

**FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD EN LA DIARREA  
ASOCIADA A *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (DACD)**

**Treball de recerca: convocatòria setembre 2011**

**Departament de Medicina / Universitat Autònoma de Barcelona**

**Autora:** María Franco Arenaz

**Directora:** Dra. Mercè Gurguí Ferrer

## Annex 1

### CERTIFICAT DEL DIRECTOR O CO-DIRECTOR DEL TREBALL DE RECERCA

Dr/a. Mercè Gurguí Ferrer, professora Titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “**Factors de risc de mortalitat en la diarrea associada a *Clostridium difficile***” ha estat realitzat sota la meva direcció per la llicenciada **María Franco Arenaz**, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna/Diagnòstic per la Imatge (curs 2010-2011), a la convocatòria de setembre.

Barcelona, 29 de setembre de dos mil onze.

## ÍNDICE

|                         | Páginas |
|-------------------------|---------|
| RESUMEN.....            | 4       |
| INTRODUCCIÓN.....       | 5, 6    |
| MATERIAL Y MÉTODOS..... | 7, 8    |
| RESULTADOS.....         | 9       |
| DISCUSIÓN.....          | 10-12   |
| CONCLUSIONES.....       | 13      |
| BIBLIOGRAFÍA.....       | 14-17   |
| ANEXOS.....             | 18, 19  |
| AGRADECIMIENTOS.....    | 20      |

## RESUMEN

- **Introducción:** La diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) es la causa más frecuente de diarrea nosocomial. Esta patología ha experimentado un considerable aumento en su incidencia y severidad en los últimos años.
- **Objetivo:** Identificar posibles factores de riesgo de mortalidad en los pacientes con un primer episodio de diarrea asociada a *Clostridium difficile*.
- **Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo desde: 1 diciembre de 2003 a 31 de diciembre de 2008. Ámbito: hospital universitario terciario de 620 camas. Se realizó un análisis univariante con las siguientes variables: sexo, edad, índice de Charlson, número de antibióticos previos, retirada del antibiótico previo, uso de corticoides, inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antihistamínicos antiH2, antiácidos, procedencia de residencia geriátrica, días de tratamiento para DACD, duración del ingreso, presencia de recidiva y servicio de hospitalización en el momento del diagnóstico. Posteriormente se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística. Todo el estudio se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS v.18.
- **Resultados:** el estudio incluyó a 414 pacientes con una mediana de edad de 76 años (rango 19-98). El 52.7% fueron mujeres. En el análisis univariante, las variables que se identificaron como posibles factores de riesgo de mortalidad de forma estadísticamente significativa fueron: la edad, el índice de Charlson, el ingreso hospitalario, el uso de corticoides, IBP o antiH2, el servicio de ingreso, los días de duración del primer tratamiento para DACD y la presencia de recidiva. En el análisis multivariante, únicamente la presencia de recidiva fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ), con una Odds Ratio= 16, intervalo de confianza (95%): 4.6-55.8.
- **Conclusiones:** En nuestra población, la aparición de recidiva de la diarrea asociada a *Clostridium difficile* en los 2 primeros meses después del primer episodio fue un factor de riesgo independiente de mortalidad.

## A. INTRODUCCIÓN

*Clostridium difficile* es un bacilo gram positivo formador de esporas, anaerobio estricto y capaz de producir de varios tipos de toxinas: toxina A (enterotoxina), toxina B (citotoxina) y toxina binaria en cepas virulentas. Fue aislado por primera vez en 1935 en las heces de un recién nacido sano, y fue inicialmente denominado *Bacillus difficilis* por la dificultad en su aislamiento y cultivo (1).

Es la causa más frecuente de diarrea de origen nosocomial de etiología filiada en países desarrollados (2, 3), y su incidencia prácticamente se ha triplicado desde 1996, aumentando de 30-40 casos/100000 habitantes a 84 casos/ 100000 habitantes en 2005 en Estados Unidos (4, 5).

A partir del año 2003, se ha descrito la aparición de una nueva cepa hipervirulenta (NAP/BI/027) productora de toxina binaria. Esta cepa produce casos más graves, con mayor refractariedad a los tratamientos habituales y con mayores tasas de recidivas (6). Se han descrito brotes por dicha cepa en Canadá, Estados Unidos y en diversos países europeos (7).

El principal factor de riesgo en su etiopatogenia y el más ampliamente descrito es la utilización previa de antibióticos por vía sistémica (8, 9). Históricamente, el primer antibiótico implicado en esta patología fue la clindamicina en 1974 (10). Con posterioridad la práctica totalidad de los antimicrobianos incluyendo el metronidazol y la vancomicina han sido descritos como factores de riesgo para la DACD (6, 11-12). Otros factores de riesgo que han sido relacionados con la DACD son: la edad (>65 años), los estados de inmunodeficiencia (incluyendo transplantados y VIH) o las enfermedades graves avanzadas, también la hospitalización prolongada, los procedimientos endoscópicos y quirúrgicos gastrointestinales, instrumentos sanitarios (sondas nasogástricas, termómetros), los enemas, los procinéticos gastrointestinales así como la estancia en UCI (12-14). La importancia de los inhibidores de la bomba de protones y de los antihistamínicos antiH<sub>2</sub> en la patogenia de esta enfermedad sigue siendo controvertida (15-18).

La DACD mayoritariamente se ha descrito en el ámbito hospitalario y en otros centros de atención sanitaria, aunque la incidencia en la comunidad, así como en pacientes sin factores de riesgo predisponentes, se ha incrementado (15, 19, 20). Entre un 0-3% de la población adulta sana está colonizada (21), aunque únicamente un tercio de ellos desarrollarán síntomas (11). Asimismo, el estado de portador asintomático podría estar asociado con un menor riesgo de desarrollar la diarrea asociada (22).

Entre el 10-20% de los casos tratados presentarán de nuevo diarrea (recidiva) generalmente en las dos semanas siguientes a la finalización del tratamiento específico del primer episodio de DACD (11).

La mortalidad atribuible es del 1.5% en los casos esporádicos (23), siendo este porcentaje del 6.9% durante el brote de DACD en Canadá, causada por la cepa hipervirulenta NAP1/BI/027, resistente a quinolonas y productora de toxina binaria (24).

El tratamiento de la DACD se realiza con metronidazol (preferiblemente oral y cuando no es posible endovenoso) y/o con la vancomicina (generalmente por vía oral y cuando esto no es posible, por vía rectal). La duración del tratamiento es de 10-14 días. Ambos presentan una efectividad similar. Resulta asimismo fundamental retirar los factores predisponentes, sobre todo los antibióticos, siempre que esto sea posible. El estado de portador asintomático no requiere tratamiento antibiótico (2).

Así como se ha publicado numeroso artículos sobre estudios de factores de riesgo de la etiopatogenia de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, son todavía muy escasos los estudios sobre los posibles factores de riesgo de mortalidad atribuible a esta enfermedad.

El objetivo de este trabajo de investigación es estudiar los posibles factores de riesgo de mortalidad después de un primer episodio de DACD en pacientes diagnosticados en un hospital terciario situado en el centro de Barcelona y que no ha sufrido brotes epidémicos durante el periodo del estudio.

## B. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, que abarca del 1 de diciembre de 2003 al 31 de diciembre de 2008. El ámbito de estudio fue el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, hospital universitario terciario de 620 camas situado en el centro de Barcelona.

El despistaje inicial de los casos se realizó a partir del registro del Servicio de Microbiología de todos los pacientes con toxina A o A-B positivas en heces del citado periodo, mediante la técnica de EIA (Minidas, Vitek systems, Biomérieux®). Desde el 1 de diciembre de 2003 a febrero de 2007 se detectó la toxina A. Desde el 1 de marzo de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2008 se identificó la toxina A-B.

Posteriormente, se revisaron en todos los casos las historias clínicas.

Se consideraron casos de DACD cuando se cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Edad  $\geq 18$  años,
- 3 o más deposiciones líquidas en las últimas 24 horas o que el médico hubiese valorado el cuadro clínico como DACD, y
- Detección de toxina A-B de *Clostridium difficile* en heces por primera vez.

### Definiciones:

- Fecha de finalización de la diarrea: primer día sin deposiciones líquidas seguido de 48 horas con deposiciones formales.
- Recidiva: reaparición de la diarrea con el mismo el criterio utilizado para definir el primer episodio de DACD y que este sucediese en un periodo inferior a 2 meses desde el primer episodio.
- Tiempo hasta la recidiva: días desde la finalización de la diarrea hasta la aparición de recidiva.
- Tiempo hasta el éxito: días que transcurrieron desde el diagnóstico de DACD hasta el éxito.
- Tiempo hasta el éxito en pacientes con recidiva: días que transcurrieron desde el diagnóstico de recidiva hasta el éxito.

Los datos epidemiológicos, factores de riesgo, clínica, tratamiento y evolución se obtuvieron también a partir de las historias clínicas.

Se realizó un seguimiento clínico posterior a través de las historias clínicas en todos los pacientes con visitas por cualquier motivo en nuestro hospital.

### Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables cuantitativas se expresan como la media y la desviación estándar, excepto la edad que se expresa como mediana y el rango. Las variables cualitativas se expresaron en porcentaje.

Posteriormente, se realizó un análisis univariante con las siguientes variables: sexo, edad, índice de Charlson (24), utilización previa de antibióticos, el número de los antibióticos previos, la retirada o no del antibiótico previo, la utilización de corticoides, de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y de antihistamínicos H<sub>2</sub> (antiH<sub>2</sub>), así como de antiácidos. También se registró la procedencia de centro sociosanitario, los días de tratamiento para DACD, la duración del ingreso, la presencia de recidiva y servicio donde el paciente estaba ingresado en el momento del diagnóstico. Dicho análisis se realizó con la prueba de T para la igualdad de medias en el caso de variables cuantitativas, y la prueba de Chi-Cuadrado para las variables cualitativas. Finalmente, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística.

Se consideró la significación estadística el valor de  $p < .05$  bilateral.

Todo el estudio se realizó con el paquete estadístico SPSS v.18.



## C. RESULTADOS

Se identificaron 414 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. El 52.7% fueron mujeres. La edad mediana fue de 76 años (rango 19-98) y el índice de Charlson fue de  $3 \pm 2.3$ . El 17% no precisaron ingreso hospitalario. De los pacientes que ingresaron, el 89% fueron diagnosticados de DACD durante el ingreso hospitalario y el 11% ingresaron por este motivo. El 90% habían recibido inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antiulcerosos antiH2 el mes previo al debut de la DACD, el 34.4% habían recibido tratamiento corticoideo durante el mes previo y el 85.2% había recibido algún antibiótico previo en los dos meses previos. En el 29.4% de los casos se retiró el antibiótico potencialmente causal inmediatamente después del diagnóstico de DACD. El 15.3% provenían de residencia geriátrica y el 30.6% presentaron recidiva. El tiempo medio hasta la recidiva fue de 13.6 días (mediana: 11.5 días, desviación estándar: 7.8 días, mínimo: 3 días y máximo: 42 días). El 16.4% de los pacientes diagnosticados de DACD fallecieron durante el ingreso hospitalario. El tiempo medio hasta el éxitus fue de 19 días (mediana: 13 días, desviación estándar 18.9 días, mínimo: 1 día, máximo: 82 días) y el tiempo medio de seguimiento en los pacientes que no fallecieron fue de 433 días. El servicio de Medicina Interna fue el Servicio donde se diagnosticaron más casos de DACD (30.4%) seguido del servicio de Hematología y del Servicio de Urgencias Generales, con un 16.2% y 15.4%, respectivamente (gráfica 1).

En el análisis univariante, las variables que resultaron estadísticamente significativas como posibles factores de riesgo de mortalidad fueron: la edad ( $p=0.005$ ), el índice de Charlson ( $p=0.01$ ), el hecho de que el paciente estuviese ingresado en el momento del comienzo de la DACD ( $p<0.001$ ), la utilización de corticoides ( $p=0.024$ ), IBP o antiH2 ( $p=0.031$ ) en el mes previo al diagnóstico, servicio ( $p=0.026$ ), los días de duración de primer tratamiento para la DACD ( $p=0.045$ ) y recidiva ( $p<0.001$ ) (tabla 1). El resto de variables analizadas (sexo, procedencia de residencia, días de ingreso hospitalario, número de antibióticos previos, retirada del antibiótico previo y prescripción de antiácidos) no mostraron significación estadística (tabla 2).

En el análisis multivariante, únicamente la recidiva fue estadísticamente significativa ( $p<0.001$ ), con una Odds Ratio= 16, intervalo de confianza (95%): 4.6-55.8.

## **D. DISCUSIÓN**

El principal factor de riesgo para el desarrollo de DACD es el uso de antibióticos previos. Otros factores de riesgo también descritos en la literatura incluye la hospitalización prolongada, edad avanzada, estados de inmunosupresión, enfermedades graves avanzadas, procedimientos endoscópicos y quirúrgicos gastrointestinales, instrumental médico contaminado (termómetros, estetoscopios...), enemas, estimulantes gastrointestinales y estancia en UCI. El papel de los inhibidores de la bomba de protones y antihistamínicos antiH2 sigue siendo controvertido.

Los estudios que tratan de identificar los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con DACD son escasos y con frecuencia difícilmente comparables debido a la variabilidad en las definiciones, las características de los pacientes y los diferentes métodos de estudio utilizados.

Algunos estudios y revisiones previas han descrito la insuficiencia renal crónica, la hiponatremia, la edad, el índice de Charlson y el uso de cualquier glucocorticoide como factores de riesgo independientes de mortalidad en la DACD (26, 29, 32). Nuestro trabajo también analizó estas tres últimas variables; si bien fueron estadísticamente significativas en el estudio univariante, este resultado no se confirmó en el multivariante. Una posible explicación podría ser el tamaño muestral de nuestro trabajo fue inferior a los trabajos citados (29,32).

Hay dos estudios que analizan los factores de riesgo de mortalidad en una población muy concreta de pacientes con DACD, que son aquellos pacientes que han precisado una colectomía. En ellos se describe la edad, la duración del tratamiento médico, las alteraciones en el estado mental, la necesidad de vasopresores en el momento de la cirugía, los niveles de ácido láctico y la albúmina preoperatoria como factores de riesgo independientes asociados a mortalidad en pacientes que habían sido sometidos a colectomía por DACD (27, 28). Es difícil saber si estos factores son realmente independientes porque todos ellos son factores de gravedad y ambos estudios no utilizaron ninguna escala de gravedad que permita descartar la influencia de estas covariables. La población de estudio analizada no es estrictamente comparable a nuestro estudio, ya que se trata de pacientes con diferentes niveles de gravedad. Otra limitación a posibles comparaciones sería la diferencia de definiciones. En ambos estudios se analizó la variable “antecedente de DACD”, independientemente del tiempo transcurrido entre el episodio analizado y el episodio previo. Por el contrario, nuestro trabajo recogió la variable “recidiva”, definida como la reaparición de la clínica en un periodo inferior a 2 meses desde el primer episodio.

Esta diferencia en el tiempo de presentación de un nuevo episodio de diarrea podría explicar la posible repercusión sobre la evolución y pronóstico únicamente en nuestro trabajo.

Otros estudios han estudiado episodios de DACD complicada. Uno de ellos es el de Pépin et al, que en 2004 analizó retrospectivamente todos los pacientes con un episodio de DACD desde 1991 a 2003 en un hospital de Québec (30). Tras un análisis uni y multivariante, encontró las siguientes variables como factores de riesgo de presentar DACD complicada, definida como la presencia de megacolon, perforación, colectomía, shock que precisara vasopresores o muerte a los 30 días del diagnóstico: la edad  $\geq 65$  años, la DACD nosocomial, el no haber sido sometida a una cirugía los 2 meses previos, la utilización de sonda nasogástrica (SNG) los 2 meses previos, la inmunosupresión, la leucocitosis  $> 20.000 \times 10^9/L$ , creatinina  $> 100 \mu\text{mol/L}$  y el no haber recibido vancomicina como tratamiento inicial. Este estudio, presenta varias diferencias de diseño con respecto al nuestro, lo que dificulta las comparaciones. En primer lugar, la población de estudio se centró en un hospital de Québec, donde en 2003 ya se presentaron varios brotes epidémicos producidos por *Clostridium difficile* portador de la toxina hipervirulenta con mayores tasas de mortalidad. En nuestra población y ciudad donde se ha realizado este trabajo, esta cepa no ha sido reportada en la literatura. Además, la definición de DACD complicada se trata de un *endpoint* combinado (incluye la mortalidad, pero además la presencia de megacolon, perforación, colectomía o shock que precisara vasopresores), que dificulta realizar comparaciones con nuestro estudio. Considerando las edades medias tan elevadas de nuestro trabajo en el grupo de pacientes que fallecieron, es probable que un análisis de nuestros datos agrupando las edades como se hizo en el trabajo de Pépin (18-64 años, 65-74,  $\geq 75$  años) hubiera aparecido como factor de riesgo independiente en nuestro estudio.

El mismo autor, en 2007, realizó otro trabajo donde comparó resultados según diferentes antibióticos antes y después de la emergencia de la cepa hipervirulenta NAP1/027 (30). También analizó la variable recidiva que no mostró ser factor de riesgo para presentar DACD complicada en ninguno de los dos periodos de estudio (1991-2002 y 2003-2006). El *endpoint* primario en este trabajo también es combinado, ya que la DACD complicada se definió similar al episodio previo (mortalidad por cualquier causa a los 30 días, el shock séptico, la presencia de megacolon, perforación o la necesidad de colectomía de emergencia), lo que dificulta un análisis comparativo con nuestro estudio.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, su carácter retrospectivo; aunque la recogida de datos se realizó por un mismo investigador, estas variables fueron recogidas previamente en la historia clínica por diferente personal médico y de enfermería. No obstante, es razonable pensar que este posible sesgo en la recogida inicial de datos se distribuyó por igual en todos los pacientes analizados. Nuestro hospital no realizó cultivos de los casos con toxina positiva, ni por lo tanto pudo realizar un análisis molecular de cada *Clostridium difficile* aislado. Por este motivo, desconocemos si la cepa hipervirulenta BI/NAP1/027, con una elevada incidencia en nuestro periodo de estudio, podría haber jugado un papel en nuestra población. En nuestro país, no obstante, únicamente se han descrito casos muy anecdóticos por esta cepa hipervirulenta (31), por lo que resulta improbable que haya contribuido significativamente en la evolución y mortalidad de nuestra población de estudio. En nuestro hospital, en todos los coprocultivos de los pacientes ingresados con diarrea se analiza la presencia de toxina de *Clostridium*. Este hecho puede haber ayudado a aumentar la detección de casos respecto a otros trabajos, aunque desconocemos la política de detección de otros centros. Finalmente, la variabilidad en la literatura en las definiciones de recidiva y reinfección, podría haber clasificado erróneamente algunos de nuestros pacientes.

En resumen, en la actualidad prácticamente no hay estudios que hayan estudiado los factores de riesgo de mortalidad en pacientes con DACD esporádica, y todavía son menos los que han analizado la variable recidiva como posible factor de riesgo. Nuestro estudio encontró esta variable como único factor de riesgo de mortalidad en estos pacientes, independientemente de su gravedad. Serían interesantes nuevos estudios sobre esta patología que incluyeran la variable recidiva como posible factor de riesgo, así como su análisis en función de la gravedad de esta patología.

## **E. CONCLUSIONES**

1. En nuestra población la incidencia de recidiva fue del 30.6%.
2. La presencia de una recidiva en los dos meses siguientes al primer episodio es un factor de riesgo independiente de mortalidad con una odds ratio de 16.
3. El resto de posibles factores identificados en el estudio univariante (la edad, el índice de Charlson, el ingreso hospitalario, el servicio de ingreso, los corticoides, los inhibidores de la bomba de protones, los antihistamínicos H2 o la duración del primer tratamiento para la DACD) no fueron identificados como factores de riesgo independiente en el análisis multivariante.

## F. BIBLIOGRAFIA

1. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *AJDC* 1935; 49:390-402.
2. Bouza E, Muñoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11 Suppl 4:57-64.
3. Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology* 2009; 136(6):1874-86.
4. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. CD infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996 to 2003. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(3):409-15.
5. Kelly CP, LaMont JT. CD--more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359(18):1932-40.
6. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of CD-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006; 145(10):758-64.
7. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008; 31; 13(31).
8. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 51(6):1339-50.
9. Wiström J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granström G, Lagergren L et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic-treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother* 2001;47(1):43-50.
10. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin- associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1974; 81(4):429-33.
11. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*--Associated diarrhea: A review. *Arch Intern Med* 2001; 161(4):525-33.

12. Bujanda L, Cosme A. Clostridium-difficile-associated diarrhea. *Gastroenterol Hepatol* 2009; Jan;32(1):48-56.
13. McFarland LV, Surawicz CM, Stamm WE. Risk factors for Clostridium difficile carriage and C. difficile-associated diarrhea in a cohort of hospitalized patients. *J Infect Dis* 1990; 162(3):678-84.
14. Bignardi GE. Risk Factors for Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect* 1998; 40(1):1-15.
15. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA* 2005; 294(23):2989-95.
16. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial Clostridium difficile infection. *Arch Intern Med* 2010; 170(9):784-90.
17. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of CD diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohorts and case-controls studies. *CMAJ* 2004; 171(1):33-8.
18. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, Low DE, Juurlink DN. Proton pump inhibitors and hospitalization for Clostridium difficile-associated disease: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2006, 43(10):1272-6.
19. Norén T, Akerlund T, Bäck E, Sjöberg L, Persson I, Alriksson I, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired Clostridium difficile infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol* 2004; 42(8):3635–3643.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:1201-5.
21. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection. *Annu Rev Med* 1998; 49:375-90.

22. Shim JK, Johnson S, Samore MH, Bliss DZ, Gerding DN. Primary symptomless colonisation by *Clostridium difficile* and decreased risk of subsequent diarrhoea. *Lancet* 1998; 351(9103):633-6.
23. Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(3):137-40.
24. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353(23):2442-9.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-83.
26. de Isusi AM, González E, Gayoso P, Gastelu-Iturri J, Barbeito L, Fernández R. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: experiencia en un hospital secundario. *Medicina Clínica* 2003; 121(9):331-3.
27. Byrn JC, Maun DC, Gingold DS, Baril DT, Ozao JJ, Divino CM. Predictors of mortality after colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Arch Surg* 2008; 143(2):150-154.
28. Pepin J, Vo TT, Boutros M, Marcotte E, Dial S, Dubé S et al. Risk factors for mortality following emergency colectomy for fulminant *Clostridium difficile* infection. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(3):400-5.
29. Das R, Feuerstadt P, Brandt LJ. Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients with *clostridium difficile*-associated disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(9):2040-9.
30. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171(5):466-72.
31. Pépin J, Valiquette L, Gagnon S, Routhier S, Brazeau I. Outcomes of *Clostridium difficile*-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP1/027. *Am J Gastroenterol* 2007; 102(12):2781-8.



32. Karas JA, Enoch DA, Aliyu SH. A review of mortality due to *Clostridium difficile* infection. *J Infect* 2010; 61(1):1-8

## G. ANEXOS

Gráfica 1

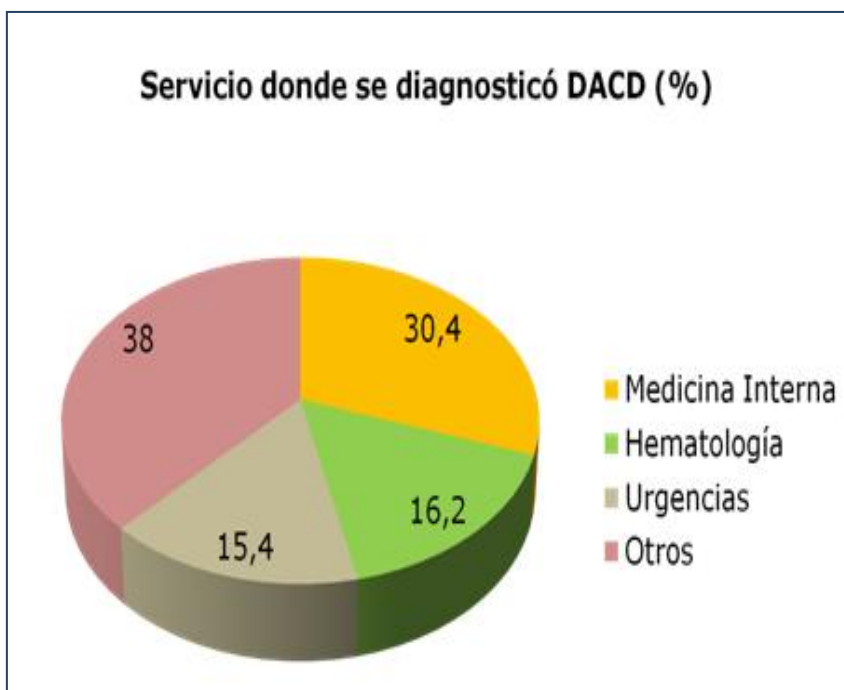


Tabla 1

| ANÁLISIS UNIVARIANTE: VARIABLES SIGNIFICATIVAS | EXITUS    |      | Significación estadística |         |
|--|-----------|------|---------------------------|---------|
|  | SI        | NO   |                           |         |
| Edad (media, años)                             | 75.1      | 68.6 | P=0.005                   |         |
| Charlson (media)                               | 3.76      | 2.95 | P=0.010                   |         |
| Ingreso (%)                                    | Sí        | 19.8 | 80.2                      | p<0.001 |
|  | No        | 0.0  | 100                       |         |
| Corticoides (%)                                | Sí        | 23.2 | 76.8                      | P=0.024 |
|  | No        | 11.5 | 88.5                      |         |
| IBP/ AntiH <sub>2</sub> (%)                    | Sí        | 17.2 | 82.8                      | P=0.031 |
|  | No        | 0    | 100                       |         |
| Servicio (%)                                   | M.Interna | 25.3 | 74.7                      | P=0.026 |
|  | Otros     | 14.5 | 85.5                      |         |
| Días de primer tratamiento para DACD (media)   | 8.5       | 9.7  | P=0.045                   |         |
| Recidiva (%)                                   | Sí        | 16.2 | 83.8                      | p<0.001 |
|  | No        | 1.2  | 98.8                      |         |

Tabla 2

| ANÁLISIS UNIVARIANTE:<br>VARIABLES NO SIGNIFICATIVAS |        | EXITUS |      | Significación estadística |
|--|--------|--------|------|---------------------------|
|  |        | SI     | NO   |                           |
| Sexo (%)   | Hombre | 16.8   | 83.2 | P=0.895                   |
|  | Mujer  | 16.1   | 83.9 |                           |
| Procedencia centro Socio-sanitario (%)               | Sí     | 18.9   | 81.1 | P=0.455                   |
|  | No     | 14.1   | 85.9 |                           |
| Días de ingreso hospitalario (media)                 |        | 31.6   | 38.8 | P=0.127                   |
| Número de antibióticos previos (media)               |        | 2.5    | 2.7  | P=0.484                   |
| Retirada del antibiótico previo (%)                  | Sí     | 12.3   | 87.7 | P=0.067                   |
|  | No     | 23.7   | 76.3 |                           |
| Antiácidos (%)                                       | Sí     | 16.7   | 83.3 | P=1                       |
|  | No     | 15.4   | 84.6 |                           |

## **H. AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Joaquín López-Contreras, por su ayuda inestimable desde el principio y hasta el último momento en este trabajo.

A la Dra. Mercè Gurguí, cuya dirección me ha permitido orientar y finalizar este trabajo.

A Lluís.