



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

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

TÍTULO

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD POR COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA
(INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*)

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. VÍCTOR MANUEL JIMÉNEZ PORRAGAS

ASESOR DE TESIS:

DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA

Ciudad Universitaria, CD. MX., 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

JEFE DE DEPARTAMENTO CLINICO Y TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Dr. Víctor Manuel Jiménez Porragas

MEDICO ESPECIALISTA EN FORMACION EN MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

No. Protocolo 2018-3501-085

INDICE

Resumen.....	4
Abstract	5
Introducción	6
Material y Métodos	14
Resultados	16
Discusión	28
Conclusión	32
Referencias bibliográfica	33
Anexos.....	36

RESUMEN

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MORTALIDAD POR COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA (INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE)

Olga Lidia Vera Lastra, José Juan Terrazas Estrada, Víctor Manuel Jiménez Porragas

ANTECEDENTES: La colitis pseudomembranosa es una infección gastrointestinal grave causada por *Clostridium difficile*, siendo la principal causa de diarrea infecciosa hospitalaria y asociado al uso generalizado de antibióticos, es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

OBJETIVO: Determinar los factores de riesgo asociados y la mortalidad en pacientes con colitis pseudomembranosa en un hospital de tercer nivel

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de casos y controles. Los casos fueron los que fallecieron (< 30 días) y los controles los que sobrevivieron (>30 días). Se incluyeron pacientes hospitalizados con diarrea y prueba de: toxinas A y B, reacción de polimerasa en cadena o rectosigmoidoscopias y/o colonoscopias positivas para *C. difficile*.

RESULTADOS: De una población de 500 pacientes con diarrea, 99 (20%) cumplieron criterios para CP. La mortalidad fue del 17% por *C. difficile*, los factores de riesgo para mortalidad fueron: cáncer hematológico (OR 3.13, IC 1.05-9.30, p 0.034), el megacolon tóxico (OR 5.23, IC 1.15-23.62, p 0.040) y uso de aminoglucósidos (Exp (B) 27.00, IC 2.0-364.6, p 0.013).

CONCLUSIONES: la mortalidad asociada a *C. difficile* fue del 17% y los factores de riesgo para muerte fueron cáncer hematológico, megacolon toxico y uso de aminoglucósido.

PALABRAS CLAVE: Diarrea o gastroenteritis aguda nosocomial, *Clostridium difficile*, colitis pseudomembranosa.

SUMMARY

RISK FACTORS ASSOCIATED TO MORTALITY BY PSEUDOMEMBRANOSA COLITIS (INFECTION BY *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*)

Olga Lidia Vera Lastra, José Juan Terrazas Estrada, Víctor Manuel Jiménez Porrugas

BACKGROUND: Pseudomembranous colitis is a severe gastrointestinal infection caused by *Clostridium difficile*, being the main cause of hospital infectious diarrhea and associated with the widespread use of antibiotics, it is an important cause of morbidity and mortality.

OBJECTIVE: To determine the associated risk factors and mortality in patients with pseudomembranous colitis in a tertiary hospital.

MATERIAL AND METHODS: A case-control study was conducted. The cases were those that survived (<30 days) and the controls that survived them (> 30 days). We included patients hospitalized with diarrhea and tested for: toxins A and B, polymerase chain reaction or rectosigmoidoscopies and / or positive colonoscopies for *C. difficile*.

RESULTS: Of a population of 500 patients with diarrhea, 99 (20%) met criteria for PC. Mortality was 17% for *C. difficile*, the risk factors for mortality were: hematologic cancer (OR 3.13, CI 1.05-9.30, p 0.034), toxic megacolon (OR 5.23, CI 1.15-23.62, p 0.040) and use of aminoglycosides (Exp (B) 27.00, IC 2.0-364.6, p 0.013).

CONCLUSIONS: the mortality associated with *C. difficile* was 17% and the risk factors for death were hematological cancer, toxic megacolon and aminoglycoside use.

KEY WORDS: Diarrhea or nosocomial acute gastroenteritis, *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis.

INTRODUCCIÓN

La colitis pseudomembranosa ha sido reconocida desde 1880 como una lesión gastrointestinal severa asociada con una variedad de condiciones, el primer caso de colitis pseudomembranosa se informó en 1893 como colitis diftérica, y el organismo *Clostridium difficile* (CD) se describió por primera vez en 1935, se pensó que los primeros casos de se debían a *Staphylococcus aureus*, y no fue hasta la década de 1970 que *C. difficile* fue implicado como factor causal, que en la mayor parte de los casos tiene a ser descrito al tratamiento antimicrobiano ⁽¹⁾. Esta enfermedad gastrointestinal es principalmente causada por CD y es la principal causa a nivel mundial de la diarrea infecciosa adquirida en el hospital. ⁽²⁾ Debido al uso generalizado de antibióticos, la diarrea asociada a *C. difficile* (CDAD) se ha convertido en un problema común con pronunciados efectos médicos y económicos. ^(2,3)

MICROBIOLOGÍA

Clostridium difficile (CD) que es una bacteria gastrointestinal bacilo gram-positivo, anaeróbico, formador de endoesporas, que se transmite entre los seres humanos a través de la vía fecal oral y es la principal causa nivel mundial de la diarrea infecciosa adquirida en el hospital. CD ejerce sus principales efectos patológicos a través de la acción de sus 2 principales factores de virulencia, la toxina A (TcdA) y la toxina B (TcdB), que además de la producción de toxinas patógenas, la composición y la función del microbiota intestinal y la alteración de los factores inmunes del anfitrión tienen un impacto directo en la patogénesis de *C. difficile*. ⁽³⁾

C. difficile es ubicuo en la naturaleza y capaz de sobrevivir durante largos períodos en el medio ambiente a través de la esporulación. Una amplia presencia de *C. difficile* en los animales (perros, gatos, cerdos, terneros, caballos, ovejas) ha sido demostrada, en particular durante su desarrollo temprano, y en sitios ambientales comunes como el agua superficial, agua potable, piscinas, y el suelo. Además, la contaminación de los alimentos con esporas de *C. difficile* de bajo nivel se ha encontrado en la carne de vaca, cerdo, pavo, mariscos, y una variedad de listas de verduras para comer. Como resultado de la amplia presencia de esporas de *C. difficile* y su larga supervivencia en el medio ambiente, es muy probable que los seres humanos ingieren *C. difficile* con frecuencia. La relación entre *C. difficile* y los seres humanos una vez se pensó que era comensal, pero se ha convertido en un importante patógeno entérico con la distribución en todo el mundo. ^(4, 5)

EPIDEMIOLOGIA

El transporte de *C. difficile* es poco común en adultos sanos (1% -3%) pero es común en pacientes inmunocomprometidos y adultos hospitalizados tratados con antibióticos (15% - 25%), incluidos aquellos que recibieron 1 dosis de antibiótico antes de la cirugía. La incidencia de CD en adultos ambulatorios se ha estimado en 7 a 12 casos por 100.000 años-persona. ⁽⁶⁾ La incidencia de diarrea asociada a antibióticos varía de 5% a 39% dependiendo del antibiótico utilizado, la mayoría de los brotes de diarrea en los pacientes hospitalizados son probablemente debido a *C. difficile*. ⁽³⁾ La colitis pseudomembranosa ocurre en solo el 10% de los pacientes con diarrea por antibióticos. La colitis pseudomembranosa es rara en lactantes y niños pequeños, tal vez debido a una mayor prevalencia de anticuerpos contra *C. difficile* en sujetos más jóvenes que en adultos o a receptores de toxinas inmaduros en colonocitos en lactantes. ^(6, 7)

Inicialmente, los cambios en la incidencia de ICD se observaron en brotes dramáticos. Los primeros datos sobre la incidencia de ICD en Europa provienen del 2002 que estima una incidencia media de 11 casos en 104 ingresos hospitalarios. En España, los diagnósticos por laboratorio de ICD se estima una incidencia anual de 1,71 casos / 103 ingresos hospitalarios. Lo cual la vuelve una entidad de vigilancia local de la infección por *C. difficile* importante, no sólo para detectar ICD áreas endémicas y epidémicas, sino también para detectar los factores de riesgo y permitir la identificación de pacientes en riesgo de adquirir ICD severa. ⁽⁵⁾

La infección por *C. difficile* (ICD) es una condición potencialmente seria y emergente, ⁽⁵⁾ está actualmente bien reconocida como una causa de morbilidad y mortalidad significativa del paciente y una carga importante para los sistemas de salud. ⁽⁷⁾

Sin embargo, debido a la exposición antimicrobiana limitada, la mayoría de los seres humanos que ingieren *C. difficile* permanecen asintomáticos y no colonizado como resultado de la resistencia a la colonización de una microbiota intestinal intacta. ⁽⁸⁾ Después de la recuperación por esta enfermedad, los pacientes pueden convertirse en portadores asintomáticos de *C. difficile*, pero la mayoría nunca tiene una recaída. Sin embargo, entre el 10% y el 20% de los pacientes experimentarán una recaída independientemente del agente terapéutico utilizado para tratar la CDAD. Dichos pacientes generalmente responden bien a un nuevo tratamiento con metronidazol o vancomicina, pero el riesgo de recurrencias adicionales puede ser tan alto como 65%.⁽⁹⁾

La ICD sigue siendo una carga importante para los hospitales y centros de salud en todo el mundo. Se estima que el costo adicional asociado con ICD para Europa oscila entre £4577 a

£8843 y en los Estados Unidos de América (EUA) \$ 4,846 a \$ 8,570. La producción de esporas resistentes es clave, permitiendo la persistencia, tanto en el ámbito hospitalario, para la creación de una reserva de infección en el intestino, dando lugar a la recurrencia y la recaída sintomática. A pesar de las recientes reducciones en la incidencia de ICD en algunos países, la aparición de cepas de *C. difficile* hipervirulento y una relativa falta de opciones terapéuticas, siga siendo una prioridad para las instituciones de salud. Un estudio de vigilancia en 2011 en EUA identificó 453.000 casos de infección por *C. difficile* y 29.000 muertes asociadas a la infección por *C. difficile*; aproximadamente una cuarta parte de esas infecciones fueron adquiridas en la comunidad. Sin embargo, la infección nosocomial por *C. difficile* cuadruplica el costo de las hospitalizaciones, el aumento de los gastos anuales de aproximadamente \$ 1.5 mil millones en los Estados Unidos. ⁽⁷⁻¹⁰⁾

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Típicamente la diarrea asociada a *C. difficile* se presenta dentro de 1 a 2 semanas después de que se ha instituido un antibiótico, aunque la presentación varía de 1 día a 6 semanas. ⁽¹¹⁻¹²⁾

La enfermedad generalmente se presenta con diarrea abundante acuosa o mucoides que puede contener sangre, dolor abdominal y fiebre leve, aunque los síntomas van desde heces sueltas en los casos más leves hasta megacolon tóxico o perforación en los casos más severos. Las manifestaciones extraintestinales como la artritis son raras. La deshidratación, la depleción de electrolitos y la hipoproteïnemia (a partir de una colonopatía con pérdida de proteínas) pueden ocurrir con enfermedad prolongada o grave. Otras complicaciones incluyen hemorragia, sepsis y neumatosis coli. La mortalidad es baja (2% -5%), aunque es más alta en pacientes ancianos o inmunocomprometidos (10% -20%) o en aquellos con colitis fulminante o megacolon tóxico (30% -80%). En un estudio, el único factor asociado con la muerte fue el retraso en el diagnóstico de diarrea asociada a *C. difficile*. ⁽¹³⁾

En algunos pacientes (5%-19%), la enfermedad se localizará en el colon proximal. Estos pacientes pueden presentar un abdomen agudo, dolor de rebote localizado, sin diarrea y hallazgos normales en la sigmoidoscopia. Teniendo en cuenta este diagnóstico en un paciente así con la confirmación posterior basada en estudios de heces y la tomografía computarizada (TC) puede ayudar a evitar una cirugía innecesaria. ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los factores de riesgo documentados para la infección por CD se incluyen: la exposición a los antibióticos, la edad avanzada, la enfermedad inflamatoria intestinal, el trasplante de órganos, la quimioterapia, la enfermedad renal crónica, la inmunodeficiencia, la hospitalización previa o estancias prolongadas, uso de sondas de alimentación, cirugía gastrointestinal, el uso de inhibidores de la bomba de protones y la exposición a un portador infectado. ⁽¹⁶⁾

Dentro de los principales factores de riesgo descritos en la literatura es la exposición a los antibióticos dentro de los más importantes, se estima que la ICD es responsable entre un 15-20% de todos los casos asociados a diarrea por antibióticos, esto debido a que son activos en contra de bacterias anaerobias en la microbiota intestinal causando alteraciones en la misma y en relación con la duración y al número de antibióticos empleados. De todos los antibióticos que tienen el potencial de promover la ICD se encuentra: clindamicina, penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas de tercer y segunda generación, fluoroquinolonas, entre otros menos comunes como el metronidazol se ha reportado casos de uso previo del desarrollo y manifestaciones por CD. ^(16, 17)

Un factor de mucha relevancia que ha sido sustentado en varios estudios es la edad, principalmente en el grupo de 65 años o más, debido a que en los adultos mayores la incidencia es 5 a 10 veces mayor en comparación de adultos jóvenes y tiene una prevalencia del 69% cerca de los 60 años. Todo ello debido a muchos factores como la inmunosenescencia, comorbilidades y enfermedades previo al desarrollo de ICD. Otro problema común para este grupo de pacientes son las estancia prolongadas y/o la internalización en unidades de cuidados crónicos, con ello también se han descrito ser factores de riesgo para la ICD. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Un estudio llevado a cabo por *Keddís M.T. et al*, han sugerido que los pacientes con enfermedad renal crónica tiene un mayor riesgo de ICD y con ello un aumento en la morbilidad y mortalidad hospitalaria, debido a que los pacientes con ERC tenían dos veces mayor riesgo de ICD (OR 2.02; IC 95% 2.01-2.03; $p < 0.001$) en comparación con pacientes sin ERC, y pacientes con ERC estadio 5 tenía mayor riesgo de ICD (OR 2.4; IC 95% 2.38-2.42; $p < 0.001$) que en pacientes sin ERC, sin embargo otros estudios no respaldan o apoyan dicha teoría o no tienen un valor significativo en comparación a otros factores de riesgo con mayor relevancia. ^(5, 21)

Los pacientes inmunosuprimidos son más susceptibles a desarrollar una infección por CD, se han descrito casos de pacientes renales, hematológicos y de trasplante renal, por el uso de

dosis altas de terapia inmunosupresora, se ha descrito agentes quimioterapéuticos algunos como: adriamicina, ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluoracilo, al tener la capacidad de precipitar una diarrea asociada a CD y estos pacientes a tener pobres resultados.²² Existen pocos estudios en relación a la diabetes como factor de riesgo en el contexto de significancia estadística como los previos, sin embargo debido a ser una enfermedad metabólica crónica, confiere mayor susceptibilidad a infecciones como resultado de una tolerancia inmunológica alterada, un estudio llevado a cabo por *Hassan A. et al*, concluyo que la ICD es mas común en sujetos jóvenes admitidos en unidades de cuidados agudos en comparación con los adultos mayores, sin embargo con limitaciones en el estudio por la exposición temprana a uso de antibióticos. ⁽²³⁾

El uso de inhibidores de bomba de protones se describe como un factor de riesgo ya que en una revisión sistemática de Leonard et al., el uso de IBP resulto estar asociado con un aumento en el riesgo de ICD (OR 2.05, IC 95%: 1.47-2.85), sin embargo debido a los factores propios de CD como ser una bacteria formadora de esporas esta característica le confiere protección en contra de la acidez gástrica, por lo que ha generado controversia el uso de IBP, sin embargo en algunos estudios ha tenido significancia. ⁽¹⁶⁻²³⁾

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico para la infección por *C. difficile* actualmente se realiza por inmunoensayo enzimático de toxinas en las heces o por pruebas basadas en ADN que identifican los genes de toxinas en las heces sin forma (líquidas). Los cultivos de heces para *C. difficile* es el medio anaeróbico sin embargo no está ampliamente disponible. Por lo que los inmunoensayos enzimáticos utilizados para ser la base de las pruebas de la infección son rápidos y realizados fácilmente. Muchos laboratorios de los hospitales han adoptado pruebas basadas en ADN que detectan cepas toxigénicas y proporcionar una mayor sensibilidad y especificidad que hace inmunoensayo enzimático. Algunas pruebas basadas en el ADN también detectan la presencia del / NAP1 cepa BI / 027, un hallazgo que puede influir en la elección de la terapia, ya que fidaxomicina se asocia con una reducción en el riesgo de recurrencia de la no-BI / NAP1 / 027 cepas, en comparación con la vancomicina. El análisis de ADN para la infección por *C. difficile* pueden aparecer para mostrar una mayor incidencia de infección que las pruebas anteriores debido a que la alta sensibilidad que permite bajos niveles de organismos toxigénicos de importancia clínica incierta. La preocupación de que los ensayos de ADN pueden detectar infecciones clínicamente insignificantes se apoya en los resultados de

estudios recientes que sugieren que la detección de *C. difficile* toxigénico mediante pruebas de ADN en ausencia de la toxina libre en las heces no influye en los resultados clínicos. Las pruebas de diagnóstico heterogéneas y la falta de sospecha clínica contribuyen al retraso en el diagnóstico. Las pruebas secuenciales con el uso de PCR y la enzima inmunoensayo se ha recomendado, pero en la práctica clínica, en un paciente con diarrea, los resultados positivos de cualquiera de inmunoensayo enzimático o un ensayo de PCR debe impulsar tratamiento. (24, 25)

La endoscopia es raramente necesaria, pero puede ser útil en pacientes con una condición de solapamiento tal como la enfermedad inflamatoria intestinal. Por el contrario, el valor predictivo negativo del ensayo de PCR y la enzima inmunoensayo es más del 95% en los grupos de riesgo medio, y los resultados negativos inducen una evaluación por otras causas. Las pruebas de toxinas *C. difficile* debe limitarse a pacientes con diarrea. A pesar de que una proporción sustancial de al-riesgo, los pacientes hospitalizados puede ser colonizado, no se recomienda el análisis y el tratamiento de las personas con las heces sólidas. Del mismo modo, las pruebas post-tratamiento no tiene ningún papel en la confirmación de la erradicación. Muchos pacientes tratados con éxito continuarán en dar positivo durante semanas o meses después de la resolución de los síntomas; tratamiento adicional es necesario ni eficaz. Más difícil es la decisión de cuándo probar y tratar a los pacientes que tienen diarrea continua o recurrente leve después del tratamiento inicial. En estos pacientes, las pruebas de heces pueden ser útil en la diferenciación de infección por *C. difficile* recurrente del síndrome del intestino irritable post-infecciosa o enfermedad inflamatoria intestinal que puede ser desencadenada por infecciones entéricas agudas. (25)

TRATAMIENTO

El metronidazol y la vancomicina oral han sido los pilares del tratamiento para la infección por *C. difficile* desde la década de 1970, y a pesar de su uso por millones de pacientes, no se ha informado resistencia clínicamente importante a la vancomicina ni al metronidazol. (24-26)

Para el tratamiento de la enfermedad grave, la vancomicina es mejor que el metronidazol, pero para la infección leve a moderada, los dos antibióticos se han considerado equivalentes. Sin embargo, en la última década se ha observado un marcado aumento en el fracaso clínico asociado con metronidazol, especialmente en pacientes con la cepa BI / NAP1 / 027.52 Los estudios previos no tuvieron suficiente poder estadístico para evaluar las diferencias entre

metronidazol y vancomicina en casos de infección no grave, pero los datos recientes sugieren una superioridad general de la vancomicina. ^(25,26)

Los estudios de tolevamer, un polímero de unión a toxinas, mostraron que con respecto al curado de la infección aguda por *C. difficile*, el tolevamer era inferior a la vancomicina y al metronidazol, pero los estudios también demostraron que el éxito clínico, definido como resolución de la diarrea, era menor con metronidazol que con vancomicina (73% vs. 81%, $P = 0.02$). La superioridad de la vancomicina se observó en pacientes con enfermedad leve, aquellos con enfermedad moderada y aquellos con enfermedad grave. Estos factores, junto con el lado más frecuente los efectos asociados con metronidazol y el costo decreciente de la vancomicina genérica, han llevado a un uso cada vez mayor de vancomicina. ^(25,26)

En 2011, la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) aprobó fidaxomicina, un antibiótico macrocíclico bactericida mal absorbido con actividad contra bacterias grampositivas anaeróbicas específicas para el tratamiento de la infección por *C. difficile*. En ensayos clínicos de fase 3, la tasa de curación para la infección aguda fue casi equivalente entre los pacientes que recibieron fidaxomicina y los que recibieron vancomicina (aproximadamente 90% para cada uno), pero el riesgo de recurrencia fue del 15% entre los pacientes que recibieron fidaxomicina, en comparación con 25% entre los que recibieron vancomicina. ⁽¹⁹⁾ Sin embargo, no se observó un riesgo reducido de recurrencia entre los pacientes infectados con la cepa BI / NAP1 / 027, que se encontró en el 38% de los aislados. El costo marcadamente más alto de fidaxomicina ha limitado su uso, a pesar de su superioridad a la vancomicina en la reducción del riesgo de recurrencia. ^(24, 27)

El riesgo de recurrencia de *C. difficile* varía del 20% después de un episodio inicial al 60% después de múltiples recurrencias previas, la recurrencia se debe con frecuencia a la reexposición o reactivación de esporas en pacientes que tienen una respuesta inmune dañada a la infección y una función de barrera debilitada de la microbiota colónica. ⁽²⁷⁾

El tratamiento de un primer episodio de infección recurrente con un ciclo vancomicina durante 10 a 14 días tiene éxito en aproximadamente el 50% de los pacientes, en el caso de haber recibido como primer episodio metronidazol, o en otros casos utilizar régimen de vancomicina pulsado 125 mg cuatro veces al día durante 10-14 días, dos veces al día durante una semana, una vez al día durante una semana y cada dos a tres días durante 2-8 semanas. ⁽²⁷⁾ Las segundas recidivas se pueden tratar con: régimen pulsado de vancomicina, vancomicina cuatro veces al día por 10 días y posteriormente rifampicina 400 mg tres veces al día durante 20 días o fidaxomicina (200 mg dos veces al día durante 10 días). Todas estas recomendaciones

son de nivel de evidencia dedil y bajo. Las opciones son limitadas para pacientes con colitis severa en quienes la vancomicina y la fidaxomicina son ineficaces. (27, 28)

La colectomía de emergencia por infección fulminante por *C. difficile* se asocia con una mortalidad de hasta el 80%, aunque una ileostomía de derivación y un lavado colónico con vancomicina pueden ser una alternativa efectiva. Otros antibióticos que tienen actividad contra *C. difficile* son la rifaximina, nitazoxanida, ramoplanina , teicoplanina y tigeciclina. Sin embargo, debido a datos limitados, alto costo, un perfil desfavorable de eventos adversos y resistencia a *C. difficile* (asociado con rifaximina en particular), el uso de estos agentes no se recomienda excepto en casos de efectos adversos inaceptables asociados con la terapia estándar, la necesidad de terapia de rescate para la enfermedad fulminante cuando la cirugía no es posible, y la infección recurrente intratable. (26-29).

Objetivo del estudio será determinar los factores de riesgo asociados (el uso de antibióticos, las enfermedades crónicas, autoinmunes, cáncer, edad avanzada, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía, inmunosupresión y los inhibidores de bomba de protones) y la mortalidad en pacientes con colitis pseudomembranosa en el CMN La Raza.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles en un hospital de tercer nivel (Hospital de Especialidades CMN La Raza), centro de referencia nacional y la zona norte en la Ciudad de México, durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2012 a 15 de julio de 2018, en donde se estudiaron a 500 paciente al inicio de la diarrea hasta el final de su desenlace y de estos se seleccionaron 99.

Los criterios de inclusión fueron pacientes derechohabientes, mayores de 16 años, que contaran con mas de tres deposiciones liquidas en 24 horas, además de contar con: toxinas A y B, reacción de polimerasa en cadena, rectosigmoidoscopia y/o colonoscopia positiva para infección por *Clostridium difficile*. Los criterios de exclusión aquellos que el expediente clínico estuviese incompleto o menos del 80% de las variables requeridas, definiendo como caso a los que fallecieron y controles a los que sobrevivieron en un plazo de 30 días.

A todos los paciente que cumplieron con los criterios de inclusión se le evaluó los siguiente: la edad, el género, los síntomas, periodo de estancia hospitalaria, la exposición a antibióticos previos (penicilinas, cefalosporinas, clindamicina, carbapenémicos, aminoglucósidos, quinolonas, otros), estancia hospitalaria, quimioterapia, uso de sondas de nutrición, las manifestaciones clínicas (diarrea, dolor abdominal, distensión o íleo, nauseas y/o vomito), los valores de laboratorio (leucocitos, albumina, creatinina), el tipo de tratamiento que recibieron, recaídas, complicaciones y tratamiento quirúrgico. Los factores de riesgo para mortalidad (edad mayor de 65 años, cáncer, inmunosupresión, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía gastrointestinal, uso de inhibidor de bomba de protones, enfermedades autoinmunes y uso de antibióticos).

Se realizó el estudio en los pacientes que reunieron los criterios de inclusión, en base a ello se recabó y realizó una base de datos del servicio de Infectología y Laboratorio del Hospital de Especialidades CMR a los pacientes con presencia de diarrea nosocomial o asociada por antibióticos o con el diagnóstico de colitis pseudomembranosa (CPs), con los criterios establecidos previamente.

RECOLECCION DE DATOS

Se buscaron y obtuvieron de los expedientes del archivo clínico y de acuerdo con ello se establecieron el total de pacientes egresados a su domicilio (controles) o fallecimiento (certificado de defunción) de causa directa en paciente infectados por *Clostridium difficile*. Se

llevo a cabo con la consignación de formularios de recolección de datos en Excel llevando el proceso captura y posteriormente la obtención de los resultados de acuerdo al Anexo 1, para luego exportar a programa de análisis estadístico SPSS, a partir de los cuales se generaron los listados de frecuencia, tablas y gráficos para su análisis.

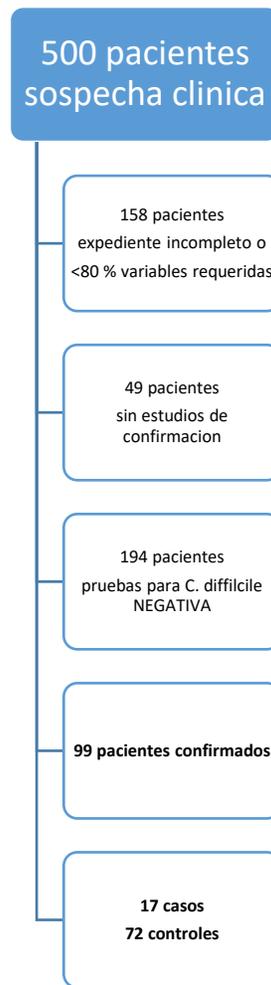
ANALISIS ESTADISTICO

Se calculo la mortalidad a 30 días de toda la muestra, así como la prevalencia de las variables independientes y las variables de confusión de forma global y por grupos (casos vs controles). Las variables cuantitativas se expresaron como medias o desviaciones estándar si existe una distribución normal o como medianas y rangos si existe una distribución no paramétrica mientras que las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y relativas. Para identificar los factores de riesgo se aplicará el Odds Ratio para cada variable y se calculó la P por medio de “X” o prueba exacta de Fisher para variables categóricas y “t” de Student o “U” de Mann Whitney para variables cuantitativas. Se consideró significativo una $P < 0.05$. Se realizaron el análisis univariados y en aquellas que tuvieron significancia estadística $p < 0.05$ se realizó un análisis de regresión logística multivariado mediante una regresión de riesgos proporcionales para las variables que resultaron significativas.

RESULTADOS

Se estudiaron 99 casos de pacientes confirmados por infección de *C. difficile*, de estos 17 fallecieron por desenlace de la enfermedad como se muestra en la figura 1.

Figura 1. Casos confirmados para el desenlace por infección por *C. difficile*.



Se presentan los datos demográficos y uso de antibióticos empleado en la Tabla 1, en donde se observa que el principal grupo etario afectado fue entre los 55 y 64 años. Encontrándose que la media de edad fue de 48.3 (± 19.1) y mayor frecuencia del sexo femenino (55.6%). Con respecto al tratamiento antimicrobiano empleado, el más frecuente fue el carbapenémico (56.6%), seguido de cefalosporina (28.3%) y de quinolonas.

Tabla 1. Características demográficas y antibióticos empleados pacientes con diagnóstico de infección por *C. difficile*.

VARIABLES	TOTAL 99 (100%)
Sexo	
Femenino	55 (55.6%)
Masculino	44 (44.4%)
Edad	48.3 (\pm 19.1) *
16- 24	15 (15.1%)
25 - 34	12 (12.1%)
35 - 44	15 (15.1%)
45 - 54	16 (16.1%)
55 - 64	17 (17.1%)
65 - 74	16 (16.1%)
75 - 84	6 (6.0%)
85 - 94	2 (2.0%)
Días de estancia intrahospitalaria	31.0 (\pm 27.9) *
Exposición a antibióticos	92 (92.9%)
0	7 (7.0%)
1	39 (39.3%)
2	39 (39.3%)
3	12 (12.1%)
4	2 (2.0%)
Carbapenémicos	56 (56.6%)
Cefalosporina	28 (28.3%)
Quinolonas	21 (21.2%)
Clindamicina	4 (4.0%)
Aminoglucósidos	4 (4.0%)
Penicilinas	2 (2.0%)
TMP-SMX	2 (2.0%)
Macrólidos	1 (1.0%)
Tigeciclina	1 (1.0%)
Otros	42 (42.4%)

Las principales características como: manifestaciones clínicas, laboratorio y tratamiento se muestran en la Tabla 2. Entre los elementos del cuadro clínico, resultado más frecuente la diarrea en un 96.0%, mientras que la fiebre se presentó en un 48.5% y megacolon tóxico en un 9.1%. La media de leucocitos fue de 11.4 k/uL (\pm 9.6 k/uL) y de albúmina de 2.5 gr/dl (\pm 0.7 gr/dl). Con la finalidad de llevar a cabo posteriormente un análisis univariado y multivariado, éstas variables fueron categorizadas de acuerdo con un punto de corte considerado como el límite inferior del cuartil superior, siendo de 18.2 k/uL y de 3.0 gr/dl, respectivamente.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas, laboratorio, tratamiento.

Diarrea	95 (96.0%)
Dolor abdominal	49 (49.4%)
Fiebre	48 (48.5%)
Distensión abdominal o íleo	26 (26.2%)
Nauseas / Vomito	18 (18.1%)
TA <90/60mmHg	14 (14.1%)
Leucocitos	11.4 (\pm 9.6)*
Albúmina	2.5 (\pm 0.7)*
Creatinina	1.7 (\pm 2.23) *
Toxinas A y B	75 (75.8%)
Reacción de polimerasa en cadena	14 (14.1%)
Colonoscopia	13 (13.1%)
Tratamiento	
Metronidazol + Vancomicina	50 (51%)
Metronidazol	22 (23%)
Vancomicina	19 (20%)
Tratamiento quirúrgico	
Megacolon tóxico	9 (9.1%)
Recaídas	
Primera recaída	16 (16.2%)
Segunda recaída	2 (2.0%)

*Media \pm desviación estándar

Los factores de riesgo asociados a mortalidad a 30 días y las principales comorbilidades se muestran en la tabla 3.

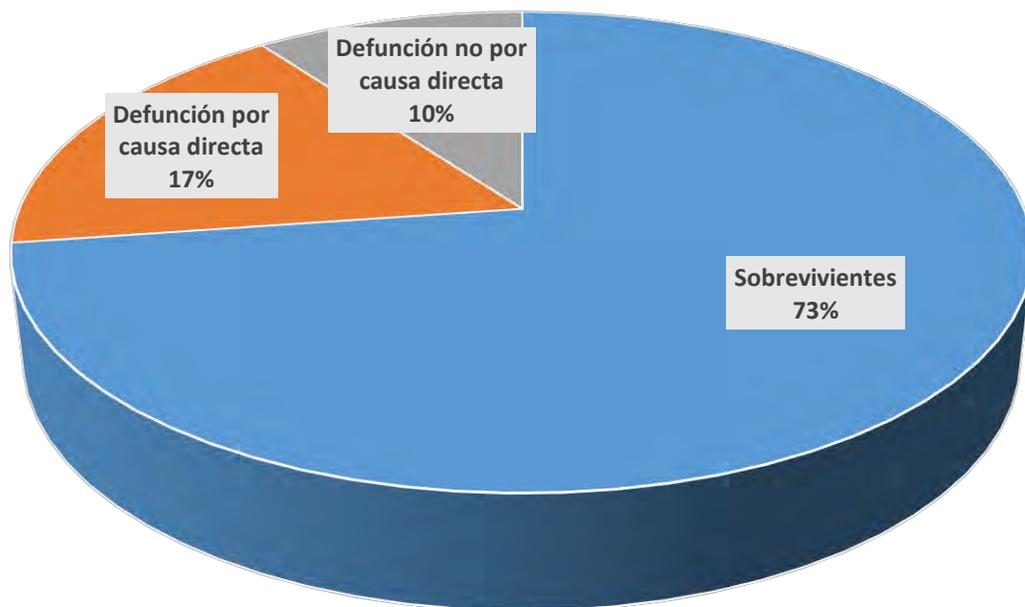
Tabla 3. Factores de riesgo y comorbilidades.

Factores de riesgo	
Uso de IBP	41 (41.4%)
Inmunosupresión	39 (39.4%)
Cáncer	
Hematológico	33 (33.3%)
Sólido	7 (7.1%)
Quimioterapia	29 (29.3%)
Edad ≥65 años	24 (24.2%)
Cirugía	21 (21.2%)
Comorbilidades	
Hipertensión arterial sistémica	31 (31.3%)
Diabetes mellitus	20 (20.2%)
Enfermedad renal crónica	19 (19.2%)
Tabaquismo	16 (16.2%)
Enfermedad autoinmune	8 (8.1%)
Choque séptico	8 (8.1%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	6 (6.1%)
EPOC	6 (6.1%)
Cardiopatía isquémica	4 (4.0%)
Hipotiroidismo	3 (3.0%)
Estancia en la UCI	2 (2.0%)
Enfermedad ácido-péptica	2 (2.0%)
Trasplante renal	2 (2.0%)
ICC NYHA ≥B	1 (1.0%)

Entre las comorbilidades que los pacientes presentaron, la más frecuente fue el cáncer hematológico 33.3%, seguido por hipertensión arterial sistémica 31.3% y diabetes mellitus 20.2% como se mostró en tabla 3.

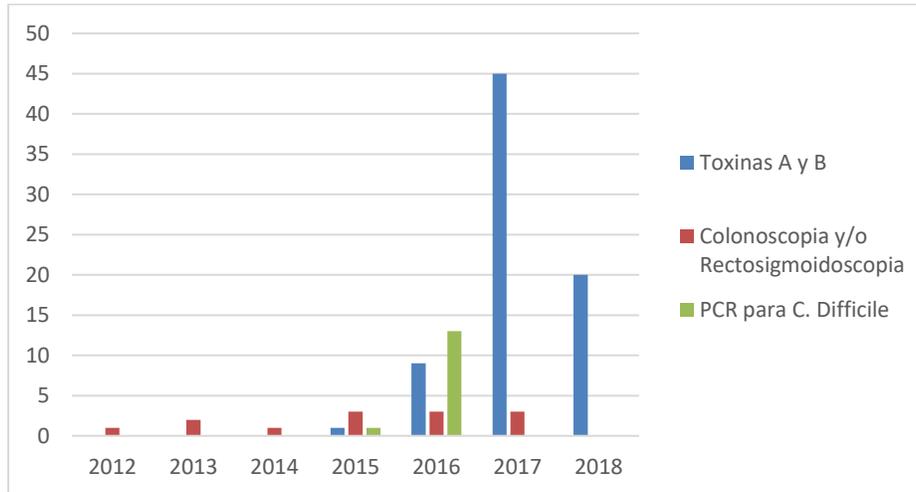
Se encontró que la mayoría de los pacientes con diagnósticos sobrevivieron a los 30 días de evolución 73%, mientras que un 17% falleció por causa directa de la enfermedad y 10% falleció por otras causas indirectas figura 2.

Figura 2. Desenlace de pacientes con colitis pseudomembranosa.



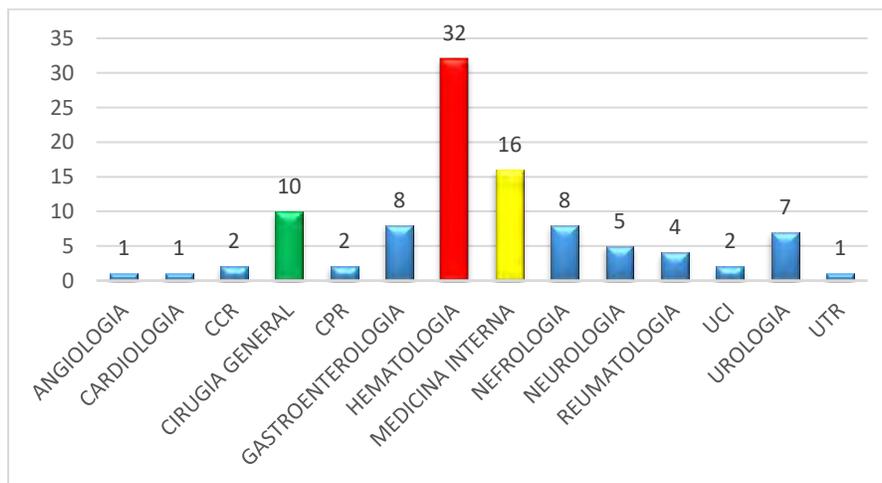
El año en que más casos se registraron fue en el año 2017 como se muestra en la figura 3.

Figura 3. Número de casos confirmados por año y el método diagnóstico utilizado.



Los tres servicios en donde se encontró mayor frecuencia de colitis pseudomembranosa fueron Hematología 32.3%, Medicina Interna 16.2% y cirugía General 10.1% figura 4.

Figura 4. Número total de casos confirmados por servicios

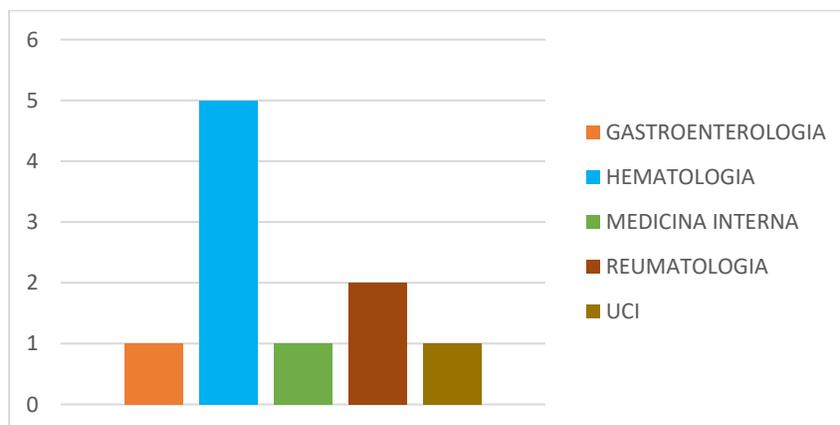


Como se puede apreciar en las figuras 5 y 6, el servicio que mayor número de fallecimientos se presentó en el servicio de hematología, por la infección de *C. diffilie* como causa directa, o indirecta.

Figura 5. Defunciones directas por servicios

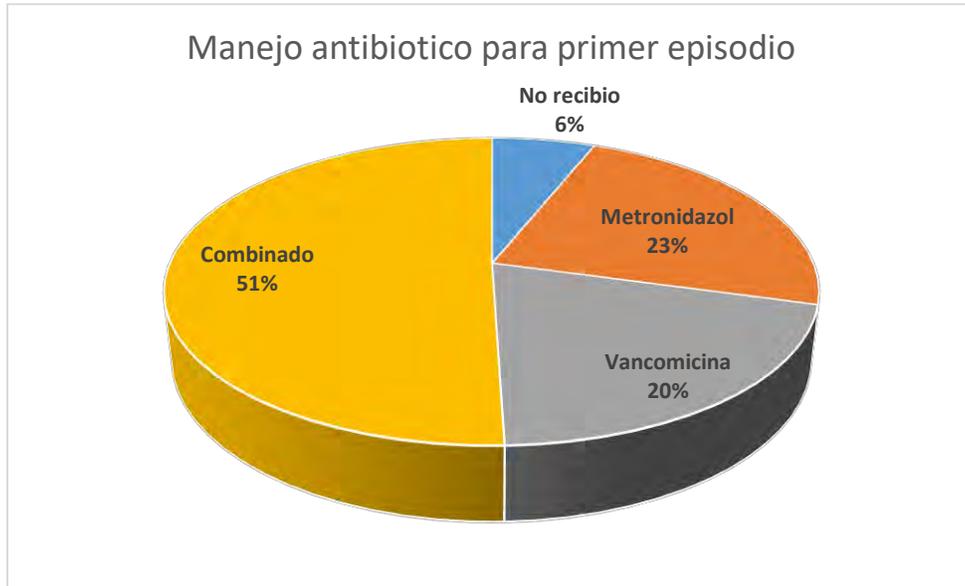


Figura 6. Defunciones indirectas



Como se muestra en la figura 7, la combinación de vancomicina y metronidazol fue el tratamiento más empleado, solo 6% no recibió manejo.

Figura 7. Manejo antimicrobiano ante primer episodio



En la tabla 4, se muestra que aquellos pacientes con cáncer hematológico tienen 3.13 veces más riesgo de fallecer (OR 3.13, IC 1.05-9.30, p 0.034) y aquellos que desarrollan TA <90/60mmHg tienen 5.06 veces más riesgo de presentar dicho desenlace (OR 5.06, IC 1.43-17.92, p 0.007).

Tabla 4. Variables factores independientes asociados con mortalidad en pacientes con colitis pseudomembranosa.

Variables	Sobrevivientes (n= 72)	Defunción (n= 17)	OR (IC)	p*
Edad años (promedio± DE)	47.69 (± 19.67) ^α	48.94 (± 20.27) ^α	-	0.816 †
Sexo femenino	38	9	-	0.990
Uso de penicilinas	2	10	-	1.000**
Uso de cefalosporinas	24	2	-	0.136**
Uso de carbapenémicos	37	12	-	0.152
Uso de quinolonas	16	3	-	1.000**
Uso de aminoglucósidos	1	2	-	0.092**
Enfermedad renal crónica	14	4	-	0.741**
Enfermedad autoinmune	5	1	-	1.000**
Cáncer sólido	7	0	-	0.338**
Cáncer hematológico	19	9	3.138 (1.05-9.30)	0.034
Edad ≥65 años	15	6	-	0.207
Enfermedad inflamatoria intestinal	5	1	-	1.000**
Cirugía	18	2	-	0.340**
Inmunosupresión	24	10	-	0.052
Uso de IBP	32	6	-	0.493
Diabetes mellitus	14	2	-	0.727**
Íleo	16	7	-	0.108
Fiebre	33	10	-	0.335

TA <90/60mmHg	7	6	5.065 (1.43- 17.92)	0.007
Leucocitos (>18.2k/uL)	16	6	-	0.261
Albúmina (<3.0gr/dL)	46	15	-	0.080**

*Prueba de chi-cuadrada

**Prueba exacta de Fisher

α Media ± desviación estándar

‡ Prueba t de student

En la Tabla 5, las variables confusoras que únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa para el desenlace defunción al analizar la variable megacolon tóxico, puesto que éstos pacientes contaron con un riesgo de fallecer de 5.23 veces (OR 5.23, IC 1.15-23.62, p 0.040).

Tabla 5. Variables confusoras asociadas con mortalidad en pacientes con colitis pseudomembranosa.

Variables	Sobrevivientes (n= 72)	Con defunción (n= 17)	OR (IC 95%)	p*
Insuficiencia cardíaca	1	0	-	1.000**
Cardiopatía isquémica	2	1	-	0.163**
Estancia en la UCI	0	1	-	0.191
Choque séptico	0	1	-	0.191
Enfermedad ácido-péptica	2	0	-	1.000**
Megacolon tóxico	4	4	5.231 (1.15-23.62)	0.040**
Quimioterapia	17	8	-	0.053
Hipotiroidismo	3	0	-	1.000
EPOC	6	0	-	0.591**
Hipertensión arterial sistémica	25	4	-	0.566**
PO trasplante renal	2	0	-	1.000
Tabaquismo	10	3	-	0.708
Recaída	13	3	-	1.000**

*Prueba de chi-cuadrada

**Prueba exacta de Fisher

α Media ± desviación estándar

‡ Prueba t de student

Tabla 6. Resultados de la regresión logística binaria para mortalidad en pacientes con colitis pseudomembranosa.

VARIABLE	ANÁLISIS UNIVARIADO	ANÁLISIS MULTIVARIADO		
	P	Exp (B)	IC 95%	p
Uso de aminoglucósidos	0.092	27.00	2.00–364.60	0.013
Cáncer hematológico	0.034	5.70	0.31–103.61	0.240
Inmunosupresión	0.052	3.67	0.561-24.11	0.175
TA <90/60mmHg	0.007	4.75	1.10-20.49	0.037
Albumina (<3.0gr/dl)	0.080	3.99	0.61-26.07	0.148
Megacolon tóxico	0.040	5.63	0.93-34-17	0.060
Quimioterapia	0.053	0.191	0.00-4.20	0.294

Se muestra en la tabla 6, una regresión logística binaria con aquellas variables que contaron con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) o tendencia a la misma ($p < 0.10$) en el análisis univariado con la finalidad de identificar aquellas variables independientes para fallecer. Se encontró que el uso de aminoglucósidos representa un factor de riesgo estadísticamente significativo independiente para fallecer, incrementando éste en un 27.00 veces (Exp (B) 27.00, IC 2.0-364.6, p 0.013); de igual forma se encontró que una TA <90/60mmHg conlleva a un riesgo de 4.75 veces de fallecer lo cual fue estadísticamente significativa (Exp (B) 4.75, IC 1.1-20.4, p 0.037). el resto de las variables no resultaron ser factores independientes para defunción.

DISCUSIÓN

Se realizó un estudio de casos y controles que incluyó un total de 99 pacientes confirmados para infección por *C. difficile* (ICD) durante un periodo de 6 años. En donde la prevalencia fue del 19.8% y la mortalidad fue del 17.1%, causada por la infección de *C. difficile*. Los factores de que confirieron el riesgo significativo de muerte fueron: cáncer hematológico, megacolon tóxico y uso de aminoglucósidos.

En base a ello se tuvieron 17 muertes debidas directamente a la infección por CD contra 72 controles, con una relación de 1:4 un caso por cuatro controles.

No se observó diferencia en el género, sexo femenino 55.6% contra 44 % del sexo masculino, una relación 1.1:1, el rango de edad de nuestros pacientes fue desde los 16 años hasta los 92 años, la media de edad fue de 48.3 (± 19.1), afectando principalmente a adultos jóvenes en edad productiva y solo el 24 % fueron adultos mayores de 65 años, en nuestro universo esto difiere con respecto a lo descrito en la literatura, la mayor afección son adultos mayores de 60 años ^(19,20), se destaca que el principal factor de riesgo para la adquisición de esta infección fue el uso previo de antimicrobianos que en nuestra población fue del 92%, esto concuerda con la literatura que cerca del 95% presentaron exposición a antibióticos ⁽⁸⁻¹²⁾, ya sea uno o dos antibióticos que se emplearon previo a las manifestaciones de la ICD, esto represento el 39% en ambos casos, el más frecuente en nuestros pacientes fue el uso de carbapenémicos 56.6%, seguido de cefalosporinas 28.3% y de quinolonas 21%, estos dos últimos concuerdan con la mayor parte de la literatura, por lo que habrá de tomar reservas debido al tipo de población y pacientes. El uso de los IBP se documentó en el 41%, la inmunosupresión en el 39% y el 29% recibieron quimioterapia. ⁽²⁻⁴⁾

Con respecto al cuadro clínico, resulto más frecuente la diarrea en un 96.0%, esta se caracteriza por el número de deposiciones, la presencia de moco y/o sangre, seguido del dolor abdominal 49% y la fiebre 48.5%, estos tres síntomas son los que más se reportan en la literatura, son pocos los pacientes que no presentan como primera manifestación la diarrea como en nuestra serie en el cual solo 4 paciente no llegaron a manifestarla, el resto de los síntomas como nauseas y vomito se presentó en 18% y un 14% llego a tener datos de hipotensión arterial, esto en relación a que condujo a datos de choque séptico. ^(11, 16)

En cuanto al manejo que recibieron los pacientes los más utilizados fueron el empleo de la combinación de metronidazol y vancomicina en el 50% de los casos, solo 22% recibieron vancomicina sola y 19% metronidazol, esto debido a que algunos pacientes a pesar del inicio de primera línea de terapia fue el metronidazol sin embargo muchos llegaron a requerir de vancomicina. Esto cabe resaltar que se iniciaba con metronidazol, debido a que en la última actualización del 2018 la guía de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para el manejo de infección por *Clostridium difficile*, actualmente se recomienda iniciar con vancomicina y el metronidazol como tercera opción. (26, 27, 28)

Como principal complicación descrita en nuestros pacientes fue el megacolon tóxico en un 9.1% y estos pacientes llegaron a requerir cirugía, derivado de la situación previa, lo anterior concuerda con la literatura ya representan en un 3-8 %, a comparación nuestra. (11) En cuanto a las recaídas 16 pacientes con cuadro de primera recaída y solo de ellos presentaron una segunda recaída de ICD, para ellos el tratamiento de primera línea fue la vancomicina y complementación con metronidazol parenteral. (7, 8, 26, 27, 28)

De las comorbilidades que los pacientes presentaron, la más frecuente fue el cáncer hematológico 33.3%, debido a esto los pacientes presentaron mayor riesgo de mortalidad en nuestra población, con respecto a otros estudios (16), seguido por hipertensión arterial sistémica 31.3% y diabetes mellitus 20.2%, que no tuvieron una significancia estadística.

En cuanto a la media de leucocitos fue de 11.4 k/uL (\pm 9.6 k/uL), albúmina de 2.5 gr/dl (\pm 0.7 gr/dl), así como presentaron lesión renal los pacientes 1.7 mg/dL (\pm 2.23 mg/dL).

Los tres servicios en donde se encontró mayor frecuencia de infección por *C. difficile* fueron Hematología 32.3%, Medicina Interna 16.2% y Cirugía General 10.1% Considerando ser un hospital de tercer nivel y la concentración para padecimientos malignos hematológicos esto conlleva a que la mayor incidencia fuera en este servicio. La frecuencia y tipo de comorbilidades en nuestros pacientes refleja complejidad de pacientes atendidos en nuestra institución, como centro de referencia de tercer nivel para la atención de pacientes hematológicos y no puede correlacionar con el perfil epidemiológico en otros centros en donde la infección por *C. difficile* tiene otro tipo de población. (30 - 32).

En cuanto al desenlace derivado del estudio la mortalidad por causa directa de la infección de *C. difficile* fue del 17%, de estos 9 casos fueron del servicio de hematología lo que representa el 52% del total de muertes registradas con fines del estudio, esto difiere con dos estudios realizados en México el primero de Ramírez-Rosales et al, un estudio de corte retrospectivo con un total de 66 casos en donde su mortalidad fue de 9.1% ⁽³¹⁾, y un segundo estudio Martínez -Rodríguez AA et al, estudio longitudinal reunió 106 casos confirmados y su mortalidad fue del 25% ⁽³²⁾, sin embargo es mayor a la mortalidad relacionada a la infección del 5% descrita en la literatura ⁽¹⁵⁾. También se concluyó que se registraron 10 defunciones más de causa indirecta en pacientes que presentaron manifestaciones y se confirmó la ICD, sin embargo, la causa del fallecimiento fue otra, empero estos fueron 5 casos del servicio de Hematología, considerando que este grupo de pacientes esta inmunocomprometidos por el tratamiento inmunosupresor y/o quimioterapia. ⁽²²⁾

Del análisis que se llevó a cabo, de la asociación entre las variables en estudio con la mortalidad en pacientes con colitis pseudomembranosa, encontramos que aquellos pacientes con cáncer hematológico contaron con 3.13 veces más riesgo de fallecer (OR 3.13, IC 1.05-9.30, p 0.034), con un reporte se muestra un resultado similar a nuestra población OR 2.8 (1.1 - 7.3, 95% IC) ⁽¹⁶⁾, y aquellos con TA <90/60mmHg contaron con 5.06 veces más riesgo de presentar dicho desenlace (OR 5.06, IC 1.43-17.92, p 0.007) situación que se asocia a que estos pacientes pueden presentar datos de choque séptico. No se encontró asociación estadísticamente significativa con el resto de las variables. Con respecto a las comorbilidades, solo se encontró significancia estadística, solo en el desenlace de defunción al analizar la variable de megacolon tóxico, puesto que éstos pacientes contaron con un riesgo de fallecer de 5.23 veces más (OR 5.23, IC 1.15-23.62, p 0.040), esto último se relaciona al desarrollo de una infección fulminante requiriendo colectomía con una alta mortalidad ⁽¹¹⁾.

Por lo anterior en un análisis ulterior a través de una regresión logística binaria con aquellas variables que contaron con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) o tendencia a la misma ($p < 0.10$) en el análisis univariado con la finalidad de identificar aquellas variables que impactaron en el desenlace, la defunción.

Se encontró que el uso de aminoglucósidos representa un factor de riesgo estadísticamente significativo independiente para fallecer presento incremento de unas 27.00 veces (Exp (B) 27.00, IC 2.0-364.6, p 0.013), esto no ha sido descrito en estudios previo, solo como un factor

de exposición para el desarrollo de la infección por *C.difficile* al ser pocos el número de estudios que lo enumeran como factor de riesgo asociado a mortalidad, habrá que tomar sus reservas y ser necesario más estudios para comprobar su significancia estadística, de igual forma se encontró que una TA <90/60mmHg conlleva a un riesgo de 4.75 veces de fallecer lo cual fue estadísticamente significativa (Exp (B) 4.75, IC 1.1-20.4, p 0.037). el resto de las variables no resultaron ser factores independientes para defunción. (16, 31,32)

CONCLUSIONES

La prevalencia de ICD fue 19% y la mortalidad del 17% en el HECMN la Raza, lo que nos coloca con una mortalidad elevada respecto a lo que describe la literatura 5%, pero en el rango nacional con otras unidades que varía entre un 10 a 25%

Los factores de riesgo para CP fueron paciente con cáncer hematológico, la exposición y uso de antibióticos el cual en nuestra población se caracterizó por el uso de carbapenémicos con respecto a otras series.

Las manifestaciones clínicas de CP fueron diarrea, el dolor abdominal y la fiebre, como datos que orientaron a ello la elevación en la cuenta de leucocitos, así como la lesión renal, que se correlacionan con la evolución del paciente.

Los factores de riesgo asociados a mortalidad en nuestra serie fueron: la presentación de megacolon tóxico, el choque séptico (TA <90/60 mmHg) y el uso de los aminoglucósidos que en relación con otros estudios no ha sido descrito este último pero que podría estar en relación con la lesión renal, por lo que habrá que hacer un estudio prospectivo de casos y controles para corroborar su valor estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-Associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Eng J Med*. 1978; 298(10):531-534.
2. Gerding DN, Lessa FC. The Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection Inside and Outside Health Care Institutions. *Infect Dis Clin N Am*. 2015; 29:37–50.
3. Loo VG, Bourgault A, Poirier L, Lamothe L, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and Pathogen Factors for *Clostridium difficile* Infection and Colonization. *N Engl J Med* 2011; 365: 1693-703.
4. Rodríguez-Pardo D, Almirante B, Bartolomé RM, Pomar V, Mirelis B, Navarro F, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* Infection and Risk Factors for Unfavorable Clinical Outcomes: Results of a Hospital-Based Study in Barcelona, Spain. *J. Clin. Microbiol*. 2013; 51(5): 1465–73.
5. Keddis MT, Khanna s, Noheria A, Baddour LM, Pardi DS, Qian Q. *Clostridium difficile* Infection in Patients With Chronic Kidney Disease. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(11): 1046-53.
6. Karanika S, Paudel S, Zervou FN, Grigoras G, Zacharioudakis IM, Mylonakis E. Prevalence and Clinical Outcomes of *Clostridium difficile* Infection in the Intensive Care Unit: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 2016, 3 (1): ofv186.
7. Chilton CH, Freeman J. Predictive Values of Models of *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis Clin N Am*. 2015; 29: 163–77.
8. Kwon JH, Olsen MA, Dubberke ER. The Morbidity, Mortality, and Costs Associated with *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis Clin N Am*. 2015; 29: 123–34.
9. Hookman P, Barkin JS. *Clostridium difficile* associated infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15(13): 1554-80.
10. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2015: 372; 1539-48.
11. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, Von Roseninge EC. Pseudomembranous Colitis. *Dis Mon*. 2015 May; 61(5): 181–206.
12. Monaghan TM. New Perspectives in *Clostridium difficile* Disease Pathogenesis. *Infect Dis Clin N Am*: 2015; 29:1–11.

13. Yassin SF, Young-Fadok TM, Zein NN, Pardi DS. *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and colitis. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76:725-30.
14. Garcia-López S, Gomollon F. Colitis pseudomembranosa. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 21: 302-13.
15. Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial Diarrhea: Evaluation and Treatment of Causes Other *Clostridium Difficile*. *Clin Infect Dis* 2012; 55(7):982–9.
16. Bloomfield MG, Sherwin JC, Gkrania-Klotsas E. Risk factors for mortality in *Clostridium difficile* infection in the general hospital population: a systematic review. *J Hosp Infect* 2012; 82:1-12.
17. Carbajal C, Pacheco C, Jaimes F. Perfil clínico y demográfico y factores de riesgo frente a la infección por *Clostridium difficile*. *Biomédica* [Internet]. 2017; 37(1): 53-61. Available from: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i1.2915>.
18. Blanco-Perez A, Ruiz-Morales O, Otero-Regino W, Gomez-Zuleta M. *Clostridium difficile* infections in elderly patients. *Rev Col Gastroenterol.* 2013; 28(1): 50-9.
19. Jump RLP. *Clostridium difficile* infection in older adults. *Aging Health.* 2013; 9(4): 403–414.
20. Asempa TE, Nicolau DP. *Clostridium difficile* infection in the elderly: an update on management. *Clin Interv Aging.* 2017; 12: 1799–1809.
21. Oh SE, Lee SM, Lee YK, Choi SR, Choi MJ, Kim JK, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in dialysis patients. *Kidney Res Clin Pract* 2013; 32(1):27- 31.
22. Schaier M, Wendt C, Zeier M, Ritz E. *Clostridium difficile* diarrhoea in the immunosuppressed patient uptodate on prevention and management. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 2432-36.
23. Hassan SA, Rahman RA, Huda N, Wan-Bebakar WM, Lee Y. Hospital-acquired *Clostridium Difficile* infection among patients with type 2 diabetes mellitus in acute medical wards. *J R Coll Physicians Edinb.* 2013; 43:103-7.
24. Abt MC, McKenney PT, Pamer EG. *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence. *Nat Rev Microbiol* 2016; 14: 609-20.
25. Donskey CJ, Kundrapu S, Deshpande A. Colonization Versus Carriage of *Clostridium difficile*. *Infect Dis Clin N Am.* [Internet] 2015; 1-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.11.001>
26. Khanna S, Pardi DS. *Clostridium difficile* Infection: New Insights Into Management. *Mayo Clin Proc.* November 2012; 87(11): 1106-17.

27. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:478–98.
28. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium Difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Disease Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. [Internet] 2018; 1-48. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/advance-article-abstract/doi/10.1093/cid/cix1085/4855916>
29. Soriano MM, Johnson S. Treatment of *Clostridium Difficile* Infections. *Infect Dis Clin N Am*. [Internet] 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2014.11.005>
30. Terrazas-Estrada JJ, Reynaga-Ortega CD. Frecuencia de enteropatógenos en adultos con gastroenteritis aguda nosocomial, en hematología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional la Raza. [tesis de especialidad]. Ciudad de México. Universidad Nacional Autónoma de México - IMSS; 2017. 58 h.
31. Ramírez-Rosales A, Cantú- Llanos E. Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012; 77: 60-5.
32. Martínez-Rodríguez AA, Estrada-Hernández LO, Tomé-Sandoval P, Salazar-Salinas J. Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Int Méx*. 2018; 34(1): 9-18.

NO	0	DM	NO / SI	DIABETES MELLITUS	Diarrea	NO / SI	Diarrea	COINFECCION	ITR	1	INFECCIONES RESPIRATORIAS	ENF AI	ENFERMEDAD AUTOINMUNE	
SI	1	HAS	NO / SI	HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA	DoAb	NO / SI	Dolor abdominal		ITB	2	INFECCION DE TEJIDOS BLANDOS		0	NO
		IC	NO / SI	INSUFICIENCIA CARDIACA	Ileo o DiAb	NO / SI	Iileo o distension abdominal		IVU	3	INFECCION DE VIAS URINARIAS		1	LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
		CI	NO / SI	CARDIOPATIA ISQUEMICA	Temp >38.5	NO / SI	Temperatura >38.5°C		IIA	4	INFECCION INTRAABDOMINAL		2	ARTRITIS REUMATOIDE
		ERC	NO / SI	ENFERMEDAD RENAL CRONICA	Leu	Cuantitativo			ISNC	5	INFECCION SISTEMA NERVIOSO CENTRAL		3	SINDROME DE SIOGREN
		QX	NO / SI	CIRUGIA	Alb	NO / SI	Albumina <3.0						4	ESCLEROSIS SISTEMICA
		OM	NO / SI	OBESIDAD MORBIDA	PA	NO / SI	Presion arterial <90/60						5	DERMATOMIOSITIS/POLIMIOSITIS
		AMB	NO / SI	ANTIBIOTICO	Lac	NO / SI	Lactato >2.2	SERVICIO					6	VASCULITIS SISTEMICA
		IBP	NO / SI	INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES	DOB	NO / SI	Daño a organo blanco		1	UCI				
		EII	NO / SI	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL					2	UCC		TRATAMIENTO		
		Csep	NO / SI	CHOQUE SEPTICO	TxAB	0	ausente		3	HEMATOLOGIA		0	AUSENTE	
		1EPI	NO / SI	1ER EPISODIO	TOXINA AB	1	presente positiva		4	UROLOGIA		1	METRONIDAZOL	M
		REC	NO / SI	RECAIDA	CLP	0	ausente		5	CIRUGIA		2	VANCOMICINA	V
		TXQX	NO / SI	TX QUIRURGICO	COLONOSCOPIA	1	presente positiva		6	GASTROENTEROLOGIA		3	DUAL V/M	C
		DEF	NO / SI	DEFUNCION	PCR CD	0	ausente		7	CCR		4	FANXOMICINA	F
					REACCION PILIMERASA EN CADENA	1	presente positiva		8	NEFROLOGIA				
CÁNCER	0		AUSENTE						9	CPR		CLIN	CLINDAMICINA	
	1		HEMATOLOGICO						10	NEUROLOGIA		CEF	CEFALOSPORINAS	
	2		SOLIDO						11	NEUROCIROLOGIA		CARB	CARBAPENEMICOS	
EII	0		AUSENTE						12	MEDICINA INTERNA		AMINO	AMINOGLUCÓSIDOS	
	1		COLITIS ULCERATIVA						13	REUMATOLOGIA		QUIN	QUINOLONAS	
	2		ENFERMEDAD DE CROHN						14	CARDIOLOGIA		TMP-SMZ	TRIMETREOPRIM-SULFAMETOZAXOL	
									15	ENDOCRINOLOGIA		PENC	PENICILINAS	
									16	ANGIOLOGIA		OTROS	PIPERACILINA-TAZOBACTAM	
									17	CMF				
									18	UTR				
									19	UTMO				