



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Facultad de Medicina



SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

“DETERMINACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO QUE CONTRIBUYEN A LA MORTALIDAD HOSPITALARIA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.”

“T E S I S”

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

MARIA GRACIELA SANDOVAL FLORES

DIRECTORA DE TESIS

DRA. ELIZABETH PEREZ CRÚZ

Número de Registro de Protocolo: HJM 0266/17-R

CIUDAD DE MEXICO, JULIO DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. JOSE MANUEL CONDE MERCADO

Titular de la Unidad de Enseñanza

Profesor Titular del Curso Universitario

Hospital Juárez de México

Dra. ELIZABETH PEREZ CRUZ

Directora de Tesis

Hospital Juárez de México

Donde quiera que el arte de la medicina es amado, también hay un amor a la humanidad.

Hipócrates.

La mente es igual que un paracaídas, solo funciona si se abre.

Albert Einstein.

La única manera de hacer un trabajo genial es amar lo que haces. Si no lo has encontrado sigue buscando. Y como cualquier gran relación, sólo se pondrá mejor conforme los años pasen. Así que sigue buscando hasta que lo encuentres. No te detengas.

Steve Jobs.

DEDICATORIA

A Dios por permitirme llegar hasta aquí.

A mis padres Doña Graciela y Don Dionicio por su paciencia, apoyo incondicional, confianza y sobre todo por todo su amor, porque sin su ejemplo de esfuerzo y fortaleza no estaría aquí. Por guiar mi camino y formar una buena persona, creer en mí y apoyarme en cada meta, impulsándome en los momentos más difíciles, apoyándome en cada decisión tomada. Porque su orgullo es mi mayor recompensa. Esto va por ustedes.

A mis hermanos por su apoyo y comprensión, por ser mis compañeros de vida. A mis sobrinos por todo ese cariño y amor, por los abrazos que reconfortan el alma, los juegos que alegran los días y por lo mucho que los extraño. Por usted Doña Albina que aunque se nos adelanto va e ira conmigo siempre.

A ustedes mis compañeros de residencia por vivir juntos 4 años de aventura, por esa gran amistad que me llevo en el corazón. Gracias por los momentos buenos y malos, por esas risas, por vivir y aprender de esto juntos. Los quiero.

A mi otra guardia: Neto, Hilda, Miguel porque más que mi guardia se convirtieron en mis Hermanos.

A todas esas personas que han contribuido a ser quien soy. A ustedes mis amigos Fabi, Vian, Nelly, Brenda, Nalle, y las Lindas por su confianza y apoyo, por siempre estar ahí para mí.

Y a ti Chibaba porque nada de esto sería posible sin ti. Gracias por ser Tú.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros por todas sus enseñanzas por guiarme en el camino hasta aquí, por ser mi ejemplo.

A la Dra. Elizabeth Pérez Cruz por su apoyo incondicional y confianza para la realización de esta tesis. Al Dr. Jaime Mellado por su apoyo, por ser un excelente ser humano. Al Dr. Ricardo Berea Baltierra por ser un ejemplo a seguir. Al Dr. Medardo Gerónimo por esas palabras que redirigieron mi rumbo.

Al Dr. José Manuel Conde Mercado por darme la oportunidad de formar parte de este curso, por sus enseñanzas, por su amor a la medicina y la docencia.

Al Hospital Juárez de México por ser mi casa por estos 4 años y darme una de las mejores experiencias de mi vida.

A todos los pacientes, ya que sin ellos esto no sería posible.

Y a todos aquellos que formaron parte de mi crecimiento como médico y como persona.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1. HISTORIA Y DEFINICIÓN	9
2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ICD	9
2.3. COSTOS HOSPITALARIOS DERIVADOS DE LA INFECCION POR CD	11
2.4. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ICD	12
2.5. CUADRO CLINICO DE LA ICD	14
2.6. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE ICD	15
2.7. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD POR ICD	17
2.8. TRATAMIENTO DE LA ICD	18
3. JUSTIFICACIÓN	21
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS	22
4.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
4.2. HIPÓTESIS	22
5. OBJETIVOS	23
5.1. OBJETIVO GENERAL	23
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
6. METODOLOGÍA	24
6.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	24
6.2. DEFINICIÓN DE UNIVERSO Y TIPO DE MUESTRA	24
6.3. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES (TABLA 6)	24
6.4. CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA	25
6.5. TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	25
6.6. RECURSOS	26
6.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
6.8. ASPECTOS ÉTICOS	27

7. RESULTADOS	28
7.1. DISTRIBUCIÓN	28
7.2. MORTALIDAD	30
7.3. FACTORES DE RIESGO	31
7.4. ESTANCIA HOSPITALARIA	36
7.5. SEVERIDAD	37
7.6. TRATAMIENTO	38
8. DISCUSIÓN	40
9. CONCLUSIONES	47
10. BIBLIOGRAFIA	49
11. ANEXOS	54

1. INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile (CD) es una bacteria potencialmente letal, formadora de esporas, es el principal patógeno responsable de la diarrea adquirida en pacientes hospitalizados.⁽¹⁾ La infección por *Clostridium difficile* (ICD) va desde un cuadro de diarrea no complicada y colitis pseudomembranosa hasta el megacolon tóxico y en ocasiones, sepsis e incluso la muerte.⁽²⁾ A largo plazo un aumento en la prevalencia de ICD asociado con un aumento de la gravedad de la enfermedad y la mortalidad se ha documentado en Estados Unidos, Canadá y Europa. Datos sobre la frecuencia y el impacto de ICD en América latina son escasos. La incidencia de la ICD ha ido en aumento, tanto en pacientes hospitalizados como en la comunidad, esto se debe en parte a la aparición de cepas hipervirulentas, pero también a la mejora en los métodos diagnósticos disponibles y al uso a veces indiscriminado de antibióticos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. HISTORIA Y DEFINICIÓN

La nomenclatura de *Clostridium difficile* proviene de la palabra griega " Kloster " que significa husillo, Se menciona por primera vez en la literatura en 1935 por Hall y O'Toole cuando fue aislada en heces de recién nacidos.^(3,4) En un inicio se le dio el nombre de " Bacillus difficilis" proveniente del latín que significa difícil, debido a la dificultad para aislar las bacterias y la fase de crecimiento lento; fue hasta 1970 que se dio el nombre de C. difficile.⁽⁵⁾ Se describió como patógeno hasta 1978 cuando Bartlett et al, identifico a C. Difficile como la fuente de dos toxinas: A y B, asociadas en la patogénesis en los pacientes con colitis pseudomembranosa asociada al uso de agentes antimicrobianos.^(3,6)

Clostridium difficile es un bacilo anaerobio gram-positivo, que se encuentra ampliamente en el medio ambiente, especialmente en el suelo. Se ha aislado en el 66% de los tractos digestivos de los bebés y niños pequeños asintomáticos, probablemente asociado al hecho de que no todos los receptores en el epitelio intestinal han madurado completamente. En los adultos, la colonización afecta a alrededor del 3% de la población. Este número aumenta considerablemente durante largas estancias en el hospital y después de procedimientos quirúrgicos. Las bacterias están presentes principalmente en una forma vegetativa y son muy sensibles al oxígeno atmosférico, bajo la influencia de una tensión considerable, que puede tomar la forma de una espora y por lo tanto son capaces de sobrevivir a ambientes hostiles, tales como el contenido de ácido del estómago.⁽⁵⁾

El aumento de la incidencia y gravedad de ICD se ha atribuido a la aparición de una cepa más patógena (BI / NAP1 / 027). Varias características que se encuentran en esta cepa pueden contribuir a su hipervirulencia como son polimorfismos en el gen que codifica la toxina binaria (CTDA y CTDB); alto nivel de resistencia a fluoroquinolonas y polimorfismos en tcdB que podrían resultar en una mejora de la toxina vinculante. ⁽²⁾

2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ICD

La incidencia global de ICD varía entre centros hospitalarios, pero generalmente oscila en un 2% de todos los pacientes hospitalizados desarrollará infección sintomática.⁽⁷⁾ La aparición de la diarrea y la colitis pseudomembranosa aumentó de manera notoria,

inmediatamente después de la introducción de los tratamientos con antibióticos ampliamente disponibles.⁽⁵⁾ Ha habido un marcado aumento en la incidencia de infección por *Clostridium difficile* y la mortalidad en los Estados Unidos, Canadá y Europa a partir del año 2000.⁽³⁾ A partir de entonces, la incidencia de ICD ha aumentado de aproximadamente 30-40 casos por 100.000 habitantes a mediados de 1990 a 84 casos por 100.000 habitantes en 2005.⁽⁸⁾ Los datos recientes procedentes de 28 hospitales de la comunidad en el sur de Estados Unidos sugieren que *C. difficile* ha reemplazado al *Staphylococcus aureus* meticilino resistente como la causa más común de infección asociada a la salud.⁽⁹⁾ Las infecciones nosocomiales se caracterizan por una forma mucho más grave de la enfermedad que en la población general, y se ha observado una mayor incidencia de infección por *C. difficile*, sobre todo desde el año 2000. De acuerdo con diferentes autores, la frecuencia de la fase de portadora en pacientes con estancias hospitalarias largas o los tratados en las unidades de cuidados intensivos se extiende de 20 a 50%, mientras que en los adultos sanos, esta cantidad alcanza sólo alrededor del 3%.⁽¹⁰⁾ Los pacientes infectados a menudo son asintomáticos y, aunque es posible que no sienta ninguna molestia, actúan como reservorio de la bacteria y facilitan la propagación del patógeno entre otros pacientes.⁽⁵⁾

En EEUU la ICD aumentó de 3,82 casos por cada 1000 egresos hospitalarios en el año 2000 a 8.75 por 1000 egresos en 2008; siendo el grupo etario más afectado los mayores de 65 años. La tasa de mortalidad ajustada para la edad por *C. difficile* aumentó de 2,0 muertes por cada 100 000 habitantes en 2007 a 2.3 muertes por cada 100 000 habitantes en 2008, lo que representa un aumento del 15%. En 2008, un total de 93% de las muertes por *C. difficile* se produjo en personas \geq 65 años de edad.⁽³⁾ Los certificados de defunción de muertes causadas por enterocolitis por *C. difficile* como causa principal aumentó de 793 casos en 1999 a 7.483 en 2008; la tasa de mortalidad ajustada por edad aumentó un 15%.⁽⁸⁾

Tendencias similares en la incidencia de ICD se han visto en Canadá y en toda Europa. En 2008, el Centro Europeo de Control de Enfermedades estableció un sistema de vigilancia para definir la incidencia de ICD y cepas implicados en 34 países europeos. Esto demostró una incidencia media de 5,5 casos por cada 10.000 días-paciente, y el ribotipo 027 represento sólo el 5% de todos los casos.^(11,12) En un estudio italiano Domeniconi et al. encontraron una prevalencia de 3.84% donde los pacientes mayores de 80 años tuvieron mayor riesgo y se reportó una mortalidad de 11.3 %.⁽¹³⁾ Por su parte en España Cores-Calvo et al. reportan una prevalencia de 6.8 casos por cada 100,000 habitantes año, con

una mayor prevalencia en el grupo de mayores de 64 años, además se reporta un aumento importante en el número de casos a partir del año 2011 explicado por la existencia de técnicas rápidas para detección de la infección.⁽¹⁴⁾

En Canadá, en la provincia de Quebec se estimó que el número de muertes por este evento fue de 1000 a 3000 casos; la tasa era de 10.9 casos por 1000 hospitalizaciones antes de la epidemia (1999-2003) y aumentó a 27.1 casos durante el periodo de 2003 y 2005.⁽¹⁶⁾

En América Latina solo se han encontrado unos pocos informes sobre la epidemiología de ICD, según una revisión se encontraron siete trabajos recientes en los que se analizaron las características clínicas y factores de riesgo.⁽¹¹⁾ La tasa de mortalidad atribuible fue menor que la reportada para los hospitales en otros países desarrollados, pero existe una clara necesidad de mejores estudios prospectivos para determinar la epidemiología de la ICD con más detalle. Una encuesta en un hospital general de 200 camas en Argentina reveló tasas de incidencia de ICD de 37 a 84 casos por cada 10.000 admisiones entre 2000 y 2005. El aumento de la incidencia provocó el inicio de la vigilancia sistemática, que mostró una alta prevalencia de ribotipo 017.⁽¹¹⁾

En un estudio prospectivo y multicéntrico que se realizó en Argentina y México se confirmó la presencia de ICD en pacientes de alto riesgo hospitalizados en centros de tercer nivel en Argentina y México, con una incidencia de 1,1 por 1000 días-paciente dentro de los 30 días después del inicio del tratamiento con antibióticos. La cepa más común encontrada fue 027.⁽¹⁾

En nuestro país, Ramírez Rosales et al. evaluaron la mortalidad asociada con infección por *C. difficile* en una serie de 66 casos, de un hospital privado del norte del país, demostrando que la mortalidad por esta entidad puede ser cercana al 10%.⁽¹⁶⁾

2.3. COSTOS HOSPITALARIOS DERIVADOS DE LA INFECCION POR CD

Existen resultados dispares sobre el costo sanitario de la ICD pero un hallazgo consistente en varios estudios sugiere que el costo sanitario en los pacientes hospitalizados que desarrollan ICD se incrementa en un 33-54% respecto al coste de un paciente similar que no desarrolla la enfermedad.^(17,18) Kyne et al. En USA lo estimaron en 3.669 dólares US por

paciente infectado.^(2,19) Recientemente en España se observó durante un brote un exceso de estancia de los pacientes con ICD de 16 días.⁽²⁾

2.4. FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ICD

Cualquier factor relacionado con la alteración de la microbiota colónica normal aumenta el riesgo de colonización por CD posterior a la exposición al patógeno y eventual diarrea. El principal factor de riesgo para la infección por *C. difficile* es el uso generalizado de antibióticos, a menudo sin las indicaciones apropiadas. Otros factores de riesgo incluyen la larga duración de la admisión, edad avanzada, comorbilidades graves, el uso de inhibidores de la bomba de protones, alimentación enteral, cirugía gastrointestinal, quimioterapia y el uso de agentes supresores de tumores.⁽²⁰⁾ (Tabla 1)

Tabla 1. Factores de riesgo para infección por <i>Clostridium difficile</i> . ⁽⁸⁾
Exposición a antibióticos.
Mayores de 65 años.
Hospitalización Previa, asilo o cuidados crónicos por largo tiempo.
Comorbilidades: Diabetes Mellitus, malignidad, fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis, enfermedad renal crónica, inmunodeficiencia, trasplante de órgano sólido o hematopoyético.
Exposición a medicamentos: Quimioterapia, inmunosupresores, inhibidor de bomba de protones.
Cirugía gastrointestinal previa.
Presencia de gastrostomía o yeyunostomía.

Antibióticos: El tratamiento con antibióticos es siempre el riesgo principal para CDI. En una revisión de 503 casos en Suecia de 1980 a 1982, el riesgo relativo de clindamicina en comparación con otros antibióticos fue de 10 a 70 veces superior.⁽²¹⁾ En un estudio prospectivo y multicéntrico que se realizó en Argentina y México se analizaron 414 pacientes encontrando que los antibióticos más asociados son las cefalosporinas de tercera generación por 201 pacientes (49%), fluoroquinolonas 153 (37%), Lincosamidas 98 pacientes (24%), y cefalosporinas de primera generación 96 pacientes (23%).⁽¹⁾ (Tabla 2)

Tabla 2. Antibióticos que predisponen infección por Clostridium difficile. ⁽⁵⁾		
COMUNES	OCASIONALES	RAROS
Fluoroquinolonas	Macrólidos	Aminoglucósidos
Clindamicina	Trimetroprim	Tetraciclinas
Penicilina	Sulfamidas	Cloranfenicol
Cefalosporinas		Vancomicina

Edad: Uno de los factores de riesgo principales es la edad, se ha observado que es siete veces mayor en pacientes mayores 65 años en comparación con los pacientes de 45-64 años ($P < 0.001$). Los pacientes con ICD eran casi 20 años mayores (67,9 años frente a 48,1 años) y pacientes ≥ 85 años tuvieron la tasa más alta (1.089 por cada 100.000 habitantes), en comparación con sólo 11 por 100.000 para los pacientes menores de 18 años de edad. En 2008, C. difficile clasificado como el 18º causa de muerte entre las personas de ≥ 65 años; 93% de las muertes por C. difficile se produjo en personas de edad ≥ 65 años.^{7,22} Se han propuesto varias explicaciones posibles para este aumento en las personas mayores, incluyendo centros de atención de residencia en el largo plazo, un mayor uso de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones, y la disminución de defensas.⁽³⁾

Antecedentes de hospitalización: Otro riesgo importante es el contacto con el sistema de salud, que está fuertemente contaminado por C. difficile. Las fuentes potenciales de C. difficile incluyen contaminación de la superficie, del personal del hospital, casos de pacientes portadores asintomáticos y aire del hospital.⁽¹²⁾

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): la prevalencia ICD fue de 1,7% en pacientes con EII en comparación con el 0,4% de la población general. Entre los pacientes con EII, las personas con colitis ulcerosa tenían una mayor incidencia de ICD (2,8%) en comparación con los pacientes con enfermedad de Crohn (1,0%). Por lo tanto, cualquier paciente que presente la EII con síntomas deben ser analizados para la toxina de C. difficile para descartar la enfermedad.⁽⁸⁾

Inhibidores de Bomba de Protones (IBP): Los IBP son un factor de riesgo importante, en un estudio español Mongue et al. observo que la exposición a IBP es mucho más frecuente en los casos con ICD (82%) que en los controles (57%), ajustando por otros factores, se mantiene como factor de riesgo independiente (OR 6,6; IC 95% 1,1-41,1).⁽²⁾

2.5. CUADRO CLINICO DE LA ICD

El cuadro clínico de la ICD es muy diverso, va desde portadores asintomáticos a una diarrea leve, colitis o una colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico con riesgo vital. La ICD severa y complicada ocurre en 3-10% de los pacientes. Aunque la diarrea generalmente está presente, cuando hay un megacolon tóxico con íleo los pacientes pueden no tener diarrea e incluso presentar cuadro de constipación, situación que muchas veces se asocia a diagnóstico tardío de la ICD.⁽²²⁾

Fase de portador: se propaga muy rápidamente en el ambiente hospitalario, en particular entre los pacientes tratados en las unidades de cuidados intensivos y los servicios de cirugía. La mayor parte de los casos asintomáticos avanzan sin manifestaciones clínicas.⁽⁵⁾ Lawrence et al. comenta que hasta el 50% de los pacientes hospitalizados que no han tenido contacto previo con el patógeno, se convierten en portadores posterior a una estancia hospitalaria prolongada, además no recomienda el tratamiento a portadores asintomáticos.⁽²³⁾

Diarrea asociada a C. difficile: principal causa de diarrea en pacientes hospitalizados. La mayoría de las veces secundaria al uso de algún grupo de antibióticos como la clindamicina, cefalosporinas, penicilinas y fluoroquinolonas. La diarrea ocurre generalmente después de 48-72 horas de la infección y con frecuencia se acompaña de dolor abdominal intenso y dolor cólico. Generalmente de 10 a 15 evacuaciones diarias. En pacientes con patologías graves o postquirúrgicos aumenta las tasas de mortalidad y morbilidad.⁽⁵⁾

Colitis asociada a C. difficile: Los síntomas son muy similares a la diarrea por ICD pero también incluyen fiebre y leucocitosis ($15 \times 10^9/L$). En cuanto a la exploración física, el signo más común es la resistencia abdominal. Otros hallazgos pueden incluir deshidratación y una prueba de sangre oculta en heces positivo. Una colonoscopia puede ser útil en una etapa temprana ya que los cambios distintivos específicos serán visibles en la pared del intestino.⁽⁵⁾ Estos incluyen mucosa eritematosa con friabilidad observado sangrado al contacto. Wanahita et al. documento que de 60 pacientes con leucocitosis el 58% tenía cultivos positivos para CD, por lo que en casos de pacientes que recibieron antibióticos y leucocitosis, incluso en ausencia de la diarrea, la infección por CD se debe sospechar.⁽²⁴⁾

Colitis pseudomembranosa: Forma más conocida de la ICD. Los síntomas principales son dolor abdominal severo, deshidratación e hipoalbuminemia ($<3g/dl$). Mediante

colonoscopia se observa una placa amarilla característica en la mucosa del colon y a veces en el íleon terminal, son pequeñas ulceraciones de la mucosa, que desencadenan la liberación de proteínas séricas, moco y células inflamatorias. Se debe iniciar el tratamiento médico de forma inmediata debido al riesgo de eventos tóxicos de esta infección. Las recaídas ocurren en aproximadamente el 10-25% de los pacientes.⁽⁵⁾

Colitis fulminante: se presenta únicamente en 3-8% de los pacientes, se asocia a una cepa hipervirulenta, que lleva al desarrollo de síntomas sistémicos, falla multiorgánica y aumento de la mortalidad global. Los hallazgos durante el examen físico incluyen resistencia abdominal involuntaria. Una marcada leucocitosis ($40 \times 10^9/L$) y la anemia secundaria a sangrado de las úlceras del tracto gastrointestinal. La diarrea puede variar significativamente, dependiendo del curso de la enfermedad, desde unos pocos episodios por día para completar la obstrucción y la dilatación del tracto gastrointestinal. En este último caso, se requiere una intervención quirúrgica de emergencia ya que la tasa de mortalidad en estos pacientes es muy alta y puede llegar al 60%.⁽²⁵⁾

2.6. METÓDOS DIAGNÓSTICOS DE ICD

La mejor prueba estándar de laboratorio para el diagnóstico de ICD no se ha establecido claramente. El diagnóstico de la ICD se hace en función al cuadro clínico y al estudio de las heces diarreicas, menos frecuente en relación a los hallazgos de la colonoscopia. La muestra de laboratorio adecuada para el diagnóstico de ICD es la materia fecal líquida no formada, la cual debe ser entregada rápidamente al laboratorio. Excepto en raras ocasiones, en las que un paciente tiene íleo sin diarrea, las muestras en hisopo no son aceptables debido a que la portación de CD es alta.^(25,26) El procesamiento de una sola muestra de un paciente al inicio de un episodio sintomático generalmente es suficiente. Diversos estudios han demostrado que repetir la prueba posterior a un resultado negativo obtiene resultados positivos en menos del 5% de los casos y junto con esto, presenta la posibilidad de resultados falsos positivos. Por ende se debe evitar repetir el estudio de deposiciones en busca de CD. (Tabla 3)

Inmunoensayo Enzimático (EIA) de toxina A o toxinas A y B. En la actualidad es el método más utilizado para el diagnóstico de CD. Existen pruebas de EIA disponibles comercialmente que detectan ya sea únicamente la toxina A o ambas toxinas A y B. La

mayoría de los ensayos en que se usaba EIA eran comparados con el análisis de citotoxicidad celular, por lo que aparentemente tenían adecuada sensibilidad para el uso rutinario. Sin embargo, estudios recientes en que se comparó con el cultivo toxigénico como método de referencia, han mostrado que este método tiene sensibilidad no superior al 60%, por ende no se recomienda su uso como método único de diagnóstico.⁽²⁷⁾

Pruebas para Antígeno Común de CD (GDH) por EIA. GDH es un antígeno enzimático producido por CD y ocasionalmente otras especies de Clostridium. Se propuso como método de screening sensible, pero no específico de CD en evacuaciones diarreicas. Los kits comerciales de GDH demoran entre 15 y 45 minutos en estar listos, por lo que se usa en múltiples laboratorios. Tiene un alto valor predictivo negativo, lo que la convierte en útil para detección rápida. Informes y meta-análisis muestran una sensibilidad de 75% a > 90% con un valor predictivo negativo de entre el 95% y el 100%, con valor predictivo positivo de 50%.⁽²⁷⁾

Ensayos moleculares por Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR) para detección de toxinas. Identifica el gen tcdB que codifica la toxina B. Se ha planteado que es el método más sensible y específico para la detección de CD, siendo actualmente recomendado como método diagnóstico. El valor predictivo positivo va de un 80-95% y aumenta al aumentar la prevalencia, alcanzando un 95% para una prevalencia $\geq 20\%$. El valor predictivo negativo es de 96-99%. El 2008 la FDA aprobó el primer kit comercial para PCR en tiempo real para detección de las toxinas de CD. La mayoría de las cepas variantes muestran mutación de los genes tcdA y tcdB. Los kits de PCR disponibles comercialmente detectan correctamente la mayoría de las cepas variantes de CD y están diseñados para detectar una región conservada de tcdB.⁽²⁸⁾

Otros métodos de pruebas diagnósticas. La colitis pseudomembranosa se puede diagnosticar únicamente mediante visualización directa de las pseudomembranas en una colonoscopia o mediante un examen histopatológico, aunque este método diagnóstico no se usa en general para el diagnóstico inicial de una ICD. La visualización de las pseudomembranas es patognomónico de ICD, sin embargo éstas se visualizan en el 50-60% de las ICD.^(22,29)

Ensayo	Sensibilidad %	Especificidad %
Cultivo de anaerobios	NA	NA
Cultivo toxigénico	94-100	84-100
Ensayo de neutralización de cultivo celular	67-86%	97-100%
Inmunoensayo enzimático Toxinas AB	31-99%	84-100%
Prueba rápida: Glutamato deshidrogenasa	71-100%	76-98%
PCR	84-96%	96-99%
DB-Gene Omh	89-96%	94-100%
Gene Xpert	94-100%	93-99%

2.7. CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD POR ICD

En la guía de la IDSA de 2010 se propone la siguiente clasificación de gravedad de la enfermedad⁽²⁶⁾

- Enfermedad leve: ICD con diarrea como único síntoma.
- Enfermedad moderada: ICD con diarrea, pero sin signos / síntomas adicionales que se ajusten a la definición de grave o complicada.
- Enfermedad severa: ICD con hipoalbuminemia (albúmina sérica <3 g / dl) y una de las siguientes: 1. Leucocitos ≥ 15.000 células/mm³ o 2. Dolor abdominal sin criterios de enfermedad complicada.
- Complicada: ICD que presenta o desarrolla al menos uno de los siguientes signos o síntomas: ingreso en la unidad de cuidados intensivos, hipotensión con o sin el uso requerido de vasopresores, fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, íleo o distensión abdominal importante, cambios en el estado mental, leucocitosis ≥ 35.000 células/mm³ o <2.000 células/mm³, lactato sérico $>2,2$ mmol/l, o cualquier evidencia de insuficiencia orgánica final. Los síntomas de íleo incluyen náusea aguda, emesis, cese repentino de la diarrea, distensión abdominal o signos radiológicos compatibles con tránsito intestinal alterado.

Estos criterios no han sido validados, pero se eligen basándose en la comparación de los índices de puntuación de gravedad clínica de CDI y pueden tener excelentes valores predictivos negativos, los valores predictivos positivos son pobres para determinar la probabilidad de muerte o necesidad de colectomía.

Simplificando lo anterior, diversos estudios han encontrado tres factores independientes para predecir enfermedad severa: distensión abdominal, leucocitosis, e hipoalbuminemia.

Con el incremento de la severidad de la infección viene asociada a un incremento de la morbilidad y mortalidad, se reportan los siguientes predictores de mortalidad independientes para ICD.⁽⁵⁾ (Tabla 4)

Tabla 4. Predictores de Mortalidad por Clostridium difficile. ⁽⁵⁾
Predictores fuertes de mortalidad por ICD fulminante:
1. Edad mayor de 70 años.
2. Infección severa: leucocitos $\geq 35,000$ o $\leq 4,000$ o bandas $>10\%$.
3. Necesidad de soporte cardiopulmonar (vasopresores o intubación)
4. Lactato >4.9
5. Alteraciones en el estado mental
Predictores débiles de mortalidad de ICD fulminante:
1. Comorbilidades múltiples
2. No uso de vancomicina durante el tratamiento.
3. Retraso en el tratamiento quirúrgico.

2.8. TRATAMIENTO DE LA ICD

Los tratamientos actuales para CDI abarcan manejo de soporte, la retirada de los antibióticos implicados, y la terapia antimicrobiana específica. Hay varios antibióticos y terapias alternativas en estudio para el tratamiento y prevención de la CDI. Un fármaco ideal para el tratamiento de CDI se debe administrar por vía oral y alcanzar altos niveles de fármaco activo en el colon, siendo sólo parcialmente absorbido sistémicamente y preservar la microflora intestinal fisiológica. Este medicamento debe ser bien tolerado y económico, y ser altamente eficaz en la resolución de los síntomas y la prevención de la recurrencia, con un potencial bajo o ausente para el desarrollo de resistencia y buena actividad frente a las cepas de *C. difficile* hipervirulenta (NAP1 / BI / 027).⁽³⁰⁾

El tratamiento a indicar se basa en la estratificación de la severidad de la ICD (tabla 5).²² ICD (Las Guía IDSA 2010²⁶ recomienda que si un paciente tiene una fuerte sospecha previa a la prueba de IDC, el tratamiento empírico debe considerarse independientemente del

resultado de las pruebas de laboratorio. Se debe suspender cualquier agente antimicrobiano si es posible ya que varios estudios han mostrado una asociación independiente entre el uso de antimicrobianos y la recurrencia de la ICD.⁽³¹⁾

Los dos antibióticos de primera línea utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de CDI son metronidazol y vancomicina; existe una tercera droga fidaxomicina que fue aprobado para el tratamiento de la CDI en 2011.⁽²⁶⁾

Metronidazol es un fármaco de primera línea barato y eficaz con bajo nivel de resistencia y pocos efectos, es absorbido y su concentración fecal es muy bajo o ninguno en los voluntarios sanos y asintomáticos.⁽⁴⁾

Ensayos clínicos aleatorizados han mostrado superioridad en el manejo de ICD severa con vancomicina versus metronidazol.^(26,32) En uno de los ensayos se tomaron 150 pacientes con ICD donde se aleatorizaron para manejo con vancomicina vs metronidazol, donde el 90% de los pacientes tratados con metronidazol y 98% de los tratados con vancomicina mostraron curación de la ICD leve, pero las tasas de curación fueron menores en el grupo enfermedad grave tratados con metronidazol (76%) en comparación con vancomicina (97%).^(22,32) La duración del tratamiento es de 10 días en todos los ensayos clínicos tanto de metronidazol y vancomicina. Debido a que no hay evidencia que soporta las duraciones de tratamiento más largos como más eficaces, no se recomienda el uso de ciclos de tratamiento de 14 días para el tratamiento inicial de ICD leve a moderada cuando una respuesta al tratamiento se ha observado el día 10.^(22,26)

Un antibiótico alternativo es fidaxomicina (200 mg por vía oral 2 veces al día durante 10 días) para el tratamiento de ICD de leve a moderada. La FDA concedió la aprobación de fidaxomicina en mayo de 2011.⁽²⁶⁾

No se recomienda el uso de agentes antidiarreicos tales como loperamida y narcóticos porque pueden aumentar la gravedad de la colitis.⁽⁴⁾

Como conclusión actualmente se aceptan los siguientes regímenes de tratamiento:^(26,27)

- El tratamiento indicado para enfermedad leve a moderada deberán ser tratados con metronidazol 500 mg vía oral 3 veces al día por 10 días.
- Pacientes con ICD severa deben ser tratados con vancomicina 125 mg por vía oral cuatro veces al día durante 10 días.

- La falta de respuesta a la terapia con metronidazol dentro de los 5 - 7 días deben llevar a la consideración de un cambio en la terapia con vancomicina a dosis estándar.
- Para ICD leve a moderada en pacientes que no toleran o tiene alérgica a metronidazol y para embarazadas o lactancia se usa vancomicina a dosis estándar.
- Para ICD severa la vancomicina vía oral (125 mg cuatro veces al día) más metronidazol por vía intravenosa (500 mg tres veces al día) es el tratamiento de elección.
- Para pacientes con ICD complicada vancomicina vía oral (500 mg cuatro veces al día) rectal (500 mg en un volumen de 500 ml de cuatro veces al día) mas metronidazol por vía intravenosa (500 mg tres veces al día) es el tratamiento de elección cuando se asocia a íleo o colitis tóxica y/o distensión abdominal significativa.

Tabla 5. Severidad y Tratamiento de la Infección por Clostridium difficile. ⁽²⁶⁾

Severidad	Criterios	Tratamiento	comentario
Enfermedad leve a moderada	Diarrea + signos y síntomas no relacionados con criterios de enfermedad severa o complicada.	Metronidazol 500 mg vo 3d por 10 días ó Vancomicina 125 mg iv 4d por 10 días.	Si no hay mejoría en 5 a 7 días considerar cambiar a Vancomicina a dosis estándar.
Enfermedad Severa	Albumina sérica < 3 gr/dl + 1 de los siguientes: - Leucocitos 15,000 mm ³ - Irritación abdominal	Vancomicina 50 mg vo 4d por 10 días	
Enfermedad complicada	Cualquiera de los siguientes atribuible a ICD: - Admisión a UCI por ICD. - Hipotensión con o sin uso de vasopresores. - Fiebre >38.5°C - Íleo o distensión abdominal significativa - Cambios en el estado mental - Leucocitos >35,000 o <2,000. - Lactato >2.2 Falla orgánica: Ventilación mecánica, lesión renal aguda.	Vancomicina 500 mg vo 4/d por 10 días. + Metronidazol 500 mg IV 3d + Vancomicina intrarrectal 500 mg en 500 ml de solución salina 0.9% en enema cada 6 horas.	Interconsulta al servicio de cirugía.
ICD Recurrente	- Recurrencia de ICD dentro de 8 semanas de haber completado la terapia.	Repetir metronidazol o vancomicina.	Considerar trasplante de microbiota fecal después de 3 recurrencias.

3. JUSTIFICACIÓN

La infección por *Clostridium difficile* ha mostrado un incremento global en su incidencia, convirtiéndose en un problema epidemiológico en las últimas décadas, con un costo de millones de dólares al año y una alta mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo en América latina se cuenta con escasos reportes sobre esta infección, en México se carece de reportes sobre el comportamiento de la ICD.

En nuestro hospital no se cuenta con datos suficientes sobre el comportamiento de esta infección, por lo que es importante el estudio de los casos de ICD y poder determinar los factores de riesgo que contribuyen a la mortalidad hospitalaria a fin de establecer medidas preventivas minimizando la mortalidad, estancia hospitalaria y costos.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS

4.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo que contribuyen a la mortalidad hospitalaria de la infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados con síndrome diarreico agudo en el hospital Juárez de México?

4.2. HIPÓTESIS

Debido a que se trata de un trabajo descriptivo, no es necesario desarrollar hipótesis de investigación.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores de riesgo que contribuyen a la mortalidad hospitalaria en pacientes con infección por *Clostridium difficile*.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la incidencia de infección por *Clostridium difficile* en pacientes adultos del HJM
- Describir las características epidemiológicas y demográficas de los pacientes con ICD.
- Evaluar cuáles son los antibióticos que se asocian con más frecuencia a ICD.
- Determinar factores asociados a severidad de ICD.

6. METODOLOGÍA

6.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio transversal, descriptivo y retrospectivo.

6.2. Definición de universo y tipo de muestra

6.2.1. Se incluyeron a pacientes hospitalizados en el Hospital Juárez de México durante el periodo de enero de 2015 a abril de 2017 que cumplieron con los siguientes criterios:

6.2.1.1. Criterios de Inclusión:

- Hombres y mujeres
- Mayores de 18 años.
- Pacientes con diarrea asociada a ICD

6.2.1.2. Criterios de exclusión:

- Uso de laxantes de cualquier tipo.

6.2.1.3. Criterios de eliminación:

- Pacientes con datos incompletos

6.3. Definición operacional de Variables (Tabla 6)

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala
Síndrome diarreico	Independiente	Presencia de tres o más evacuaciones en un periodo de 24 h,	Acorde a lo consignado en el expediente	- Presente - Ausente	Cualitativa nominal
Infección por Clostridium difficile	Dependiente	Síndrome diarreico más: Infección confirmada por: - Detección toxinas A o B - PCR para CD - Prueba rápida para CD. - Colonoscopia y biopsia.	Acorde a lo consignado en el expediente	- Presente - Ausente	Cualitativa nominal

6.4. Cálculo de tamaño de muestra

Se reporta una incidencia de 1 a 2% de pacientes hospitalizados.

Nivel de confianza del 99.5% y un margen de error de 5.00% = **62**

individuos.

Nivel de confianza del 95% y un margen de error de 5.00%: 31 **individuos.**

6.5. Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información

- a. Se revisó el registro de la UVEH de pacientes con ICD.
- b. Solicitud al archivo clínico de expedientes.
- c. Revisión de expedientes clínicos de pacientes con ICD.
- d. Registro de variables demográficas.
 - ✓ Edad
 - ✓ Género
 - ✓ Servicio
 - ✓ Comorbilidades
 - ✓ Escolaridad
- e. Registro de factores de riesgo.
 - ✓ Uso de Inhibidores de bomba de protones.
 - ✓ Uso de antibióticos 30 días previos.
 - ✓ Uso de drogas inmunosupresoras.
 - ✓ Presencia de DM2
- f. Registro de datos de severidad.
- g. Registro de mortalidad.

6.6. Recursos

6.6.1. Recursos humanos

Responsable: María Graciela Sandoval Flores. Médico Residente de tercer año de Medicina Interna.

Asesor de tesis: Dra. Elizabeth Pérez Cruz,
Jefatura de Medicina Critica del Hospital Juárez de México.

6.6.2. Recursos materiales

Expedientes clínicos, hoja de recolección de datos, computadora con paquetería de Office y programa SPSS versión 24, hojas blancas, plumas, conexión a internet.

6.6.3. Recursos financieros

Fue financiado en su totalidad por la responsable de tesis quienes se harán cargo de todos los gastos que impliquen el desarrollo del estudio.

6.7. Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico de acuerdo a las variables y su distribución. Se utilizó estadística descriptiva para las características demográficas y clínicas de la población en estudio, se empleó mediana y media como medida de tendencia central en variables continuas, se representara en forma de gráficas y tablas. Las variables dicotómicas o categorías se informaran como proporciones. Se utilizara chi cuadrada para variables cualitativas nominales y T de Student para variables cuantitativas. La captura de datos y el análisis estadístico se realizara con el programa SPSS 24 y EXEL.

6.8. Aspectos éticos

Para realizar el presente estudio se tomó en cuenta las normas de la declaración de Helsinki y en el estudio se consideró sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, artículo 17, fracción II, publicado en el Diario Oficial el 6 de Enero de 1987, debido a que se trata de un estudio descriptivo no plantea ningún tipo de intervención en el manejo de los pacientes. No se cuenta con consentimiento informado ya que no se tuvo contacto con los pacientes, solo se realizó revisión de expedientes. El presente estudio quedo registrado con el No. **HJM 0266/17-R** en la unidad de investigación del HJM:

7. RESULTADOS

Se registraron 26,420 ingresos hospitalarios en el periodo comprendido de noviembre de 2015 a abril de 2017, se detectaron 68 pacientes con diagnóstico de ICD con una incidencia hospitalaria de 2.57 pacientes infectados por cada 1000 pacientes hospitalizados. Se omitieron los casos de enero a noviembre de 2015 debido a que no se cuenta con registro durante dicho periodo, además que se contó tanto PCR y prueba rápida para detección de CD dentro del hospital hasta noviembre de 2015. Los pacientes que se ingresaron contaban con los criterios de inclusión completos, se descartaron 5 pacientes por no contar con expediente completo. Se utilizaron tablas de frecuencia para análisis de variables cualitativas y tablas de contingencia para asociación entre dos grupos y T de Student para variables cuantitativas.

7.1. Distribución

La distribución de los pacientes analizados fue de 40 pacientes (63.5%) del sexo femenino y 23 pacientes (36.5%) del sexo masculino. La media de edad fue de 51.4 años (\pm 19.37 DE), con una edad mínima de 19 años y una máxima de 91 años, la mayoría de los pacientes se encontró entre los 31 y 60 años de edad representando más del 50% de los casos. No se encontró diferencia significativa en cuanto a mortalidad dentro de los diferentes grupos de edad con valor de $p=0.385$. Se subdividió la edad en 2 grupos con un punto de corte de 65 años ya que la literatura muestra la edad como un factor de riesgo

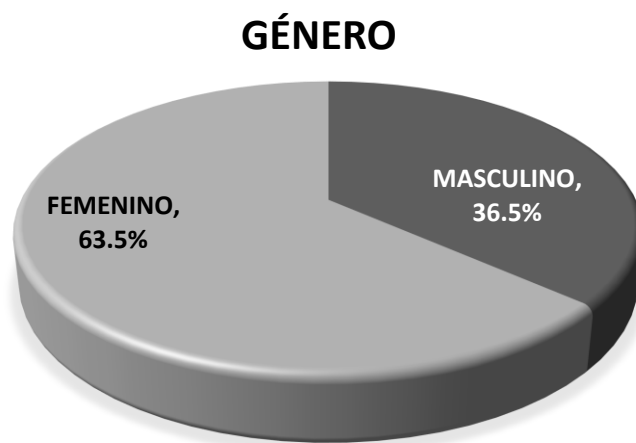


FIGURA 1: Distribución por género en pacientes por ICD.

conocido, encontrándose que el 22.2% fueron mayores a 65 años, con una mortalidad de 37.5 en este grupo, valor de $p= 0.169$ sin significancia estadística como factor de riesgo para mortalidad.

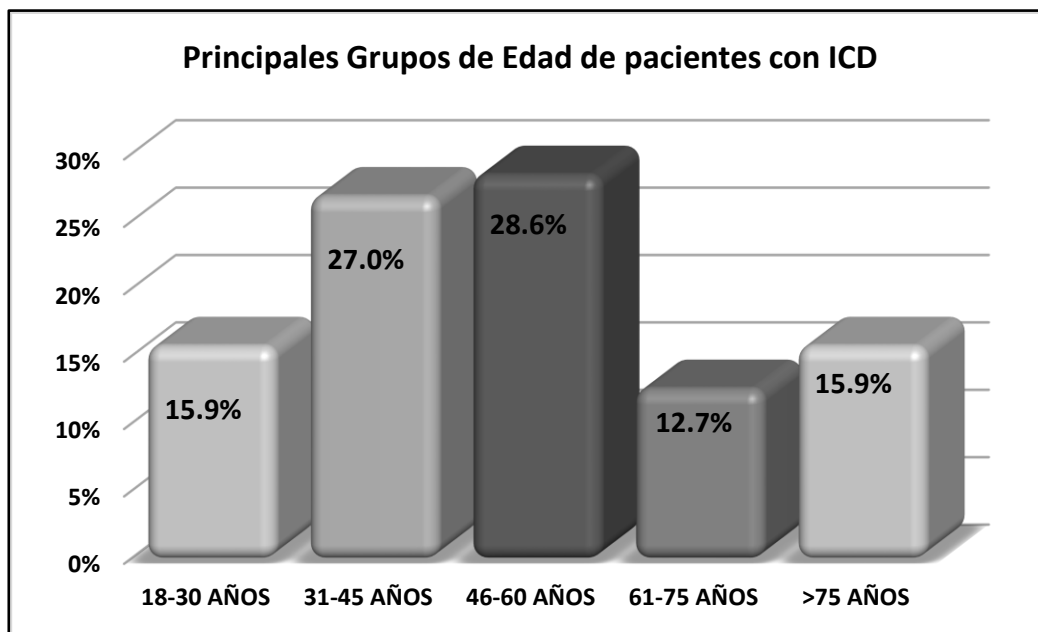


FIGURA 2: Distribución por edad de los pacientes con ICD.

La distribución de acuerdo a los servicios médicos y quirúrgicos del hospital: Medicina interna 38.6% (18), geriatría 20.6%(13), hematología 12.7% (8), reumatología 11.1%(7) representando el mayor porcentaje de pacientes infectados por CD. En menor frecuencia en servicios como Infectología y neurología 4.8%(3), neumología, neurocirugía y cirugía general 3.2%(2), mientras que en los servicios de trasplante, nefrología, oncología, unidad de cuidados coronarios y unidad de cuidados intensivos adultos (UCIA) solo se reportó un caso (1.6%).

Los diagnósticos infectológicos de ingreso y que requirieron el uso de antibióticos fueron: neumonía nosocomial 27%, infección de vías urinarias incluyendo cuadros de pielonefritis en el 20.6%, neumonía adquirida en la comunidad en el 12.7%, fiebre y neutropenia en el 11.1%, infección de tejidos blandos y neuroinfección en el 7.9% de los casos, el 7.9% no presento cuadro infeccioso asociado ni uso de antibióticos. El proceso infeccioso asociado no presento significancia estadística con la mortalidad con valor de $p=0.847$. La presencia de neumonía que fue la más común en ambos grupos en el 39.1% de los pacientes vivos y

el 58.3 de los pacientes que murieron no presenta relevancia estadística con un valor de $p=0.233$. (Tabla 7)

TABLA 7. Diagnósticos infectológicos y mortalidad en pacientes con ICD.

DIAGNÓSTICOS INFECCIOSOS	VIVO		MUERTO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
Neumonía nosocomial	12	24.5%	5	35.7%	17	27.0%
Infección de tracto urinario	12	24.5%	1	7.1%	13	20.6%
Neumonía comunitaria	6	12.2%	2	14.3%	8	12.7%
Fiebre y neutropenia	6	12.2%	1	7.1%	7	11.1%
Infección tejidos blandos	4	8.2%	1	7.1%	5	7.9%
Neuroinfección	4	8.2%	1	7.1%	5	7.9%
Otros	2	4.1%	1	7.1%	3	4.8%
TOTAL	46	93.9%	12	85.7%	58	92.1%

Valores perdidos: 5 pacientes que no tuvieron diagnóstico de patología infecciosa ni uso de antibióticos (7.9%).
Otros: endocarditis bacteriana, pancreatitis y empiema.

Se realizaron 125 pruebas rápidas, 100 pruebas de PCR para CD y no se cuenta con número de detección de Toxinas AB ya que se realizaron en otro hospital. Con el 28% de la PCR para CD positivas y el 33.6% de las pruebas rápidas positivas. Se realizó determinación de ICD por pruebas rápidas y PCR en 11 pacientes (17.4%) de la muestra, resultando positivos en ambas. (Tabla 8)

TABLA 8. Métodos utilizados en el diagnóstico de ICD.

MÉTODO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Prueba Rápida	42	66.1%
PCR	28	44.4%
Toxinas AB	4	6.3%

7.2. Mortalidad

Se encontró una mortalidad del 22.2% (14 pacientes), solo uno de los cuales fue hospitalizado en la UCIA. La principal causa de muerte fue choque séptico (9), neumonía nosocomial (4), cáncer metastásico (1). Dentro de las patologías principales del grupo de pacientes con defunción se encontraron 7 con patología infecciosa (infección de tejidos

blandos, neumonía complicada y neuroinfección), 3 con enfermedades del tejido conectivos (lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis), 2 pacientes con neoplasia hematológica (linfoma de linfocitos pequeños, leucemia mieloide aguda M4) y 2 con neoplasias solidas (neoplasia epitelial infiltrante con metástasis óseas, tumor pulmonar).

7.3. Factores de Riesgo

Se determinó el estado nutricional de los pacientes mediante la determinación de albumina, transferrina y ferritina (Ver Anexo 1) y lo consignado en el expediente clínico, encontrándose que el 87.3% presento algún grado de desnutrición: desnutrición leve 19% (12 pacientes), desnutrición moderada 50.8% (32 pacientes) y desnutrición severa 17.5% (11 pacientes). Se observó que la desnutrición se asoció a mortalidad ya que el 100% del grupo de defunción se encontró con desnutrición moderada y severa 78.6% y 21.4% respectivamente. Mientras que en el grupo de sobrevivientes se encontró una mayor distribución en desnutrición moderada 42.9%, pero la mayoría de los pacientes se encontraron por debajo de la misma, solo el 16.3% presento desnutrición severa, con un valor de $p=0.35$. Se encontró un valor de $p=0.004$ para la desnutrición moderada y severa en el grupo de mortalidad. (Tabla 9)

TABLA 9. Distribución del estado nutricional y la mortalidad en pacientes con ICD.

ESTADO NUTRICIONAL	VIVO		MUERTO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sin desnutrición	8	16.3%	0	0%	8	12.7%
Desnutrición leve	12	24.5%	0	0%	12	19.0%
Desnutrición moderada	21	42.9%	11	78.6%	32	50.8%
Desnutrición severa	8	16.3%	3	21.4%	11	17.5%
Total	49	100.0%	14	100.0%	63	100.0%

Las comorbilidades encontradas fueron diabetes mellitus en el 36.5% (9 pacientes), neoplasias hematológicas y enfermedades reumáticas 14.3%(9 pacientes). El 14.3% de los pacientes no presentaron asociación a comorbilidades (Tabla 10). Se analizó la presencia de comorbilidades como factor de riesgo asociado a mortalidad, enfermedades reumatológicas en el 33.3%, diabetes mellitus en el 21.4% y la presencia de neoplasias

hematológicas en 14.3% en el grupo de defunción. No se encontró significancia estadística con ninguna de las patologías reportadas, con un valor de $p=0.805$.

TABLA 10. Principales comorbilidades en pacientes con ICD y su relación con la mortalidad intrahospitalaria.

COMORBILIDADES	VIVO		MUERTO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
Ninguna	9	15.0%	3	17.6%	12	16%
Diabetes mellitus	20	33.3%	3	17.6%	23	30%
Neoplasias hematológicas	7	11.7%	2	11.8%	9	12%
Enfermedad reumática	6	10.0%	3	17.6%	9	12%
Enfermedad renal	3	5.0%	2	11.8%	5	6%
Neoplasias solidas	3	5.0%	1	5.9%	4	5%
Hepatopatía	2	3.3%	0	0.0%	2	3%
Trasplante de órganos	2	3.3%	0	0.0%	2	3%
Cirugías previas	2	3.3%	1	5.9%	3	4%
VIH	1	1.7%	0	0.0%	1	1%
Otras	5	8.3%	2	11.8%	7	9%
Total	60	100.0%	17	100.0%	77	100.0%

Para el análisis sobre el uso de antibióticos el 7.9% no uso antibióticos (5 pacientes: 3 vivos y 2 muertos); el 25.4% de los pacientes usaron solo un antibiótico durante su estancia hospitalaria (16 pacientes), 36.5% usaron dos diferentes antibióticos (23 pacientes) y 30.2% usaron 3 antibióticos o más (19 pacientes). El grupo más usado fue el de los carbapenémicos en un 60.3% de los pacientes (38 pacientes), las cefalosporinas de tercera generación como la ceftriaxona y la ceftazidima en un 54.4% (34 pacientes) y las fluoroquinolonas en un 31.7% (20 pacientes) del total de la muestra. (Tabla 11) Dentro del análisis de subgrupos se encontró que los pacientes vivos los antibióticos más utilizados fueron los carbapenémicos y las cefalosporinas de tercera generación; en el grupo de defunción el más utilizado fue el grupo de fluoroquinolonas, seguidos de cefalosporinas y carbapenémicos en igual número. No se encontró relación significativa en cuanto al uso de antibióticos y la mortalidad, con valor de $p=0.319$ donde el 93.9% de los pacientes vivos uso antibióticos y el 85% de los muertos uso antibióticos (46 y 12 pacientes respectivamente). En cuanto al número de antibióticos utilizados no se encontró significancia estadística con un valor de $p= 0.199$, donde el grupo de pacientes muertos utilizo 1 antibiótico en el 42.9% de los casos, 2 antibióticos en el 21.4% de los casos y 3 o más antibióticos en el 21.4% de los casos. El uso de más de 2 antibióticos se encontró

como factor de riesgo significativo para mortalidad con un valor de $p=0.014$. Se realizó un subanálisis con el uso de fluoroquinolonas ya que fue el antibiótico más usado en el grupo de pacientes muertos, sin embargo no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos con un valor de $p=0.311$.

TABLA 11. Antibióticos utilizados en pacientes con ICD.

ANTIBIÓTICOS USADOS	VIVO		MUERTO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
No uso antibiótico	3	6.1%	2	14.3%	5	7.9%
Carbapenémico	33	67.3%	5	35.7%	38	60.3%
Cefalosporina de 3ra generación	29	59.2%	5	35.7%	34	54.0%
Fluoroquinolonas	14	28.6%	6	42.9%	20	31.7%
Cefepime	6	12.2%	2	14.3%	8	12.7%
Amikacina	5	10.2%	1	7.1%	6	9.5%
Clindamicina	5	10.2%	0	0.0%	5	7.9%
Vancomicina	3	6.1%	0	0.0%	3	4.8%
Otros	3	6.1%	2	14.3%	5	7.9%

Otros de los antibióticos usados: piperacilina/tazobactam, tigeciclina y colestimetato.

El uso de IBP durante su estancia hospitalaria se reportó en el 68.3% de la muestra (43 pacientes), el 78.6% de los pacientes en el grupo de defunción usaron IBP y el 74.4% de los pacientes vivos. No se encontró una relación significativa con la mortalidad y el uso de IBP con una $p=0.347$. El 34.9% de la muestra uso esteroides, del grupo de pacientes con defunción solo el 13.6% y el 38.8% de los pacientes vivos, sin relevancia estadística como factor de riesgo de mortalidad con $p= 0.230$. Solo el 3.2% de la muestra uso algún tipo de inmunosupresor (2 pacientes), un paciente de cada grupo (2% y 7.1% en el grupo de vivos y defunción respectivamente), los cuales fueron azatioprina y micofenolato de mofetilo, con un valor de $p=0.337$. El uso de quimioterapia se observó en el 9.5% de la muestra (6 pacientes), 8.2% del grupo de pacientes vivos (4 pacientes) y 14.3% del grupo de defunción (2 pacientes), con un valor de $p=0.491$ no significativa. Los fármacos más usados fueron antraciclicos, citarabina y etopósido. El antecedente de hospitalización previa se reportó en el 30.2% de la muestra, 26.8% (14 pacientes) del grupo de vivos y 26.3% (5 pacientes) del grupo de defunción, con un valor de $p=0.608$.

La presencia de hipotensión y falla orgánica incluyendo lesión renal aguda y falla hepática se asoció a mayor mortalidad con una $p=0.002$. La lesión renal aguda se observó en 15 pacientes y alteración de las pruebas de función hepática en 11 pacientes de los cuales 7 murieron sin significancia estadística con valor de $p=0.089$.

TABLA 12. Factores de riesgo asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ICD.*

FACTORES DE RIESGO	VIVO		MUERTO		valor de p
	No.	%	No.	%	
Edad >65 Años	9	18.4%	5	35.7%	0.169
Género M	18	36.7%	5	36.5%	0.944
F	31	63.3%	9	63.4%	
Desnutrición mod-sev.	29	59.2%	14	100.0%	0.004
Comorbilidades	42	85.7%	12	87.5%	0.646
Antibiótico	46	93.9%	12	85.7%	0.319
➤ 2	35	71.4%	5	35.7%	0.014
IBP	32	65.3%	11	78.6%	0.347
Esteroides	19	38.8%	3	21.4%	0.23
Inmunosupresores	1	2.0%	1	7.1%	0.337
Quimioterapia	4	8.2%	2	14.3%	0.491
Hospitalización previa	14	28.6%	5	26.3%	0.608
Falla Orgánica	13	26.5%	10	71.4%	0.002
Alteración Hepática	4	8.2%	7	50%	0.001
Lesión Renal Aguda	10	20.4%	6	42.9%	0.089
Hipotensión	13	26.5%	13	92.9%	0.001

*Variables categóricas.

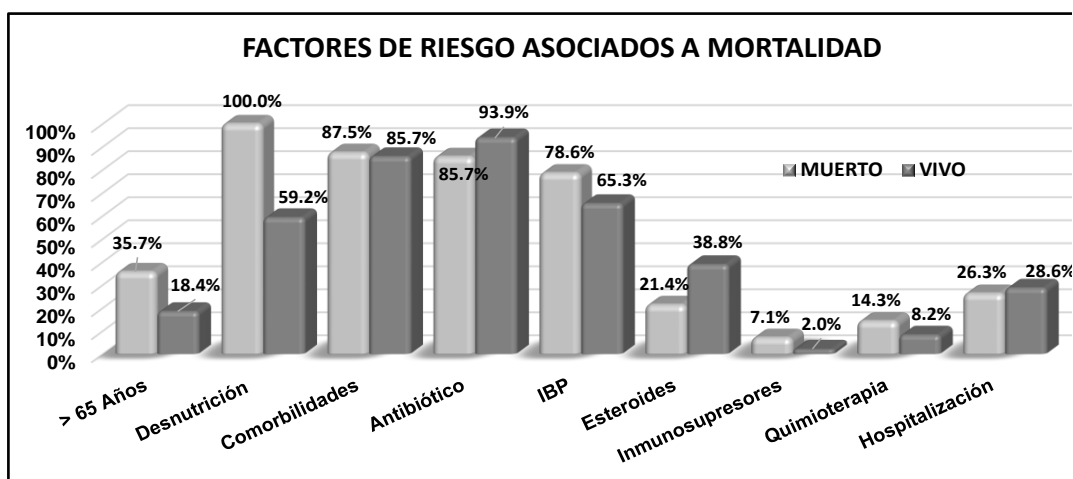


FIGURA 3: Principales Factores de Riesgo asociados a mortalidad en pacientes con ICD.

Se realizó un análisis de los parámetros bioquímicos más relevantes en los pacientes con ICD utilizando diferencia de medias y T de Student. (Tabla 13) Se encontró que los niveles de albumina tienen significancia estadística con la mortalidad, observándose niveles menores en el grupo de defunciones con un valor de $p=0.001$. La presencia de lesión renal corroborada por niveles de creatinina y BUN también mostraron relación significativa con la mortalidad siendo mayores en el grupo de defunción con valor de $p=0.027$ para ambos grupos. Las cifras de leucocitos, neutrófilos, electrolitos séricos no fueron significativas. Los niveles de procalcitonina tuvieron una diferencia de medias considerable sin embargo no muestran un valor de p significativo ($p=0.055$).

TABLA 13. Factores de Riesgo bioquímicas asociados a mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ICD*

Resultados Bioquímicos	VIVOS		MUERTOS		p
	Media	DE	Media	DE	
Albumina	2.76 g/dl	0.63 g/dl	2.21 g/dl	0.32g/dl	0.001
Leucocitos	10,698/mm ³	8,193/mm ³	9,907/mm ³	9,418/mm ³	0.759
Neutrófilos	7,970/mm ³	5,413/mm ³	8,200/mm ³	9,045/mm ³	0.928
Linfocitos	1877/mm ³	547/mm ³	527/mm ³	435/mm ³	0.324
Hemoglobina	9.8 mg/dl	2.41 mg/dl	8.6 mg/dl	1.38mg/dl	0.88
Hematocrito	30.9 %	2.4%	26.6%	1.38%	0.02
Procalcitonina	1.62 ng/ml	2.83 ng/ml	8.46 ng/ml	11.5 ng/ml	0.055
Creatinina	0.92 mg/dl	1.09 mg/dl	2 mg/dl	2.9 mg/dl	0.027
BUN	22.8 mg/dl	19.5 mg/dl	44.93 mg/dl	32.2 mg/dl	0.027
Sodio	138 mEq/L	5.7 mEq/L	140 mEq/L	7.5 mEq/L	0.411
Potasio	3.83 mEq/L	0.67 mEq/L	3.49 mEq/L	0.67 mEq/L	0.104
Cloro	106 mEq/L	7.99 mEq/L	107 mEq/L	6.81 mEq/L	0.746

Se hizo análisis con diferencia de medias y t de Student para pruebas paramétricas.

* Variables cuantitativas.

DE: Desviación estándar.

El número de evacuaciones no presentó diferencia estadística entre los dos grupos con medias de 5.98 para el grupo de pacientes vivos ($DE \pm 2.29$) y de 6.57 para el grupo de pacientes muertos ($DE \pm 1.65$), con un valor de $p= 0.352$

7.4. Estancia hospitalaria

La media de la estancia hospitalaria fue de 37 días con un mínimo de 4, máximo de 203 días de estancia; con media de 38.71 días para pacientes vivos ($DE \pm 32.39$) y de 31.14 días para pacientes muertos ($DE \pm 18.7$) con valor de $p=0.274$. Se realizó un análisis de la estancia hospitalaria posterior al diagnóstico de ICD con una estancia media de 14.8 días, mínimo de 2 días en casos severos con mortalidad temprana y máximo de 89 días por otra patología, con una media de estancia hospitalaria para el grupo de sobrevivientes de 16.27 días ($DE \pm 16.1$) y de 9.83 días ($DE \pm 9.86$) para el grupo de defunción con valor de $p=0.077$. Y se analizó el tiempo de estancia hospitalaria previo al diagnóstico para valorar riesgo de mortalidad con media de estancia de 23.45 para los pacientes vivos ($DE \pm 27.2$) y de 22.29 para los del grupo de defunción ($DE \pm 16.5$), valor de $p= 0.880$ siendo no significativa como factor de riesgo. El tiempo de estancia hospitalaria se dividió en corta estancia menor a 15 días y estancia prolongada mayor a 15 días, no encontrándose significancia estadística con respecto a la mortalidad con un valor de $p=0.607$.

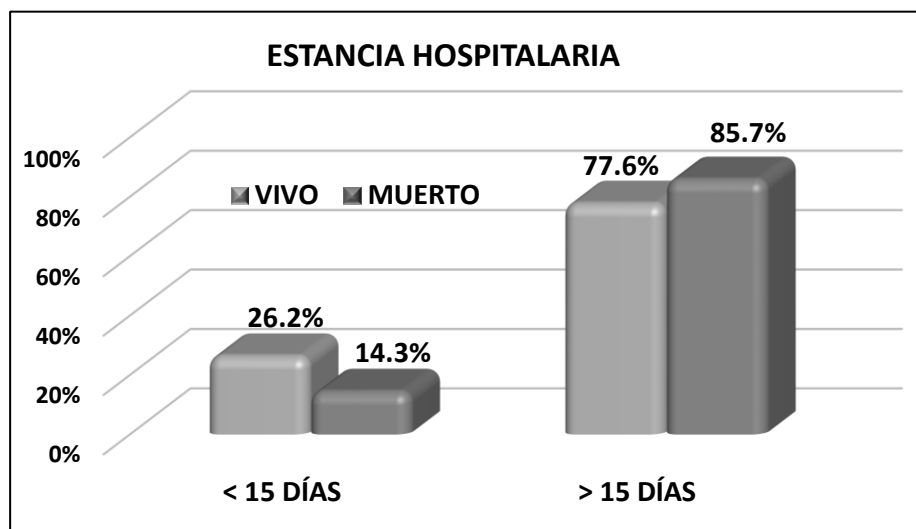


FIGURA 4: Asociación entre mortalidad y estancia hospitalaria prolongada > a 15 días en pacientes con ICD.

Se encontró asociación significativa entre el uso de antibióticos y la estancia hospitalaria con un valor de $p=0.015$. Un cuadro severo o severo con complicaciones se asoció a un mayor tiempo de estancia hospitalaria con un valor de $p=0.004$. Y el antecedente de hospitalización previa con $p=0.018$. Dentro de los parámetros bioquímicos los niveles mayores de procalcitonina se asociaron a mayor estancia hospitalaria con un valor de $p=0.023$. (Tabla 14)

TABLA 14. Factores asociados a estancia hospitalaria en pacientes con ICD.

Factores	< 15 DÍAS		> 15 DÍAS		valor de p
	No.	%	No.	%	
Edad >65 Años*	4	33.3%	10	19.6%	0.303
Género M*	5	41.7%	18	35.3%	0.680
F*	7	58.3%	33	64.7%	
Desnutrición mod-sev.*	8	66.7%	35	68.6%	0.896
Comorbilidades*	11	91.7%	43	84.3%	0.513
Uso de Antibiótico*	9	75.0%	49	96.1%	0.015
Severidad Sev-Comp*	2	16.7%	32	62.7%	0.004
Hospitalización previa*	7	58.3%	12	23.5%	0.018
Falla orgánica*	5	38.5%	18	36%	0.870
Hipotensión*	3	23.1%	23	46%	0.135

	< 15 DÍAS		> 15 DÍAS		valor de p
	Media	DE	Media	DE	
Albumina**	2.8 g/dl	0.82 g/dl	2.6 g/dl	0.55 g/dl	0.437
Leucocitos**	10,121/mm ³	4,648/mm ³	10,627/mm ³	9,170/mm ³	0.849
Hb**	10.2 mg/dl	2.1 mg/dl	9.3 mg/dl	2.2 mg/dl	0.204
Procalcitonina**	1.09 ng/ml	1 ng/ml	3.88 ng/ml	7.45 ng/ml	0.023
Creatinina**	1.8 mg/dl	2.48 mg/dl	1 mg/dl	1.46 mg/dl	0.137
No. Evacuaciones**	5.31/día	1.88 /día	6.33/día	2.2/día	0.133

* Variables categóricas: Se realizó análisis estadístico con tablas de contingencia y Chi cuadrada.

** Variables cuantitativas: Se realizó diferencia de medias y T de Student.

7.5. Severidad

Se clasificaron los pacientes de acuerdo a severidad, encontrándose lo siguiente: leve en 22 casos 34.9% de todos los casos, moderada 7 pacientes (11.1%), severa 4 pacientes (6.3%) y severo complicado en 30 pacientes (47.6% de los casos). En el grupo de pacientes con defunción se observó que la mayoría de los pacientes se encontraron en el grupo de severo con complicaciones 92.9% (13 pacientes), mientras que el grupo de vivos el 44.9% con enfermedad leve (22 pacientes) y el 34.7% en severo complicado (17 pacientes). Encontrándose una relación significativa de la enfermedad severa complicada con la mortalidad con un valor de $p=0.001$. (Tabla 15)

TABLA 15. Asociación entre el grado de severidad y la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ICD.

SEVERIDAD	VIVO		MUERTO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
Leve	22	44.9%	0	0.0%	22	34.9%
Moderado	7	14.3%	0	0.0%	7	11.1%
Severo	3	6.1%	1	7.1%	4	6.3%
Severo-complicado	17	34.7%	13	92.9%	30	47.6%
TOTAL	49	100.0%	14	100.0%	63	100.0%

7.6. Tratamiento

El tratamiento inicial se administró de acuerdo a la severidad. Encontrándose que un paciente no recibió tratamiento por mortalidad temprana. El 47.6% recibió metronidazol vía oral como primera línea de tratamiento (30 pacientes), el 33.3% vancomicina vía oral (21 pacientes) y el 17.5% (11 pacientes) recibió tratamiento combinado con metronidazol y vancomicina. El 16.6% de los pacientes que recibieron metronidazol como manejo de primera línea requirieron de manejo antibiótico se segunda línea con vancomicina oral. Se reporta un valor de $p= 0.001$, sin embargo no se considera de utilidad ya que se relaciona a la severidad. (Tabla La duración del tratamiento tuvo una media de 7 días (DE 3.49 días), con un mínimo de 2 días por mortalidad y un máximo de 14 días, el 20% de los pacientes con duración de 10 días en el 31.7% (20 pacientes), seguida de 7 días 27% (17 pacientes), menos de 7 días en el 25.4% asociado a mortalidad o necesidad de escalar antibiótico a vancomicina. (Tabla 16)

TABLA 16. Tratamiento utilizado y relación con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ICD.

FÁRMACO	VIVO		MUERTO		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
Ninguno	0	0.0%	1	7.1%	1	1.6%
Metronidazol	28	57.1%	2	14.3%	30	47.6%
Vancomicina	11	22.4%	10	71.4%	21	33.3%
Metronidazol/Vancomicina	10	20.4%	1	7.1%	11	17.5%
TOTAL	49	100.0%	14	100.0%	63	100.0%

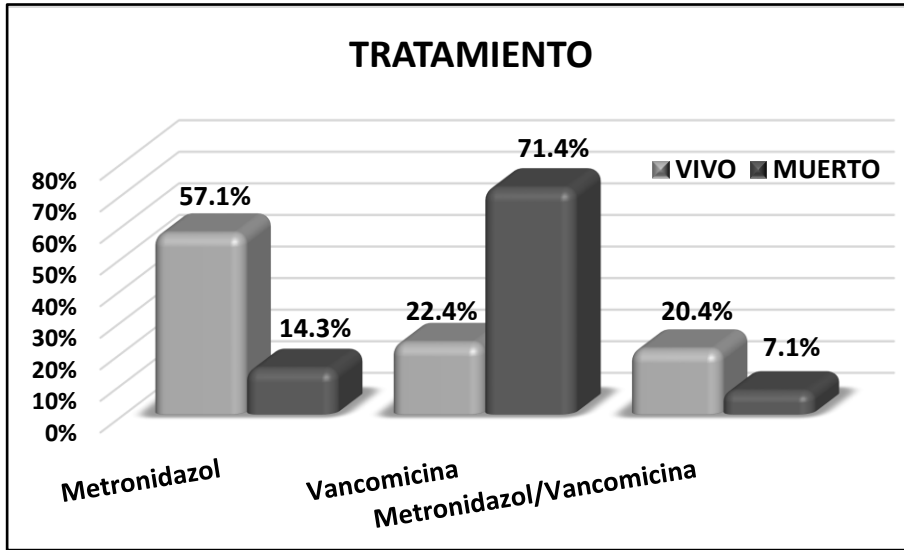


FIGURA 4: Asociación entre mortalidad y tratamiento utilizado en pacientes con ICD.

8. DISCUSIÓN

Se encontró una prevalencia de la ICD en pacientes hospitalizados de 2.57 pacientes por cada 1,000 pacientes hospitalizados, según el grupo de Steiner et al., en Estados Unidos reportaron 7.4 casos por cada 1,000 hospitalizaciones en 2003 hasta 13.5 casos por cada 1,000 hospitalizaciones en 2012⁽³³⁾, mientras que en un estudio realizado por Lopardo et al, en Argentina y México se reporta una incidencia de 3.1 por cada 1,000 pacientes hospitalizados para ambos países y para México una incidencia de 0.4 por cada 1,000 pacientes hospitalizados,⁽¹⁾ esta diferencia se puede relacionar al abordaje diagnóstico de la diarrea hospitalaria y la dificultad para acceder a los métodos diagnósticos para ICD en los diferentes centros hospitalarios. La estimación de la mortalidad reportada para ICD ha aumentado significativamente, diversas cohortes estiman una mortalidad aproximada del 17% al 25%.⁽³⁴⁾ Nuestro estudio encontró una mortalidad de 22.2% similar a los reportes internacionales, en estudios mexicanos Ramírez et al. reporta una mortalidad de 9.1% menor a la encontrada por nosotros,⁽¹⁶⁾ mientras Dávila et al. reportan una mortalidad a 30 días por todas las causas de 22.7% muy similar a nuestro reporte.⁽³⁵⁾ Esto se asocia a características propias de los pacientes atendidos en los diferentes centros hospitalarios, el diagnóstico precoz y establecimiento de un tratamiento oportuno.

La distribución en cuanto a los diferentes servicios hospitalarios mostro una mayor detección en servicios clínicos como medicina interna y geriatría 38.6% y 20.6% respectivamente en relación a servicios quirúrgicos como neurocirugía y cirugía general 3.2% en ambos, esto probablemente se deba a subdiagnóstico en los servicios quirúrgicos y un mejor abordaje en los servicios clínicos ya que la cantidad de pacientes que manejan estos servicios es similar.

El diagnóstico se realizó principalmente por prueba rápida para antígeno común GDH (Glutamato deshidrogenasa) y con uso de PCR ya que son los métodos con los cuales se cuenta en el hospital, solo se encontraron 4 pacientes con detección de Toxinas AB realizadas en medio externo. Se reporta una sensibilidad del 85-95% y una especificidad del 89-99% para la prueba rápida GDH,⁽³⁶⁾ la cual es una prueba rápida con respuesta entre 15 a 45 minutos, pero tiene el inconveniente de no diferenciar entre las cepas toxigénicas y las no toxigénicas, por lo que se sugiere realizar determinación subsecuente de toxinas AB sin embargo en nuestro hospital no se cuenta con inmunoanálisis ni cultivo para CD para corroborar el diagnóstico, de los cuales solo en 11 pacientes se realizó PCR para CD

resultando ambas positivas, sin embargo considerando que a los pacientes a los cuales se les realizó la prueba rápida tenían síntomas compatibles con ICD se considera un método útil de diagnóstico y suficiente para iniciar tratamiento. PCR para CD identifica el gen TcdB con sensibilidad del 84-96% y una especificidad del 96-99%, también es un método rápido de 45 a 180 minutos en realizarse,⁽³⁶⁾ en nuestro hospital contamos con detección de PCR para CD el cual es más recomendado que la prueba rápida, sin embargo debido a que tiene un costo más elevado no es posible realizarlo en todos los pacientes, por lo cual solo se realizó en un 44%.

Durante la estancia hospitalaria el 92.1% presentó algún cuadro infeccioso como diagnóstico de ingreso o como complicación intrahospitalaria, siendo la más común la neumonía nosocomial, lo que originó el uso de antibiótico terapia e amplio espectro en su mayoría. Sin embargo no se asoció con aumento de la mortalidad e pacientes con ICD. La asociación con patología infecciosa se considera relevante por la necesidad de uso de antibióticos en su mayoría de amplio espectro que favorecen la ICD, si bien no se asocia a mortalidad se considera un factor de importancia para la morbilidad de ICD.

Vindigni et al., describen las poblaciones de mayor riesgo como ancianos, inmunocomprometidos, pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y los pacientes con comorbilidades significativas como DM2, cirrosis, enfermedad renal crónica, inmunodeficiencia y trasplante de órgano sólido.⁽⁸⁾ El grupo de edad con mayor riesgo de desarrollar ICD son los mayores de 65 años, reportándose una tasa hasta 7 veces mayor en este grupo, con una mortalidad de hasta 93% según la bibliografía.⁽³⁷⁾ Sin embargo en nuestro estudio se encontró una frecuencia del 22.2% de ICD en mayores de 65 años, con una mortalidad del 35.7% en este grupo sin significancia estadística como factor de riesgo asociado a mortalidad, lo cual difiere con lo publicado en diferentes fuentes, Velarde et al. reporta solo 20% de pacientes mayores de 65 años, muy similar a nuestros resultados.⁽³⁸⁾ Lo cual puede atribuirse a un diagnóstico precoz con un inicio de tratamiento temprano, ya que incluso se inició el tratamiento médico al iniciar con el síndrome diarreico, además de darse una vigilancia estrecha y resolución de las complicaciones.

Otro de los factores de riesgo evaluados fue la presencia de desnutrición, encontrándose en nuestro estudio la asociación de desnutrición moderada-severa con la mortalidad intrahospitalaria por ICD ($p=0.004$), similar a lo encontrado, en un estudio español Monge Et al. encontró que la desnutrición asociada a niveles bajos de albumina se asoció a un

riesgo mayor de morbilidad y mortalidad por ICD con un OR= 10.3 (IC del 95%: 3,6-29,6).⁽³⁹⁾ Khanafer et al, en un ensayo realizado en UCI comentan que el 87.5% de los pacientes requirió nutrición parenteral, sin embargo no influyo en la mortalidad.⁽⁴⁰⁾ Encontrándose resultados similares donde un grado de desnutrición moderado a severo se asocia a mayor riesgo tanto de adquirir la infección como de mortalidad por la misma, debido a la inmunosupresión secundaria a la desnutrición, así como a la disminución de la reserva funcional de estos pacientes.

La asociación entre la presencia de comorbilidades y la mortalidad de ICD no fue estadísticamente significativa ($p=0.646$). Paláu-Dávila et al, reporto que las patologías más comunes fueron diabetes y enfermedad renal crónica.⁽⁴¹⁾ La comorbilidad más prevalente fue la diabetes en el 30% de los pacientes sin embargo no se encontró relación significativa con la mortalidad ($p=0.145$), al contrario de lo reportado por Leibovici et al. en una cohorte de pacientes mayores de 65 años donde se encontró asociación significativa en cuanto a la mortalidad por ICD y la presencia de DM2 ($p=0.003$),⁽⁴²⁾ dentro de nuestro estudio no se tomó en cuenta el nivel de control que está asociado a una mayor inmunosupresión lo que explicaría el mayor riesgo de morbi-mortalidad y la diferencia de resultados, además nuestros resultados son para toda la muestra y no solo para mayores de 65 años. Según lo reportado por Kim et al, la enfermedad renal crónica se asocia a mayor riesgo de ICD además de mayor mortalidad intrahospitalaria,⁽⁴³⁾ en nuestra observación la enfermedad renal crónica solo se presentó en el 6% de todos los pacientes, 5% en el grupo de pacientes vivos, y en el 11% de pacientes muertos, sin diferencia estadística sobre la mortalidad ($p=0.307$), sin embargo se trata de una muestra pequeña, donde se pudieron pasar por alto algunos pacientes con ICD y ERC, por lo que se deberá realizar búsqueda intencionada de la asociación entre estas dos patologías. Las enfermedades reumáticas y las neoplasias hematológicas se presentaron en el 12% de toda la muestra sin mostrar relación significativa con la mortalidad, encontrándose una mortalidad asociada a falla orgánica y septicemia en la mayoría de los casos. Fuereder et al. no encontró diferencia significativa en cuanto al riesgo de ICD y mortalidad asociada entre los pacientes con neoplasia hematológica y neoplasia sólida similar a nuestros resultados.⁽⁴⁴⁾

El uso de antibióticos 3 meses previos es un factor de riesgo conocido para ICD, Feuerstadt et al, reportan que los antibióticos más relacionados a ICD fueron cefalosporinas, fluoroquinolonas, y cualquier penicilina fueron los antibióticos más comúnmente asociadas dentro de los 3 meses de diagnóstico, siendo las fluoroquinolonas las que presentaron un

mayor riesgo.⁽³⁴⁾ En nuestro estudio se encontró que los antibióticos más asociados a la ICD fueron los carbapenémicos en un 60%, cefalosporinas de tercera generación 54% y las fluoroquinolonas en un 31.7%, sin embargo, se encontró que las fluoroquinolonas se usaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes muertos en un 42.9% por lo que se realizó un subanálisis con los pacientes que recibieron estos fármacos sin encontrarse significancia estadística para el riesgo de mortalidad ($p=0.311$). En lo que refiere al número de antibióticos usados no se encontró relación significativa con la mortalidad ($p=0.199$), Velarde et al. tampoco encontró asociación con el número de antibióticos y la severidad o mortalidad ($p=0.44$).⁽³⁸⁾ Ramírez et al, reportaron que 36.3% usaron menos de 2 antibióticos previos al diagnóstico de ICD,⁽¹⁶⁾ mientras en nuestro estudio el 64.3% del grupo de defunción utilizó menos de 2 antibióticos. Llama la atención el gran uso de carbapenémicos lo cual se asoció al diagnóstico infectológico principal que fue neumonía nosocomial por lo que se utilizaron antibióticos de amplio espectro para su tratamiento, sin embargo el tipo de antibiótico no se asoció con la mortalidad.

Janarthanan et al., en un metaanálisis encontraron que el uso de inhibidores de bomba de protones aumento en un 65% la incidencia de ICD, estimando un riesgo mayor de 1.48 a 2.31 de adquirir la infección.⁽⁴⁵⁾ Nuestro estudio se encontró un aumento de riesgo de mortalidad de 1.94 con el uso de IBP no estadísticamente significativo ($p=0.347$), similar a lo encontrado por Ramírez et al, que reporta una asociación con la mortalidad y el uso de IBP en ICD no significativo ($p=0.589$), con uso de IBP en el 100% de los pacientes en el grupo de defunción.⁽¹⁶⁾ Esto se puede asociar a la alta frecuencia de uso de IBP en la población hospitalizada, sin embargo, en nuestro estudio no se analizó con grupo control sano, ya siendo conocido su papel como factor de riesgo para adquirir la ICD, aunque la asociación con la mortalidad no fue estadísticamente significativa debido a la existencia de múltiples bibliografías que la apoyan el uso de IBP se debe insistir en restringir su uso en pacientes hospitalizados como forma preventiva para evitar la ICD.

Los esteroides se utilizaron en el 34% de la muestra, asociados principalmente a tratamiento de enfermedades reumatológicas, sin embargo no mostro significancia estadística en relación con la mortalidad intrahospitalaria ($p=0.23$), similar a lo reportado por Dirweesh con una mortalidad de 14.3% en pacientes con ICD y uso de esteroide vs 7.7% en pacientes sin uso de esteroides sistémicos sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.12$) y OR 2.⁽⁴⁶⁾ lo cual concluye que el uso de esteroides no se asocia a

mortalidad, en el estudio anterior tampoco encontraron asociación como factor de riesgo para adquirir ICD ni severidad de la misma.

El uso de quimioterapia se presentó con mayor frecuencia a la mortalidad con un 14.3% vs 8.2% en el grupo de pacientes vivos, sin embargo no fue estadísticamente significativo ($p=0.491$), al igual que en un estudio realizado por Fuehrer et al., donde no encontró que el uso de quimioterapia fuera factor de riesgo en ICD. Los fármacos que más se utilizaron en nuestros pacientes fueron los antraciclicos y ciclofosfamida.⁽⁴⁴⁾

El antecedente de hospitalización 90 días previos se considera como factor de riesgo para ICD, sobre todo si se asocia al consumo previo de antibióticos, Leibovici et al, encontraron una relación no significativa con respecto a la mortalidad por ICD con un valor de $p=0.416$,⁽⁴²⁾ nosotros dentro de nuestro análisis tampoco encontramos asociación con la mortalidad ($p=0.608$), sin embargo como debilidad de lo anterior algunos de los expedientes no consignaban hospitalizaciones previas, ni especificaban el uso de fármacos utilizados previos a su ingreso, por lo que se requiere mayor investigación.

En cuanto al curso clínico de la ICD se encontró que la presencia de hipotensión y falla orgánica ($p=0.001$ y $p=0.002$ respectivamente), se asociaron de forma directa con la mortalidad intrahospitalaria, generalmente a mortalidad temprana > 7 días. Dentro de la falla orgánica la alteración de las pruebas de función hepática presentó asociación significativa con $p=0.001$ y la presencia de enfermedad renal crónica no fue significativa ($p=0.89$), Leibovici et al, reportan que la hipotensión se asocia con mortalidad ya que incrementa el riesgo de infarto al miocardio, choque séptico el cual se asoció con mortalidad temprana.⁽⁴²⁾ En nuestra muestra la causa de mortalidad principal fue secundaria a choque séptico como se comentó previamente; la asociación de la mortalidad con la alteración hepática y con la presencia de falla orgánica se debe a la asociación del choque séptico con las mismas lo cual implica un aumento directo en la mortalidad.

Los parámetros bioquímicos que se asociaron a mortalidad en pacientes con ICD fueron los niveles de albumina, BUN y creatinina. Khanafer et al demostraron que los niveles de albumina sérica > 3 g/dl, Hb >9g/dl y creatinina >1.5g/dl son factores independientes de severidad en ICD y representan valor pronóstico.⁽⁴²⁾ Bloomfiel en una revisión informó que los niveles más bajos de albumina se asociaron con tasas de mortalidad mayores en

pacientes con ICD en 7 a 10 estudios.⁽⁴⁷⁾ En nuestro estudio los niveles de albumina bajos con media de 2.2 se asociaron significativamente con la mortalidad ($p=0.001$), al contrario de lo encontrado por Ramírez et al donde no se encontró asociación con el grupo de defunción, esto debido probablemente al tipo de población estudiada, ya que dicho estudio se realizó en un hospital privado, donde la población estudiada tenía un nivel socioeconómico mayor a la nuestra. La elevación de los niveles séricos de creatinina también tuvo una relación significativa con la mortalidad por ICD esto asociado a la presencia de lesión renal aguda considerándose un factor conocido que interviene en la mortalidad. Las cifras de leucocitos las cuales incluso se incluyen en la mayoría de los índices de gravedad para ICD ya que se correlacionan con la fisiopatología pues la toxina A actúa como factor quimioattractor de neutrófilos,⁽³⁴⁾ en nuestra muestra no se encontró relación con la mortalidad, se comenta en la bibliografía que los niveles bajos en el momento del diagnóstico se asocian a una infección más temprana de la enfermedad, aunque se presentaron casos con elevación considerable de la cifra de leucocitos no se encontró significancia estadística. En algunas bibliografías se ha sugerido que la determinación de procalcitonina puede resultar de utilidad para evaluar la severidad y pronóstico de pacientes con ICD, sin embargo no encontramos diferencia significativa en los valores de procalcitonina y la mortalidad ($p=0.055$), Dazley reporto que un nivel de procalcitonina >0.5 es un marcador para identificar ICD grave, Shapiro reporta que niveles mayores a 2 mg/ml se asocian a ICD,⁽⁴⁸⁾ pero no reporta asociación con la mortalidad,⁽⁴⁹⁾ sin embargo tampoco se asoció de forma significativa con la severidad con valor de $p=0.229$. Se requieren más estudios al respecto ya que no existe suficiente información del papel de la procalcitonina en la ICD.

La severidad se calculó de acuerdo a lo establecido en las guía de la SAG (Sociedad Americana de Gastroenterología),⁽²⁷⁾ encontrándose una relación significativa con la mortalidad de los grupos severa y severa complicada ($p<0.001$). Lo anterior explicado por la mayor incidencia de choque séptico, falla orgánica en este grupo, además como se mencionó anteriormente asociado a desnutrición y disminución de albumina sérica con menor reserva funcional y riesgo de complicaciones agregadas.

Monge encontró que la ICD prolonga de forma significativa e independiente la estancia hospitalaria, encontrándose un incremento de hasta 6 a 7 días, con una estancia media de 31.5 días en pacientes ICD frente a 5.5 días en pacientes sin ICD con $p < 0.001$.⁽³⁹⁾ La media de estancia hospitalaria observada en nuestra muestra fue 37 días, 38.71 días para pacientes vivos y de 31.14 días para pacientes muertos sin significancia estadística, lo cual podemos asociar a que la muerte se registró dentro de 14 días posteriores al diagnóstico, por lo cual no se asocia a un aumento en la estancia hospitalaria, además que el grupo de pacientes vivos se prolongó la estancia debido a otras complicaciones, los pacientes con cuadros severos se egresaron dentro de los primeros 5 días y continuaron manejo ambulatorio. Asociándose se forma significativa la severidad a un mayor tiempo de estancia hospitalaria >15 días ($p=0.004$). Similar a lo reportado por Ramírez et al, la estancia hospitalaria se asoció al uso de antibióticos intrahospitalarios.⁽¹⁶⁾

El tratamiento de primera línea se basa en la severidad de la enfermedad e incluye metronidazol vía oral y vancomicina vía oral, existiendo pocas opciones terapéuticas secundarias. Gardilic et al, refieren falla terapéutica en 7 de 26 pacientes tratados con metronidazol que requirió administración de vancomicina como fármaco de segunda línea y adecuada respuesta,⁽⁵⁰⁾ Herrera et al, consiguieron una tasa de éxito de 75% en pacientes tratados con metronidazol.⁽⁵¹⁾ registramos falla terapéutica en el 16.6% de los pacientes tratados con metronidazol por lo que se decidió agregar o cambiar por vancomicina vía oral y en el 17.5% se decidió iniciar con manejo combinado con metronidazol y vancomicina. La duración del tratamiento fue de 7 a 14 días dependiendo la severidad, en casos leves se dio de forma ambulatoria.

9. CONCLUSIONES

La morbilidad y la mortalidad de la ICD se ha convertido en un problema importante de salud, ya que se trata de una de las infecciones nosocomiales comunes con alto riesgo de mortalidad y complicaciones además de que ha presentado un aumento significativo de la incidencia en años recientes, por lo que el conocimiento de la epidemiología de esta infección es importante para implementar programas de prevención. Es relevante que el hospital cuente con las técnicas diagnósticas adecuadas para determinar el diagnóstico e inicio de tratamiento temprano.

El objetivo principal de nuestro estudio era determinar los principales factores asociados a la mortalidad de pacientes con ICD, encontrándose solo significancia estadística en los niveles de desnutrición, niveles de albumina, severidad, uso de 2 o más antibióticos, falla orgánica, hipotensión y la lesión renal aguda, la alteración de las pruebas de función hepática tuvieron una asociación importante a la mortalidad con significancia estadística lo cual puede indicar que es un dato de afección orgánica severa y severidad de la enfermedad que conlleva a un mayor riesgo de mortalidad temprana asociada directamente a ICD. Otro dato que llama la atención dentro de nuestros resultados es la baja incidencia en pacientes mayores de 65 años y la baja mortalidad en este grupo lo que difiere de forma importante de la bibliografía donde se reporta como el grupo de mayor incidencia y mortalidad lo que abre un campo de estudio en este grupo de edad en busca de factores protectores en nuestro grupo de población, probablemente asociado al inicio de terapia temprana.

En los servicios médicos fue donde se reportó una mayor cantidad de casos en comparación con servicios quirúrgicos, por lo que se debe buscar intencionadamente casos de síndrome diarreico agudo dentro del hospital y realizar pruebas en búsqueda de ICD, ya que esta diferencia en el porcentaje de casos puede ser secundaria a un subdiagnóstico de los casos en los servicios quirúrgicos.

Consideramos que debe hacerse hincapié en la sospecha diagnóstica e inicio de tratamiento oportuno incluso justificando el inicio temprano de antibióticos para tratamiento para disminuir la mortalidad en pacientes con ICD, así como buscar disminuir los factores

de riesgo asociados tanto a riesgo de contraer la infección como a mortalidad, como son la disminución de uso de IBP, mejora del estado nutrición y cifras de albumina, insistir en el uso racional de antibióticos, tratamiento oportuno de complicaciones como lesión renal aguda e hipotensión para evitar progresión de la enfermedad.

Dentro de las principales debilidades de este estudio esta que el método diagnóstico usado en este estudio no es el adecuado debido a que un resultado de prueba rápida positiva debe corroborarse con otra alternativa diagnóstica, sin embargo solo se contó con PCR para CD, la cual no fue accesible para todos los pacientes debido al costo. También es importante el implementar la detección de la cepa Ribotipo 027 de CD ya que actualmente se ha encontrado que se trata de una cepa hipervirulenta asociada a severidad y mortalidad además de que modifica la elección de tratamiento de primera línea y puede dar origen a la realización de nuevos trabajos de investigación para determinar la prevalencia de dicha cepa y su asociación con mortalidad.

La ICD adquirida en la comunidad ha toma importancia a nivel mundial en los últimos años debido a un aumento en la incidencia, sin embargo en nuestro estudio no se encontraron casos, eso puede deberse a que no se sospecha este tipo de infecciones en pacientes no hospitalizados previamente y no se realiza detección de CD en pacientes ambulatorios, muchos diagnosticados solo como síndrome diarreico agudo, iniciando tratamiento con metronidazol y mostrando mejoría, por lo que se deben buscar datos sugestivos de ICD en dichos pacientes, abriendo un campo para nuevos trabajos de investigación determinando incidencia y factores asociados a ICD adquirida en la comunidad.

El tratamiento utilizado fue e de primera línea según guías de acuerdo a la severidad de la infección, se reportaron casos de falla a tratamiento de primera línea con metronidazol, y no se reportó falla a tratamiento con vancomicina, otra debilidad es que no se dio seguimiento de recurrencia de los casos, lo cual abre otra vía de investigación en el seguimiento de estos pacientes ya que pueden presentar recurrencia hasta en un 20-30% de los pacientes dentro de las primeras 8 semanas posteriores a la infección.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Lopardo G, Morfin-Otero R, Moran-Vazquez II, Noriega F, Zambrano B, Luxemburger C, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile*: a hospital-based descriptive study in Argentina and Mexico. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2015 Feb;19(1):8–14.
2. Monge D, Monge D, Morosini M, Millán I, Pérez Canosa C, Manso M, Guzman MF, Asensio A. Risk factors for *Clostridium difficile* infections in hospitalized patients. *Med Clin (Barc)*. 2011 Nov 19;137(13):575–80.18.
3. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Aug;55 Suppl 2:S65–70.
4. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options [Internet]. *Scientifica*. 2014 [cited 2017 Jul 24]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/2014/916826/>
5. Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. *Clostridium difficile*: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities—a systematic review. *Tech Coloproctology*. 2014 Mar;18(3):223–32.
6. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med*. 1978 Mar 9;298(10):531–4.
7. Riddle DJ, Dubberke ER. *Clostridium difficile* Infection in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 Sep;23(3):727–43.
8. Vindigni SM, Surawicz CM. *C. difficile* Infection: Changing Epidemiology and Management Paradigms. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015 Jul 9;6:e99.
9. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011 Apr;32(4):387–90.
10. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RLP, Donskey CJ. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Oct 15;45(8):992–8.
11. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:529–49.
12. Carroll KC, Bartlett JG. Biology of *Clostridium difficile*: implications for epidemiology and diagnosis. *Annu Rev Microbiol*. 2011;65:501–21.

13. Domeniconi G, Serafino S, Migone De Amicis M, Formica S, Lanzoni M, Maraschini A, et al. Clostridium difficile infection epidemiology and management: Comparison of results of a prospective study with a retrospective one in a reference teaching and research hospital in Northern Italy. *Am J Infect Control*. 2016 Nov 1;44(11):1214–8.
14. Cores-Calvo O, García-Sánchez E, Valero-Juan LF, García-Sánchez JE, García-García MI. [Changes in the epidemiology of Clostridium difficile infection during 2005-2014 in Salamanca, Spain]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. 2016 Aug;29(4):206–13.
15. Labbé A-C, Poirier L, Maccannell D, Louie T, Savoie M, Béliveau C, et al. Clostridium difficile infections in a Canadian tertiary care hospital before and during a regional epidemic associated with the BI/NAP1/027 strain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Sep;52(9):3180–7.
16. Ramírez-Rosales A, Cantú-Llanos E. [Intrahospital mortality in patients with Clostridium difficile-associated diarrhea infection]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012 Jun;77(2):60–5.
17. Asensio A, Monge D. [Epidemiology of Clostridium difficile infection in Spain]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jun;30(6):333–7.
18. Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of current literature on the economic burden of Clostridium difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009 Jan;30(1):57–66.
19. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2002 Feb 1;34(3):346–53.
20. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and Pathogen Factors for Clostridium difficile Infection and Colonization [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1012413>. 2011 [cited 2017 Jul 24]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1012413>
21. Aronsson B, Möllby R, Nord CE. Antimicrobial agents and Clostridium difficile in acute enteric disease: epidemiological data from Sweden, 1980-1982. *J Infect Dis*. 1985 Mar;151(3):476–81.
22. Lital Meyer S, Ricardo Espinoza A, Rodrigo Quera P. Infección por clostridium difficile: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2014 May 1;25(3):473–84.
23. Lawrence J. Lawrence J. Contemporary management of Clostridium difficile associated disease. *Gastroenterol Endosc News Speed* 207. 5:35–40.
24. Wanahita A, Goldsmith EA, Marino BJ, Musher DM. Clostridium difficile infection in patients with unexplained leukocytosis. *Am J Med*. 2003 Nov;115(7):543–6.
25. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, et al. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg*. 2002 Mar;235(3):363–72.

26. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 May;31(5):431–55.
27. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013 Apr;108(4):478–498; quiz 499.
28. Calderaro A, Buttrini M, Martinelli M, Gorrini C, Montecchini S, Medici MC, et al. Comparative analysis of different methods to detect *Clostridium difficile* infection. *New Microbiol*. 2013 Jan;36(1):57–63.
29. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, Alverdy JC. Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect*. 2010 Jun;11(3):299–305.
30. Lo Vecchio A, Zacur GM. *Clostridium difficile* infection: an update on epidemiology, risk factors, and therapeutic options. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Jan;28(1):1–9.
31. Drekonja DM, Amundson WH, Decarolis DD, Kuskowski MA, Lederle FA, Johnson JR. Antimicrobial use and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Med*. 2011 Nov;124(11):1081.e1-7.
32. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Aug 1;45(3):302–7.
33. Steiner C. Steiner C, Barrett M, Sun Y, Weiss A. HCUP Projections: *Clostridium difficile* Hospitalizations 2003-2014: US Agency for Healthcare Research and Quality; 2014. HCUP Projections Report #2014-03. Available from <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/projections/2014-03.pdf>.
34. Feuerstadt P, Das R, Brandt LJ. The evolution of urban *C. difficile* infection (CDI): CDI in 2009-2011 is less severe and has better outcomes than CDI in 2006-2008. *Am J Gastroenterol*. 2014 Aug;109(8):1265–76.
35. Dávila LP, Garza-González E, Rodríguez-Zulueta P, Morfín-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Villar-Compte D, et al. Increasing rates of *Clostridium difficile* infection in Mexican hospitals. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2017 Jun 19;
36. Álvarez-Hernández DA, González-Chávez AM, González-Hermosillo-Cornejo D, Franyuti-Kelly GA, Díaz-Girón-Gidi A, Vázquez-López R. Present and past perspectives on *Clostridium difficile* infection. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017 Jul 3;
37. DePestel DD, Aronoff DM. Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection. *J Pharm Pract*. 2013;26(5):464–75.
38. Velarde Ruiz-Velasco JA, Aldana-Ledesma JM, Ibarra-Estrada MA, Aguirre Díaz SA, Fernández-Ramírez JA, Cárdenas-Lara F, et al. Clinical and endoscopic features in patients with hospital-

- acquired diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017 Mar 28;
39. Monge D, Millán I, González-Escalada A, Asensio A. [The effect of *Clostridium difficile* infection on length of hospital stay. A cohort study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013 Dec;31(10):660–4.
 40. Khanafer N, Touré A, Chambrier C, Cour M, Reverdy M-E, Argaud L, et al. Predictors of *Clostridium difficile* infection severity in patients hospitalised in medical intensive care. *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Nov 28;19(44):8034–41.
 41. Paláu-Dávila L, Garza-González E, Gutiérrez-Delgado EM, Camacho-Ortiz A. Predictors of severe outcomes in patients with *Clostridium difficile* infection from a Hispanic population. *Indian J Gastroenterol Off J Indian Soc Gastroenterol*. 2017 Jan;36(1):38–42.
 42. Leibovici-Weissman Y, Atamna A, Schlesinger A, Eliakim-Raz N, Bishara J, Yahav D. Risk factors for short- and long-term mortality in very old patients with *Clostridium difficile* infection: A retrospective study. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Sep 20;
 43. Kim SC, Seo MY, Lee JY, Kim KT, Cho E, Kim M-G, et al. Advanced chronic kidney disease: a strong risk factor for *Clostridium difficile* infection. *Korean J Intern Med*. 2016 Jan;31(1):125–33.
 44. Fuereder T, Koni D, Gleiss A, Kundi M, Makristathis A, Zielinski C, et al. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in hemato-oncological patients: A case control study in 144 patients. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Aug 11;6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980611/>
 45. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):1001–10.
 46. Dirweesh A, Alvarez C, Khan M, Ambreen B, Yelisetti R, Hamiz SF, et al. Lack of Association Between the Clinical Outcome of *Clostridium difficile* Infection and Current Steroids Use. *Gastroenterol Res*. 2017 Apr;10(2):116–9.
 47. Bloomfield MG, Sherwin JC, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for mortality in *Clostridium difficile* infection in the general hospital population: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2012 Sep;82(1):1–12.
 48. Shapiro DS, Friedmann R, Hussein A, Ivgi H, Yinnon AM, Assous MV. Can Procalcitonin Contribute to the Diagnosis of *Clostridium difficile* Colitis? *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2017 May;19(5):313–6.
 49. Dazley J, Shaaban H, Afridi S, Slim J. The Role of Procalcitonin Levels in Assessing the Severity of *Clostridium Difficile* Infection. *J Glob Infect Dis*. 2015;7(3):120–1.
 50. Gardilic F M, Fica C A, Chang R M, Llanos M C, Luzoro V A. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de adultos.: Estudio descriptivo. *Rev Chil Infectol*. 2000;17(4):307–12.

51. Herrera R P, Cotera F A, Fica C A, Galdo A T, Alvo A. M. Alta incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes nefrológicos. *Rev Médica Chile*. 2003 Apr;131(4):397–403.
52. Bharadwaj S, Ginoya S, Tandon P, Gohel, TD. Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterol Rep*. 2016 May;4(4):272–280.
53. Fuhrman MP, Charney P, Mueller CM. Hepatic proteins and nutrition assessment. *J Am Diet Assoc*. 2004 Aug;104(8):1258–64.
54. Mataix J. *Nutrición y Alimentación Humana*. 2nd ed. España: ERGON; 2009.

11. ANEXOS

Grado de desnutrición: El grado de desnutrición, ya que se asocia con un mayor riesgo de complicaciones mayores y menores, así como un aumento de los costes directos e indirectos en los pacientes hospitalizados. Se tomaron en cuenta marcadores séricos del estado nutricional, como albumina, ferritina y transferrina, clasificando la desnutrición en leve, moderada y severa. 1) Albumina: es una proteína hepática suero con una vida media de 14-20 días, se caracteriza como una proteína de fase aguda negativa, y su concentración se ve afectada por una serie de condiciones y fármacos inflamatorios, especialmente las que afectan a la función hepática, una multitud de procesos patológicos que alteran el nivel de albúmina, se convierte en un marcador sérico poco fiable para la malnutrición. 2) Pre albumina: proteína de fase aguda negativa producida por el hígado. Por lo tanto, se ve afectada por algunos de los mismos estados inflamatorios tales como las infecciones y las enfermedades del hígado, vida media 2 a 3 días, menor reserva corporal que la albumina, se puede elevar en el hipotiroidismo. 3) Trásferrina: proteína de suero y reactante de fase negativa que se ha utilizado para determinar el bienestar nutricional, se puede encontrar disminuida en relación a la sobrecarga de hierro.⁽⁵²⁾ Aunque no son los mejores indicadores del estado nutricional, son útiles como predictores de la gravedad de la enfermedad, morbilidad y mortalidad, ayudan a identificar aquellos pacientes que son más propensos a desarrollar desnutrición así como la necesidad de nutrición médica.⁽⁵³⁾

Para lo anterior tomaremos en cuenta los siguientes valores: ⁽⁵⁴⁾

Parámetro	Normal	Leve	Moderada	Severa
Albumina	3.5-5 g/dl	3-3,4 g/dl	2.9-2-1 g/dl	< 2.1 g/dl
Pre albumina	15-35 mg/dl	10-15 mg/dl	5-10 mg/dl	<5 mg/dl
Trásferrina	201-300 mg/dl	150-200 mg/dl	100-150 mg/dl	<100 mg/dl
Linfocitos	>2000	1200-2000	800-1200	<800