



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO
FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

TÍTULO:

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON MORTALIDAD EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS Y DIARREA AGUDA ASOCIADA A INFECCIÓN POR
*Clostridium difficile***

**TESIS QUE PRESENTA:
DR. OMAR JAIME LEAL**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD
DE GASTROENTEROLOGÍA**

**ASESOR:
M.C. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTÍZ OLVERA**



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2019



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3601 con número de registro 17 CI 09 015 034 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Martes, 17 de abril de 2018.

M.C. NAYELI XOCHIQETZAL ORTIZ OLVERA
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD TEMPRANA A 30 DIAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCION POR Clostridium difficile PRIMARIA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro R-2018-3601-039

ATENTAMENTE


DR. CARLOS FREDY GUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

HOJA DE FIRMAS

TÍTULO DE TESIS

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS CON MORTALIDAD EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS Y DIARREA AGUDA ASOCIADA A INFECCIÓN POR
Clostridium Difficile



DRA. DIANA S. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTÍZ OLVERA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DRA. NAYELI XOCHIQUETZAL ORTÍZ OLVERA

ASESOR DE TESIS UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DATOS DE INVESTIGADORES

Alumno: Dr. Omar Jaime Leal, Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. Tel (55) 56276900, extensión 21565 y 21566, Fax: 55194745. omarjaime17@gmail.com

Investigador responsable: Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera, Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. Tel (55) 56276900, ext 21565 y 21566, Fax: 55194745. nayelixoortiz@yahoo.com.mx.

INDICE

RESUMEN.....	06
MARCO TEÓRICO.....	09
JUSTIFICACIÓN.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
HIPÓTESIS.....	18
OBJETIVO.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
VARIABLES Y ESCALA DE MEDICIÓN.....	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32

RESUMEN

Alumno: Dr. Omar Jaime Leal. Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. Tel (55) 56276900, extensión 21565 y 21566, Fax: 55194745. omarjaime17@gmail.com

Investigador responsable: Dra. Nayeli Xochiquetzal Ortiz Olvera, Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. Tel (55) 56276900, ext 21565 y 21566, Fax: 55194745; nayelxoortiz@yahoo.com.mx.

Investigadores asociados: Dra. Rosalba Moreno Alcántar, Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades del CMN SXXI, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. Tel (55) 56276900, ext 21565 y 21566, Fax: 55194745; rosalba_moreno@yahoo.com

Antecedentes: La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la principal causa de diarrea asociada a antibióticos. El espectro de la enfermedad clínica va de una diarrea leve a megacolon tóxico, perforación colónica y muerte. Se ha reportado una mortalidad de esta infección que varía dependiendo de la literatura, siendo tan alta como de 20% y 27% al primer y tercer mes del diagnóstico respectivamente, y tan baja como del 6.1% de manera global.

Objetivo: Determinar la mortalidad a 30 días en pacientes hospitalizados con infección por *Clostridium difficile* primaria. Como objetivo secundario, determinar la mortalidad a 1 año y los factores de riesgo para una evolución desfavorable.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo. Se revisaron los expedientes de 264 pacientes hospitalizados que manifestaron diarrea y una prueba positiva para *C. difficile* (toxinas A y B y/o cultivo positivo, o reporte histopatológico), durante el periodo de mayo 2014 a diciembre 2017. Se registró el número de pacientes que fallecieron durante el internamiento por ICD o durante el seguimiento a 30 días y 1 año. Se documentaron los principales factores asociados a una evolución desfavorable.

Resultados: De 171 pacientes incluidos en el estudio, la mortalidad a 30 días fue del 4,1% (n=7), la mortalidad a un año fue del 7% (n=11). La supervivencia global fue de 44 meses (IC 95%, 42.3-47.2). La mediana de edad de la población general fue 60 años (18 - 88), en el grupo de pacientes finados, 56 años (30 - 76), y en los supervivientes 60 años (18 - 88). El principal motivo de ingreso fue proceso infeccioso a cualquier nivel en 45.03%, seguido de enfermedades crónicas descompensadas en 32.75%. El tratamiento fue a base de vancomicina y metronidazol en 54.38%. La necesidad de colectomía fue del 5.26%. Los factores relacionados a muerte se muestran en la tabla 1.

Conclusión: En nuestra población encontramos una mortalidad a 30 días del 4.1% y a un año del 7%, la supervivencia global fue de 44 meses, menor a lo referido previamente en la literatura. Se observó mayor mortalidad a menor edad de lo referido previamente. En nuestra población los factores de riesgo asociados a un peor desenlace (muerte) fueron leucocitos mayor de 21 mil, albumina menor de 3, causa de hospitalización quirúrgica, estancia en unidad de cuidados intensivos, y la necesidad de colectomía.

Conflicto de intereses: ninguno.

Tabla 1. Factores relacionados a muerte por infección por *Clostridium difficile*.

	Factor ausente supervivencia en meses = (IC 95%)	Factor presente supervivencia en meses = (IC 95%)	P
Leucocitos mayor de 21 mil	47.39 (45.60-49.17)	25.86 (22.04-29.68)	0.001
Albumina menor de 3.0	47.35 (45.12-49.58)	42.60 (39.09-46.11)	0.000
Motivo de Ingreso cirugía	46.53 (44.36-48.69)	39.44 (34.01-44.87)	0.048
Estancia en UCI	46.11 (43.65-48.57)	42.51 (37.74-47.28)	0.000
Colectomía	47.11 (45.29-48.94)	24.95 (15.79-34.10)	0.000

1.- Datos del alumno	
Apellido paterno	Jaime
Apellido materno	Leal
Nombre (s)	Omar
Teléfono	Teléfono: 6142286146.
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad	Medicina.
Carrera	Especialista en Medicina (Gastroenterología).
Número de cuenta	516227391
2.- Datos del asesor	
Apellido paterno	Ortiz
Apellido materno	Olvera
Nombre (s)	Nayeli Xochiquetzal
3.- Datos de la tesis	
Título	Factores de riesgo asociados con mortalidad en pacientes hospitalizados y diarrea aguda asociada a infección por <i>clostridium difficile</i>
Número de páginas	33
Año	2018.
Número de Registro	R-2018-3601-039

MARCO TEÓRICO:

La infección por *C. difficile* es la principal causa de diarrea asociada a antibiótico ¹. *C. difficile* fue identificada como un patógeno relacionado a la diarrea asociado con antibióticos en 1970 ². En la última década del siglo veinte, la incidencia ha aumentado en países desarrollados ³. Hoy en día, en promedio, 7 casos de infección por *C. difficile* aparecen por cada 10,000 pacientes en hospitales de Europa ⁴. La incidencia es similar en Estados Unidos, donde *C. difficile* es la principal causa de infección adquirida en el hospital, con una estimación de 14000 muertes por año ⁵. Aproximadamente del 4-10% de los pacientes están colonizados con *C. difficile* toxigenica al momento de ingresar a un centro de cuidados de salud; esta proporción aumenta durante su estancia dentro de dicho centro pero es extremadamente variable entre instituciones, regiones y países ⁶.

En la pasada década, la proporción de infección por *C. difficile* que aparece en pacientes fuera del hospital ha incrementado. Estudios han mostrado que la infección asociada a la comunidad es más probable que afecta a pacientes jóvenes y sanos quienes son menos probables de haber sido expuestos a antibióticos comparado con los casos adquiridos en el hospital ⁷. Sin embargo, menos del 5% de la población adulta sana se encuentra colonizada por esta bacteria ⁸.

Inicialmente reconocida en el 2002, los clones de *C. difficile* BI/NAP1/027 han causado grandes epidemias a través del mundo desarrollado con substancial morbilidad y mortalidad ⁹. Además de la toxinas A y B, esta cepa produce toxina binaria (conocida como *C. difficile transferasa*), también producida por un número de otras cepas ¹⁰. La

infección causada por esta toxina binaria ha sido asociada con un incremento en la severidad de la enfermedad y mortalidad a los 30 días ¹¹.

Clostridium difficile es una bacteria gram positiva y estrictamente anaeróbica, que puede existir en forma vegetativa, la cual es muy sensible al oxígeno. Durante momentos de estrés, *C. difficile* produce esporas las cuales envuelven al microbio, el cual sobrevive en condiciones duras por periodos prolongados de tiempo y facilita la diseminación en el medio ambiente ¹². Posterior a la ingestión, las esporas resisten el pH bajo del estómago y alcanzan el medio anaeróbico del intestino. Cuando la microbiota intestinal es alterada a causa de tratamiento antibiótico, especialmente antibióticos de amplio espectro, las esporas germinan. Enseguida, *C. difficile* se desarrolla en su forma vegetativa, prolifera y coloniza el intestino ¹³. Importante, que la ingestión de esporas humanas no siempre resulta en infección sintomática. El resultado clínico después de la adquisición de las esporas es variable y va desde una colonización transitoria del intestino hasta una enfermedad fulminante ¹⁴. Portadores asintomáticos proveen un potencial reservorio para la transmisión, especialmente dentro de la población hospitalaria ¹⁵. La infección por *Clostridium Difficile* es una enfermedad intestinal mediada por potentes enzimas citotóxicas que dañan la mucosa intestinal ¹⁶.

C. difficile tiene diversas especies genéticamente hablando, incluyendo cepas patogénicas (productoras de toxinas) y no patogénicas. Por lo tanto, las pruebas diagnósticas para infección de *Clostridium difficile* deberían idealmente detectar cepas (o sus toxinas) que tienen el potencial de causar la enfermedad. La infección clínica se

desarrollara en un individuo cuando la germinación de esporas exitosa de *C. difficile* resulte en la producción de toxinas dentro del lumen intestinal ¹⁷.

Estas enzimas citotóxicas, llamadas toxinas A y B alteran la actina citoesquelética la cual lleva a una resistencia transepitelial disminuida, acumulación de líquido y destrucción del epitelio intestinal ¹⁸. Las toxinas de *C. difficile* también inducen la liberación de citocinas proinflamatorias de enterocitos, macrófagos, y mastocitos ¹⁹. La toxina A causa infiltración neutrofílica y daño en la mucosa colónica; la toxina B tiene efectos similares, aunque es 10 veces más citotóxica que la toxina A ²⁰.

Este proceso lleva a una respuesta inflamatoria intensa causando inflamación aguda del colon ¹⁷.

La gran mayoría de los casos de diarrea no están relacionados con un patógeno particular. De todas las muestras de heces admitidas al laboratorio para detectar las toxinas de *C. difficile*, solamente 10 al 25% son positivos ²¹. Otros patógenos que pueden causar diarrea asociada a antibióticos son: *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella species*, y *Klebsiella oxytoca* ²².

Las variables del hospedador asociados con un incremento en el riesgo de infección por *C. difficile* están bien caracterizadas, e incluyen edad avanzada, uso de antibióticos, y comorbilidades. La susceptibilidad del hospedador a la infección por *C. difficile* es conocida de realizarse por cambios en la microbiota intestinal del hospedador, frecuentemente posterior a la admisión hospitalaria y/o exposición a antibióticos ²³.

La edad avanzada es uno de los factores de riesgo más importantes para la infección, tal como lo evidencia el aumento de la tasa ajustada para la edad de infección entre personas mayores de 64 años de edad. Además de la edad avanzada, la duración de la hospitalización es otro factor de riesgo, el aumento diario en el riesgo de contagio de *C. difficile* durante la hospitalización sugiere que la duración de la hospitalización es un indicador de la duración, si no el grado de exposición a los organismos a partir de otros pacientes con infección por *C. difficile*. El factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de la infección es la exposición a agentes antimicrobianos. Prácticamente todos los antimicrobianos han sido asociados con la infección con el paso de los años.

La administración de agentes antimicrobianos aumenta el riesgo de infección por *C. difficile* debido a que suprime la flora intestinal normal, proporcionando por lo tanto un “nicho” para que florezca *C. difficile*. Tanto una exposición más prolongada a los antimicrobianos, en comparación con la exposición más corta, y la exposición a múltiples antimicrobianos, en comparación con una exposición a un solo agente, aumentan el riesgo de infección por *C. difficile*. Sin embargo, incluso una exposición muy limitada, como la profilaxis de un antibiótico quirúrgico de una sola dosis, aumenta el riesgo de un paciente tanto de la colonización de *C. difficile* como la enfermedad sintomática.

La quimioterapia contra el cáncer es otro factor de riesgo para la infección, es decir, por lo menos en parte, medida por la actividad antimicrobiana de varios agentes quimioterapéuticos pero también podrían estar relacionados con los esfuerzos inmunosupresores de la neutropenia. Las pruebas recientes sugieren que *C. difficile* se

ha convertido en el patógeno más importante que causa diarrea bacteriana en pacientes de Estados Unidos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana, lo que sugiere que estos pacientes corren un riesgo específico mayor debido a su inmunosupresión subyacente, exposición a agentes antimicrobianos, exposición a entornos de cuidado de salud o alguna combinación de estos factores. Otros factores de riesgo de la infección incluyen: la cirugía gastrointestinal, o la manipulación del tracto gastrointestinal incluyendo la alimentación enteral o nasogástrico. Otro factor de riesgo posible y de algún modo controversial, está relacionado con brechas del efecto protector del ácido estomacal que es el resultado del uso de medicamentos de supresión de ácido, como los bloqueadores de la histamina 2 y los inhibidores de bomba de protones ²⁴. Un estudio en el Reino Unido, demostró que el uso de inhibidores de bomba de protones confiere un riesgo de 2.9 veces mayor para desarrollar la infección en comparación con pacientes que utilizan antagonistas de los receptores de histamina 2 ²⁵.

Otros factores de riesgo son: albumina sérica menor de 3 g/dL, género femenino y enfermedad renal previa. Los datos clínicos y de laboratorio descritos en la literatura médica, como factores de riesgo para una evolución desfavorable e infección severa de *C. difficile* son: el aumento en la frecuencia cardiaca, necesidad de apoyo ventilatorio mecánico, inmunosupresión, cirugía intestinal previa, hipotensión con necesidad de vasopresores, oliguria y más del 30% de bandas en la biometría hemática ²⁰.

La sospecha clínica de la infección por *C. difficile* es la presentación de diarrea después de la administración de antibióticos de manera breve después de iniciar tratamiento hasta 8 semanas después de haber iniciado el tratamiento ²¹. Un estudio

publicado en el 2012 encontró que el 82% de las infecciones por *C. difficile* apareció dentro de 4 semanas del inicio de la potencial infección ²⁵.

El espectro de la enfermedad clínica va de una diarrea leve a megacolon toxico (intestino gravemente dilatado), perforación colonica y muerte ²⁶.

Cuando pseudomembranas son encontradas, un diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* puede ser realizado, ya que la diarrea asociada a antibióticos debido a otros patógenos tiende a tener hallazgos endoscópicos normales ²⁷.

En casos severos, la infección puede progresar a megacolon toxico con el riesgo de perforación de la pared del colon ²⁸. El diagnostico de megacolon toxico se logra a través de evidencia radiológica de dilatación del colon, comúnmente involucrando el colon ascendente y el transversal ²⁹.

El diagnostico de infección por *C. difficile* debe estar basado en una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio. Una definición de caso para la presentación usual de la infección incluye los siguientes hallazgos: la presencia de diarrea, definida como 3 evacuaciones o más de heces no formadas en 24 horas consecutivas o menos, una prueba de heces con resultado positivo para la presencia de *C. difficile* toxigenico o sus toxinas o hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que demuestren colitis pseudomembranosa. Deben usarse los mismos criterios para diagnosticar la infección recurrente ²⁴.

C. difficile produce 2 proteínas relacionadas para llevar a cabo sus efectos tóxicos. Toxina A y B. Sus genes correspondientes (tcdA y tcdB) están codificados por un locus de patogenicidad (PaLoc), una secuencia de DNA cromosómicamente integrado que se presenta variablemente entre las cepas ³⁰. Las cepas que no tienen PaLoc no están

asociadas con la enfermedad ³¹. Las pruebas para la infección por *C. difficile* pueden detectar la bacteria por sí misma, o la presencia de la toxina, o la capacidad de una cepa particular para producir toxinas ³².

Las guías europeas recomiendan una prueba de dos pasos, con pruebas de alta sensibilidad para *C. difficile* (que es, una prueba de glutamato deshidrogenasa o prueba de amplificación de ácidos nucleicos), seguido por una prueba de toxina. Aunque la óptima estrategia diagnóstica está aún bajo debate, los datos sugieren que usando prueba de alta sensibilidad para el escrutinio de *C. difficile* puede llevar a un rápido resultado con un valor predictivo negativo alto ³³. Si las pruebas de escrutinio son positivas, una segunda prueba de toxina de *C. difficile* (ensayo de citotoxicidad celular o inmunoensayo enzimático) provee especificidad para infección por *C. difficile*. Si este abordaje da resultados discordantes (por ejemplo, glutamato de deshidrogenasa positivo seguido de prueba de toxina negativo), entonces una tercera prueba puede ser usada para incrementar sensibilidad (como prueba de amplificación de ácidos nucleicos). Alternativamente, es razonable manejar pacientes si la infección está presente si existe una fuerte sospecha clínica de la infección por *C. difficile* ³⁴.

Investigación sugiere que tanto las características de la cepa y la influencia de la respuesta inmune del hospedador, influyen en la severidad, riesgo de recurrencia y mortalidad de la infección por *C. difficile* ¹⁰.

Respecto al tratamiento, los antibióticos, principalmente metronidazol y vancomicina, han sido el tratamiento preferido para la infección por más de 30 años. En el 2010, la Sociedad de Epidemiología de Salud en América (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) ³⁵, recomiendan tratar a los adultos con

su episodio o su primera recurrencia de una infección leve o moderada con metronidazol. Vancomicina vía oral (no sistemáticamente absorbida) está recomendada para infección severa, infección recurrente en múltiples ocasiones e infección refractaria a metronidazol. Combinación de metronidazol intravenoso y vancomicina oral es recomendada para infección severa, complicada. El Colegio Americano de Gastroenterología ³⁶, La Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas ³⁷, y la Academia Americana de Pediatras han publicado recomendaciones de tratamiento similares ³⁸.

La colitis fulminante tiene una mortalidad del 60% ³⁹. Se ha descrito un aumento en la mortalidad en pacientes con infección con *Clostridium difficile*, como se demostró en el estudio realizado por Kenneally et al., en donde el riesgo de mortalidad fue de un 6.1% ⁴⁰. Musher et al., reportaron aumento de la mortalidad de 20% y 27% al primer y tercer mes del diagnóstico, respectivamente ⁴¹. En el Reino Unido se ha descrito una mortalidad global hasta del 38% ⁴².

JUSTIFICACIÓN:

C. difficile es la principal causa de infecciones asociadas a cuidados de la salud en el mundo que afecta principalmente a pacientes ancianos y hospitalizados. La incidencia de esta patología, ha ido incrementándose de manera alarmante en los últimos años; en general se reporta una incidencia del 1-2% en los pacientes hospitalizados y hasta un 4% en aquellos hospitalizados en cuidados intensivos. No obstante, la colonización se supone es mayor con tasas de hasta un 10-20% en pacientes hospitalizados. Hasta un 20% de los pacientes hospitalizados progresan a colitis fulminante con un 60% de mortalidad.

En el servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se diagnostica y se trata a una gran población de pacientes con infección por *Clostridium difficile*, en parte porque han aumentado las herramientas diagnósticas disponibles en nuestro hospital, y por otra parte porque se sospecha cada vez más en base a los diferentes factores de riesgo ya identificados para adquirir dicha infección.

Por lo que conocer si existen otras variables clínicas que determinen una mayor morbilidad a largo plazo en una determinada población, y de esa manera hacer ajustes del tratamiento al momento de realizar el diagnóstico de la infección; sería de ayuda para mejorar el pronóstico de estos pacientes. Esta infección representa una alta morbilidad para pacientes de ciertas características, así como mortalidad no despreciable en otro tipo de pacientes, además de altos costos hospitalarios, por lo que debemos tomar medidas de igual manera en la prevención de esta infección.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo para mortalidad en pacientes hospitalizados con infección por *Clostridium difficile* en un centro de referencia?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por *C difficile* es altamente prevalente y la mortalidad es elevada, oscilando entre 38 y 6%; los factores de riesgo para mortalidad descritos tiene variaciones de acuerdo a la raza, edad, género, motivo de ingreso hospitalario y en otros estudios son atribuidos a factores propios de la bacteria. En nuestra población la prevalencia de ICD no es bien conocida, asimismo, se desconocen los factores que influyen en el pronóstico y mortalidad. Por lo que proponemos realizar un estudio de cohorte y evaluar los factores de riesgo para mortalidad en nuestra población con diagnóstico de infección primaria por *C difficile*, y de esa manera conocer la supervivencia global de dichos pacientes.

HIPÓTESIS:

Existen variables clínicas extras de valor que predisponen a un paciente a un mayor riesgo de mortalidad al adquirir una infección por *Clostridium difficile*.

OBJETIVOS.

Objetivo general:

Conocer los factores de riesgo asociados a mortalidad a 30 días en pacientes hospitalizados con infección por *Clostridium difficile* primaria, en un centro de referencia.

OBJETIVO SECUNDARIO

1. Conocer la sobrevida global a un mes, en paciente con infección por *Clostridium difficile* primaria.
2. Conocer la sobrevida global a un año, en paciente con infección por *Clostridium difficile* primaria.
3. Conocer la sobrevida libre de recurrencia en paciente con infección primaria por *C difficile*.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio y justificación del mismo: Estudio de cohorte retrospectivo.
2. Tipo de muestreo: secuencial no probabilístico hasta cumplir cuota de pacientes.
3. Población y lugar de estudio: El estudio se realizó en una cohorte de pacientes adultos hospitalizados, con diagnóstico de ICD (fiebre, diarrea y/o leucocitosis, y prueba en heces positiva para Toxina A/B de *C difficile*), tratados en la UMAE HE del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de mayo de 2014 hasta diciembre del 2017.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años.
- Pacientes con ≥ 48 horas de estancia hospitalaria.
- Diagnóstico de diarrea aguda secundaria a ICD, tratados en el Hospital de Especialidades.

Criterios de exclusión:

- Expediente clínico incompleto.
- Pérdida de seguimiento antes de 30 días de haber adquirido la ICD.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se revisaron expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile* en la UMAE HE del Centro Médico Nacional Siglo XXI entre mayo 2014 y diciembre 2017, e incluimos en el análisis a todos aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión. Se determinó la severidad de la infección de acuerdo a los criterios del consenso americano y europeo de Gastroenterología.⁴³

Se recolectaron datos demográficos, somatometría y antecedentes clínico-patológicos, el padecimiento actual y factores de riesgo conocidos para la ICD (*anexo 1*).

DEFINICION DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional	Escala medición	Fuente de información
Edad	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos desde el nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos	años	Documento oficial registrado en expediente
Género	Cualitativa	Sexo asignado al	Sexo asignado al	Hombre/muje	Identificación

	dicotómica	nacer en documentos legales	nacer en documentos legales	r	oficial registrada en expediente
IMC	Cuantitativa continua	Distribución de masa de acuerdo a la estatura. "Relación entre el peso y la altura"	Relación entre peso en kg/ (talla) ² en cm	Kg/m ²	Somatometría especificada en notas médicas registradas en expediente.
Consumo de antibióticos previos al diagnóstico de la infección	Cualitativa dicotómica	Consumo de Fármacos como factores de riesgo para adquirir la infección	Consumo de fármacos previo a la infección	Si/No	Expediente clínico. Hojas de indicaciones.
Consumo de esteroides previos al diagnóstico de la infección	Cualitativa dicotómica	Consumo de Fármacos como factores de riesgo para adquirir la infección	Consumo de fármacos previo a la infección	Si/No	Expediente clínico. Hojas de indicaciones.
Consumo de inhibidores de bomba de protones y antagonistas de H2 a su ingreso hospitalario.	Cualitativa dicotómica	Consumo de Fármacos como factores de riesgo para adquirir la infección	Consumo de fármacos previo a la infección	Si/No	Expediente clínico. Hojas de indicaciones.
Diabetes	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico previo de diabetes mellitus	Diagnóstico de hipertensión por los criterios descritos en la Sociedad Americana de Diabetes 2016	Si/No	Expediente clínico, notas previas
Insuficiencia hepática	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico de insuficiencia hepática	Diagnóstico de insuficiencia hepática por parámetros como hipoalbuminemia, prolongación de tiempos, elevación de transaminasas o con antecedente de cirrosis hepática	Si/No	Expediente clínico, notas previas.
Nefropatía	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico previo de nefropatía por cualquier causa	Diagnóstico previo de nefropatía por cualquier causa con una depuración de creatinina medida o calculada menor a 60 ml/min	Si/No	Expediente clínico, notas previas.
Neoplasia	Cualitativa Dicotómica	Diagnóstico previo de neoplasia de cualquier origen	Diagnóstico previo de neoplasia de cualquier origen	Si/No	Expediente clínico, notas previas

<i>Albumina</i>	Cuantitativa	Nivel de albumina al momento del ingreso.	de al del	Nivel de albumina determinado por laboratorio del hospital a su ingreso.	Gramos/Decilitro	Expediente clínico, notas previas
<i>Leucocitos</i>	Cuantitativa	Nivel de leucocitos al momento del ingreso.	de al del	Nivel de leucocitos determinado por laboratorio a su ingreso.	10x3/microlitros	Expediente clínico, notas previas
<i>Días de estancia hospitalaria en piso y/o UCI</i>	Cuantitativa	Días de estancia hospitalaria desde su ingreso	de su	Días de estancia hospitalaria previo al diagnóstico de infección por Clostridium difficile	Días	Expediente clínico, notas previas

Análisis estadístico

Las variables se expresan con medidas de tendencia central, media (\pm desviación estandar, DE), mediana (intervalos) y proporciones (porcentajes). Las variables categoricas fueron comparadas usando la pruebas no paramétricas con chi², F y Wilcoxon, conforme fue apropiado. Variables categoricas, expresadas como porcentajes, fueron comparadas usando análisis chi² o prueba exacta de Fisher. Para el análisis de sobrevivencia se utilizó Kaplan-Maier y log rank. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó el programa estadístico spss v22.

Aspectos éticos

El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité local de ética e investigación en salud con folio R-2018-3601-039. Toda la información obtenida de los pacientes incluidos, se manejó de forma confidencial. En todo momento se respetó la confidencialidad de los participantes en el estudio.

RESULTADOS

De mayo del 2014 a diciembre del 2017, evaluamos 264 pacientes con diarrea aguda asociada a infección por *Clostridium difficile*, de los cuales se incluyeron 171 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Las características generales y bioquímicas de todos los pacientes se muestran en la tabla 1, 71 pacientes fueron hombres y 100 mujeres; de los cuales 11 fallecieron, y de esos 6 eran hombres. La mediana respecto a la edad en pacientes vivos fue de 60 años (rango 18-88) mayor a la de los pacientes finados que fue de 56 años (rango 30-76); el resto de las medianas de acuerdo al total de los pacientes fueron: índice de masa corporal en 24, escala de Glasgow de 15. Dentro de las enfermedades crónicas degenerativas de base que se tomaron en cuenta se encuentran enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 2, cardiopatía, neumopatía, presencia de inmunosupresión, siendo la principal diabetes mellitus tipo 2 en un 35.1% del total de los pacientes, y en segundo lugar la presencia de enfermedad renal crónica en un 24.56%, se describe la necesidad de colectomía en este grupo de pacientes, en total 9 pacientes fueron sometidos a dicho procedimiento, y de ellos 2 fallecieron, tuvo una incidencia del 5.26%. Se hace mención que 4 pacientes de los finados no presentaron diarrea al momento del diagnóstico de la infección, (tabla 1).

La duración de la diarrea previa al diagnóstico de infección por *Clostridium Difficile* fue de 4 días (mediana), y la duración de uso de antibióticos previo a diagnóstico fue de 13 días (mediana). El 95% de los pacientes se corroboró infección por medio de toxinas AB positivas (162 pacientes). De acuerdo a la escala de Charlson que predice la supervivencia a 10 años en paciente con diferentes comorbilidades, se determinó una

mediana de 3 puntos que equivale a una supervivencia en tal periodo de tiempo del 77%.

Tabla 1. Características generales de la población.		
Características	Total (n=171)	Finados (n=11)
Sexo, hombre	71 (41.52%)	6 (54.54%)
Edad (mediana)	60 (18-88)	56 (30-76)
IMC (mediana)	24 (14.7-36.2)	27.85
Glasgow (mediana)	15 (15-3)	13 (3-15)
Días con diarrea, md	4 (120-1)	3.33 (3-5)
Días con antibiótico, md	13.91 (0-180)	13.5 (2-30)
I. Charlson, md	3 (10-0)	4 (0-8)
ERC (%)	42 (24.56%)	4 (36.36)
Diabetes Mellitus 2 (%)	60 (35.1%)	4 (36.36)
Cardiopatía (%)	32 (18.71%)	0 (0)
Neumopatía (%)	21 (12.28%)	1 (9.1)
Inmunosupresión (%)	36 (21.1%)	4 (36.36)
Colectomía (%)	9 (5.26%)	2 (18.9)

Respecto a las variables bioquímicas del total de pacientes las medianas fueron: del número de leucocitos de 11400, de hemoglobina 10.1, de plaquetas 243 mil, de glucosa 104, creatinina 0.945, albumina 2.8 y potasio 3.95. (Tabla 2).

Tabla 2. Características bioquímicas de la población.		
Características	Total (n=171)	Finados (n=11)
Leucocitos, md (rango)	11400 (69000-100)	15978(1700-34000)
Hemoglobina, md (rango)	10.1 (18.7-5.3)	8.5 (5.3-14)
Plaquetas, md (rango)	243000 (873000-8800)	310000(53000-561000)
Glucosa, md (rango)	104 (410-47)	130 (66-233)
Creatinina, md (rango)	0.945 (107-0.3)	5.4
Albumina, md (rango)	2.8 (5-1.1)	2.75 (1.9-4.2)
Potasio, md (rango)	3.950 (6.9-2)	4.48 (3.12-5.97)

El motivo de ingreso de los pacientes se determinó por diferentes grupos de acuerdo al órgano diana afectado principalmente, tal como se muestra en la tabla 3. Siendo la principal causa de ingreso infección a cualquier nivel, representando aproximadamente el 45% de los ingresos de los pacientes incluidos en este estudio, en segundo lugar pacientes con nefropatía (8.77%) y en tercer lugar pacientes con cardiopatía de base (8.2). En conjunto las enfermedades crónico degenerativas descompensadas representando un 32.75%.

Tabla 3. Diagnóstico de ingreso de los pacientes de acuerdo a sexo, al momento en que se detectó la infección por <i>Clostridium difficile</i>			
	Hombre n=71(%)	Mujer n=100 (%)	Total n=171 (%)
Proceso infeccioso a cualquier nivel	34 (47.89)	43 (43)	77 (45.03)
Enfermedad renal (cualquier tipo)	6 (8.5)	9 (9)	15 (8.77)
Cardiopatía (cualquier tipo)	7 (9.9)	7 (7)	14 (8.2)
Otros diagnósticos	2 (2.82)	7 (7)	9 (5.3)
Neoplasia a cualquier nivel	2 (2.82)	5 (5)	7 (4.1)
Hepatopatía (cualquier tipo)	2 (2.82)	5 (5)	7 (4.1)
Enfermedad hematológica (cualquier tipo)	2 (2.82)	5 (5)	7 (4.1)
Enfermedad vascular (angiología)	4 (5.63)	2 (2)	6 (3.51)
Hemorragia (cualquier tipo)	4 (5.63)	1 (1)	5 (2.92)
Pancreatitis	1 (1.41)	3 (3)	4 (2.34)
Enfermedad inflamatoria intestinal	3 (4.23)	0 (0)	3 (1.8)
Enfermedad reumatológica (cualquier tipo)	1 (1.41)	2 (2)	3 (1.8)
Diabetes mellitus descompensada	1 (1.41)	2 (2)	3 (1.8)
Enfermedad neurológica (cualquier tipo)	1 (1.41)	1 (1)	2 (1.2)
Enfermedad pulmonar (cualquier tipo)	0 (0)	2 (2)	2 (1.2)

Se describió la relación que existe entre los pacientes vivos y los pacientes finados, con los diferentes factores de riesgo para adquirir la infección por *Clostridium difficile*, tal como se muestra en la tabla 4. Entre los diferentes factores de riesgo que se tomaron en cuenta fueron: sexo del paciente, el número de días de hospitalización (menor a 2 meses), estancia en unidad de cuidados intensivos, uso de antibióticos previos, uso de inhibidores de bomba de protones, uso de antagonistas de receptores de histamina,

evento quirúrgico como motivo de hospitalización, uso de quimioterapia, uso de sonda nasogástrica, uso de nutrición parenteral, presencia de gastrostomía.

Tabla 4. Relación de acuerdo a los pacientes vivos y finados y los diferentes factores de riesgo para adquirir la infección por *Clostridium difficile*.

Factor de riesgo (N-%)	Vivos (n=160)	Muertos (n=11)	P
Sexo (hombre)	59	6	.532
Sexo (mujer)	83	5	.532
Hospitalización menor de 2 meses presente	142	11	.000
Estancia en UCI presente	142	11	.001
Uso de antibiótico previo	119	7	.000
Uso de IBP	142	11	.000
Uso de antagonistas de receptores de histamina	13	0	.000
Uso de quimioterapia	12	1	.000
Presencia de cirugía como motivo de ingreso	34	6	.107
Uso de sonda nasogástrica	27	1	.000
Uso de nutrición parenteral	9	0	.007
Gastrostomía	10	2	.003
Enfermedad renal crónica	38	4	.045
Diabetes mellitus tipo 2	57	3	.033

Los factores de riesgo relacionados a un peor desenlace del paciente (muerte), fueron los siguientes respecto a la presencia o ausencia de los mismos: leucocitos mayor de 21 mil, albumina menor de 3, motivo de ingreso cirugía a cualquier nivel, estancia en unidad de cuidados intensivos y realización de colectomía (tabla 5).

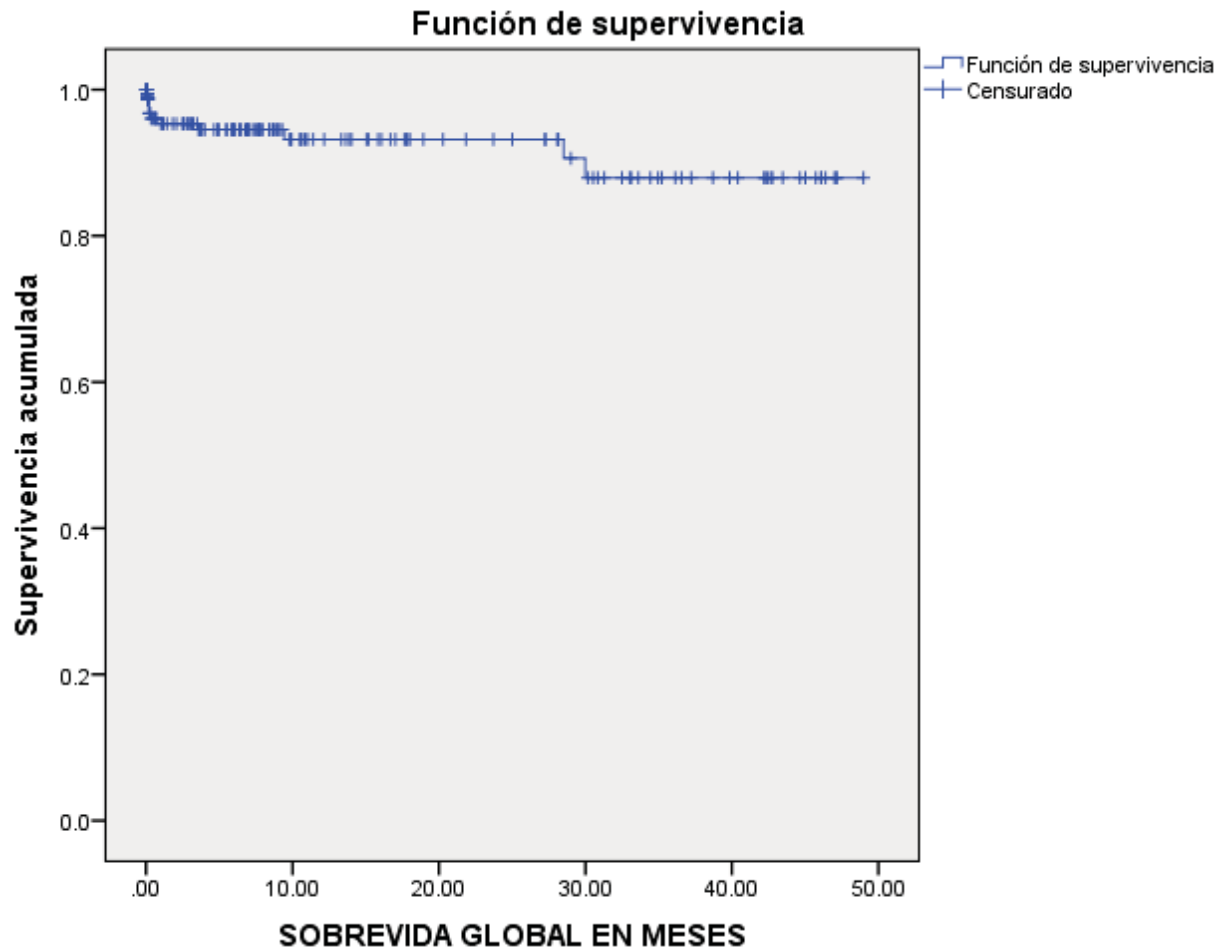
	Factor ausente supervivencia en meses = (IC 95%)	Factor presente supervivencia en meses = (IC 95%)	P
Leucocitos mayor de 21 mil	47.39 (45.60-49.17)	25.86 (22.04-29.68)	0.001
Albumina menor de 3.0	47.35 (45.12-49.58)	42.60 (39.09-46.11)	0.000
Motivo de Ingreso cirugía	46.53 (44.36-48.69)	39.44 (34.01-44.87)	0.048
Estancia en UCI	46.11 (43.65-48.57)	42.51 (37.74-47.28)	0.000
Colectomía	47.11 (45.29-48.94)	24.95 (15.79-34.10)	0.000

Respecto al desenlace de la infección por *Clostridium difficile*, esta se catalogó en las siguientes categorías: colectomía, recaída, y remisión, así como causa desconocida; en la siguiente tabla (tabla 6) se muestra la relación de dicho desenlace de la infección con el sexo del paciente de los que lograron sobrevivir, evidentemente los finados, todos fallecieron por colon toxico. El tratamiento indicado fue vancomicina y metronidazol en el 54.38%.

Evolución	Hombre 65 (%)	Mujer 95 (%)	Total 160 (%)	P
Remisión (%)	40 (61.54)	59 (62.11)	99 (61.89)	.559
Recaída (%)	6 (9.23)	5 (5.26)	11 (6.88)	.559
Colectomía (%)	3 (4.61)	4 (4.21)	7 (4.36)	.559
Desconocido (%)	16 (24.62)	27 (25.26)	43 (26.89)	.559

En nuestra población encontramos una mortalidad a 30 días del 4.1% y a un año del 7%, la supervivencia global fue de 44 meses, menor a lo referido previamente en la literatura (Gráfica 1).

Gráfica 1. Supervivencia global en meses.



DISCUSIÓN

Diferentes estudios han explorado los factores de riesgo para adquirir infección intrahospitalaria por *Clostridium difficile* y han encontrado algunos factores comunes y constantes, como lo son: la estancia hospitalaria y uso de antibióticos previos. Iniciando con las características de los pacientes, un factor de riesgo que se menciona es el ser mujer, y en este estudio la mayoría de los pacientes eran mujeres (58.48%), sin embargo la mayoría de los finados fueron hombres, sin embargo sin diferencia significativa. El principal motivo de ingreso de estos pacientes fue la presencia de algún proceso infeccioso a cualquier nivel, y en segundo lugar nefropatía crónica, ya bien conocida como factor de riesgo no así la diabetes mellitus tipo 2, que fue la principal comorbilidad en estos pacientes.

La mayoría de los pacientes vivos presento diarrea, mientras que de los finados 4 de ellos no la presentaron. No se documentó que exista alguna diferencia significativa respecto a la preponderancia hacia un sexo y la presencia de algún factor de riesgo en particular, así como en las en la presencia de evacuaciones líquidas como forma de presentación de la infección y las características de las mismas, así como positividad de toxinas AB.

La mediana de edad fue menor en el grupo de pacientes finados fue de 56 años (rango de 30 a 76), frente a 60 años (rango de 18 a 88) en el grupo que no falleció. La edad mayor de 64 años se ha comprobado como otro factor de riesgo para la adquisición, lo que explica el mayor riesgo y vulnerabilidad del paciente adulto mayor de padecer

infecciones gastrointestinales, lo cual esta probablemente relacionado con el estado de desnutrición y todas las enfermedades crónicas degenerativas que la mayoría de estos pacientes tienen. Esto también fue diferente a lo encontrado en los pacientes finados, encontrando solo a dos con edad mayor de 64 años (18.9%). No se encontró índice de masa corporal de 30 o más como promedio en estos pacientes.

La sintomatología de la infección puede iniciar desde un día posterior a la administración de antibióticos hasta 10 semanas, siendo la mayoría de las ocasiones en las primeras 4 semanas, en nuestro trabajo fue de 4 días como promedio, coincidiendo con la mayoría de la literatura.

Respecto al desenlace de la infección, más de la mitad tanto de hombres como de mujeres lograron la resolución de la infección, por lo que no existió diferencias significativas respecto al género del paciente y el desenlace del paciente, en cambio y por obvias razones los paciente vivos en su mayoría presentaron resolución del cuadro de infección; en cambio todos los pacientes finados tuvieron como desenlace la presencia de megacolon toxico. A los pacientes que se les realizo colectomía, fueron 9 en total, de los cuales a 2 fallecieron; la tasa de necesidad de la misma durante una infección aguda por *Clostridium difficile*, es similar a la de literatura, en nuestro estudio del 5.26%, comparándolo con el 6% de otros estudios.

La mortalidad de la infección por *Clostridium Difficile* varía de acuerdo a la literatura previa, se ha reportado que la mortalidad que va desde el 6%, incluso hasta el 38%; menor a lo referido previamente. Una debilidad de este estudio es su naturaleza retrospectiva y una fortaleza es que reafirma cuales son los principales factores de riesgo para la adquisición de la infección.

CONCLUSIONES

La infección por *Clostridium difficile* confiere un riesgo de mortalidad adicional en pacientes hospitalizados, que usualmente cuentan con mayor cantidad de factores de riesgo para mortalidad y evolución desfavorable.

En nuestra población encontramos una mortalidad a 30 días del 4.1% y a un año del 7%, la supervivencia global fue de 44 meses, menor a lo referido previamente en la literatura. Se observó mayor mortalidad a menor edad de lo referido previamente. En nuestra población los factores de riesgo asociados a un peor desenlace (muerte) fueron leucocitos mayor de 21 mil, albumina menor de 3, causa de hospitalización cirugía, estancia en unidad de cuidados intensivos, y la necesidad de colectomía.

Se ameritan llevar a cabo más estudios de tipo prospectivo para establecer de manera homogénea la sobrevida y mortalidad de la infección por *Clostridium difficile* ya que esta varía de acuerdo a la literatura médica, lo cual puede ser explicado por las distintas modalidades que existen para el abordaje y diagnóstico de esta entidad, así como determinar si existen factores de riesgo independientes que predispongan a una determinada población a la adquisición de la infección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghose C. *Clostridium difficile* infection in the twenty-first century. *Emerg Microbes Infect.* 2013;2:e62
2. Bartlett, J. G., Onderdonk, A. B., Cisneros, R. L. & Kasper, D. L. Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. *J. Infect. Dis.* 136, 701–705 (1977)
3. Freeman, J. et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 23, 529–549 (2010).
4. Davies, K. A. et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). *Lancet Infect. Dis.* 14, 1208–1219 (2014).
5. Centre for Disease Control and Prevention. *Clostridium difficile* infection [online], http://www.cdc.gov/hai/organisms/cdiff/cdiff_infect.html (2015).
6. Jones, A., Kuijper, E. & Wilcox, M. *Clostridium difficile*: a European perspective. *J. Infect.* 66, 115–128 (2013).
7. Chitnis, A. S. et al. Epidemiology of community-associated *Clostridium difficile* infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern. Med.* 173, 1359–1367 (2013).
8. Efron PA, Mazuski JE. *Clostridium difficile* Colitis. *Surg Clin North Am.* 2009;89:483-500
9. He, M. et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nat. Genet.* 45, 109–113 (2013).
10. Vedantam, G. et al. *Clostridium difficile* infection: toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response. *Gut Microbes* 3, 121–134 (2012)
11. Goorhuis, A. et al. Emergence of *Clostridium difficile* infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin. Infect. Dis.* 47, 1162–1170 (2008).
12. Heinlen L, Ballard JD. *Clostridium difficile* infection. *Am J Med Sci.* 2010;340:247-252.
13. Sarker MR, Paredes-Sabja D. Molecular basis of early stages of *Clostridium difficile* infection: germination and colonization. *Future Microbiol.* 2012;7:933-943
14. Shim, J. K., Johnson, S., Samore, M. H., Bliss, D. Z. & Gerding, D. N. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 351, 633–636 (1998).
15. Clabots, C. R., Johnson, S., Olson, M. M., Peterson, L. R. & Gerding, D. N. Acquisition of *Clostridium difficile* by hospitalized patients: evidence for colonized new admissions as a source of infection. *J. Infect. Dis.* 166, 561–567 (1992).

16. Chen S, Sun C, Wang H, Wang J. The Role of Rho GTPases in Toxicity of *Clostridium difficile* Toxins. *Toxins (Basel)*. 2015;7:5254-5267
17. Solomon, K. The host immune response to *Clostridium difficile* infection. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 1, 19–35 (2013)
18. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:526-536.
19. Solomon K. The host immune response to *Clostridium difficile* infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2013;1:19-35
20. McFee RB, Abdelsayed GG. *Clostridium difficile*. *Dis Mon.* 2009; 55:439-70.
21. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 1:S12-S18.
22. Larcombe S, Hutton ML, Lyras D. Involvement of Bacteria Other Than *Clostridium difficile* in Antibiotic-Associated Diarrhoea. *Trends Microbiol.* 2016;24:463-476
23. Skraban, J. et al. Gut microbiota patterns associated with colonization of different *Clostridium difficile* ribotypes. *PLoS ONE* 8, e58005 (2013).
24. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31 (5):431-455
25. Walker, A. S. et al. Characterisation of *Clostridium difficile* hospital ward-based transmission using extensive epidemiological data and molecular typing. *PLoS Med.* 9, e1001172 (2012).
26. Vedantam, G. et al. *Clostridium difficile* infection: toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response. *Gut Microbes* 3, 121–134 (2012).
27. Varughese CA, Vakil NH, Phillips KM. Antibiotic-associated diarrhea: a refresher on causes and possible prevention with probiotics--continuing education article. *J Pharm Pract.* 2013;26:476-482.
28. Burnham CA, Carroll KC. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:604-630.
29. Sayedy L, Kothari D, Richards RJ. Toxic megacolon associated *Clostridium difficile* colitis. *World J Gastrointest Endosc.* 2010;2:293-297.
30. Elliott, B. et al. The complexity and diversity of the Pathogenicity Locus in *Clostridium difficile* clade 5. *Genome Biol. Evol.* 6, 3159–3170 (2014).
31. Brouwer, M. S. et al. Horizontal gene transfer converts non-toxigenic *Clostridium difficile* strains into toxin producers. *Nat. Commun.* 4, 2601 (2013).
32. Longtin, Y. et al. Impact of the type of diagnostic assay on *Clostridium difficile* infection and complication rates in a mandatory reporting program. *Clin. Infect. Dis.* 56, 67–73 (2013).

33. Longtin, Y. et al. *Impact of the type of diagnostic assay on Clostridium difficile infection and complication rates in a mandatory reporting program. Clin. Infect. Dis.* 56, 67–73 (2013).
34. Crobach, M., Dekkers, O., Wilcox, M. & Kuijper, E. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosing Clostridium difficile infection (CDI). Clin. Microbiol. Infect.* 15, 1053–1066 (2009)
35. Cohen, S. H. 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.* 31, 431–455 (2010).
36. Surawicz, C. M. et al. *Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of Clostridium difficile infections. Am. J. Gastroenterol.* 108, 478–498 (2013).
37. Debast, S. B., Bauer, M. P. & Kuijper, E. J. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin. Microbiol. Infect. Suppl.* 2, 1–26 (2014).
38. *Committee on Infectious Diseases. Clostridium difficile infection in infants and children. Pediatrics* 131, 196–200 (2013)
39. Riddle DJ, Dubberke ER. *Clostridium difficile Infection in The Intensive Care Unit. Infect Clin Dis North Am.* 2009; 23:727-43.
40. Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, et al. *Analysis of 30-Day Mortality for Clostridium difficile-Associated Disease in the ICU Setting. CHEST.* 2007;132:418-24.
41. Halim HA, Peterson GM, Friesen WT, et al. *Case-controlled review of Clostridium difficile associated diarrhea. J Clin Pharm Ther.* 1997;22:91-7
42. Bhangu S, Bhangu A, Nightingale A, et al. *Mortality and risk stratification in patients with Clostridium difficile-associated diarrhoea. Colorectal Dis.* 2010;12:241--6.
43. Daniel A. Leffler, J. Thomas Lamont; *N Engl J Med* 2015; 372:1539-1548



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 UMAE SIGLO XXI HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
 SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA



ANEXO 1: HOJA DE CAPTURA DE DATOS

“FACTORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD TEMPRANA A 30 DIAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON INFECCION POR *Clostridium difficile* PRIMARIA”

a) EVALUACION CLINICA COMPLETA

Servicio tratante: _____ Cama: _____ Fecha de captura: _____

Ficha de identificación del paciente

Nombre: _____ Afiliación: _____

Sexo: M F Ocupación: _____

Edad: _____ Peso: _____ Talla: _____ IMC: _____ Escolaridad: _____

Antecedentes personales

Diabetes mellitus Sí No Hipertensión Sí No Dislipidemia Sí No

Cardiopatía Sí No Obesidad Sí No Infección por VIH Sí No

Enfermedad autoinmune Sí No ¿Cuál? _____

Cáncer Sí No Insuficiencia renal Sí No

Insuficiencia hepática Sí No Enfermedad hematológica Sí No ¿Cuál? _____

Medicamentos tipo antibióticos que consumió previo al diagnóstico de la infección Sí No

¿Cuáles medicamentos, dosis y tiempo? _____

Medicamentos tipo esteroides que consumió previo al diagnóstico de la infección Sí No

¿Cuáles medicamentos, dosis y tiempo? _____

Medicamentos tipo inhibidores de bomba de protones y antagonistas de H2 que consumió previo al diagnóstico de la infección Sí

No

¿Cuáles medicamentos, dosis y tiempo? _____

Medicamentos tipo antiinflamatorios no esteroideos que consumió previo al diagnóstico de la infección

Tabaquismo Sí No tiempo _____ # cigarros/día _____

Manifestaciones clínicas:

Fiebre: Sí No Severidad del dolor abdominal (según escalan análoga visual del dolor del 1 al 10) _____

Vómito: Sí No Deshidratación Sí No Diarrea sanguinolenta Sí No Por cuanto presento la diarrea _____

Presencia de pseudomembranas Sí No

b) ESTUDIOS BIOQUIMICOS

Estudios de laboratorios: Fecha _____

	Primera visita	A los 30 días	A los 3 meses	Última visita
Hemoglobina				
Hematocrito				
Plaquetas				
Leucocitos				
Neutrófilos				
Glucosa				
Urea				
Creatinina				
Colesterol				
Triglicéridos				
TP				
TTP				
INR				
Albumina				

c) DETERMINACION DE TOXINAS A Y B EN HECES Y CULTIVO PARA CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Fecha de resultado positivo de Toxinas AB de Clostridium difficile: _____

Fecha de resultado de cultivo positivo para Clostridium difficile: _____ Genotipo: _____

SEVERIDAD DE ACUERDO A LOS CRITERIOS DEL 2015: Leve Moderada Severa Complicada

Si es complicada ¿por cuál motivo? _____

Se realizó colectomía _____ Fecha _____

TABLA II. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON.

Por favor, marque la casilla asociada a cada patología, en caso que el paciente la padezca.	
<input type="checkbox"/> IAM	1
<input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad arterial periférica	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad cerebrovascular	1
<input type="checkbox"/> Demencia	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad respiratoria crónica	1
<input type="checkbox"/> Enfermedad del tejido conectivo	1
<input type="checkbox"/> Úlcera gastroduodenal	1
<input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica leve	1
<input type="checkbox"/> Diabetes sin lesión órganos diana	1
<input type="checkbox"/> Hemiplejía	2
<input type="checkbox"/> Insuficiencia renal crónica	2
<input type="checkbox"/> Diabetes con lesión órganos diana	2
<input type="checkbox"/> Tumor o neoplasia sólida sin metástasis	2
<input type="checkbox"/> Leucemia	2
<input type="checkbox"/> Linfoma	2
<input type="checkbox"/> Hepatopatía crónica moderada/severa	3
<input type="checkbox"/> Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
<input type="checkbox"/> SIDA	6
Total	_____