

Factores de riesgo para mortalidad en pacientes con infección por *Clostridium difficile*

Elizabeth Pérez-Cruz^{1*} y María Graciela Sandoval-Flores²

¹División de Medicina Crítica; ²Medicina Interna Secretaría de Salud, Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es causa de diarrea hospitalaria potencialmente letal. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo para mortalidad en pacientes hospitalizados con ICD. **Método:** Estudio transversal y retrospectivo. Se analizaron factores de riesgo: edad, comorbilidades, estado nutricional, antecedente y uso de antibióticos, de inhibidores de bomba de protones, esteroides, inmunosupresores, quimioterapia y desarrollo de lesión renal aguda (LRA). **Resultados:** Fueron evaluados 68 casos (incidencia de 25.7/10 000 egresos hospitalarios). La edad fue de 51.4 ± 19.37 años y la mortalidad de 22.2 %. La desnutrición moderada a severa mostró RM = 20.15, IC 95 % = 1.13-35, p = 0.004; el uso de más de dos antibióticos, RM = 1.61, IC 95 % = 0.39-6.65, p = 0.01; la LRA determinada por elevación de los niveles de creatinina, RM = 1.34, IC 95 % = 0.09-2.21, p = 0.02; la hipotensión con uso de vasopresores, RM = 1.28, IC 95 % = 0.30-1.23, p = 0.001; y el desarrollo de falla orgánica múltiple (FOM), RM = 1.13, IC 95 % = 0.31-4.92, p = 0.002. **Conclusiones:** La desnutrición moderada a severa, el uso de más de dos antibióticos, la LRA, la hipotensión con uso de vasopresores y la FOM se asocian con incremento en la mortalidad en pacientes con ICD.

PALABRAS CLAVE: Diarrea. *Clostridium difficile*. Mortalidad.

Abstract

Introduction: *Clostridium difficile* infection (CDI) causes potentially lethal diarrhea. **Objective:** To identify the risk factors for mortality in hospitalized patients with CDI. **Method:** Cross-sectional, retrospective study. The analyzed risk factors were age, comorbidities, nutritional status, past and current use of antibiotics, proton pump inhibitors, steroids, immunosuppressive therapy and chemotherapy, as well as development of acute kidney injury (AKI). **Results:** Sixty-eight cases were assessed. Mean age was 51.4 ± 19.37 years. Mortality was 22.2 %. Moderate to severe undernutrition (Odds ratio [OR] = 20.15; 95% confidence interval [CI] = 1.13-35; p = 0.004), use of more than 2 antibiotics (OR = 1.61; 95% CI = 0.39-6.65; p = 0.01), AKI as determined by creatinine levels (OR = 1.34; 95% CI = 0.09-2.21; p = 0.02), hypotension with vasopressor use (OR = 1.28; 95% CI = 0.30-1.23; p = 0.001) and multiple organ failure (OR = 1.13; 95% CI = 0.31-4.92; p = 0.002) were associated with mortality. **Conclusions:** CDI represents an important problem in hospitalized patients and confers them an additional morbidity and mortality risk.

KEY WORDS: Diarrhea. *Clostridium difficile*. Mortality.

Correspondencia:

*Elizabeth Pérez-Cruz

E-mail: pece_liz@hotmail.com

Fecha de recepción: 17-04-2018

Fecha de aceptación: 27-03-2019

DOI: 10.24875/GMM.19004345

Gac Med Mex. 2019;155:343-349

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es una causa común de diarrea infecciosa en pacientes hospitalizados y es potencialmente letal.¹ Estudios epidemiológicos han mostrado que ha reemplazado al *Staphylococcus aureus* meticilinorresistente como infección asociada con los cuidados de la salud.² La incidencia de ICD va en aumento en los centros hospitalarios; en Estados Unidos pasó de 3.82 casos por cada 1000 egresos hospitalarios en el año 2000 a 8.75 en 2008; el grupo etario más afectado fue el de mayores de 65 años.^{3,4} En 2008, el Centro Europeo de Control de Enfermedades estableció un sistema de vigilancia para la ICD en 34 países europeos, con el que se identificó una incidencia de 5.5 casos por cada 10 000 días/paciente.^{5,6} En América Latina son pocos los estudios epidemiológicos de ICD; en una revisión, Freeman y Bauer⁵ reportaron una incidencia de 37 a 84 casos por cada 10 000 admisiones entre 2000 y 2005. La mortalidad debida a ICD también se ha incrementado: de 2.0 muertes por cada 100 000 casos en 2007 a 2.3 en 2008, lo que representa un aumento de 15 %.¹ En México, Ramírez *et al.*⁷ reportaron una mortalidad asociada con ICD de 10 % en un hospital privado.

Los factores de riesgo asociados con ICD incluyen: edad > 65 años,⁸ neoplasias, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, inmunodeficiencia, trasplante, exposición previa a antibióticos, uso de quimioterapia, inmunosupresores, inhibidores de bomba de protones y cirugía gastrointestinal previa.^{3,9} Entre los predictores de mortalidad se encuentran: edad > 65 años, infección severa, falla orgánica con uso de vasopresores, necesidad de ventilación mecánica, hiperlactemia, alteraciones en el estado mental y ausencia de vancomicina en el tratamiento de los pacientes.¹⁰ Actualmente, la vancomicina y el metronidazol se ofrecen como fármacos efectivos para el manejo de pacientes con ICD. La identificación oportuna de factores de riesgo para mortalidad permitirá una intervención temprana y reducir la mortalidad atribuida a ICD. El objetivo de este estudio es identificar los factores de riesgo para mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados con ICD.

Método

Estudio transversal retrospectivo en un hospital de referencia de alta especialidad en México, que abarcó

entre enero de 2015 y abril de 2017. Se incluyó a pacientes hospitalizados en servicios médicos y quirúrgicos que cumplieran con los siguientes criterios: ambos sexos, mayores de 18 años y diarrea asociada con ICD. Se definió como diarrea a la presencia de tres o más evacuaciones en 24 horas y el diagnóstico de ICD se basó en la detección por inmunoensayo de toxinas A o B, PCR para *Clostridium difficile* o prueba rápida por inmunoensayo para la detección cualitativa de glutamato deshidrogenasa de *Clostridium difficile*. Se excluyeron pacientes con uso de laxantes y aquellos con datos incompletos.

Los datos se extrajeron del expediente clínico en una hoja de cálculo prediseñada. Se registraron variables demográficas, método de diagnóstico de ICD y factores de riesgo: edad, comorbilidades, estado nutricional, antecedente (30 días antes) de uso de antibióticos, inhibidores de bomba de protones, esteroides, inmunosupresores y quimioterapia, así como desarrollo de lesión renal aguda; también se consignaron niveles de procalcitonina y días de estancia hospitalaria.

El estado nutricional se valoró considerando los niveles séricos de albúmina, prealbúmina y transferrina, con la siguiente clasificación:

- Desnutrición leve, albúmina de 3 a 3.4 g/dL, prealbúmina de 10 a 15 mg/dL y/o transferrina de 150 a 200 mg/dL.
- Desnutrición moderada, albúmina de 2.9 a 2.1 g/dL, prealbúmina de 5 a 10 mg/dL y/o transferrina de 100 a 150 mg/dL.
- Denutrición severa, albumina < 2.1 g/dL, prealbúmina < 5 mg/dL y/o transferrina < 100 mg/dL.

Para el análisis de variables dicotómicas se establecieron los siguientes grupos:

- Sin desnutrición o con desnutrición leve.
- Desnutrición moderada o severa.

La lesión renal aguda se determinó con base en los criterios diagnósticos de AKIN (Acute Kidney Injury Network), es decir, con reducción súbita de la función renal en 48 horas, incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dL o ≥ 50 %, o reducción en el volumen urinario < 0.5 mL/kg/hora por más de seis horas; las variables dicotómicas se analizaron como ausentes o presentes.

La severidad de la ICD se estratificó según la clasificación propuesta en las guías IDSA (Infectious Diseases Society of America):

- Leve, ICD con diarrea como único síntoma.
- Moderada, ICD con diarrea, pero sin signos ni síntomas de enfermedad severa o complicada.

Tabla 1. Características demográficas de pacientes con diarrea asociada con ICD, hospitalizados en servicios médicos y quirúrgicos

| Característica | Vivos (n = 49) | | Muertos (n = 14) | | Total (n = 63) | |
|------------------------------------|-------------------|-------|---------------------|------|-------------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Edad (años) | 50.1 ± 19.2 | | 56.4 ± 19.9 | | 51.4 ± 19.3 | |
| Femenino | 31 | 63.3 | 9 | 64.3 | 40 | 63.5 |
| Servicio hospitalario | | | | | | |
| Medicina interna | 16 | 32.7 | 2 | 14.3 | 18 | 28.6 |
| Geriatría | 9 | 18.4 | 4 | 28.6 | 13 | 20.6 |
| Hematología | 6 | 12.2 | 2 | 14.3 | 8 | 12.7 |
| Reumatología | 4 | 8.2 | 3 | 21.4 | 7 | 11.1 |
| Áreas quirúrgicas* | 5 | 10.2 | 1 | 7.1 | 6 | 9.5 |
| Otras** | 9 | 18.3 | 2 | 14.3 | 11 | 17.5 |
| Comorbilidades | | | | | | |
| Ninguna | 9 | 18.36 | 3 | 21.4 | 12 | 19.0 |
| Diabetes mellitus | 20 | 40.8 | 3 | 21.4 | 23 | 36.5 |
| Neoplasias hematológicas y sólidas | 10 | 20.4 | 3 | 21.4 | 13 | 20.6 |
| Enfermedades reumáticas | 6 | 12.2 | 3 | 21.4 | 9 | 14.3 |
| Otras*** | 8 | 16.3 | 3 | 21.4 | 11 | 17.5 |
| Diagnósticos de ingreso | | | | | | |
| Neumonía nosocomial | 12 | 24.5 | 5 | 35.8 | 17 | 27 |
| Infección de tracto urinario | 12 | 24.5 | 1 | 7.1 | 13 | 20.6 |
| Neumonía comunitaria | 6 | 12.2 | 2 | 14.3 | 8 | 12.7 |
| Fiebre y neutropenia | 6 | 12.2 | 1 | 7.1 | 7 | 11.1 |
| Otros‡ | 9 | 18.4 | 4 | 28.6 | 13 | 20.6 |
| No infecciosos | 4 | 8.2 | 1 | 7.1 | 5 | 7.9 |

*Cirugía general, neurocirugía, oncología quirúrgica, trasplantes.

**Neumología, nefrología, neurología, unidad coronaria, unidad de terapia intensiva.

***VHL, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, trasplante renal, cirugía previa.

†Neuroinfección, infección de tejidos blandos, pseudoquiste pancreático infectado, endocarditis bacteriana, empiema.

ICD = infección por *Clostridium difficile*.

- Severa, ICD con hipoalbuminemia (< 3 g/dL) más una de los siguientes parámetros: leucocitos ≥ 15 000 células/mm³ o dolor abdominal sin criterios de enfermedad complicada.
- Complicada, ICD más ingreso en la unidad de cuidados intensivos, hipotensión con o sin vasopresores, fiebre ≥ 38.5 °C íleo o distensión abdominal importante, cambios en el estado mental, leucocitos ≥ 35 000 células/mm³ o < 2000 células/mm³, lactato sérico > 2.2 mmol/L o cualquier evidencia de falla orgánica final.

Se realizó estadística descriptiva para las características demográficas y clínicas de la población. Para las variables cualitativas se utilizó chi cuadrada y para las categóricas, tablas de contingencia y t de Student. Los pacientes se dividieron en dos grupos para el análisis de factores de riesgo y determinación de la magnitud de la asociación: pacientes vivos y los que fallecieron. Se consideró p < 0.05 como significación estadística. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS versión 24.0. El estudio se realizó en cumplimiento a lo dispuesto en la Ley General de

Salud y fue aceptado por el comité de investigación del hospital con registro institucional.

Resultados

De 26 420 ingresos hospitalarios en el periodo estudiado, en 68 pacientes se cumplieron los criterios diagnósticos de ICD, con una incidencia de 25.7 casos por cada 10 000 egresos hospitalarios. Del total de pacientes, se excluyeron cinco por datos incompletos, 63.5 % (n = 40) fue del sexo femenino y 36.5 % (n = 23) del masculino. La media de edad fue de 51.4 ± 19.37 años, con rango entre 19 y 91 años. En la Tabla 1 se describen las características demográficas. La mortalidad fue de 22.2 % (n = 14).

El diagnóstico de ICD por prueba rápida fue de 66.1 %, por PCR de 44.4 % y por determinación de toxinas A y B de 6.3 %. Los servicios hospitalarios con mayores reportes de ICD fueron medicina interna (28.6 %), geriatría (20.6 %), hematología (12.7 %) y reumatología (11.1 %).

Considerando la severidad de la enfermedad, en 34.9 % fue leve, en 11.1 % moderada, en 6.3 % severa

y en 47.6 % enfermedad complicada. Respecto a los pacientes que fallecieron, 92.9 % había clasificado en el grupo de enfermedad complicada ($p = 0.001$) (Tabla 2).

En relación con la edad como factor de riesgo, la mayoría de los pacientes se encontró entre los 31 y 60 años, grupo en el que se presentó más de 50 % de los casos. El incremento en la mortalidad en los pacientes con edad > 65 años se reportó con RM = 2.46 (IC 95 % = 0.66-9.15, $p = 0.16$). La diabetes mellitus estuvo presente en 36.5 % y las neoplasias hematológicas y enfermedades reumáticas en 14.3 % (Tabla 3).

Respecto al estado nutricional, la desnutrición moderada a severa se estableció como factor importante para la mortalidad, con RM = 20.15 (IC 95 % = 1.13-35, $p = 0.004$); 87.3 % de la población presentó algún grado de desnutrición: 19 % desnutrición leve, 50.8 % desnutrición moderada y 17.5 % desnutrición severa. Con el análisis de los parámetros bioquímicos se encontró que niveles bajos de albumina se asociaron significativamente con mortalidad ($p = 0.001$).

En cuanto a los antecedentes de uso de antibióticos, 7.9 % del total de pacientes no lo tuvo, 25.4 % requirió un antibiótico, 36.5 % dos y 30.2 %, tres o más. Los diagnósticos infectológicos principales de ingreso y que ameritaron el uso de antibióticos fueron neumonía nosocomial, infección de vías urinarias, neumonía adquirida en la comunidad, fiebre y neutropenia, infección de tejidos blandos y neuroinfección. Los antibióticos más utilizados fueron carbapenémicos en 60.3 %, cefalosporinas de tercera generación en 54.4 % y fluoroquinolonas en 31.7 %. En el análisis de subgrupos, 93.9 % de los pacientes vivos usó antibióticos, a diferencia de 85 % de los pacientes que fallecieron. El uso de más de dos antibióticos se asoció con mortalidad con RM = 1.61 (IC 95 % = 0.39-6.65, $p = 0.014$).

Los inhibidores de la bomba de protones se utilizaron en 68.3 % de los pacientes, en el grupo de pacientes que fallecieron en 78.6 % versus 65.3 % de los pacientes vivos ($p = 0.35$). En 34.9 % de la población se administraron esteroides, en 21.4 % de los pacientes que fallecieron versus 38.8 % de los pacientes vivos ($p = 0.23$). Los inmunosupresores (azatioprima y micofenolato de mofetilo) estaban prescritos a 3.2 % de la población, 2 % del grupo de pacientes vivos y 7.1 % de los que fallecieron ($p = 0.34$). El 9.5 % de los pacientes recibió quimioterapia, 8.2 % de los pacientes vivos versus 14.3 % de los que fallecieron ($p = 0.491$).

Tabla 2. Asociación entre el grado de severidad y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ICD

| Severidad | Paciente vivo | | Paciente muerto | | Total | |
|-------------------|---------------|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Leve | 22 | 44.9 | 0 | 0.0 | 22 | 34.9 |
| Moderado | 7 | 14.3 | 0 | 0.0 | 7 | 11.1 |
| Severo | 3 | 6.1 | 1 | 7.1 | 4 | 6.3 |
| Severo-complicado | 17 | 34.7 | 13 | 92.9* | 30 | 47.6 |
| Total | 49 | 100.0 | 14 | 100.0 | 63 | 100.0 |

ICD = infección por *Clostridium difficile*. * $p = 0.001$.

La lesión renal aguda determinada por criterios de AKIN no se asoció con incremento en la mortalidad ($p = 0.34$). Sin embargo, específicamente la elevación en los niveles de creatinina (con una media de 0.92 ± 1.09 mg/dL en el grupo de pacientes vivos versus 2 ± 2.9 mg/dL en el grupo de pacientes que falleció) se relacionó con mortalidad, con RM = 1.34 (IC 95 % = 0.09-2.21, $p = 0.02$) (Tabla 4).

La media de la estancia hospitalaria fue de 37 ± 35.3 días, con rangos entre cuatro y 203 días. Los pacientes vivos presentaron una media de estancia hospitalaria de 38.71 ± 32.39 días, en comparación con 31.14 ± 18.7 días en aquellos que fallecieron ($p = 0.27$). Los niveles de procalcitonina tuvieron una diferencia de medias considerable: 1.62 ± 2.83 ng/mL en el grupo de pacientes vivos versus 8.46 ± 11.5 ng/mL en el grupo de pacientes que fallecieron.

Otros parámetros que se asociaron con incremento en la mortalidad fueron la hipotensión, que ameritó el uso de vasopresores en 26.5 % de los pacientes vivos versus 92.9 % de los que fallecieron (RM = 1.28, IC 95 % = 0.30-1.23, $p = 0.001$) y el desarrollo de falla orgánica múltiple en 26.5 % de los pacientes vivos versus 71.4 % de los que fallecieron (RM = 1.13, IC 95 % = 0.31-4.92, $p = 0.002$). Aunque en 50 % de los pacientes que fallecieron se observó elevación de las pruebas de función hepática, en comparación con 8.2 % en el grupo de pacientes vivos, esta no fue estadísticamente significativa ($p = 0.08$).

Las comorbilidades, uso previo de antibióticos, antecedentes de hospitalizaciones y el uso de inhibidores de bomba de protones, esteroides, inmunosupresores o quimioterapia no se asociaron significativamente con el resultado.

El tratamiento se determinó considerando el grado de severidad: 47.6 % recibió metronidazol oral, 500 mg cada ocho horas, como primera línea de tratamiento; 33.3 % vancomicina oral, 125 mg cada seis

Tabla 3. Factores de riesgo asociados con mortalidad intrahospitalaria en paciente con ICD

| Factores de riesgo | Vivos | | Muertos | | RM (IC 95 %) | p |
|------------------------------|-------|------|---------|-------|--------------------|-------|
| | n | % | n | % | | |
| Edad > 65 años | 9 | 18.4 | 5 | 35.7 | 2.46 (0.66-9.15) | 0.16 |
| Sexo | | | | | | |
| Masculino | 18 | 36.7 | 5 | 36.5 | 0.95 (0.22-3.29) | 0.94 |
| Femenino | 31 | 63.3 | 9 | 63.4 | 1.04 (0.30-3.60) | 0.94 |
| Desnutrición moderada-severa | 29 | 59.2 | 14 | 100.0 | 20.15 (1.13-35) | 0.004 |
| Comorbilidades | 42 | 85.7 | 12 | 87.5 | 1 (0.18-5.46) | 0.64 |
| Antibióticos > 2 | 46 | 93.9 | 12 | 85.7 | 2.55 (0.383-17.03) | 0.31 |
| | 35 | 71.4 | 5 | 35.7 | 1.61 (0.39-6.65) | 0.01 |
| IBP | 32 | 65.3 | 11 | 78.6 | 0.51 (0.12-2.09) | 0.34 |
| Esteroides | 19 | 38.8 | 3 | 21.4 | 2.32 (0.57-9.41) | 0.23 |
| Inmunosupresores | 1 | 2.0 | 1 | 7.1 | 0.21 (0.01-0.46) | 0.33 |
| Quimioterapia | 4 | 8.2 | 2 | 14.3 | 0.53 (0.84-3.26) | 0.49 |
| Hospitalización previa | 14 | 28.6 | 5 | 26.3 | 0.72 (0.20-2.53) | 0.06 |
| Falla orgánica | 13 | 26.5 | 10 | 71.4 | 1.13 (0.31-4.92) | 0.002 |
| Alteración hepática | 4 | 8.2 | 7 | 50 | 0.08 (0.02-0.38) | 0.08 |
| Lesión renal aguda | 10 | 20.4 | 6 | 42.9 | 0.34 (0.09-1.21) | 0.34 |
| Hipotensión | 13 | 26.5 | 13 | 92.9 | 1.28 (0.30-1.23) | 0.001 |
| Estancia > 15 días | 39 | 79.6 | 12 | 85.7 | 0.65 (0.12-3.38) | 0.65 |

ICD = infección por *Clostridium difficile*, IBP=inhibidores de la bomba de protones.**Tabla 4.** Factores de riesgo bioquímicos asociados con mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ICD

| Parámetro | Vivos | Muertos | p |
|-----------------------------|---------------|-----------------|-------|
| | Media ± DE | Media ± DE | |
| Albúmina (g/dL) | 2.76 ± 0.63 | 2.21 ± 0.3 g/dL | 0.001 |
| Leucocitos/mm ³ | 10 698 ± 8.19 | 9 907 ± 9.41 | 0.75 |
| Neutrófilos/mm ³ | 7 970 ± 5.41 | 8 200 ± 9.04 | 0.92 |
| Linfocitos/mm ³ | 1 877 ± 54 | 527 ± 43 | 0.32 |
| Hemoglobina (mg/dL) | 9.8 ± 2.41 | 8.6 ± 1.38 | 0.88 |
| Hematócrito (%) | 30.9 ± 2.4 | 26.6 ± 1.38 | 0.02 |
| Procalcitonina (ng/mL) | 1.62 ± 2.83 | 8.46 ± 11.5 | 0.05 |
| Creatinina (mg/dL) | 0.92 ± 1.09 | 2 ± 2.9 | 0.02 |
| BUN (mg/dL) | 22.8 ± 19.5 | 44.93 ± 32.2 | 0.02 |
| Sodio (mEq/L) | 138 ± 5.7 | 140 ± 7.5 | 0.41 |
| Potasio (mEq/L) | 3.83 ± 0.67 | 3.49 ± 0.67 | 0.10 |

ICD = infección por *Clostridium difficile*.

horas y 17.5 % recibió tratamiento combinado con metronidazol intravenoso y vancomicina vía oral. La duración del tratamiento fue de 7.0 ± 3.49 días.

Discusión

La morbilidad y mortalidad de la ICD se ha convertido en un problema importante de salud, debido al incremento en su incidencia en años recientes. En nuestro estudio encontramos una incidencia de ICD mayor a la reportada en la literatura, que se puede relacionar con el diagnóstico de la diarrea hospitalaria y la dificultad para acceder a los métodos diagnósticos en las unidades hospitalarias.¹¹ Una ventaja en nuestra institución es el acceso a diversos métodos microbiológicos para el diagnóstico, además de contar con un protocolo ante casos de diarrea sospechosa de ICD, lo que permite la oportunidad en el diagnóstico y tratamiento.

La mortalidad reportada para ICD ha aumentado significativamente, diversas cohortes estiman entre 17 y 25 %.¹² Ramírez *et al.*⁷ indican una mortalidad de 9.1 % (menor a la encontrada por nosotros), mientras que Dávila *et al.*¹³ registran 22.7 %, similar a la nuestra. Estas diferencias pueden ser secundarias al tipo de hospital donde se desarrollaron los estudios, ya que el primero se llevó a cabo en un hospital privado.

La distribución en cuanto a los diferentes servicios hospitalarios indica mayor detección en servicios clínicos como medicina interna y geriatría en comparación con servicios quirúrgicos, probablemente debido al subdiagnóstico de la ICD. Si bien la población geriátrica se describe como mayor riesgo, tanto de ICD como de mortalidad, no encontramos que la edad fuera un factor asociado con mortalidad, aun cuando varios pacientes clasificaban en este grupo etario, lo cual difiere con lo publicado por otros autores.¹⁴ Esto puede atribuirse al diagnóstico precoz, vigilancia estrecha y resolución de las complicaciones.

La presencia de desnutrición moderada a severa se asoció con mortalidad intrahospitalaria, similar a lo encontrado en una investigación española donde se describe incremento de la mortalidad relacionada con inmunosupresión secundaria a desnutrición, así como a disminución de la reserva funcional de los pacientes.¹⁵ Las pérdidas energéticas y proteicas debido a la diarrea provocan déficit importante, a pesar del uso de antibióticos, que tiene como consecuencia el bloqueo de la respuesta inmunológica.

La enfermedad de base es otro factor importante, al igual que el tratamiento. Las enfermedades metabólicas favorecen la aparición de infecciones y provocan estado de inmunosupresión secundario y las enfermedades neoplásicas ameritan el uso de medicamentos citotóxicos.

El uso de antibióticos hasta tres meses antes de la hospitalización se considera un factor de riesgo para ICD; los antibióticos más relacionados fueron las cefalosporinas, fluoroquinolonas y cualquier penicilina.¹² Durante la estancia hospitalaria, 92.1 % de los pacientes presentó algún cuadro infeccioso, como neumonía asociada que implicó el empleo de antibióticos de amplio espectro. En nuestro estudio, los antibióticos más utilizados fueron los carbapenémicos, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas. Aunque Velarde *et al.*¹⁶ no encontraron asociación con el número de antibióticos, severidad de la enfermedad o mortalidad, observamos incremento de la mortalidad con el uso de más de dos antibióticos.

El uso de inhibidores de bomba de protones se ha descrito también como factor de riesgo, con incremento de hasta 65 % en la incidencia de ICD.¹⁷ A pesar de que en nuestro estudio no establecimos una relación significativa con el incremento de mortalidad, consideramos que la prescripción de inhibidores de la bomba de protones en los pacientes hospitalizados debe realizarse con cautela, debido a la evidencia que señala el uso de este tipo de fármacos como factor de

riesgo. El empleo de esteroides tampoco se asoció con mortalidad. El antecedente de hospitalización hasta 90 días antes se considera un factor de riesgo para ICD, sobre todo si se asocia con el consumo previo de antibióticos, si bien Leibovici *et al.*¹⁸ tampoco identificaron relación significativa con la mortalidad por ICD, similar a lo que registramos.

Durante el curso clínico de la ICD, la hipotensión y falla orgánica se asociaron directamente con mortalidad, principalmente con mortalidad temprana menor de 7 días. Leibovici *et al.*¹⁸ indican que la hipotensión puede incrementar la mortalidad en los pacientes con ICD debido al mayor riesgo de infarto de miocardio y choque séptico; este último también se ha relacionado con mortalidad temprana. El incremento en las pruebas de función hepática fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron, sin embargo, no tuvo asociación directa y significativa con la mortalidad. En cuanto a la severidad, se observó asociación significativa con la mortalidad en pacientes clasificados con enfermedad severa o severa complicada, la cual se explica por la mayor incidencia de choque séptico y falla orgánica, así como por la inmunosupresión derivada de la desnutrición y disminución de albúmina sérica con menor reserva funcional y riesgo de complicaciones agregadas.

Algunos estudios sugieren que la determinación de procalcitonina puede ser de utilidad para evaluar la severidad y pronóstico de los pacientes con ICD; se ha reportado que un nivel > 0.5 es un marcador para identificar ICD grave,¹⁹ pero no para mortalidad.²⁰ En un estudio publicado por Dazle²⁰ se observó que un nivel de procalcitonina > 0.05 es un marcador para identificar la ICD grave. En tanto, Shapiro¹⁹ señala que niveles > 2 mg/mL se asocian con ICD, no así con severidad ni mortalidad. En nuestro estudio, identificamos asociación significativa límitrofe entre los valores de procalcitonina y mortalidad, por lo que se requieren más estudios para esclarecer el papel de la procalcitonina en ICD.

Monge *et al.*¹⁵ indican que la ICD prolonga de forma significativa e independiente la estancia hospitalaria, asociada directamente con la severidad de la enfermedad, similar a lo reportado por Ramírez *et al.*⁷ En nuestro estudio no observamos esa tendencia, ni siquiera en el grupo de pacientes geriátricos; consideramos que el inicio oportuno del tratamiento farmacológico de primera línea fue decisivo en estos resultados.

El tratamiento de primera línea para la ICD se basa en la severidad de la enfermedad e incluye metronidazol y vancomicina; las opciones terapéuticas secundarias son

pocas.¹² En los casos de enfermedad leve a moderada utilizamos metronidazol vía oral y para los de enfermedad severa, vancomicina vía oral. En esta última, al no contar en México con presentaciones de este tipo, se fraccionó un vial parenteral de 500 mg a fin de administrar 125 mg por vía oral diluido en jugo o se administró por sonda nasogástrica, para lograr altos niveles del fármaco en colon, con absorción parcial y que mantuviera la flora intestinal fisiológica. La tasa de éxito del tratamiento reportada en la literatura es de 75 %,²¹ sin embargo, en nuestro estudio registramos 83.4 % en pacientes tratados con metronidazol. Lo anterior probablemente se deba al diagnóstico precoz y la intervención oportuna.

Concluimos que la ICD representa un problema importante en los pacientes hospitalizados: confiere un riesgo adicional de morbilidad y mortalidad, con incremento de los costos hospitalarios. La desnutrición moderada a severa, el uso de más de dos antibióticos, la lesión renal aguda, la hipotensión con uso de vasopresores y la falla orgánica múltiple se asociaron con incremento en la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con ICD, la cual justifica intensificar las medidas preventivas y la identificación de factores de riesgo para su corrección.

Bibliografía

1. Lopardo G, Morfin-Otero R, Morán-Vázquez II, Noriega F, Zambrano B, Luxemburger C, et al. Epidemiology of clostridium difficile: a hospital-based descriptive study in Argentina and Mexico. *Braz J Infect Dis.* 2015; 19:8-14.
2. Riddle DJ, Dubberke ER. Clostridium difficile infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23:727-743.
3. Vindigni SM, Surawicz CM. C. difficile infection: changing epidemiology and management paradigms. *Clin Transl Gastroenterol.* 2015;6:e99.
4. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of clostridium difficile infection epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2012;55:S65-S70.
5. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of clostridium difficile infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:529-549.
6. Carroll KC, Bartlett JG. Biology of clostridium difficile: implications for epidemiology and diagnosis. *Annu Rev Microbiol.* 2011;65:501-521.
7. Ramírez-Rosales A, Cantú-Llanos E. Intrahospital mortality in patients with Clostridium difficile-associated diarrhea infection. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012;77:60-65.
8. Meyer SL, Espinoza AR, Quera PR. Infección por Clostridium difficile: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. *Rev Med Clin.* 2014;25: 473-484.
9. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. *N Engl J Med.* 2011;365:1693-1703.
10. Kazanowski M, Smolarek S, Kinnarney F, Grzebieniak Z. Clostridium difficile: epidemiology, diagnostic and therapeutic possibilities: a systematic review. *Tech Coloproctol.* 2014;18:223-232.
11. Steiner C, Barrett M, Weiss A. HCUP Projections: Clostridium difficile hospitalizations 2003-2014. *HCUP Projections Report # 2014-03.* EE. UU.: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.
12. Feuerstadt P, Das R, Brandt LJ. The evolution of urban C. difficile infection (CDI): CDI in 2009-2011 is less severe and has better outcomes than CDI in 2006-2008. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1265-1276.
13. Dávila LP, Garza-González E, Rodríguez-Zulueta P, Morfín-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Vilar-Compte D, et al. Increasing rates of Clostridium difficile infection in Mexican hospitals. *Braz J Infect Dis.* 2017; 21:530-534.
14. DePestellen DD, Aronoff DM. Epidemiology of Clostridium difficile infection. *J Pharm Pract.* 2013;26:464-475.
15. Monge D, Millán I, González-Escalada A, Asensio A. The effect of Clostridium difficile infection on length of hospital stay. A cohort study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:660-664.
16. Velarde-Ruiz-Velasco JA, Aldana-Ledesma JM, Ibarra-Estrada MA, Aguirre-Díaz SA, Fernández-Ramírez JA, Cárdenas-Lara F, et al. Clinical and endoscopic features in patients with hospital-acquired diarrhea associated with Clostridium difficile infection. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017; 82:301-308.
17. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, Ehrinpreis MN. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1001-1010.
18. Leibovici-Weissman Y, Atamna A, Schlesinger A, Eliakim-Raz N, Bishara J, Yahav D. Risk factors for short-term and long-term mortality in very old patients with Clostridium difficile infection: a retrospective study. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:1378-1383.
19. Shapiro DS, Friedmann R, Hussein A, Ivgi H, Yinnon AM, Assous MV. Can procalcitonin contribute to the diagnosis of Clostridium difficile colitis? *Isr Med Assoc J.* 2017;19:313-316.
20. Dazley J, Shaaban H, Afidi S, Slim J. The role of procalcitonin levels in assessing the severity of Clostridium difficile infection. *J Glob Infect Dis.* 2015;7:120-121.
21. Gardilicic M, Fica A, Chang M, Llanos C, Luzoro A. Diarrea asociada a Clostridium difficile en un hospital de adultos: estudio descriptivo. *Rev Chil Infectol.* 2000;17:307-312.