



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

Facultad de Medicina



FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

**APLICACIÓN DE LA ESCALA ATLAS EN LA INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM
DIFFICILE PARA PREDECIR RESPUESTA AL TRATAMIENTO, COMPLICACIONES Y
RECURRENCIA EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL PRIVADO DE LA CIUDAD DE
MÉXICO**

**TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA: JOSÉ ALBERTO GONZÁLEZ REGUEIRO

TUTOR: DR. NORBERTO CARLOS CHÁVEZ TAPIA

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, NOVIEMBRE DE 2017

**médica
Sur®**



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.

ÍNDICE

Sección	Página
I. MARCO TEÓRICO.	5
I.1. Introducción	5
I.2. Epidemiología	6
I.3. Patogenia	7
I.4. Factores de riesgo	8
I.5. Cuadro clínico	9
I.6. Diagnóstico	11
I.7. Tratamiento	13
I.8. Prevención	15
II. ANTECEDENTES.	16
II.1. Importancia de los sistemas de clasificación de gravedad	16
II.2. Escala ATLAS	20
III. JUSTIFICACIÓN.	21
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	22
IV.1. Pregunta de investigación	22
IV.2. Objetivos	22
IV.3. Hipótesis	22
V. MATERIAL Y MÉTODOS.	23
V.1. Sede de la investigación	23
V.2. Diseño del estudio	23
V.3. Selección de la población de estudio	24
V.4. Marco muestral	24
V.5. Definición de variables	25
V.6. Descripción general del estudio	26
V.7. Análisis estadístico de la información	27
VI. ASPECTOS ÉTICOS.	28
VI.1. Consentimiento informado	28
VII. RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS.	29

VII.1.	Recursos humanos	29
VII.2.	Recursos materiales	29
VII.3.	Recursos financieros	29
VIII.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.	30
VIII.1.	Calendario	30
IX.	RESULTADOS.	31
X.	CONCLUSIONES.	44
XI.	ANEXO I. DEFINICIONES OPERACIONALES.	45
XII.	ANEXO II. HOJA DE CAPTURA DE DATOS.	47
XIII.	BIBLIOGRAFÍA.	50

RESUMEN

La infección por *Clostridium difficile*, una bacteria gram-positiva, se ha convertido en una de las principales infecciones asociadas a los cuidados de la salud y en el patógeno causal más comúnmente reportado en éstas. La aparición de una nueva cepa hipervirulenta, BI/NAP1/027, ha incrementado la frecuencia y gravedad de la enfermedad. La infección suele cursar como una diarrea leve en la mayoría de los casos; sin embargo, en algunas ocasiones puede conducir a formas graves o complicadas. La implementación de escalas de gravedad se ha establecido para determinar la probabilidad de complicación de los pacientes y ofrecer la mejor opción de tratamiento; no obstante, éstas escalas han sido poco eficaces para predecir desenlaces clínicos en los pacientes.

En los últimos años, ha ocurrido un progreso sustancial respecto a la infección por *Clostridium difficile*, incluyendo la identificación de nuevos factores de riesgo, las opciones de diagnóstico y el tratamiento. El diagnóstico se basa en la detección molecular de los genes de las toxinas con o sin la detección directa de las toxinas. El tratamiento recomendado depende del tipo de infección y de las características del paciente, aunque una mayor comprensión de las alteraciones en la microbiota intestinal y las defensas del huésped, ha permitido crear nuevas estrategias de tratamiento, incluyendo nuevos fármacos y el trasplante de materia fecal.

I. MARCO TEÓRICO.

I.1. Introducción

Clostridium difficile es un bacilo anaerobio, gram-positivo, no invasivo, formador de esporas, que produce toxinas, descrito por primera vez en 1935 al ser aislado de las heces de un bebé sano [1]. El nombre de la especie fue elegido para reflejar la dificultad de su aislamiento y su cultivo [2]. Al inicio se consideró que la relación entre el bacilo y los seres humanos era comensal; sin embargo, en 1978 se identificó como la principal causa de diarrea asociada a antibióticos y la causa más común de colitis pseudomembranosa [3, 4].

Durante aproximadamente 25 años la infección por *Clostridium difficile* se mantuvo constante en cifras de incidencia, morbilidad y mortalidad. En el año 2003 en Canadá, fue cuando Jacques Pépin y sus colaboradores notaron un incremento de 4.3 veces en la incidencia en población general (1991: 35.6 casos por 100,000 habitantes v.s. 2003: 156.3 casos por 100,000 habitantes), un incremento de 8.49 veces en la incidencia en personas de 65 años o más (1991: 102 casos por 100,000 habitantes v.s. 2003: 865.5 casos por 100,000 habitantes), un incremento de 2.5 veces en la proporción de casos complicados (1991: 7.1% v.s. 2003: 18.2%) y un incremento de 2.9 veces en la proporción de pacientes que fallecieron en los 30 días posteriores al diagnóstico (1991: 4.7% v.s. 2003: 13.8%) [5]. Estos cambios en la frecuencia y gravedad de la infección se adjudicaron a una cepa más virulenta y más resistente, ahora conocida como BI/NAP1/027, que se había diseminado y era la responsable de haber causado brotes geográficamente dispersos de infección por *Clostridium difficile* [6]. Además, la nueva cepa, parecía volver a la enfermedad cada vez más frecuente, más grave, refractaria al tratamiento, y con mayores tasas de recurrencia y mortalidad [5, 6, 7, 8, 9].

I.2. Epidemiología

En la actualidad, la infección por *Clostridium difficile* se ha convertido en una de las principales causas de enfermedades relacionadas a los cuidados de la salud; sin embargo, la proporción de casos adquiridos en la comunidad ha aumentado en los últimos años.

En Estados Unidos en 2011, el número estimado de infecciones por *Clostridium difficile* fue de 453,000, siendo el 65.8% de los casos asociados a los cuidados de la salud y el 34.2% adquiridos en la comunidad. El número de primeras recurrencias fue de 83,000 (18.3%), con una tasa del 13% para los casos adquiridos en la comunidad y del 20.9% para los casos asociados a los cuidados de la salud. El número de muertes fue de 29,300 (6.4%), siendo del 1.3% en los casos adquiridos en la comunidad y del 9.3% en los casos asociados a los cuidados de la salud. La cepa BI/NAP1/027 fue más prevalente entre las infecciones asociadas a los cuidados de la salud (30.7%) que entre las infecciones adquiridas en la comunidad (18.8%). Esto explica la gran diferencia que existe en la frecuencia de recurrencia y mortalidad entre las infecciones adquiridas en la comunidad y aquellas asociadas a los cuidados de la salud. [10]

En otro estudio, sobre infecciones asociadas a los cuidados de la salud en Estados Unidos, se describió que las infecciones más comúnmente reportadas fueron: neumonías con 157,500 casos (21.8%), infecciones de sitio quirúrgico con 157,500 casos (21.8%) y en tercer lugar las infecciones gastrointestinales con 123,100 casos (17.1%). *Clostridium difficile* fue el patógeno causal más comúnmente reportado de todas las infecciones asociadas a los cuidados de la salud, por encima de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* y *Escherichia coli*. Este microorganismo fue la causa del 12.1% de todas las infecciones asociadas a los cuidados de la salud y el 70.9% de todas las infecciones gastrointestinales asociadas a los cuidados de la salud. [11]

I.3. Patogenia

La patogenia de la infección por *Clostridium difficile* se caracteriza principalmente por la transmisión, la colonización del colon y la liberación de dos toxinas que causan inflamación aguda del intestino grueso en personas susceptibles.

La exposición a las esporas se da en mayor cantidad en los centros de salud y en menor cantidad en el medio ambiente y los alimentos, lo que permite tanto la transmisión nosocomial y en la comunidad [12]. La transmisión entre los seres humanos se lleva a cabo principalmente por la vía fecal-oral. La propensión para colonizar el intestino grueso está influenciada por el ambiente anaerobio y la disbiosis de la microbiota intestinal. La colonización en otras partes del cuerpo humano, incluyendo el intestino delgado, suele ser bastante rara. Aunque la producción de la toxina es esencial para causar daño en el huésped, hay varios acontecimientos que deben ocurrir antes de la producción de la toxina como son la germinación, la esporulación y la adherencia al epitelio intestinal. Una vez que han sucedido estos acontecimientos necesarios para lograr la colonización, la bacteria cuenta con 2 exotoxinas, la toxina A (TcdA) y la toxina B (TcdB), que son los principales factores de virulencia secretados a la luz intestinal para poder producir la respuesta inflamatoria que da lugar a la colitis. [12, 13]

La toxina A (TcdA o enterotoxina) actúa sobre todo en el epitelio intestinal, causando secreción de líquidos, inflamación y necrosis tisular [14]. La toxina B (TcdB o citotoxina) con su amplio tropismo celular actúa como una potente citotoxina y es 10 veces más potente que la toxina A [15]. La cepa BI/NAP1/027 produce 16 veces más toxina A y 23 veces más toxina B que las cepas tradicionales [16].

I.4. Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para presentar la infección por *Clostridium difficile* es la debilitación de la microbiota intestinal por el uso de antibióticos y la exposición al microorganismo [17]. Aunque todos los antibióticos suponen un riesgo para desarrollar la enfermedad, las penicilinas, las cefalosporinas, la clindamicina y las fluoroquinolonas son los que mayor riesgo confieren. El riesgo se ha visto aumentado en aquellos paciente que utilizaron múltiples antibióticos, terapia antimicrobiana con duración mayor a 10 días y durante el primer mes tras la suspensión de los antibióticos, aunque este riesgo permanece latente hasta por 3 meses [18]. Algunos otros factores de riesgo descritos para contraer la enfermedad son: edad avanzada, algunas comorbilidades (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad renal crónica, fibrosis quística y algunas inmunodeficiencias), cirugía del tracto gastrointestinal reciente, supresión de ácido gástrico (inhibidores de la bomba de protones), uso de sonda de alimentación, quimioterapia, inmunosupresión, trasplante de órganos y hospitalización prolongada. En estudios recientes se ha visto que los pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad no tienen el perfil de riesgo clásico. Estos casos habitualmente ocurren en pacientes más jóvenes y con menor exposición a factores de riesgo tradicionales como uso previo de antibióticos, presencia de una enfermedad subyacente y estancia en un hospital durante el año anterior [19, 20, 21].

Los factores de riesgo para desarrollar complicaciones (íleo, perforación, colitis refractaria, colitis fulminante, megacolon tóxico, necesidad de colectomía, hipotensión, choque, ingreso en la unidad de cuidados intensivos y muerte) incluyen edad mayor a 70 años, temperatura mayor a 38.0°C, distensión abdominal, leucocitosis mayor a 20,000 cel/mm³ o menor a 4,000 cel/mm³, creatinina sérica mayor a 200 μmol/L y albúmina sérica menor a 3 g/dL [5, 22, 23].

Los factores de riesgo para desarrollar una infección por *Clostridium difficile* recurrente comprenden edad avanzada, continuar el uso de antibióticos no dirigidos al tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* y el uso concomitante de agentes antiácidos [24].

I.5. Cuadro clínico

El cuadro clínico es variable, comprendiendo desde la colonización transitoria del intestino o una diarrea insignificante, hasta una enfermedad potencialmente letal.

Los dos factores que determinan la gravedad del cuadro clínico son la virulencia de la cepa y la respuesta inmune humoral del huésped. Las cepas más virulentas descritas hasta el momento corresponden a los ribotipos 027 y 078 de la reacción en cadena de la polimerasa. El ribotipo 027 afecta a personas de mayor edad y se asocia más a infecciones asociadas a los cuidados de la salud, mientras que el ribotipo 078 afecta a personas más jóvenes y se asocia a infecciones adquiridas en la comunidad [25]. La respuesta inmune del huésped se caracteriza por la formación de anticuerpos IgG antitoxina en suero, anti-TcdA IgG y anti-TcdB IgG. Los títulos bajos de anticuerpos IgG antitoxina en suero se han asociado con enfermedades graves y los títulos altos de anticuerpos IgG antitoxina en suero se han asociado con portadores asintomáticos o enfermedades leves [26, 27].

La infección por *Clostridium difficile* causa un espectro de manifestaciones clínicas, desde portadores asintomáticos, episodios leves a moderados en aproximadamente el 60% de los casos, episodios graves en alrededor del 25% de los casos y episodios graves complicados cerca del 15% de los casos (se han reportado porcentajes desde el 10.3% hasta el 18.2%) [5, 22, 28]. La mortalidad relacionada con la infección se encuentra alrededor del 6.4% de los todos los casos [10]; sin embargo, la perspectiva para los paciente graves complicados que llegan a requerir colectomía es pobre, con una mortalidad superior al 50% [29].

En cuanto a la recurrencia, la proporción de pacientes que recurren después de un episodio inicial varía entre el 15% y el 20% [24]; sin embargo, el porcentaje de recurrencias después de una primera recurrencia oscila entre el 45% y 65% [30].

Los signos y síntomas más comunes que presentan los pacientes durante un episodio de infección por *Clostridium difficile*, dependiendo de la gravedad del cuadro, son diarrea, dolor abdominal, fiebre, náusea, vómito, distensión abdominal, datos de

irritación peritoneal, alteración del estado mental, hipotensión y falla respiratoria. Las complicaciones que pueden surgir como consecuencia de esta enfermedad son íleo, perforación, colitis refractaria, colitis fulminante, megacolon tóxico, necesidad de colectomía y choque, llegando a ocasionar la muerte en algunos casos.

Los parámetros de laboratorio que pueden alterarse durante la enfermedad, dependiendo de la gravedad del cuadro, son elevación o descenso en la cifra de leucocitos como manifestación de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis, disminución en los niveles de albúmina como marcador de inflamación ó manifestación de enteropatía perdedora de proteínas, aumento en los niveles de creatinina y desequilibrio hidroelectrolítico como manifestación de deshidratación, y un incremento en los niveles de lactato como manifestación de hipoperfusión.

I.6. Diagnóstico

El interés en las estrategias para el diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile* se ha renovado en los últimos años debido al gran aumento en el número y gravedad de los casos.

El diagnóstico de la enfermedad debe basarse en la presencia de signos y síntomas compatibles con la infección por *Clostridium difficile*, en combinación con pruebas de laboratorio; por lo que, estas únicamente se deben de solicitar en pacientes con evacuaciones disminuidas de consistencia [31]. Las pruebas de laboratorio disponibles son inmunoensayos enzimáticos para toxinas y la enzima glutamato deshidrogenasa, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT's ó reacción en cadena de la polimerasa para genes de toxinas), ensayos de neutralización de citotoxina por cultivo celular y el cultivo toxigénico [32].

Actualmente, la enfermedad se diagnostica por inmunoensayo enzimático o por pruebas de amplificación de ácidos nucleicos. Éstas últimas siendo mas sensibles y específicas. El problema en el diagnóstico, radica en que estas pruebas no diferencian entre portadores asintomáticos e infección sintomática. Lo que hace al abordaje diagnóstico complejo. En una revisión sistemática, sobre el diagnóstico y tratamiento de *Clostridium difficile* en adultos, publicada en 2015 se reportó que los algoritmos de dos o tres pasos (sensibilidad 68% a 100% y especificidad 92% a 100%) o la PCR en un solo paso (sensibilidad 86% a 92% y especificidad 94% a 97%) tienen el mejor rendimiento diagnóstico [33]. Las pruebas secuenciales y al término del tratamiento no confieren ninguna ventaja, ya que estas no mejoran la sensibilidad diagnóstica y no sirven para confirmar la erradicación [34, 35]. Se ha visto que muchos pacientes tratados con éxito seguirán teniendo resultados positivos durante semanas después de la resolución de los síntomas.

El diagnóstico de esta enfermedad no requiere el uso de estudios de imagen. La tomografía computarizada de abdomen y pelvis se utiliza para determinar la gravedad y

extensión de la enfermedad, y esta indicada en casos complicados. En la tomografía se puede observar la presencia de complicaciones (perforación ó megacolon tóxico) y algunos datos característicos de la enfermedad como engrosamiento de la pared del colon, trenzado pericolónico, nodularidad de la pared del colon, estriación de la grasa pericolónica, ascitis, signo del acordeón y signo del doble halo. [9, 36].

Los estudios endoscópicos no son necesarios en pacientes con un cuadro clínico clásico. La endoscopia gastrointestinal baja debe reservarse para pacientes con pruebas de laboratorio negativas para *Clostridium difficile* y cuadro clínico compatible, en casos donde se sospecha un diagnóstico alternativo (enfermedad inflamatoria intestinal) que requiera visualización directa o toma de biopsias y puede ser de utilidad en pacientes con íleo o colitis fulminante en ausencia de diarrea [37]. Siempre es importante considerar que existe un mayor riesgo de perforación en estos pacientes durante la realización del procedimiento. Los hallazgos endoscópicos que se pueden observar son edema de la pared intestinal, eritema, friabilidad e inflamación de la mucosa, y formación de pseudomembranas. La colitis pseudomembranosa no siempre esta presente y también es importante considerar otras causas de esta entidad clínica, especialmente si existen pseudomembranas en la endoscopia y la prueba de laboratorio es negativa [38, 39].

I.7. Tratamiento

En la actualidad, las recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* se basan en la gravedad de presentación de la enfermedad y si se trata de un episodio inicial o recurrente.

La terapéutica debe comenzar con la suspensión del antibiótico promotor y es importante no olvidar los cuidados de sostén (manejo de líquidos intravenosos, reposición de electrolitos, no utilizar agentes antimotilidad, tromboprolifaxis farmacológica y medidas para el control de la enfermedad) [40].

A lo largo de los años, los pilares en la terapia antimicrobiana han sido el metronidazol y la vancomicina; sin embargo, en el año 2011 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó un nuevo fármaco, la fidaxomicina, para el tratamiento de esta enfermedad.

En el contexto de un episodio inicial, ante una enfermedad leve a moderada el metronidazol y la vancomicina tienen tasas de curación similares (metronidazol 90% v.s. vancomicina 98%), pero en los casos graves o complicados la vancomicina es superior (metronidazol 76% v.s. vancomicina 97%) [41]. La tasa de recurrencia es similar para ambos fármacos [41]. La vancomicina también se puede administrar por vía rectal, como enema de retención, en pacientes donde el fármaco no puede alcanzar un segmento del colon, con íleo o megacolon [42]. En los casos complicados es conveniente interconsultar de manera temprana al departamento de cirugía. Otra alternativa en el tratamiento es la fidaxomicina, únicamente estudiada en casos leves a moderados. Este antibiótico demostró no ser inferior a la vancomicina en porcentaje de curación (fidaxomicina 92.1% v.s. vancomicina 89.8%) y fue superior en porcentaje de recurrencias (fidaxomicina 13.3% v.s. vancomicina 24%); sin embargo, esta superioridad sólo se observó en infecciones no causadas por la cepa BI/NAP1/027 [43]. Es importante tener en cuenta que el metronidazol es considerablemente más económico que la vancomicina y la fidaxomicina es aún más cara.

En relación a las infecciones recurrentes, la primera recurrencia debe tratarse bajo el mismo criterio que un episodio inicial [44]. En la segunda recidiva un estudio demostró que los regímenes de reducción gradual o dosis interrumpidas de vancomicina tienen un porcentaje de curación más alta (metronidazol 59% v.s. vancomicina 89%) y menos recaídas [45]. Por último, en el año 2013 se publicó un estudio en pacientes con infección por *Clostridium difficile* recurrente donde se observó que el trasplante de materia fecal fue significativamente más eficaz que el uso de vancomicina para lograr la curación en las infecciones recurrentes [46]. Las guías internacionales actualmente recomiendan considerar esta terapia como tratamiento para la tercera recurrencia.

I.8. Prevención

La implementación de medidas apropiadas para el control de la infección es obligatoria con el fin de prevenir una mayor propagación dentro del hospital. Las medidas generales de prevención de la enfermedad se han enfocado en el uso apropiado de antimicrobianos mediante un programa de administración de antibióticos, el aislamiento hospitalario de pacientes infectados, las precauciones por contacto como el uso de guantes y batas por el personal de salud al interactuar con los enfermos, la higiene de manos con jabón que contenga gluconato de clorhexidina, y la limpieza apropiada de las habitaciones de estos pacientes [47].

El uso de probióticos como medida preventiva para la infección por *Clostridium difficile* ha tenido resultados contradictorios y actualmente no están recomendados; sin embargo, se ha demostrado que son efectivos para prevenir la diarrea asociada a antibióticos [48]. La última esperanza para la prevención es el desarrollo de una vacuna eficaz contra *Clostridium difficile*.

II. ANTECEDENTES.

II.1. Importancia de los sistemas de clasificación de gravedad

Durante la primera década del siglo XXI, con la aparición de los diferentes brotes de infección por *Clostridium difficile*, se llevaron a cabo diversos estudios sobre la población afectada donde se encontraron distintos predictores que conferían riesgo para desarrollar complicaciones y falta de respuesta al tratamiento. A partir de estos estudios, se inicia el concepto de la clasificación por gravedad, para conocer la probabilidad de complicación de los pacientes y ofrecer la mejor opción de tratamiento.

En 2004, Jacques Pépin y colaboradores, publicaron un estudio retrospectivo realizado en un hospital de Quebec con 1721 casos donde identificaron los factores de riesgo para desarrollar una enfermedad complicada. En este trabajo se realizó un análisis univariado y multivariado donde se concluyó que los leucocitos mayor a 20,000 cel/mm³ y una creatinina en suero mayor a 200 µmol/L se asociaban a peores desenlaces (infección complicada y mortalidad) [5]. La Sociedad de Salud Epidemiológica de América y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (SHEA-IDSA) se basaron en este análisis para realizar sus recomendaciones en la guía publicada en 2010 [49].

Tabla 1. Sistema de clasificación de gravedad y recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* según las guías SHEA-IDSA 2010 [49].

Definición clínica	Datos clínicos de apoyo	Tratamiento recomendado
<i>Episodio inicial, leve o moderado</i>	Recuento leucocitario de 15,000 cel/mm ³ o menos y un nivel de creatinina en suero < 1.5 veces el nivel premórbido	Metronidazol 500 mg vía oral cada 8 horas durante 10 a 14 días

<i>Episodio inicial, grave</i>	Recuento leucocitario de 15,000 cel/mm ³ o más y un nivel de creatinina en suero mayor o igual a 1.5 veces el nivel premórbido	Vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas durante 10 a 14 días
<i>Episodio inicial, grave, complicado</i>	Hipotensión o choque, íleo, megacolon	Vancomicina 500 mg vía oral cada 6 horas, más metronidazol 500 mg vía intravenosa cada 8 horas Si se trata de íleo, considere agregar una instilación rectal de vancomicina
<i>Primera recurrencia</i>	-	Igual que para el episodio inicial
<i>Segunda recurrencia</i>	-	Vancomicina con un régimen de reducción gradual o de dosis interrumpidas

Unos años mas tarde, el grupo de Fujitani, publicó otro estudio prospectivo, llevado a cabo en 3 hospitales de Los Ángeles, donde incluyeron a 184 pacientes y se compararon 8 escalas de gravedad diferentes e identificaron los predictores de riesgo de una enfermedad grave. Ellos concluyeron que la escala Hines VA tenía un coeficiente Kappa de 0.69 (buena concordancia) y en su análisis determinaron que los factores de riesgo para desarrollar una infección grave eran distensión abdominal, fiebre, leucocitosis mayor a 20,000 cel/mm³ y albúmina en suero menor a 3 mg/dL [22]. El Colegio Americano de Gastroenterología en 2013 publicó su guía en relación a Clostridium difficile y basó su sistema de clasificación de gravedad en este trabajo. La diferencia entre esta guía y la de la SHEA-IDSA de 2010 son la definición de gravedad y la reducción a 10 días en la duración del tratamiento [50].

Tabla 2. Sistema de clasificación de gravedad y resumen de las recomendaciones de tratamiento de la infección por Clostridium difficile según las guías ACG 2013 [50].

Gravedad	Criterios	Tratamiento
-----------------	------------------	--------------------

<i>Enfermedad leve a moderada</i>	Diarrea más signos o síntomas adicionales que no cumplan criterios de grave o complicada	Metronidazol 500 mg vía oral cada 8 horas por 10 días. Si no puede tomar metronidazol, vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas por 10 días Si no mejora en 5 a 7 días, considere el cambio a vancomicina
<i>Enfermedad grave</i>	Albúmina sérica < 3 g/dL más una de las siguientes: - Leucocitos mayor o igual a 15,000 cel/mm ³ . ó - Sensibilidad abdominal	Vancomicina 125 mg vía oral cada 6 horas por 10 días
<i>Enfermedad grave y complicada</i>	Cualquiera de los siguientes atribuibles a la infección: - Admisión a la unidad de cuidados intensivos - Hipotensión con o sin uso de vasopresores - Fiebre ≥ 38.5 ° C - Íleo ó distensión abdominal significativa - Alteración del estado mental - Leucocitos ≥ 35,000 cel/mm ³ o < 2,000 cel/mm ³ - Niveles de lactato sérico > 2.2 mmol/L - Falla orgánica (ventilación mecánica, insuficiencia renal, etc.)	Vancomicina 500 mg vía oral cada 6 horas y metronidazol 500 mg vía intravenosa cada 8 horas, y vancomicina vía rectal (vancomicina 500 mg diluido en 500 mL de solución salina como enema) cada 6 horas Se sugiere interconsulta al servicio de cirugía

<i>Infección recurrente</i>	Infección recurrente por dentro de las 8 semanas posteriores al término de la terapia	Repetir el metronidazol ó un régimen de vancomicina con dosis interrumpidas Considerar el trasplante de microbiota fecal después de tres recurrencias
-----------------------------	---	--

En 2014, la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedad Infecciosas difundió su guía para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*. Ésta fundamentó sus criterios de gravedad en las guías previamente mencionadas y un estudio del Hospital General de Massachusetts donde se incluyeron 199 casos de pacientes con colitis fulminante y se identificaron los predictores de mortalidad [23, 51].

Tabla 3. Criterios de clasificación de gravedad de la infección por *Clostridium difficile* según las guías ESCMID 2014 [51].

Definición clínica	Datos clínicos
Episodio de infección por <i>Clostridium difficile</i> (No grave)	Un cuadro clínico compatible y evidencia microbiológica de toxinas ó la presencia de <i>Clostridium difficile</i> en heces sin otra causa evidente de diarrea ó, Colitis pseudomembranosa diagnosticada durante una endoscopia, después de una colectomía o por autopsia
Episodio grave	Un episodio de infección por <i>Clostridium difficile</i> con colitis grave o una complicación de la enfermedad con efectos sistémicos y choque, resultando en la necesidad de ingreso a UTI, colectomía o la muerte La presencia de uno de los siguiente marcadores de pronóstico desfavorables pueden ser utilizados para determinar un alto riesgo de desarrollar un infección grave: - Edad > 65 años - Leucocitosis > 15,000 cel/mm ³ - Albúmina sérica < 3 g/dL - Nivel de creatinina > 1.5 veces el nivel premórbido

II.2. Escala ATLAS

La revista BioMed Central Infectious Diseases en 2013 publicó el trabajo de Miller y colaboradores donde se validó una escala clínica simple llamada ATLAS que podía predecir respuesta al tratamiento. La escala ATLAS comprende una combinación de cinco variables clínicas y de laboratorio comúnmente disponibles como edad, tratamiento con antibióticos sistémicos, cifra de leucocitos, albúmina y creatinina sérica. Éstas deben ser medidas al momento del diagnóstico y combinadas con un sistema de puntuación, dividiendo así a los pacientes en 11 categorías (puntuaciones de 0 a 10). La escala estuvo altamente correlacionada con el resultado del tratamiento ($R^2 = 0.95$, $P < 0,001$) y mostró una excelente predicción de curación en la cohorte de validación (Kappa general = 95,2%, $P < 0.0001$). [52]

Tabla 4. Variables clínicas y de laboratorio, junto con sus respectivos valores y puntuación de la escala ATLAS [52].

Parámetro	0 puntos	1 punto	2 puntos
Edad (años)	< 60	60 - 79	≥ 80
Tratamiento con antibióticos sistémicos	No	-	Si
Cifra de leucocitos (cel/mm ³)	< 16,000	16,000 – 25,000	> 25,000
Albúmina sérica (g/dL)	> 3.5	2.6 – 3.5	≤ 2.5
Creatinina sérica (μmol/L)	≤ 120	121 - 179	≥ 180

Actualmente existen 2 estudios donde se valoró la utilidad de la escala ATLAS. Uno de estos trabajos se realizó en Virginia, Estados Unidos y concluyó que una puntuación baja de ATLAS correlaciona con mayores tasas de curación; sin embargo, no fue útil para predecir recurrencia [53]. El otro estudio se realizó en Monterrey, México y se encontró que esta escala es útil para predecir gravedad y respuesta al tratamiento [54].

III. JUSTIFICACIÓN.

La infección por *Clostridium difficile* es un importante problema de salud pública, ya que es de las principales infecciones asociadas a los cuidados de la salud y el agente causal más comunmente reportado de éstas. La enfermedad se ha vuelto cada vez más frecuente, refractaria al tratamiento, recurrente y grave (mayor tasa de casos complicados y mortalidad); atribuyéndose a la aparición de una cepa más virulenta denominada BI/NAP1/027, que ha ocasionado diferentes brotes. Todo esto ha generado grandes preocupaciones por su implicación en costos para los diferentes sistemas salud.

Actualmente, no existe ninguna escala de gravedad validada que correlacione con respuesta al tratamiento, prediga complicaciones o recurrencia de la infección por *Clostridium difficile*. Existen varios sistemas de clasificación y variables clínicas que se han descrito; sin embargo, ninguno de estos criterios se ha validado en grandes bases de datos y podrían tener valores predictivos negativos aceptables con muy malos valores predictivos positivos. La ausencia de un sistema de clasificación significa que la elección del tratamiento para un paciente no suele estar basado en pruebas y los ensayos clínicos pueden estar comparando poblaciones de pacientes muy diferentes.

La única herramienta clínica validada hasta la fecha para utilizar al momento del diagnóstico de la infección por *Clostridium difficile* que correlaciona con respuesta al tratamiento y presencia de complicaciones es la escala ATLAS.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Actualmente no se dispone de estudios realizados y validados en la Ciudad de México que hayan evaluado la utilidad de la escala ATLAS para poder predecir los desenlaces clínicos en los pacientes con infección por *Clostridium difficile*.

IV.1. Pregunta de investigación

¿Cuál es la utilidad que tiene la aplicación de la escala ATLAS en pacientes con infección por *Clostridium difficile* en el hospital Fundación Clínica Médica Sur para predecir respuesta al tratamiento, complicaciones y recurrencia?

IV.2. Objetivos

IV.2.1. Objetivo primario:

- Evaluar la utilidad de la escala ATLAS para predecir respuesta al tratamiento en la infección por *Clostridium difficile*.

IV.2.1. Objetivos secundarios:

- Evaluar la utilidad de la escala ATLAS para predecir complicaciones en la infección por *Clostridium difficile*.

- Evaluar la utilidad de la escala ATLAS para predecir recurrencia de la infección por *Clostridium difficile*.

IV.3. Hipótesis

La evaluación mediante la escala ATLAS de pacientes con infección por *Clostridium difficile* es útil para predecir respuesta al tratamiento, complicaciones y recurrencia en pacientes hospitalizados de 2014 a 2016 en Fundación Clínica Médica Sur.

V. MATERIAL Y MÉTODOS.

V.1. Sede de la investigación

Clínica de Enfermedades Digestivas y Obesidad, Fundación Clínica Médica Sur.

V.2. Diseño del estudio

V.2.1. Manipulación por el investigador:

Observacional

V.2.2. Grupo de comparación:

Descriptivo

V.2.3. Seguimiento:

Transversal

V.2.4. Asignación de la maniobra:

No aleatorio

V.2.5. Evaluación:

Abierto

V.2.6. Participación del investigador:

Observacional

V.2.7. Recolección de datos:

Retrolectivo

V.2.8. Dirección del estudio:

Transversal

V.3. Selección de la población de estudio

V.3.1. Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad hospitalizados en Fundación Clínica Médica Sur del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016, con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* mediante cuadro clínico compatible y pruebas microbiológicas de toxinas de *Clostridium difficile*, que cuenten con los siguientes datos: edad del paciente, uso de tratamiento antibiótico concomitante, cifra de leucocitos, cifra de albúmina sérica y cifra de creatinina sérica.

V.3.2. Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*.
- Expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* mediante otros métodos, como hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que demuestran colitis pseudomembranosa.
- Expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* mediante cuadro clínico compatible y pruebas microbiológicas de toxinas de *Clostridium difficile*, que no cuenten con los siguientes datos: edad del paciente, uso de tratamiento antibiótico concomitante, cifra de leucocitos, cifra de albúmina sérica y cifra de creatinina sérica.

V.3.3. Criterios de eliminación:

No aplica

V.4. Marco muestral

V.4.1. Universo de estudio:

Todos los expedientes de pacientes de la Fundación Clínica Médica Sur del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016.

V.4.2. Población de estudio:

Todos los expedientes de pacientes mayores de 18 años de edad hospitalizados en Fundación Clínica Médica Sur del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016, con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* mediante cuadro clínico compatible y pruebas microbiológicas de toxinas de *Clostridium difficile*.

V.4.3. Tamaño de la muestra:

Muestra no probabilística consecutiva

V.4.4. Muestreo:

No probabilístico consecutivo

V.5. Definición de variables

<i>Independientes. (CAUSA)</i>		<i>Dependientes. (EFECTO)</i>	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Escala ATLAS	Ordinal	Respuesta al tratamiento	Nominal
		Complicaciones:	
		- Íleo	Nominal
		- Perforación	Nominal
		- Colitis refractaria	Nominal
		- Colitis fulminante	Nominal
		- Megacolon tóxico	Nominal
		- Colectomía	Nominal
		- Hipotensión	Nominal
		- Choque	Nominal
		- Ingreso a UTI	Nominal
		- Muerte asociada a <i>Clostridium difficile</i>	Nominal
		- Muerte por cualquier causa	Nominal
		Recurrencia	Nominal

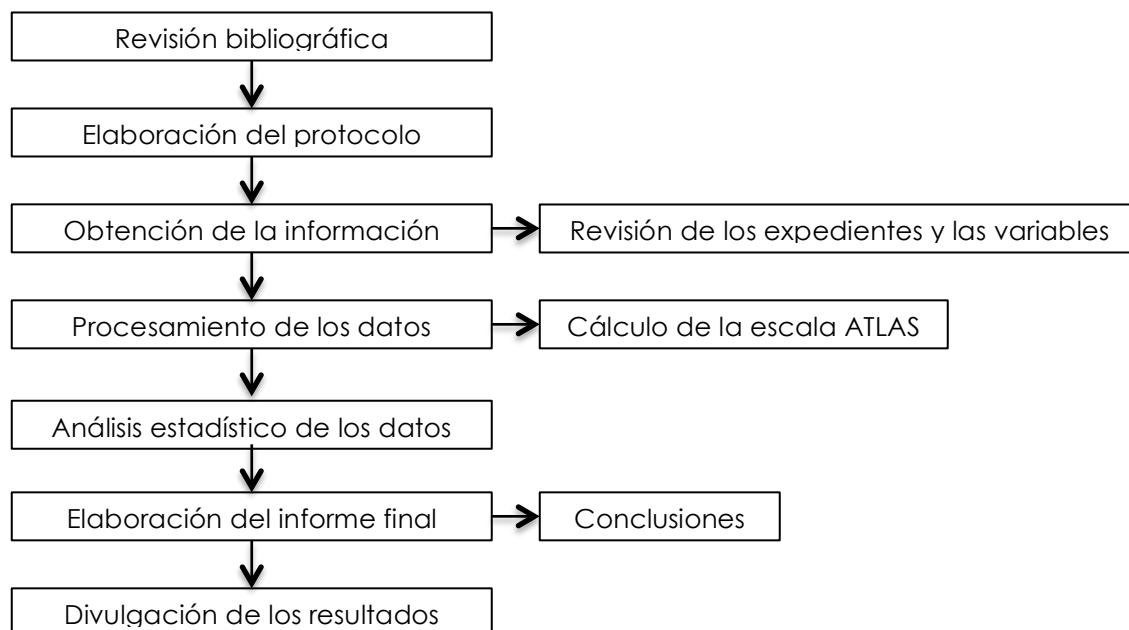
V.6. Descripción general del estudio

V.6.1. Desarrollo de la investigación:

El desarrollo de la investigación se llevó a cabo de la siguiente manera:

- 1º - Búsqueda de expedientes en el archivo clínico de Fundación Clínica Médica Sur.
- 2º - Selección y análisis de expedientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.
- 3º - Obtención de la información en hoja de captura de datos.
- 4º - Recolección de la información en formatos estandarizados y precodificados en Excel y SPSS Statistics.
- 5º - Cálculo de la escala ATLAS.
- 5º - Análisis estadístico mediante el programa SPSS Statistics.
- 6º - Elaboración del informe final con resultados, discusión y conclusiones.
- 7º - Divulgación de los resultados.

V.6.2. Diagrama de flujo:



V.6.3. Definiciones operacionales:

Ver Anexo I. Definiciones operacionales.

V.6.4. Hoja de captura de datos:

Ver Anexo II. Hoja de captura de datos.

V.7. Análisis estadístico de la información

Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión, como: media \pm (desviación estándar), porcentajes y mediana (mínimo - máximo).

Las proporciones fueron comparadas con la prueba de χ^2 de Pearson.

Los riesgo relativos se muestran con su intervalo de confianza (IC) del 95%.

La utilidad de la escala ATLAS para cada uno de los desenlaces se medirá por medio de curvas ROC y análisis de sensibilidad y especificidad, considerando las variables significativas con un área bajo la curva (AUC) $> 80\%$.

Para medir asociación se utilizó análisis de regresión logística univariado y multivariado. En el análisis univariado se consideraron variables estadísticamente significativas aquella que tenían una $p < 0.05$ y subsecuentemente se realizó el análisis multivariado donde se consideraron variables clínicamente significativas aquellas que tuvieran un $R^2 > 0.9$ con $p < 0.001$.

El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula será de $p < 0.05$.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) versión 22.0.

VI. ASPECTOS ÉTICOS.

“Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.”

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

VI.1. Consentimiento informado

No aplica

VII. RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS.

VII.1. Recursos humanos

VII.1.1. Investigador principal:

José Alberto González Regueiro

Actividad: Revisión bibliográfica, elaboración del protocolo, obtención de la información (revisión de los expedientes y las variables), elaboración del informe técnico (conclusiones) y divulgación de los resultados

Número de horas por semana: 15 horas.

VII.1.2. Investigador responsable:

Dr. Norberto Carlos Chávez Tapia

Actividad: Elaboración del protocolo, análisis estadístico de los datos, elaboración del informe técnico final (conclusiones) y divulgación de los resultados

Número de horas por semana: 5 horas.

VII.1.3. Investigador asociado:

Andrés Miguel Cruz

Actividad: Procesamiento de los datos (Cálculo de la escala ATLAS), análisis estadístico de los datos y divulgación de los resultados

Número de horas por semana: 5 horas.

VII.2. Recursos materiales

No aplica

V.3. Recursos financieros

No aplica

VIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

2017												
Actividad	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Revisión bibliográfica												
Elaboración del protocolo												
Obtención de la información												
Procesamiento y análisis de los datos												
Elaboración del informe técnico final												
Divulgación de los resultados												

VIII.1. Calendario

Fecha de inicio: 01 / 01 / 2017.

Fecha de terminación: 30 / 07 / 2017

- a) Revisión bibliográfica: 15 días
- b) Elaboración del protocolo: 1 mes
- c) Obtención de la información: 1.5 meses
- d) Procesamiento y análisis de los datos: 1 mes
- e) Elaboración del informe técnico final: 1 mes
- f) Divulgación de los resultados: 2 mes

IX. RESULTADOS.

Un total de 205 pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* hospitalizados en Fundación Clínica Médica Sur del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016 se incluyeron en el estudio. Las características demográficas, clínicas y laboratoriales de nuestra población se muestran en la *Tabla 5*. En relación a las características demográficas destaca una población añosa con una edad promedio de 59 años, ligero predominio del sexo masculino (56.6%) y un índice de masa corporal promedio de 24.24 Kg/m² que corresponde a un peso normal. Respecto a las características clínicas y laboratoriales, llama la atención la presencia de 5 días con evacuaciones diarreicas previo al diagnóstico, niveles significativamente bajos de albúmina sérica al momento del diagnóstico y un índice de comorbilidad de Charlson promedio de 3 puntos, que corresponde a una población con una comorbilidad elevada y una mortalidad a menos de 3 años del 52%.

Tabla 5. Características demográficas, clínicas y laboratoriales de nuestra población.

Características demográficas, clínicas y laboratoriales	n = 205
Edad promedio (años)	59.17 (18 - 91)
Sexo	
Femenino	89 (43.4%)
Masculino	116 (56.6%)
Peso promedio (Kg)	64.9 ± 13.5
Talla promedio (m)	1.63 ± 0.09
Índice de masa corporal promedio (Kg/m ²)	24.24 ± 3.98
Número de pacientes que presentó fiebre	46 (22.4%)
Número de días con diarrea antes del diagnóstico	5.5 ± 12.4
Número de evacuaciones por día a partir del diagnóstico	4.1 ± 1.9
Cifra de leucocitos promedio (cel/mm ³)	11,236 (6,900-65,300)
Nivel de creatinina sérica promedio (mg/dL)	1.19 (0.3-9.42)
Nivel de albúmina sérica promedio (g/dL)	2.89 (1.4-4-9)
Índice de comorbilidad de Charlson promedio	3.1 ± 3.01

Para las variables cuantitativas con distribución normal se muestra media y desviación estándar, en el caso de las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se muestra mediana con mínimo y máximo. Para las variables cualitativas se muestran frecuencias y porcentajes.

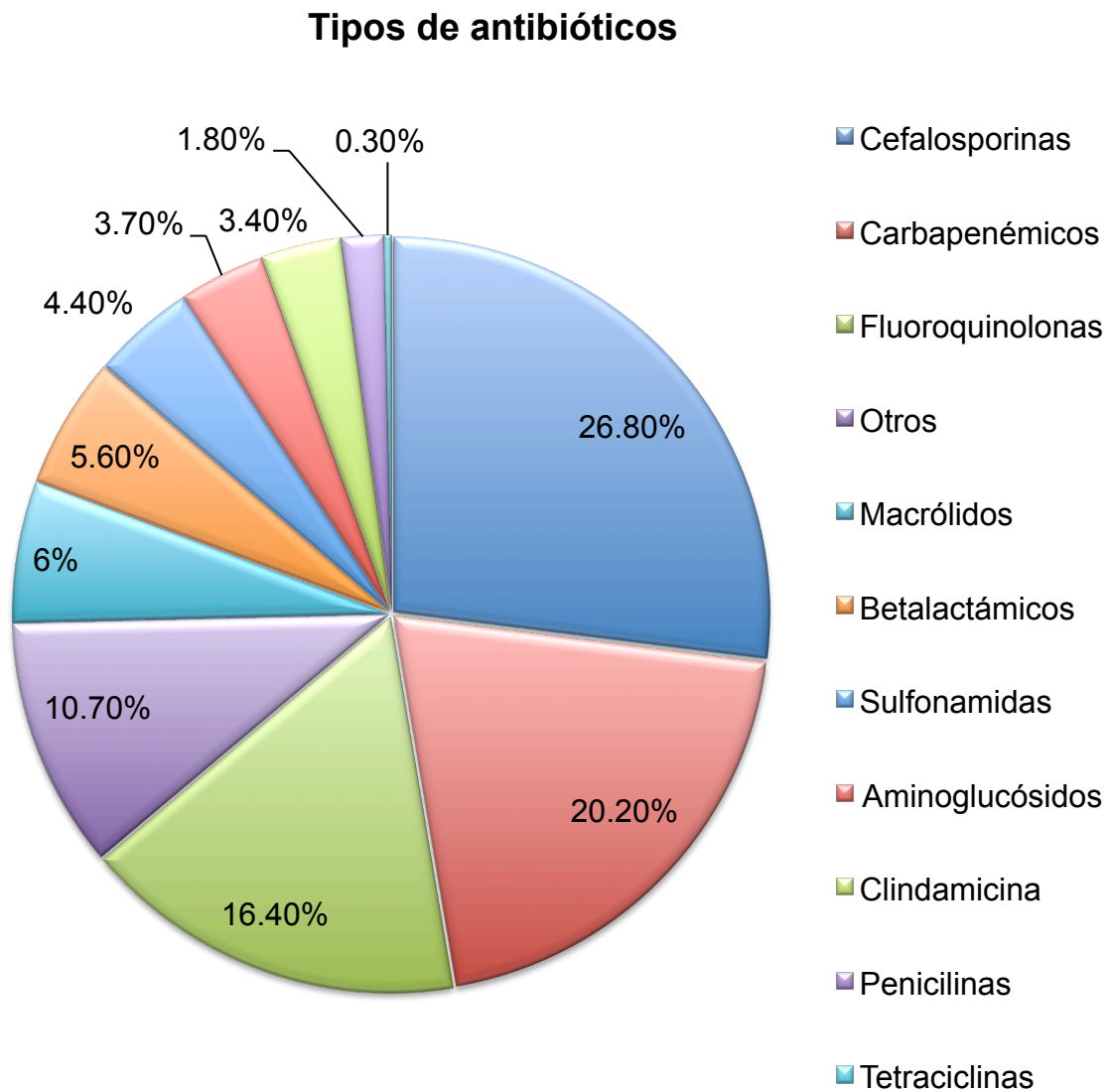
En la *Tabla 6* se observan los factores de riesgo, previamente descritos en otros estudios, para desarrollar infección por *Clostridium difficile* que fueron identificados en nuestra población. En esta tabla se puede observar que el antecedente de uso previo de antibióticos (85.4%) e inhibidores de la bomba de protones (63.9%) fueron los factores de riesgo más comunmente encontrados en nuestra población. En la *Figura 1* se observa que dentro de los pacientes expuestos previamente al uso de antibióticos (85.4%), las cefalosporinas (26.8%) y los carbapenémicos (20.2%) fueron los antimicrobianos que se utilizaron con mayor frecuencia.

Tabla 6. Factores de riesgo descritos previamente para desarrollar infección por *Clostridium difficile* identificados en nuestra población.

Factores de riesgo	n = 205
Días de estancia intrahospitalaria	11.4 ± 15.3
Días de estancia intrahospitalaria antes del diagnóstico	3.8 ± 8.6
Estancia en la Unidad de Terapia Intensiva antes del diagnóstico	28 (13.7%)
Uso de ventilación mecánica invasiva antes del diagnóstico	19 (9.3%)
Antecedente de uso previo de antibióticos	175 (85.4%)
Número de antibióticos utilizados antes del diagnóstico	1.55 ± 1.13
Número de días que utilizó antibiótico antes del diagnóstico	6.19 ± 5.7
Antecedente de uso previo de IBP	131 (63.9%)
Antecedente de hospitalización	89 (43.3%)
Antecedente de uso previo de corticoesteroides	47 (22.9%)
Antecedente de cirugía abdominal reciente	26 (17.6%)
Antecedente de uso previo de quimioterapia	34 (16.6%)
Antecedente de uso previo de sonda de alimentación	28 (13.6%)
Antecedente de uso previo de nutrición parenteral	13 (6.3%)
Antecedente de uso previo de inmunosupresores	9 (4.4%)
Antecedente de trasplante de órganos o células hematopoyéticas	4 (2%)

Para las variables cuantitativas se muestra media y desviación estándar. Para las variables cualitativas se muestran frecuencias y porcentajes.

Figura 1. Tipos de antibióticos utilizados previo al diagnóstico de infección por Clostridium difficile en nuestra población.



En la *Figura 2* y *Figura 3* se describen el tipo de episodio y el tipo de caso presentados por nuestra población. En estas dos figuras podemos observar que en el 85.9% de los casos se trataba de un primer episodio y que el 58.5% de los casos eran asociados a los cuidados de la salud (similar a lo reportado en la literatura 65%).

Figura 2. Tipos de episodio presentados en nuestra población.

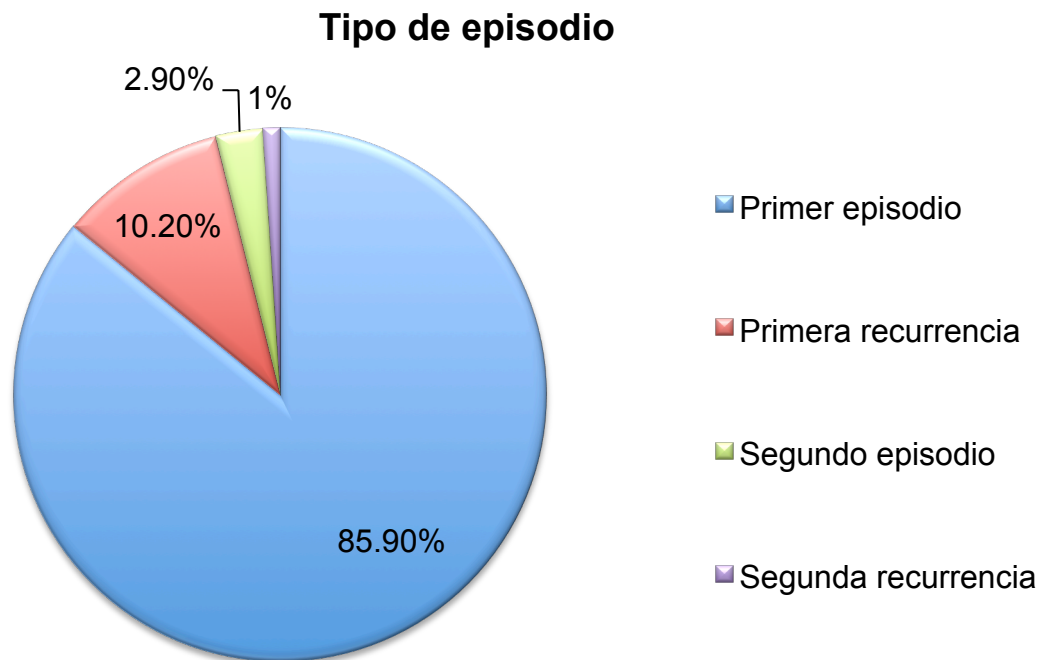
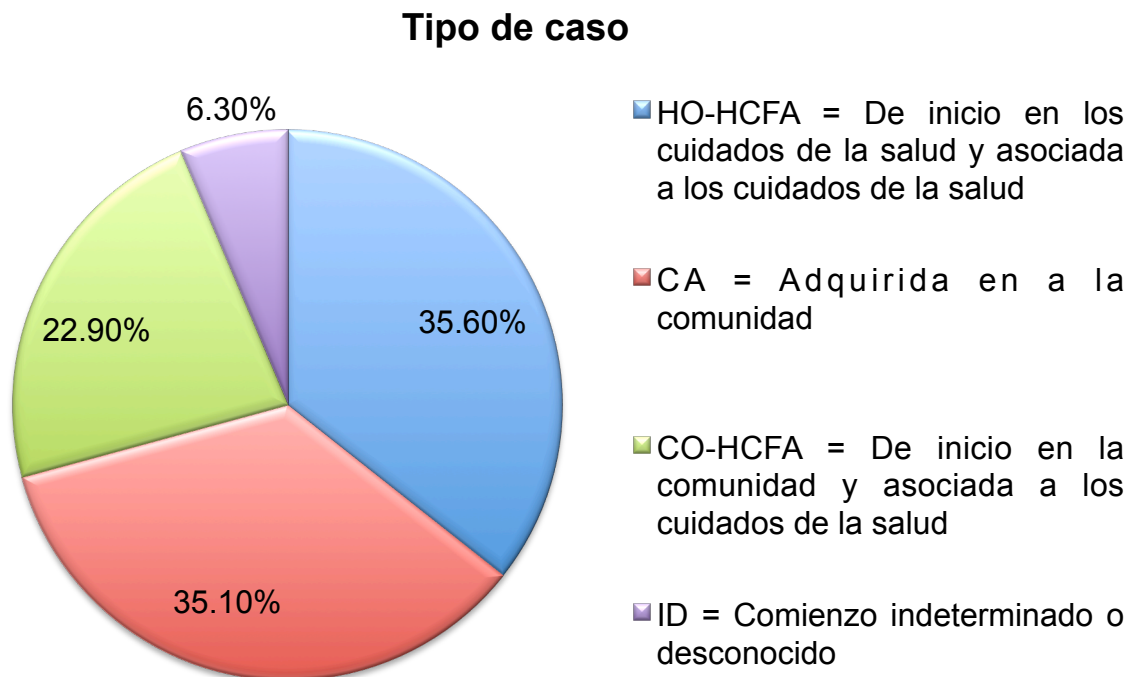
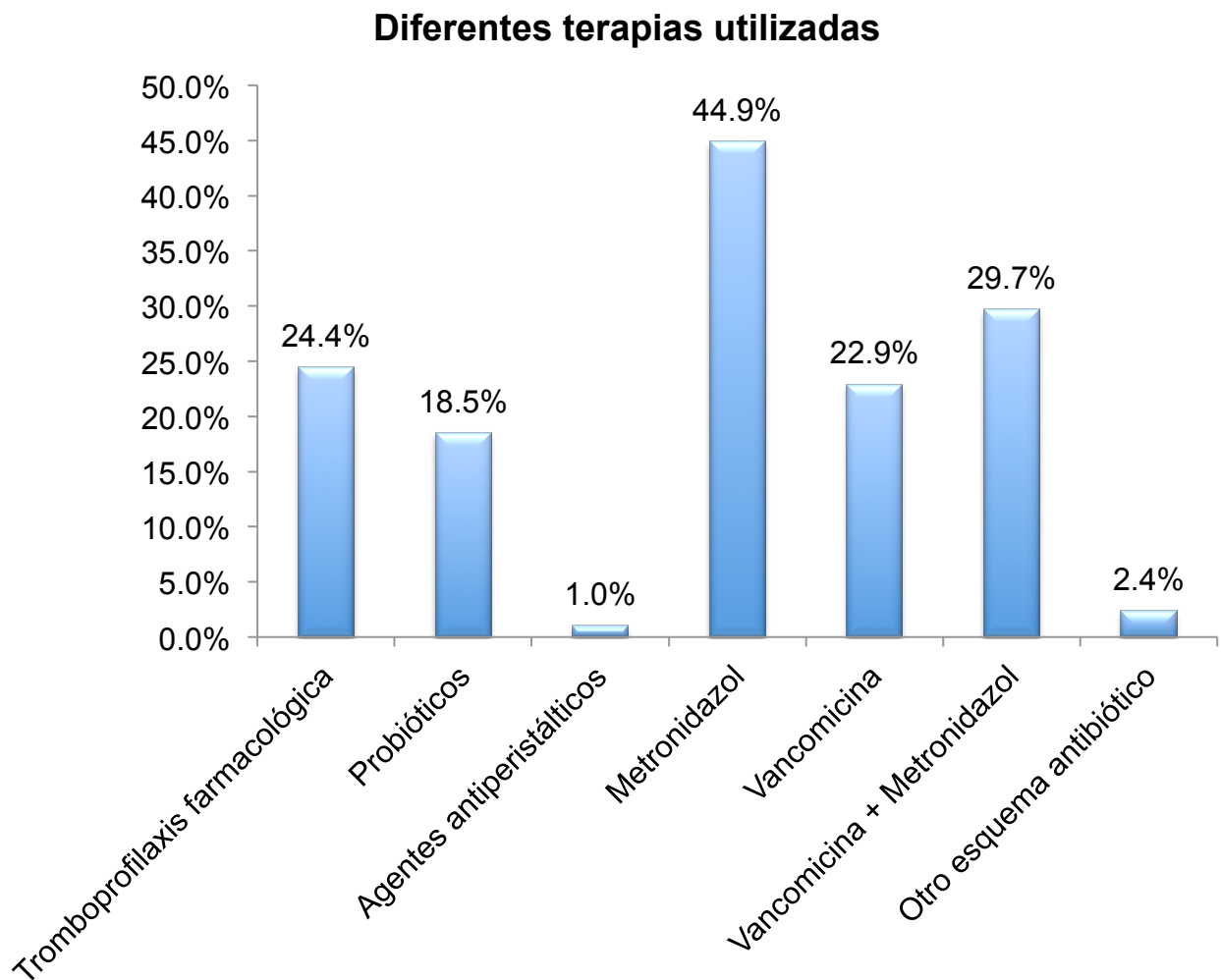


Figura 3. Tipos de caso presentados en nuestra población.



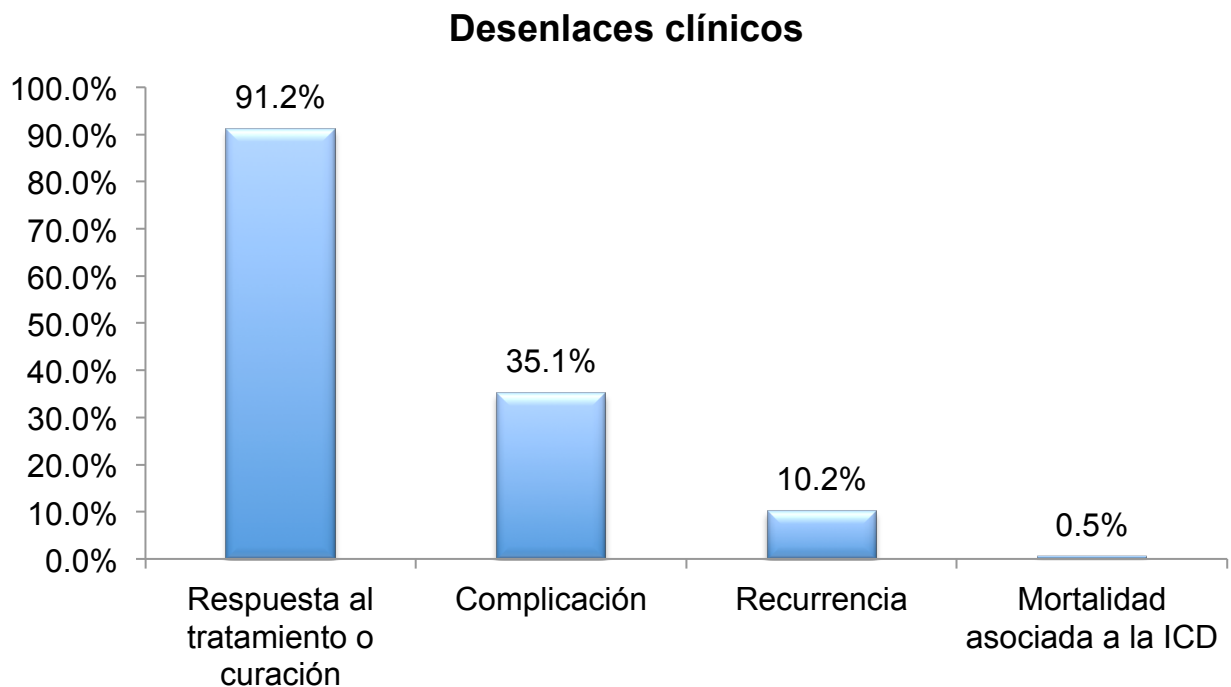
En la *Figura 4* se observan los diferentes agentes y esquemas antibióticos que se utilizaron para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* en nuestra población. En esta gráfica destaca que solo el 24.4% de los pacientes recibieron tromboprolifaxis farmacológica (recomendada por las guías internacionales), el 44.9% de los casos fueron manejados con metronidazol (antibiótico de elección para los casos leves o moderados según las guías internacionales y la literatura reporta que aproximadamente un 60% de los casos son leves/moderados) y hubo un 1% de los pacientes que recibió agentes antiperistálticos (contraindicados por las guías internacionales).

Figura 4. Terapia utilizada para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* en nuestra población.



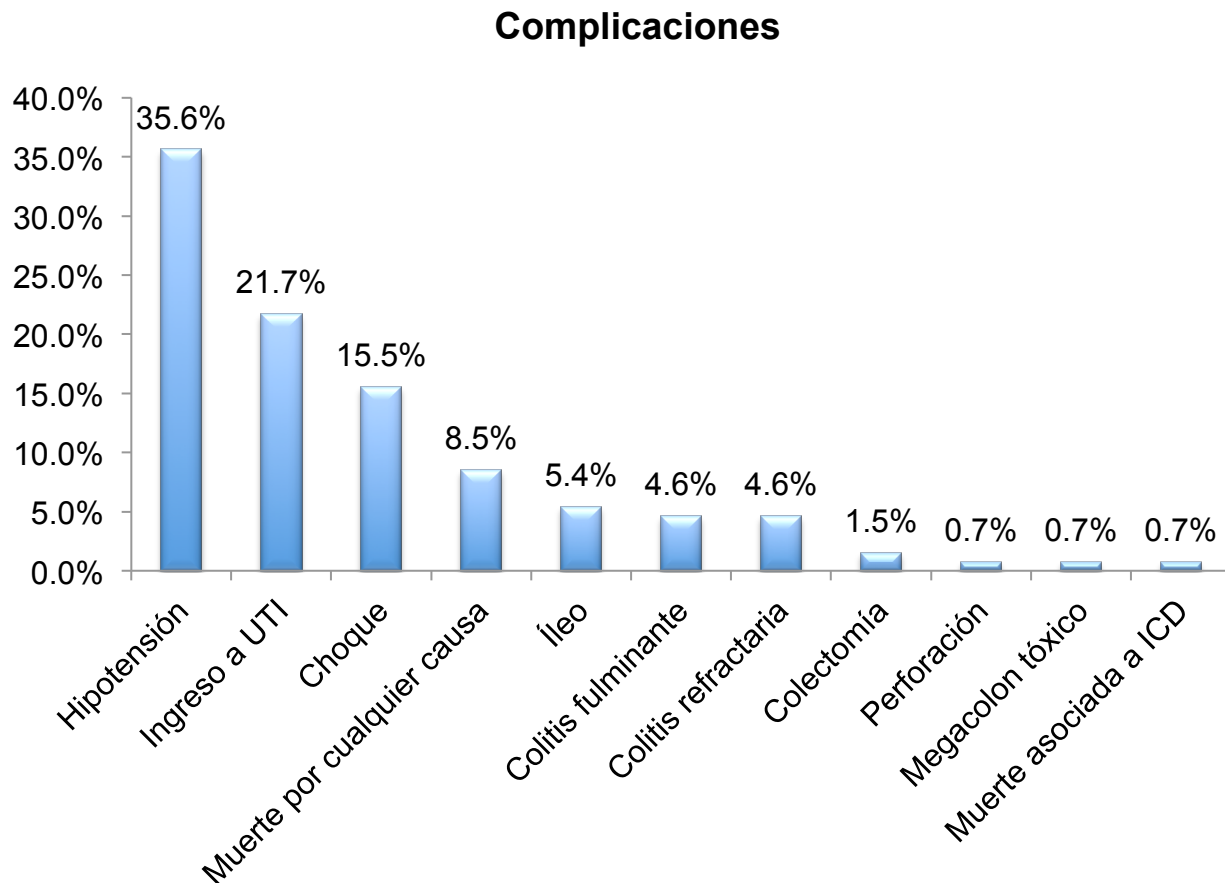
En la *Figura 5* se observan los diferentes desenlaces clínicos obtenidos en nuestra población durante la evolución de la infección por *Clostridium difficile*. En esta gráfica destaca que el 35.1% de los pacientes presentaron una complicación (mayor al 15% reportado en la literatura), el 10.2% de los pacientes presentaron una recurrencia de la enfermedad (menor al 15-20% reportado en la literatura) y el 0.5% de los pacientes tuvo una muerte asociada a la infección (menor al 6.4% reportado en la literatura).

Figura 5. Desenlaces clínicos de la infección por *Clostridium difficile* en nuestra población.



En la *Figura 6* se observan todas las complicaciones que presentaron los casos de infección por *Clostridium difficile* complicada en nuestra población. El número total de complicaciones presentadas fue de 129 y es importante recordar que algunos pacientes presentaron mas de una complicación durante el desarrollo de la enfermedad. En la gráfica destacan entre las complicaciones más comunes la hipotensión (35.6%), el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (21.7%) y el estado de choque (15.5%). Las complicaciones menos frecuentes fueron la perforación (0.7%), el megacolon tóxico (0.7%) y la muerte asociada la infección por *Clostridium difficile* (0.7%).

Figura 6. Complicaciones asociada a la infección por Clostridium difficile en nuestra población.



En la *Tabla 7* se observan las características de nuestra población respecto a las diferentes variables contempladas en la escala ATLAS, así como la puntuación promedio de la escala ATLAS. En esta tabla destaca una población añosa con una edad promedio de 59 años, que el 39% de los pacientes recibieron otro antimicrobiano diferente al utilizado para el tratamiento de la infección por Clostridium difficile de manera concomitante, niveles significativamente bajos de albúmina sérica al momento del diagnóstico y una puntuación promedio en la escala ATLAS de 3. El puntaje de 3 de la escala ATLAS se ha demostrado en estudios previos que se asocia a casos leve o moderados, con una alta probabilidad de lograr la curación y una baja probabilidad de desarrollar complicaciones o recurrencia.

Tabla 7. Características de los pacientes respecto a las variables de la escala ATLAS.

Características de la escala ATLAS	n = 205
Edad (años)	59.17 (18-91)
Tratamiento antibiótico concomitante	80 (39.0%)
Leucocitos (cel/mm ³)	11236 (6900-65300)
Albúmina (g/dL)	2.89 (1.4-4.9)
Creatinina (mg/dL)	1.19 (0.3-9.42)
Puntuación promedio de la escala de ATLAS	3.03 ± 2.017

Para las variables cuantitativas con distribución normal se muestra media y desviación estándar, en el caso de las variables cuantitativas con distribución no paramétrica se muestra mediana con mínimo y máximo. Para las variables cualitativas se muestran frecuencias y porcentajes.

En la *Tabla 8* se observa la comparación entre las diferentes puntuaciones de la escala ATLAS y el porcentaje de respuesta al tratamiento para cada una de ellas en nuestra población, así como el porcentaje encontrado por Miller et. al. en el artículo original de validación de la escala. De acuerdo a la tabla podemos concluir que la tasa de curación en nuestra población no es necesariamente menor conforme a mayor puntuación en la escala. Sin embargo, en el estudio de Miller y colaboradores la tasa de respuesta al tratamiento cada vez era menor conforme mayor era la puntuación en la escala. En nuestro estudio, los pacientes que lograron un 100% de tasa de curación fueron los que presentaban una puntuación de ATLAS de 1 ó 10 puntos. El porcentaje más bajo de curación lo presentaron los pacientes que tenían 8 puntos de ATLAS (0%), seguido de los que obtuvieron 6 puntos (62.5%), 5 puntos (80%) y 7 puntos (81.8%).

Tabla 8. Comparación entre las diferentes puntuaciones de la escala ATLAS y el porcentaje de respuesta al tratamiento para cada una de ellas en nuestra población.

Puntuación ATLAS	Número de pacientes (n = 205)	Tasa de curación	Tasa de curación Miller et. al. (n = 452)
0	23	95.6% (22/23)	95.7% (66/69)
1	31	100% (31/31)	93.3% (83/89)
2	35	91.4% (32/35)	92.7% (63/68)
3	28	100% (28/28)	89.5% (77/86)
4	42	92.8% (39/42)	81.1% (43/53)
5	25	80% (20/25)	76.1% (35/46)

6	8	62.5% (5/8)	85.7% (18/21)
7	11	81.8% (9/11)	50% (4/8)
8	1	0% (0/1)	55.6% (5/9)
9	NA	NA	33.3% (1/3)
10	1	100% (1/1)	NA

Para las variables cualitativas se muestran frecuencias y porcentajes.

En la *Tabla 9* se observa la comparación entre las diferentes puntuaciones de la escala ATLAS y el porcentaje de complicaciones para cada una de ellas en nuestra población. En relación a la tabla podemos concluir que la tasa de complicaciones en nuestra población no es necesariamente mayor conforme a mayor puntuación en la escala. En nuestro estudio, los pacientes que tuvieron en el 100% de los casos una complicación fueron los que presentaban una puntuación de ATLAS de 8 ó 10 puntos; que corresponde a las mayores puntuaciones obtenidas por nuestros pacientes. El porcentaje más bajo de complicaciones lo presentaron los pacientes que tenían 1 punto de ATLAS (12.9%) y los que no tenían puntos (13%).

Tabla 9. Comparación entre las diferentes puntuaciones de la escala ATLAS y el porcentaje de complicaciones para cada una de ellas en nuestra población.

Puntuación ATLAS	Número de pacientes (n = 205)	Tasa de complicaciones
0	23	13.0% (3/23)
1	31	12.9% (4/31)
2	35	28.5% (10/35)
3	28	32.1% (9/28)
4	42	35.7% (15/42)
5	25	68.0% (17/25)
6	8	87.5% (7/8)
7	11	45.4% (5/11)
8	1	100%% (1/1)
9	NA	NA
10	1	100% (1/1)

Para las variables cualitativas se muestran frecuencias y porcentajes.

En la *Tabla 10* se observa la comparación entre las diferentes puntuaciones de la escala ATLAS y el porcentaje de recurrencia para cada una de ellas en nuestra población. En relación a la tabla podemos concluir que la tasa de recurrencia en nuestra población no es necesariamente mayor conforme a mayor puntuación en la escala. En nuestro estudio, los pacientes que tuvieron el porcentaje más alto de recurrencia fueron los que presentaban una puntuación de 6 (62.5%), seguido de los que tenían una puntuación de 4 (19%). El porcentaje más bajo de recurrencia (0%) lo presentaron los pacientes que tenían 3, 7, 8 y 10 puntos en la escala de ATLAS.

Tabla 10. Comparación entre las diferentes puntuaciones de la escala ATLAS y el porcentaje de recurrencia para cada una de ellas en nuestra población.

Puntuación ATLAS	Número de pacientes (n = 205)	Tasa de recurrencia
0	23	8.6% (2/23)
1	31	3.2% (1/31)
2	35	11.4% (4/35)
3	28	0% (0/28)
4	42	19.0% (8/42)
5	25	4.0% (1/25)
6	8	62.5% (5/8)
7	11	0% (0/11)
8	1	0% (0/1)
9	NA	NA
10	1	0% (0/1)

Para las variables cualitativas se muestran frecuencias y porcentajes.

La utilidad de la escala ATLAS para cada uno de los desenlaces clínicos se valoró mediante curvas ROC y análisis de sensibilidad y especificidad, considerando variables clínicamente significativas únicamente a aquellas con un área bajo la curva (AUC) mayor al 80%. La *Figura 7, 8 y 9* corresponden a las curvas ROC de la escala ATLAS para respuesta al tratamiento, complicaciones y recurrencia, respectivamente, en nuestra población. De acuerdo a estas figuras, podemos observar que ninguna variable

es clínicamente significativa, debido a que su área bajo la curva (AUC) es menor al 80% (AUC para respuesta al tratamiento 72.4%, para complicaciones 60.6% y para recurrencia 25.8%). Por otro lado, el análisis mediante las curvas ROC en este caso no permitió obtener un punto de corte para discernir quienes presentarían respuesta al tratamiento, complicaciones o recurrencia.

Figura 7. Curva ROC de la escala ATLAS para respuesta al tratamiento en nuestra población.

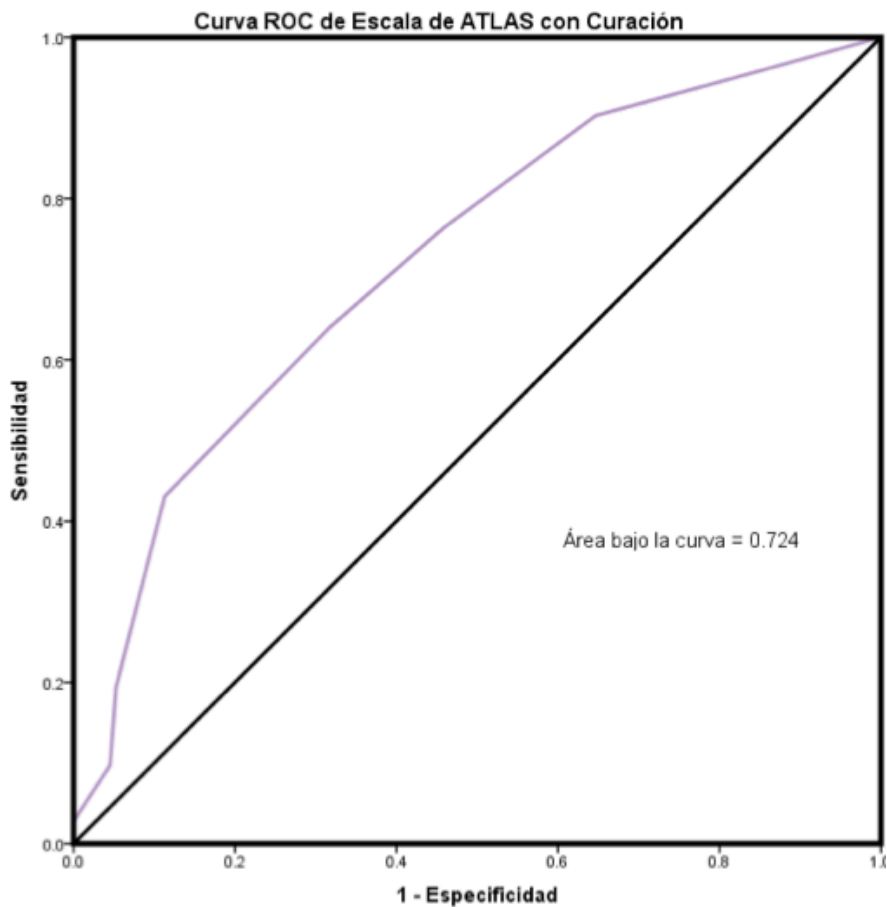


Figura 8. Curva ROC de la escala ATLAS para complicaciones en nuestra población.

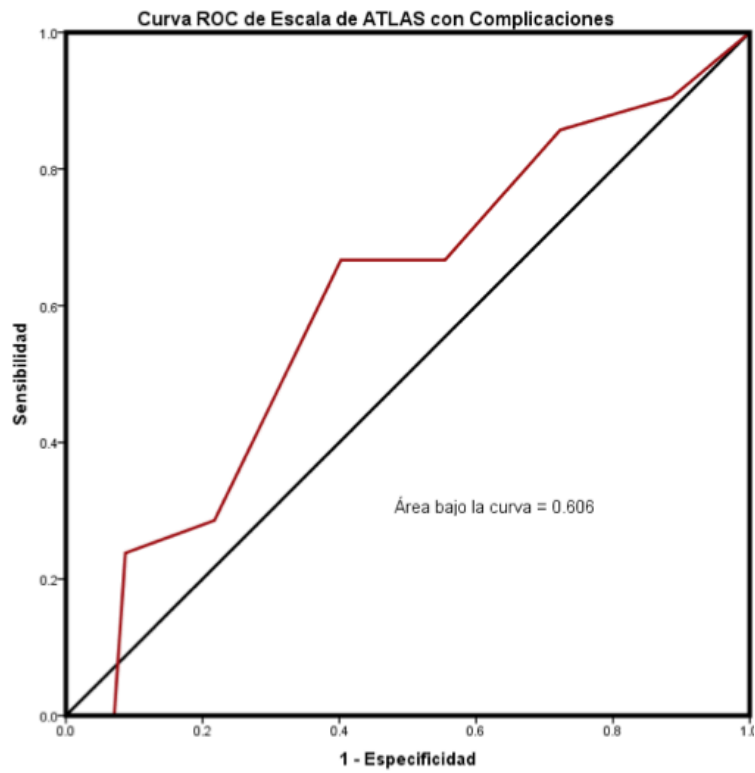
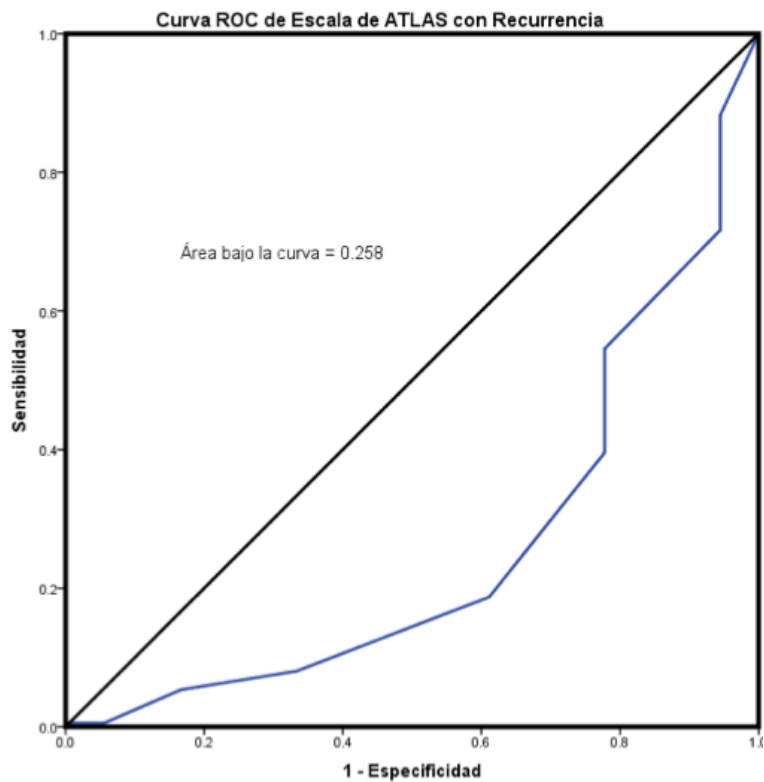


Figura 9. Curva ROC de la escala ATLAS para recurrencia en nuestra población.



La *Tabla 11* corresponde al análisis univariado de la escala ATLAS para las variables respuesta al tratamiento, complicaciones y recurrencia en nuestra población. En ésta tabla podemos observar que existe una asociación entre la escala ATLAS y el desarrollo de respuesta al tratamiento o complicaciones, con un rendimiento muy pobre debido a su baja sensibilidad y especificidad (<80%). También observamos que la escala ATLAS no es útil para la predicción de desenlaces clínicos; ya que, no cumple con un RR > 1, un IC > 1 dentro de su valor mínimo, y una sensibilidad y especificidad > 80%.

Tabla 11. Análisis univariado de la escala ATLAS para las variables respuesta al tratamiento (curación), complicaciones y recurrencia.

Variab les	χ^2 de Pearson	RR	IC	Significancia estadística	Sensibilidad y especificidad
Curación	12.19	0.659	0.513-0.846	p = 0.001	74% y 45%
Complicaciones	29.7	1.531	1.293-1.813	p = <0.001	66% y 40%
Recurrencia	2.01	1.17	0.940-1.450	p = 0.162	18% y 61%

La *Tabla 12* corresponde al análisis multivariado de la escala ATLAS para las variables respuesta al tratamiento, complicaciones y recurrencia en nuestra población. En ésta tabla podemos observar que la escala ATLAS no es predictora de ningún desenlace clínico; debido a que su pseudo R² es menor a 0.90 (pseudo R² para respuesta al tratamiento 0.117, para complicaciones 0.176 y para recurrencia 0.129).

Tabla 12. Análisis multivariado de la escala ATLAS para las variables respuesta al tratamiento (curación), complicaciones y recurrencia.

Variab les	Pseudo R ² Cox y Snell	Pseudo R ² Nagelkerke	Pseudo R ² McFadden
Curación	0.117	0.262	0.210
Complicaciones	0.176	0.243	0.150
Recurrencia	0.129	0.266	0.209

X. CONCLUSIONES.

En este trabajo se demuestra que la aplicación de la escala ATLAS no es útil para predecir desenlaces clínicos como respuesta al tratamiento, complicaciones y recurrencia en los pacientes con infección por *Clostridium difficile* del hospital Fundación Clínica Médica Sur.

En base a lo anterior, podemos decir que la escala ATLAS no pudo ser validada en nuestra población y aún se requieren más estudios para crear una herramienta a la mano de los clínicos que sea capaz de predecir desenlaces clínicos en la infección por *Clostridium difficile* y permita escoger la terapia más apropiada para los paciente con el fin de optimizar las tasas de curación, complicaciones y recurrencia.

XI. ANEXO I. DEFINICIONES OPERACIONALES.

Diarrea: Heces sueltas que toman la forma del receptáculo o que corresponden a un Bristol tipo 5 - 7, más una frecuencia de 3 evacuaciones consecutivas en 24 horas o menos, o más frecuentemente de lo normal para el individuo.

Caso de infección por Clostridium difficile: Un cuadro clínico compatible de inicio agudo de diarrea y pruebas microbiológicas de toxinas de Clostridium difficile positivas en las heces sin evidencia de otra causa de diarrea, ó, hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que demuestran colitis pseudomembranosa.

Íleo: Incapacidad para tolerar la alimentación oral o enteral con signos de función gastrointestinal alterada, como vómitos y ausencia de heces.

Perforación: Es una lesión completa del grosor del intestino.

Colitis refractaria: Es la inflamación aguda del colon que no responde a tratamiento médico (antibiótico).

Colitis fulminante: Es la inflamación aguda grave del colon asociada a toxicidad sistémica que se acompaña de datos de sepsis o choque séptico.

Megacolon tóxico: Es la presencia de signos radiológicos de distensión del colon (> 7 cm de diámetro) y signos de respuesta inflamatoria sistémica grave.

Colectomía: La extirpación quirúrgica o resección de una parte del colon.

Ingreso a UTI: El paciente que ingresa por cualquier criterio a la Unidad de Terapia Intensiva.

Hipotensión: Una disminución en la presión arterial sistólica <90 mmHg o en la presión arterial media <65 mmHg.

Sepsis: Disfunción orgánica potencialmente mortal causada por la respuesta del huésped desregulada a la infección.

Choque séptico: Subconjunto de pacientes con sepsis con falla circulatoria y celular ó metabólica asociada con mayor riesgo de mortalidad.

Muerte: Es la desaparición de todas las funciones vitales de una persona ocurridas después del nacimiento.

Curación o respuesta al tratamiento: Ausencia de diarreas o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica al final del tratamiento.

Recurrencia: Episodio de infección por Clostridium difficile que ocurre 8 semanas después del inicio de un episodio previo, siempre que se resolvieran los síntomas del episodio anterior.

De inicio en los cuidados de la salud y asociada a los cuidados de la salud (HO-HCFA): Ocurre cuando comienzan los síntomas 48 horas después del ingreso a un centro de salud hasta antes de su alta del centro de salud.

De inicio en la comunidad y asociada a los cuidados de la salud (CO-HCFA): Ocurre cuando comienzan los síntomas dentro de las 4 semanas después de ser dado de alta de un centro de salud.

Asociada a la comunidad (CA): Ocurre cuando comienzan los síntomas fuera de un centro de salud o antes de las primeras 48 horas después de su ingreso a un centro de salud y no ha sido dado de alta de un centro de salud en las 12 semanas anteriores.

Comienzo indeterminado o desconocido (ID): Es la infección por Clostridium difficile que se desarrolla en la comunidad entre 4 y 12 semanas después de ser dado de alta de un centro de salud.

Infección: Es la invasión de un huésped por un microorganismo patógeno.

Infección adquirida en la comunidad: Infección que ocurre en la comunidad o en las primeras 48 horas de hospitalización, sin haber sido hospitalizado en un periodo de 12 semanas antes.

Infección asociada a los cuidados de la salud: Infección que ocurre 48 horas después del ingreso a un centro de salud o hasta 12 semanas después del alta.

XII. ANEXO II. HOJA DE CAPTURA DE DATOS.

Número de registro: Género: Masculino Femenino

Peso: Kg Talla: m IMC: Kg/m²

Escala ATLAS

Edad: años

Tratamiento antibiótico sistémico concomitante: Si No

Leucocitos: cel/mm³ Albúmina: g/dL

Creatinina: μmol/L

Curación: Si No Recurrencia: Si No

Complicaciones

Íleo: Si No Perforación: Si No

Colitis refractaria Si No Colitis fulminante: Si No

Megacolon tóxico: Si No Colectomía: Si No

Hipotensión: Si No Choque: Si No

Ingreso a UTI: Si No Muerte asociada C. difficile: Si No

Muerte cualquier causa: Si No

Tratamiento antibiótico:	Metro / Vanco	Uso de agentes antiperistálticos:	Si	No	
Uso de probióticos:	Si	No	Tromboprolifaxis farmacológica:	Si	No

Episodio:	1° / 2° / 3° / 1°R / 2° R / 3°R	Tipo de episodio:	CA / HCFA / ID		
Días de estancia intrahospitalaria (DEIH):		DEIH antes del diagnóstico:			
Número días con diarrea:		Número evacuaciones por día:			
Antecedente de estancia en UTI:	Si	No	Antecedente de uso de VMI:	Si	No

Uso previo antibióticos:	Si	No	Número de días que usó antibiótico:		
Numero de antibióticos que usó:			Uso previo IBP:	Si	No
Uso previo corticoesteroides:	Si	No	Uso previo inmunosupresores:	Si	No
Uso previo quimioterapia:	Si	No	Antecedente de cirugía:	Si	No
Antecedente de trasplante:	Si	No	Sonda de alimentación:	Si	No
Nutrición parenteral:	Si	No		Si	No

Vivienda:	Propia	Residencia	Tratamiento endovenoso:	Si	No
Hemodialisis:	Si	No	Cuidados de internamiento:	Si	No

Índice de comorbilidad de Charlson (antecedentes)

Infarto agudo al miocardio:	Si	No	Insuficiencia cardiaca:	Si	No
Enf. vascular periférica:	Si	No	Enf. cerebrovascular:	Si	No
Demencia:	Si	No	Enf. pulmonar crónica:	Si	No
Enf. tejido conectivo:	Si	No	Úlcera péptica:	Si	No
Enf. hepática leve:	Si	No	Diabetes:	Si	No
Hemiplejia:	Si	No	Enf. renal moderada a grave:	Si	No
DM lesión órgano blanco:	Si	No	Tumor sólido sin metástasis:	Si	No
Leucemia:	Si	No	Linfoma:	Si	No
Enf. hepática moderada o grave:			Tumor sólido con metástasis:	Si	No
	Si	No	VIH:	Si	No

Otras comorbilidades:

Fibrosis quística:	Si	No	Enfermedad inflamatoria intestinal:	Si	No
--------------------	----	----	-------------------------------------	----	----

XIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935;49(2):390-402.
2. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* – more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008;359(18):1932-1940.
3. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978;75(5):778-782.
4. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298(10):531-534.
5. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, Pépin K, Chouinard D. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ*, 2004;171(5):466-472.
6. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353(23):2433-2441.
7. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005;173(9):1037-1042.
8. Pépin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K, Godin D, Bourassa C. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1591-1597.
9. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, Simmons RL. Fulminant *Clostridium difficile*: An underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg* 2002;235(3):363-372.
10. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, Farley MM, Holzbauer SM, Meek JI, Phipps EC, Wilson LE, Winston LG, Cohen JA, Limbago BM, Fridkin SK, Gerding DN, McDonald LC. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372(9): 825-834.

11. Magil SS, Edward JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, Lynfield R, Maloney M, McAllister-Hollod L, Nadle J, Ray SM, Thompson DL, Wilson LE, Fridkin SK; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014;370(13):1198-1208.
12. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2015;372(16):1539-1548.
13. Heinlen L, Ballard JD. Clostridium difficile infection. *Am J Med Sci* 2010;340(3):247-252.
14. Triadafilopoulos G, Pothoulakis C, O'Brien MJ, LaMont JT. Differential effects of Clostridium difficile toxins A and B on rabbit ileum. *Gastroenterology* 1987;93(2):273-279.
15. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, Hamilton G, Zacherl J, Bischof G, Cosentini E, Feil W, Schiessel R, LaMont JT. Clostridium difficile toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. *J Clin Invest* 1995;95(5):2004-2011.
16. Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, Frost E, McDonald LC. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet* 2005;366(9491):1079-1084.
17. Vesteynsdottir I, Gudlaugsdottir S, Einarsdottir R, Kalaitzakis E, Sigurdardottir O, Bjornsson ES. Risk factors for Clostridium difficile toxin positive diarrhea: a population-based prospective case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31(10):2601-2610.
18. Marra F, Ng K. Controversies around epidemiology, diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. *Drugs* 2015;75(10):1095-1118.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for community-associated Clostridium difficile—Connecticut, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57(13):340-343.
20. Hirshon JM, Thompson AD, Limbago B, McDonald LC, Bonkosky M, Heimer R, Meek J, Mai V, Braden C. Clostridium difficile infection in outpatients, Maryland and Connecticut, USA, 2002-2007. *Emerg Infect Dis* 2011;17(10):1946-1949.

21. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA* 2005;294(23):2989-2995.
22. Fujitani S, George WL, Murthy AR. Comparison of clinical severity score indices for *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2011;32(3):220-228.
23. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, Zacharias N, Spaniolas K, Tabbara M, Alam HB, DeMoya MA, Velmahos GC. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009;144(5):433-439.
24. Garey Kw, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 2008;70(4):298-304.
25. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harmanus C, Notermans DW, Bergwerff AA, Dekker FW, Kuijper EJ. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis* 2008;47(9):1162-1170.
26. Aronsson B, Granström M, Möllby R, Nord CE. Serum antibody response to *Clostridium difficile* toxins in patients with *Clostridium difficile* diarrhoea. *Infection* 1985;13(3):97-101.
27. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342(6):390-397.
28. Mulherin DW, Hutchison AM, Thomas GJ, Hansen RA, Childress DT. Concordance of the SHEA-IDS severity classification for *Clostridium difficile* infection and the ATLAS bedside scoring system in hospitalized adult patients. *Infection* 2014;42(6):999-1005.
29. Chan S, Kelly M, Helme S, Gossage J, Modarai B, Forshaw M. Outcomes following colectomy for *Clostridium difficile* colitis. *Int J Surg* 2009;7(1):78-81.
30. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1769-1775.
31. Crobach MJT, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009;15(12):1053-1066.

32. Kufelnicka AM, Kirn TJ. Effective utilization of evolving methods for the laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(12):1451-1457.
33. Schmidt ML, Gilligan PH. *Clostridium difficile* testing algorithms: what is practical and feasible? *Anaerobe* 2009;15(6):270-273.
34. Luo RF, Banaei N. Is repeat PCR needed for diagnosis of *Clostridium difficile* infection? *J Clin Microbiol* 2010;48(10):3738-3741.
35. Sethi AK, Al-Nassir WN, Nerandzic MM, Bobulsky GS, Donskey CJ. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(1):21-27.
36. Kirkpatrick ID, Greenberg HM. Evaluating the CT diagnosis of *Clostridium difficile* colitis: should CT guide therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(3):635-639.
37. Johal SS, Hammond J, Salomon K, James PD, Mahida YR. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 2004;53(5):673-677.
38. Bergstein JM, Kramer A, Wittman DH, Aprahamian C, Quebbeman EJ. Pseudomembranous colitis: how useful is endoscopy? *Surg Endosc* 1990;4(4):217-219.
39. Tang DM, Urrunaga NH, von Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis: Not always *Clostridium difficile*. *Cleve Clin J Med* 2016;83(5):361-366.
40. 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;124(11):1081-1087.
41. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile* associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45(3):302-307.
42. Apisarnthanarak A, Razavi B, Mundy LM. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe *Clostridium difficile* colitis: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002;35(6):690-696.
43. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Gorbach S, Sears P, Shue YK; OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364(5):422-431.

44. Leffler DA, Lamont JT. Treatment of Clostridium difficile-associated disease. *Gastroenterology* 2009;136(6):1899-912.
45. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1769-1775.
46. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 2013;368(5):407-415.
47. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P; European C. difficile-Infection Control Group; European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), van den Broek PJ, Colville A, Coignard B, Daha T, Debast S, Duerden BI, van den Hof S, van der Kooi T, Maarleveld HJ, Nagy E, Notermans DW, O'Driscoll J, Patel B, Stone S, Wiuff C. Infection control measures to limit the spread of Clostridium difficile. *Clin Microbiol Infect* 2008;14(5):2-20.
48. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, Johnsen B, Shekelle PG. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;307(18):1959-1969.
49. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31(5):431-455.
50. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108(4):478-498.
51. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(2):1-26.

52. Miller MA, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Kean Y, Sears P. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis* 2013;13(148):1–7.
53. Jacobson SM, Slain D. Evaluation of a bedside scoring system for predicting clinical cure and recurrence of *Clostridium difficile* infections. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72(21):1871-1875.
54. Hernández-García R, Garza-González E, Miller M, Arteaga-Muller G, Galván-de los Santos AM, Camacho-Ortiz A. Application of the ATLAS score for evaluating the severity of *Clostridium difficile* infection in teaching hospitals in Mexico. *Braz J Infect Dis* 2015;19(4):399-402.