D, et al. *Clostridium difficile* infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with de b1/NAP1/027 strain. Antimicrob Agents Chemothera 2008; 52:3180-7
76. Hensgens, M. P., Goorhuis, A., Dekkers, O. M., van Benthem, B. H., & Kuijper, E. J. (2013). All-Cause and disease-specific mortality in hospitalized patients with Clostridium difficile infection: a Multicenter Cohort Study. *Clinical infectious diseases*, 56(8), 1108-1116
77. Crobach MJ, Dekkers IM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile-infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15:1053-1066
78. Gerding DN. Disease associated with Clostridium difficile infection. AnnInt Med. 1989;110:255-7.
79. Feteky R. Guidelines for the diagnosis and management of Clostridium difficile associated diarrhea and colitis. Am J Gastroenterol.1997;92:739-50.
80. Cohen S, Gerding D, Johnson S, Kelly C, Loo V. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31(5):431-455
81. González N, Gómez Pavón J, Martínez Porras JL. Diagnóstico y control de la infección causada por Clostridium difficile. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2005;40:310-9.
82. Delme´ M. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile disease. Clin Microbiol Infect. 2001;7:411-6.

83. Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):431-455
84. . Feteky R. Guidelines for the diagnosis and management of *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:739–50.
85. Gerding DN. Disease associated with *Clostridium difficile* infection. *AnnInt Med*. 1989;110:255–7.
86. González N, Gómez Pavón J, Martínez Porras JL. Diagnóstico y control de la infección causada por *Clostridium difficile*. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2005;40:310–9.
87. Kelly C, LaMont T. *Clostridium difficile*-More difficult than ever. *N Engl J Med*. 2008;359:18.
88. Cober E., Malani P. *Clostridium Difficile* Infection in the “Oldest” Old: Clinical Outcomes in Patients Aged 80 and Older. *JAGS* 2009; 57: 659-662
89. Cober E., Malani P. *Clostridium Difficile* Infection in the “Oldest” Old: Clinical Outcomes in Patients Aged 80 and Older. *JAGS* 2009; 57: 659-662
90. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: Techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012;41:781
91. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusión of donor feces for recurrent *clostridium difficile*. *N Eng J Med*. 2013; 368:407-415
92. Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *clostridium difficile* infection using frozen inoculum from unrelated donors: A randomized, open-label, controlled pilot study. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:1515-1522.
93. Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012;107:761.
94. Hamilton MJ, Weingarden AR, Unno T, Khoruts A, Sadowsky MJ. High-throughput DNA sequence analysis reveals stable engraftment of gut microbiota following transpantation of previously frozen fecal bacteria. *Gut Microbes*. 2013; 4:125-135
95. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108: 500-508.
96. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusión of donor feces for recurrent *clostridium difficile*. *N Eng J Med*. 2013; 368:407-415
97. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108: 500-508.
98. Hinkson PL, Dinardo C, De Ciero D, Klinger JD, BarkerJr. RH. Tolevamier, an anionic polymer, neutralizes toxins produced by the BI/027 strains of *Clostridium difficile*. *J. Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:2190–5. 44.
99. Louise T, Peppe J, Watt K, Jonhson D, Mohamed R, Row G, et al. Tolevamier, a novel non antibiotic polymer, compared with vancomycin in the treatment

- of mild to moderately severe *Clostridium difficile* associated diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2006;43:411–20.
100. Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9):CD004610
  101. Weiss K. Toxin-binding treatment for *Clostridium difficile*: a review including reports of studies with tolevamer. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:4-7
  102. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: A double-blind, non inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281-289
  103. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Eng J Med* 2011;364:422-431.
  104. Dupont HL. The search for effective treatment of *Clostridium difficile* infection. *N Eng J Med* 2011;364:473-475
  105. Mattila E, Arkkila P, Mattila PS, et al. Rifaximin in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:122-128
  106. Boero M, Berti E, Morgando A, Verme G. Treatment for colitis caused by *Clostridium Difficile*: results of a randomized, open-label study of rifaximin vs. Vancomycin. *Microbiologia Medica* 1990;5:74-77.
  107. Johnson S, Schriever C, Patel U, et al. Rifaximin redux: treatment of recurrent *Clostridium difficile* infections with Rifaximin immediately post-vancomycin treatment. *Anaerobe* 2009;15:290-291
  108. Kelly P, Kyne L. The host immune response to *Clostridium difficile*. *Journal of Medical Microbiology* 2011;60:1070-1079
  109. Steele Jennifer, Jean Mukherjee, Nicola Parry, Saul Tzipori. Antibody Against TcdB, but Not TcdA, Prevents Development of Gastrointestinal and Systemic *Clostridium difficile* Disease. *JID* 2013:207
  110. Lowri I, Morline DC, Leav BA, et al. Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Eng J Med* 2010;362:197-205
  111. Giasca P, Warny M. Active and passive immunization against *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Vaccine*. 2004; 22: 848–56.
  112. Leav BA, Blair B, Leney M, et al. Serum anti-toxin B antibody correlates with protection from recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). *Vaccine* 2010;28:965-9
  113. Study of a *Clostridium difficile* toxoid vaccine (ACAM-CDIFF) in subjects with *Clostridium difficile* infection.  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00772343>



114. Kelly CP, Pothoulakis C, Orellana J, LaMont Jt. Human colonic aspirates containing immunoglobulin A antibody to Clostridium difficile toxin A inhibit toxin A-receptor binding. *Gastroenterology* 1992;102:35-40.
115. Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe Clostridium difficile colitis. *Gut* 1997;41:336-370
116. Leung DY, Kelly CP, Boguniewicz M, et al. Treatment with intravenously administered gamma globulin of chronic relapsing colitis induced by Clostridium difficile toxin. *J Pediatr* 1991;118:633-637
117. Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):431-455
118. Clostridium difficile-associated disease: Update and focus on non-antibiotic strategies. *Age Ageing*. 2008;37:14–8. 46.
119. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:812–22.
120. Guideline: Clostridium difficile infection: how to deal with the problem. English Department of Health and Health Protection Agency. Londres, Reino Unido. 2009.
121. Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):431-455
122. McFarland LV. Alternative treatments for Clostridium difficile disease. What really works? *J Med Microbiol*. 2005;54:101–11.
123. Pepin J, Valiquette L, Gagnon S, Routhier S, Brazeau I. Outcomes of Clostridium difficile-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP1/027. *Am J Gastroenterol*. 2007;102: 2781–8.
124. Cober E., Malani P. Clostridium Difficile Infection in the “Oldest” Old: Clinical Outcomes in Patients Aged 80 and Older. *JAGS* 2009; 57: 659-662
125. Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):431-455
126. Barnes DE, Mehta KM, Boscardin WJ, et al. Prediction of recovery, dependence or death in elders who become disabled during hospitalization. *J Gen Intern Med* 2013;28:261-268.
127. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA* 2001;20:2987-2994.
128. Murray SB, Bates DW, Ngo L et al. Charlson Index is associated with one year mortality in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med* 2006;13:530-536.
129. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: DEvelopment and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383.

130. Wijnanda J. Frenkel, Erika J. Jongerius, Miranda J. Mandjes-van, et al. Validation of the Charlson Comorbidity Index in Acutely Hospitalized Elderly Adults: A Prospective Cohort Study.
131. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA* 2001;285:2987-2994.
132. Katz S, Down TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in the development of the index of ADL. *Gerontologist*. 1970;10(1):20-30
133. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5
134. Sainsbury, A., Seebass, G., Bansal, A., & Young, J. (2005). Reliability of the Barthel Index when used with older people. *Age and Aging*, 34, 228-232.
135. FELANPE Federación Latino Americana De Nutrición Parenteral y Enteral. Evaluación del estado nutricional en paciente hospitalizado. Abril 2009
136. Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):431-455
137. H. Lochs, C. Dejong, F. Hammarqvist, X. Hebuterne, M. Leon-Sanz, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clinical Nutrition*, Volume 25, Issue 2, April 2006, Pages 260–274
138. Hovstadius B, Petersson G. Factors leading to excessive polypharmacy. *Clin Geriatr Med* 2012;28(2):159-72
139. Fried LP, Tangen CM, Watson J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-56
140. J.H Downton. Falls in the elderly. *Clin Rehabil* November 1993 7: 362
141. Yesavage J, Brink T, Rose T et al. Development and validation of a geriatric depression scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research* 1983; 17: 37–49.
142. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA*. 2001 Jun;285(23):2987-2994.
143. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *Journal of clinical epidemiology*. 1994 Nov;47(11):1245-1251.
144. Frenkel WJ, Jongerius EJ, Mandjes-van Uiter MJ, van Munster BC, de Rooij SE. Validation of the Charlson Comorbidity Index in acutely hospitalized elderly adults: a prospective cohort study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014 Feb;62(2):342-346.

145. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *The New England journal of medicine*. 2013 Jan;368(5):407-415.
146. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*;17(1):37-49.
147. Deckx, L., van den Akker, M., Daniels, L., De Jonge, E. T., Bulens, P., Tjan-Heijnen, V. C., ... Buntinx, F. (2015). Geriatric screening tools are of limited value to predict decline in functional status and quality of life: results of a cohort study. *BMC Family Practice*, 16, 30. doi:10.1186/s12875-015-0241-x