

Título del Proyecto de Fin de Grado

**Infección por *Clostridium difficile* en Medicina Interna.**

Alumnos:

**Manuel Díez Martínez**

**Pablo Ladrón Abia**

Tutor / Profesor en el Centro Sanitario:

Dr Luis Angel Sánchez Muñoz.

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario de Valladolid.



## INTRODUCCIÓN

*Clostridium difficile* fue descrito inicialmente como un componente de la flora intestinal normal de los neonatos. Sin embargo, no fue hasta 1978 cuando se le identificó como una importante causa de colitis pseudomembranosa asociada al uso de clindamicina. Este agente es responsable de un espectro de enfermedades denominado infección por *C. difficile* (ICD), que va desde un cuadro de diarrea no complicada y colitis pseudomembranosa hasta el megacolon tóxico y, en ocasiones, sepsis e incluso muerte. Aunque la ICD está asociada sobre todo al uso de los antibióticos, su epidemiología ha cambiado en las tres últimas décadas. Durante los años 2002 a 2005 se identificó en la provincia de Quebec (Canadá) una epidemia de ICD causada por la cepa BI/NAP1/027. Desde entonces en numerosos países se han comunicado brotes regionales de ICD, de colitis grave e incluso de muerte, causados por esta cepa. Además, estas infecciones se están empezando a identificar en poblaciones previamente no consideradas en riesgo, tales como sujetos sin contacto reciente con el sistema de atención sanitaria, embarazadas, niños, y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal<sup>1-3</sup>.

El principal factor de riesgo intrínseco para ICD es la edad (incidencia en >65 años, 20 veces superior), seguido por padecer comorbilidades (implica un mayor contacto con la atención sanitaria); el factor extrínseco más importante es la exposición previa a antibióticos<sup>1-3</sup>.

El coste sanitario en los pacientes hospitalizados que desarrollan ICD se incrementa en un 33-54% respecto al coste de un paciente similar que no desarrolla la enfermedad<sup>1-3</sup>; recientemente en nuestro país se observó durante un brote un exceso de estancia de los pacientes con ICD de 16 días<sup>4</sup>.

En nuestro país se han realizado diferentes estudios para estimar la magnitud de la ICD. Tomando como fuente de información el conjunto mínimo básico de datos (CMBD) se observa una incidencia de ICD promedio de 41,2 casos por 100.000 altas para el periodo 1997-2005 con una tendencia creciente. Estos datos posiblemente infraestimen la verdadera incidencia de la ICD. Las tasas son 2,5 veces superiores en los pacientes mayores de 65 años que en el resto<sup>5</sup>. En el año 2007 se realizó un estudio multicéntrico que recogió una

incidencia de ICD de 171 casos por 100.000 ingresos<sup>6</sup>. Se estima que en nuestro país el 9% de los pacientes a los que se solicita la toxina de *C.difficile*, basada en la sospecha clínica, tienen resultado positivo<sup>7</sup>.

El incremento de la incidencia de ICD en los últimos años en España no ha podido atribuirse a la circulación de la cepa BI/NAP1/027, pero sí se correlaciona con la prevalencia de uso de antibióticos, el envejecimiento y el aumento de las comorbilidades de la población hospitalizada<sup>8</sup>.

La mortalidad por ICD en pacientes hospitalizados se estima en el 12,3% en el periodo 1997-2005<sup>5</sup>, aunque datos de diferentes hospitales han descrito hasta el 31%<sup>4</sup>.

El otro gran problema de la ICD son las tasas de recurrencia. Tras un tratamiento eficaz del episodio inicial con metronidazol o vancomicina, un 20-30% de los pacientes padece una recidiva en los primeros dos meses (usualmente dentro de las 2 primeras semanas). Una nueva pauta de tratamiento con vancomicina o metronidazol es eficaz en la mayoría de los pacientes, pero algo más de un tercio tiene una o más nuevas recurrencias<sup>9</sup>.

El análisis del CMBD de los años 2005 a 2011, muestra que el 54,6% de los diagnósticos de ICD se produjo en los servicio de Medicina Interna, en los que el 65% de los pacientes afectados era mayor de 75 años, con una mortalidad global del 8,21% (10,4% en mayores de 75 años)<sup>10</sup>.

Dada la relevancia de la infección por *Clostridium difficile*, y su creciente incidencia especialmente asociada a la edad, comorbilidad, antibioterapia y contactos repetidos con la atención sanitaria, se plantea la realización del presente estudio, para conocer el impacto de la ICD en los pacientes ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

## **OBJETIVOS:**

1. Conocer la incidencia de la infección por *C.difficile* (ICD) en el servicio de Medicina Interna del HCUV en el período de estudio
2. Analizar sus manifestaciones clínicas más frecuentes y el origen de los casos (comunitarios, indeterminados o asociados a cuidados sanitarios)
3. Valorar los factores de riesgo asociados a su aparición (incluida la comorbilidad y la desnutrición)
4. Conocer la gravedad de los episodios, su evolución y la adecuación del tratamiento prescrito

## PACIENTES Y MÉTODOS:

- Estudio retrospectivo de los pacientes con ICD atendidos por el servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, entre octubre de 2015 a septiembre de 2016, obtenidos de la base de datos del Servicio de Microbiología. El Hospital Clínico Universitario de Valladolid es un centro de titularidad pública (grupo 3 de la clasificación de hospitales del INSALUD), perteneciente al Sistema de Salud de Castilla y León (SACYL), cuenta con 714 camas en funcionamiento y atiende a una población total de 261.105 personas.
- El diagnóstico microbiológico de ICD en nuestro centro en ese período se realizó mediante la detección de la toxina y el antígeno de *C. difficile* (glutamato deshidrogenasa) por inmunocromatografía en las heces (ALERE Scarborough INC, Maine, EE. UU). El estudio fue autorizado por la comisión de investigación del centro. Al no realizarse ninguna intervención, ni extracción de muestra biológica específica, ni encuesta clínica específica a pacientes para el estudio, no se considera precisa la obtención de consentimiento informado.
- Definición de paciente con ICD<sup>2</sup>: Paciente con diarrea (más de 3 deposiciones de heces no formadas en menos de 24 horas) y demostración de *C.difficile* toxigénico ó toxinas. El primer episodio de ICD se corresponde con la primera determinación de *C.difficile* toxigénico en el período de estudio.
- Procedencia de la ICD<sup>2, 3</sup>: comunitaria (no hospitalización previa, menos de 48h de ingreso y no hospitalización previa; más de 12 semanas tras el alta); indeterminada (4-12 semanas tras el alta), y asociado a cuidados sanitarios (más de 48 h del ingreso, menos de 4 semanas tras el alta).
- Estratificación de la gravedad del episodio<sup>2</sup>: leve-moderado (leucocitos < 15.000/ml y creatinina < 1,5 veces la basal), grave (leucocitos ≥ 15.000/ml o creatinina ≥ 1,5 veces la basal) y grave complicado (hipotensión o shock, íleo, colitis fulminante y megacolon).

- Adecuación del tratamiento: según los criterios de la guía de la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) de 2014<sup>3</sup>.
- Respuesta al tratamiento<sup>11,12</sup>: Curación: descenso en la frecuencia y aumento de la consistencia deposicional (3 o menos deposiciones de heces no formadas en 2 días consecutivos) o resolución de la diarrea tras 3 días de tratamiento, sin nuevos signos de colitis grave; 2) fracaso clínico: ausencia de respuesta al tratamiento de la ICD, con persistencia de la diarrea, necesidad de terapia adicional para la ICD o ambos; 3) Recurrencia: reaparición de más de 3 deposiciones diarreicas en 24 h durante 2 días o aparición de signos de colitis grave y positividad de *C. difficile* toxigénico en las heces, sin evidencia de otra causa de diarrea, tras haber respondido al tratamiento inicial para ICD; y 4) éxitus: fallecimiento del paciente durante el episodio atribuible a ICD como causa principal o contribuyente, o a otras causas.
- Se valoraron en cada paciente las características epidemiológicas (edad, sexo, institucionalización, hospitalización previa), la comorbilidad, los factores de riesgo para ICD, la sintomatología, métodos diagnósticos, el valor de leucocitos totales y creatinina y la evolución del episodio (complicaciones, estancia y mortalidad). La situación nutricional fue estimada por el método CONUT<sup>13</sup> a partir de los valores de albúmina, colesterol y linfocitos,

## RESULTADOS

En el período de estudio se identificaron 18 pacientes con ICD, con edad media 74 +/-15 años, de los que 9 fueron mujeres. Se registraron 20 episodios totales de ICD: un paciente presentó dos episodios de recurrencia. Todos los diagnósticos de ICD se realizaron durante la hospitalización de los pacientes. La tasa de infección por ICD fue de 62,5 episodios/10.000 ingresos en el servicio de Medicina Interna. Un 10% de los episodios fueron recurrencias.

Entre las características de los pacientes destacaron la elevada edad (83,3% mayores de 65 años), la comorbilidad (severa en 88,9%), la desnutrición (moderada-grave en 66,7%) y que el 83,3% de los episodios se asociaba a cuidados sanitarios

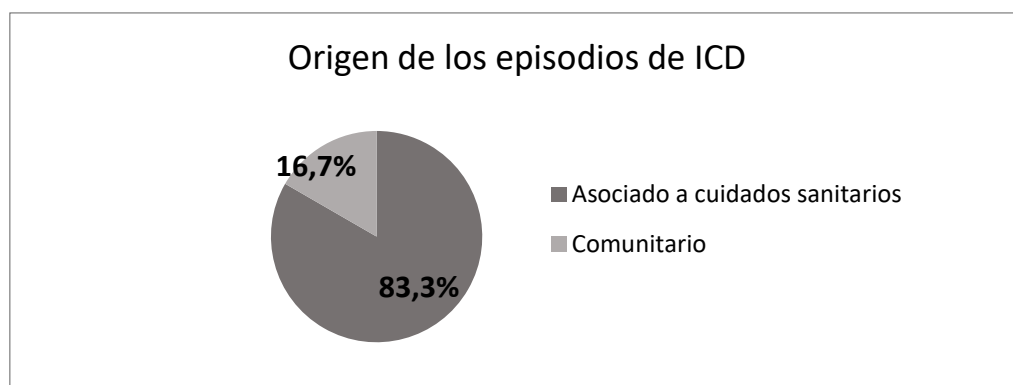


Figura 1. Origen de los episodios de ICD

Todos los pacientes tenían factores de riesgo clásicos para ICD (media de 3,5 factores/paciente): el 88,9% de los pacientes había recibido antibióticos no dirigidos a la ICD en los 3 meses previos, el 83,3% los estaban recibiendo en el momento del diagnóstico, el 55,5% había estado hospitalizado en el mes previo, y el 50% estaban en tratamiento inmunosupresor (corticoides fundamentalmente).

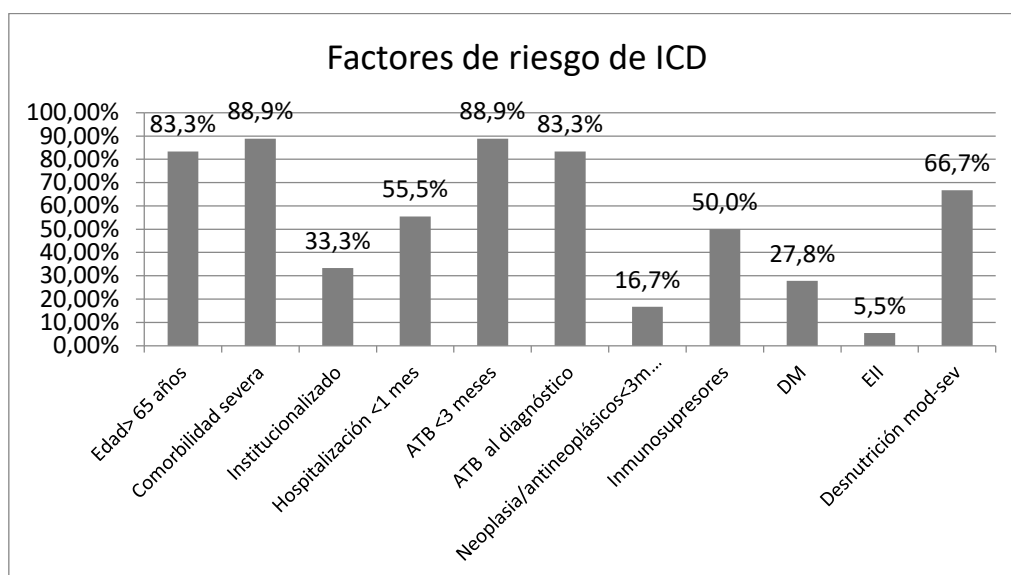


Figura 2. Factores de riesgo de ICD.

Los antibióticos más frecuentemente implicados fueron los betalactámicos (87,5% en 3 meses previos, 80% al diagnóstico) y las quinolonas (37,5% en 3 meses previos y 20% al diagnóstico)

Tabla 1. Antibioterapia no dirigida a ICD en los 3 meses previos y en el momento del diagnóstico

	En 3 meses previos	En el diagnóstico
Número de pacientes con antibioterapia previa	16	15
<b>Beta-lactámicos</b>	14	12
Cloxacilina	0	1
Amoxicilina-clavulánico	4	0
Piperacilina-Tazobactam	5	4
Cefalosporinas 2ª generación	2	0
Cefalosporinas 3ª generación	5	2
Carbapenemes	5	6
Monobactames	0	0
<b>Aminoglucósido</b>	0	2
<b>Quinolonas</b>	6	3
De 1ª y 2ª generación	2	1
De 3ª y 4ª generación	4	2
<b>Fosfomicina</b>	2	0
<b>Glicopéptido (vancomicina, teicoplanina)</b>	2	1
<b>Clindamicina</b>	1	0
<b>Linezolid</b>	3	1
<b>Macrólido</b>	1	0
<b>Cotrimoxazol</b>	1	0
<b>Metronidazol</b>	1	1
<b>Daptomicina</b>	0	1
<b>Colistina</b>	1	0



Todos los pacientes cumplían también algún factor de riesgo de recidiva, definidos según las recomendaciones ESCMID de 2014, siendo los más frecuentes el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antiácidos en 94,4%, las comorbilidades severas o inmunodeficiencia en 88,9%), la edad mayor de 65 años en 83,3%, y el mantenimiento de antibioterapia no específica para ICD en el 50%

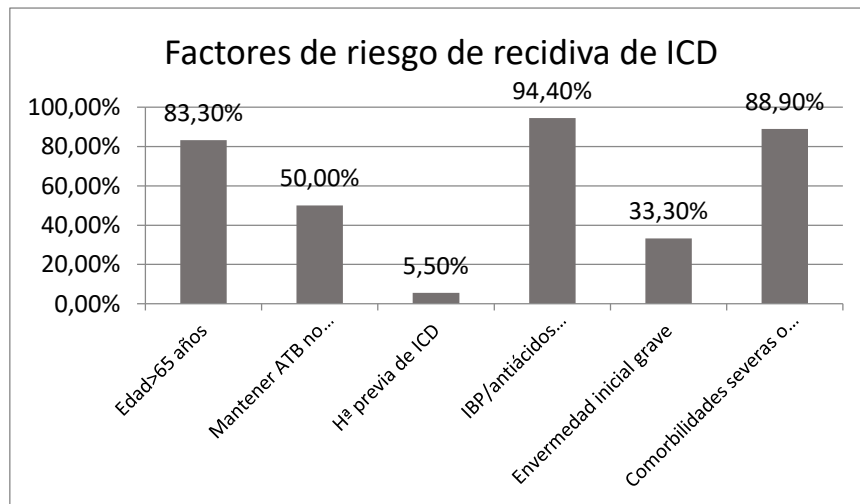


Figura 3. Factores de riesgo de recidiva de ICD

Comorbilidades severas\*: neoplasias, deterioro cognitivo, enfermedad cardiovascular, renal, EPOC, diabetes mellitus

Las manifestaciones clínicas más prevalentes de los episodios de ICD fueron la diarrea en todos los casos (sólo 16,7% con restos hemáticos), el dolor abdominal (33,3%), la distensión abdominal (22,2%), la fiebre (16,7%), y las náuseas ó vómitos (5,5%),

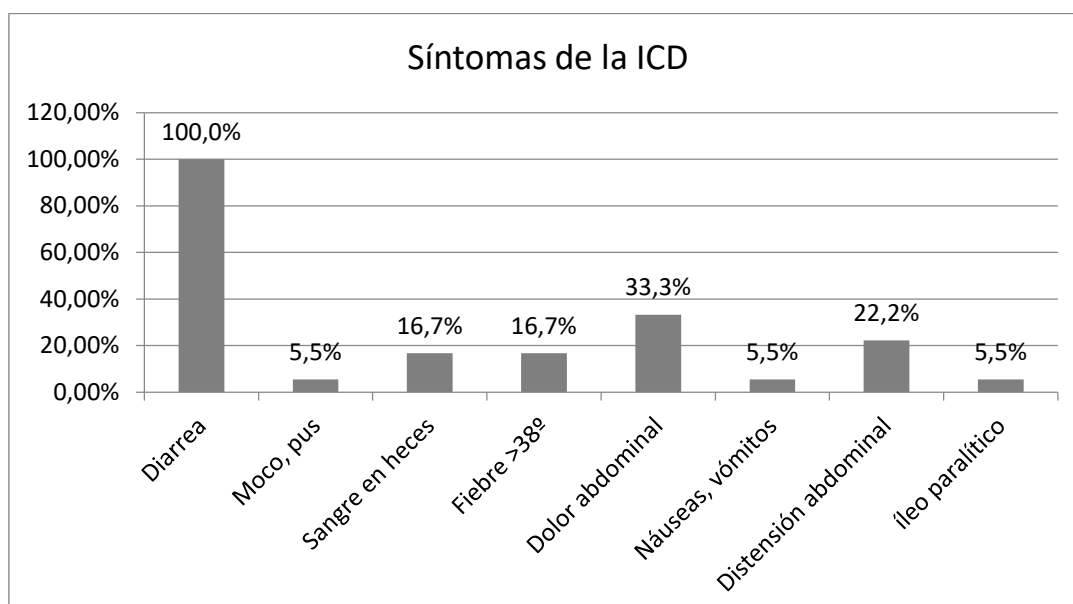


Figura 4. Sintomatología de la ICD

El diagnóstico de ICD se confirmó mediante la detección de *Clostridium difficile* toxigénico en heces a través de positividad de la toxina (PCR en 9 pacientes-50%, e inmunocromatografía en 7 pacientes-38,9%) y por cultivo en 3 pacientes (16,7%). En un paciente se realizó colonoscopia, sin evidenciarse pseudomembranas. El diagnóstico de ICD se realizó a los 10,9 +/-10,3 días de ingreso hospitalario.

La estratificación por gravedad mostró un 66,7% de episodios leves-moderados, 27,8% graves y 5,5% graves-complicados. Al aumentar la gravedad del episodio fueron mayores la edad, mortalidad y complicaciones (tabla 2, figuras 5 y 6)

Tabla 2.- Evolución al tratamiento según la gravedad del episodio de ICD

	Leve- moderado	Grave	Grave- complicado	Global
Curación	11 91,7%	3 60%	0 0%	14 77,8%
Éxitus	1 8,3%	1 20%	1 100%	3 16,7%
Recurrencia*	0 0%	*1 20%	0 0%	*1 5,5%
Complicaciones	6 50%	4 80%	1 100%	11 61,1%

\*Recurrencia: un paciente tiene dos episodios de recurrencia

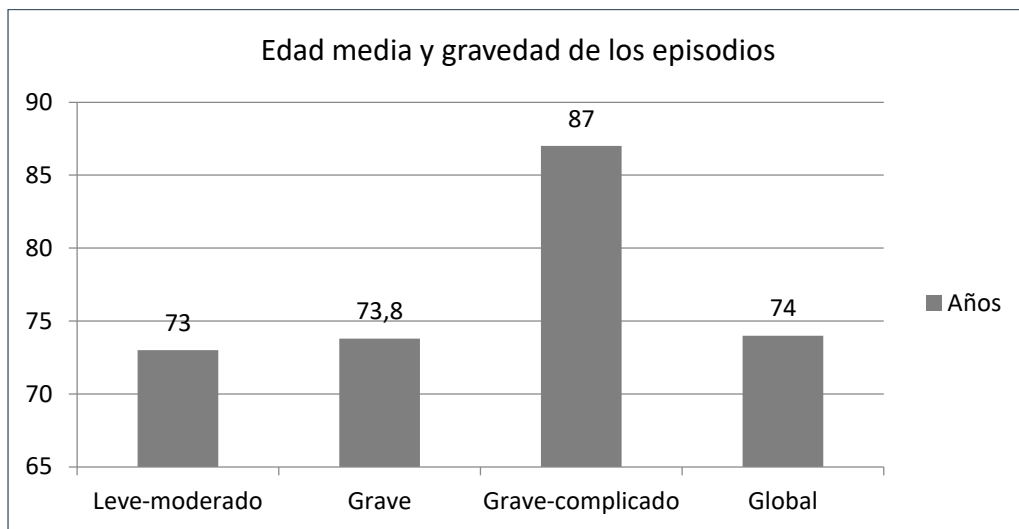


Figura 5. Edad media y gravedad de los episodios

El 61,1% de pacientes sufrieron complicaciones evolutivas (hipoalbuminemia 55,5%, alteraciones hidroelectrolíticas en 11,1%, fracaso renal agudo en 11,1%, ileo paralítico en 5,5%, hipotensión o shock en 5,5%). Las complicaciones aparecieron en el 50% de los episodios leves-moderados, 80% de los graves y 100% de los graves-complicados. Tres pacientes fallecieron durante el episodio de ICD. La tasa de mortalidad de los episodios de ICD fue del 15% (3 éxitus / 20 episodios): en los episodios leves moderados fue del 8,3%, en los graves del 20%, y en el grave complicado del 100%.

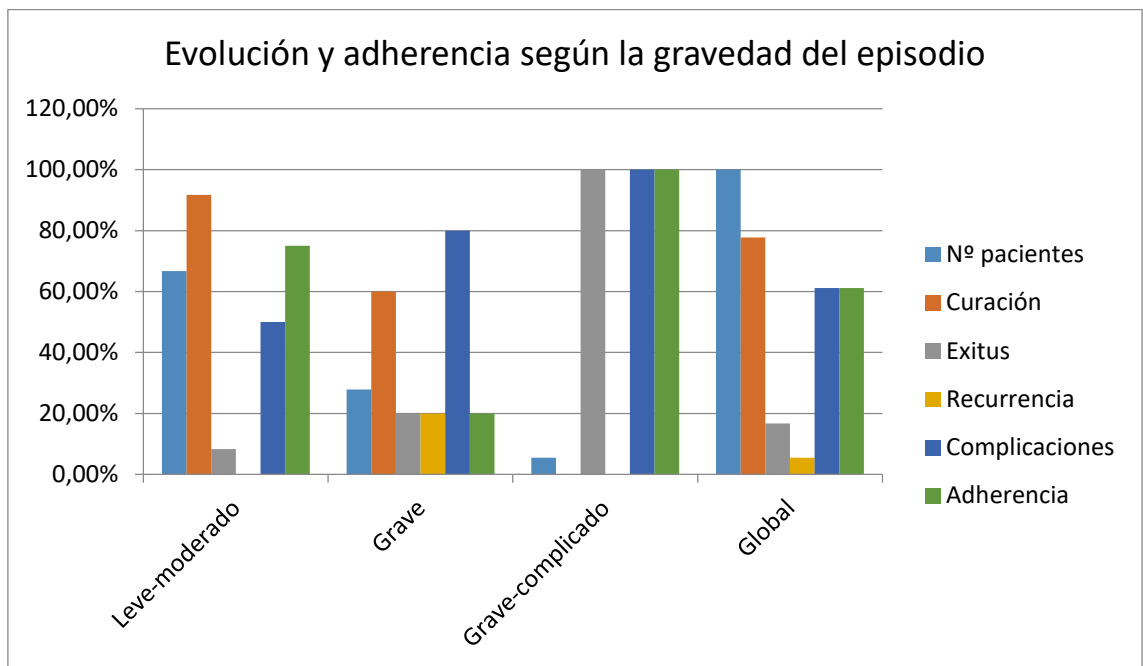


Figura 6. Evolución y adherencia al tratamiento según la gravedad del episodio de ICD

La estancia media fue de 34.8 +/- 37.7 días, mayor en los pacientes graves (48,4 días), que en los leves moderados (31,1 días) y en el grave-complicado (9 días).

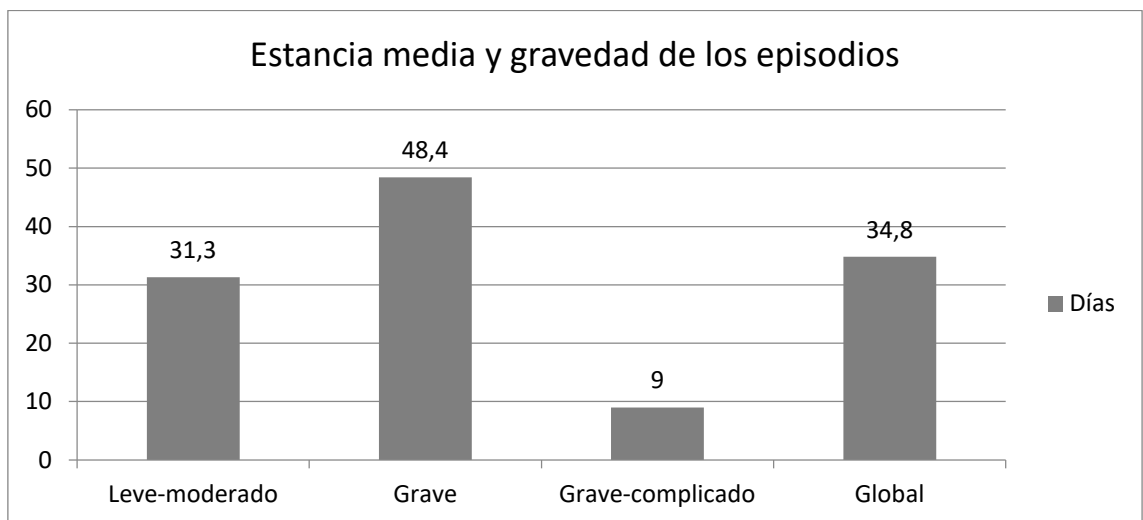


Figura 7. Estancia media y gravedad de los episodios

Hubo dos episodios de recurrencia (2/20 episodios) en el mismo paciente. Presentó como factores de riesgo de recurrencia la edad, el uso de IBP concomitante, enfermedad inicial grave y comorbilidad grave, pero no historia previa de ICD, ni mantenimiento de antibioterapia previa. El primer episodio de recurrencia fue grave y el segundo leve-moderado, con curación final.

Respecto al manejo terapéutico, en 50% de los pacientes se mantuvo el tratamiento antibiótico no dirigido a ICD, en 11,1% se retiró el IBP y en 16,7% se emplearon probióticos. Dentro de la antibioterapia específica para ICD, se pautó metronidazol oral en 38,9%, metronidazol intravenoso en 5,5%, vancomicina oral en 33,3%, y la combinación de metronidazol intravenoso y vancomicina oral en 11,1%. Dos pacientes no recibieron antibióticos específicos para ICD, evolucionando favorablemente hacia la curación.

Hubo adherencia a la indicación de antibioterapia específica para ICD as de la guía ESCMID en el 61,1% de los primeros episodios (75% en leves-moderados, 20% en graves y 100% en graves complicados) (figura 6). En los dos episodios de recurrencia la adherencia a la guía fue del 50%: la primera recurrencia grave se adecuó a la guía ESCMID con Vancomicina v.o. 125 mg/6h durante 10 días con evolución favorable. El segundo episodio fue leve-moderado, tratado con Rifaximina (no incluida en la guía ESCMID), con curación clínica.

.

## DISCUSIÓN

La incidencia de ICD obtenida (62,5 episodios/10.000 ingresos) es superior a la descrita en otros trabajos realizados en nuestro país, que mostraban entre 41,2 casos/100.000 ingresos (estudio del CMBD de 1997-2005)<sup>5</sup> a 171 episodios/100.000 ingresos (estudio multicéntrico en 2007)<sup>6</sup>, evidenciándose una incidencia creciente. Ese aumento de incidencia puede estar justificado por la conjunción de factores de los pacientes estudiados (mayor comorbilidad y edad, mayor contacto con la atención sanitaria) y el diferente método de inclusión empleado: el uso de las muestras microbiológicas positivas tiene mayor rendimiento que el CMBD. En un reciente estudio se ha demostrado que casi la mitad de los pacientes con estudio microbiológico positivo para ICD no incluían este diagnóstico en su informe de alta<sup>14</sup>.

En referencia a las manifestaciones clínicas, salvo la diarrea (presente en todos los episodios estudiados), el resto de la sintomatología ha resultado inespecífica, no ayudando en la sospecha diagnóstica, ni en el diagnóstico diferencial con otros patógenos<sup>3</sup>. Una cuidadosa anamnesis que incluya los factores de riesgo habituales para ICD es más orientadora que la propia sintomatología.

El origen de los episodios de ICD se asoció a los cuidados sanitarios en un 83.3% y fue comunitario en un 16.7%, en valores próximos a los reflejados en la bibliografía (14-36% de casos comunitarios)<sup>5,8</sup>.

Los factores de riesgo asociados a la aparición de la ICD en nuestra serie, coinciden con otros trabajos<sup>1-3</sup>, destacando como factores de riesgo intrínsecos la comorbilidad (88,9%) y la edad (83,3%) y entre los extrínsecos la exposición previa a antibióticos (83-89%). Las características de los pacientes incluidos en el estudio, atendidos en un servicio de Medicina Interna, donde confluyen comorbilidad y edad, justifican estos resultados. Es destacable que, en esta serie, dos tercios de los pacientes estén desnutridos, la mitad reciba tratamiento con efecto inmunosupresor, y un tercio esté institucionalizado, lo que muestra su fragilidad clínica. Los antibióticos más frecuentemente implicados coinciden con los más empleados a nivel ambulatorio y hospitalario (betalactámicos 80-87%, quinolonas 20-37,5%). Aunque estos datos corroboran que la atención sanitaria (hospitalización y antibioterapia

especialmente) supone el mayor factor de riesgo para el desarrollo de la ICD, no hay que olvidar que también hay casos de ICD sin estos factores de riesgo clásicos (sin contacto reciente con el sistema de atención sanitaria, embarazadas, niños)<sup>1-3</sup>. Todos los pacientes cumplían también algún factor de riesgo de recidiva de ICD, siendo el más evitable el uso de IBP o antiácidos (94,4%).

Existe un predominio de episodios leves y moderados (50%) coincidente con otras series<sup>4,7,15</sup>. La mortalidad de los episodios de ICD en nuestro trabajo es del 16,7%. Otras series en nuestro país muestran valores del 12,3%<sup>5</sup> al 31%<sup>4</sup>. Un análisis del CMBD de los servicios de Medicina Interna de nuestro sistema nacional de salud de 2005 a 2010, mostró una mortalidad por ICD del 12,5%<sup>16</sup>. La mayor mortalidad de nuestra serie puede deberse a diferencias metodológicas (diagnóstico microbiológico frente a CMBD), y a las características de los pacientes (mayor envejecimiento, morbilidad y fragilidad)

La gravedad inicial del episodio se asocia a una mayor edad del paciente y a una peor evolución (más mortalidad y complicaciones). La estancia media ha sido superior en los episodios graves (48,4 días) que en los leves-moderados (31,3 días) y graves-complicados (9 días). La mala evolución del único caso grave-complicado finalizó en éxitus, por lo que su menor estancia hospitalaria es reflejo de esta mala evolución. Respecto a las recurrencias, únicamente se han observado dos episodios. Aunque supone un 10% del total y en la bibliografía se describe un 20-30% de recurrencias<sup>1,7</sup>, dado el pequeño tamaño muestral y que ambas aparecen en el mismo paciente, creemos que no se puedan aportar conclusiones.

La adherencia a las recomendaciones de antibioterapia específica para ICD de la guía ESCMID fue del 61,1%, mayor en los casos leves-moderados (75%), que en los graves (20%). No se suspendió la antibioterapia no dirigida frente a ICD en el 50%, lo que constituye un factor de riesgo para la recurrencia<sup>3</sup>. Este grado de adherencia es superior al de otras series, que muestran valores del 38,5-43,4%<sup>17,18,19</sup>. Sin embargo es mejorable, ya que hubo mayor adherencia en el grupo leve-moderado que se relacionó con mejor evolución, respecto al grupo grave (cuyo tratamiento se ha modificado en la última guía ESCMID) con peor evolución. De los resultados en el caso único grave-complicado creemos que no se pueden sacar conclusiones.

Son limitaciones de este trabajo el número de pacientes recogido, el carácter retrospectivo del estudio (con posible pérdida de información), y su realización en un único servicio de un centro hospitalario, que puede limitar su validez externa.

Del análisis de los resultados se evidencia la necesidad de mejorar el manejo terapéutico de estos pacientes (adecuación de la antibioterapia específica de ICD), y de potenciar medidas preventivas que dificulten su aparición (uso racional de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones) y transmisión (adecuada higiene de manos y aislamiento entérico)

### **CONCLUSIONES:**

1. En nuestro estudio la ICD tiene una incidencia superior a la reflejada en otras series
2. La sintomatología de la ICD es inespecífica y no ayuda en el diagnóstico diferencial con otros patógenos.
3. La mayoría de los episodios de ICD aparecen asociados a la atención sanitaria, en pacientes con los factores de riesgo clásicos (edad, comorbilidad, exposición a antibióticos, IBP, desnutrición)
4. Un tercio de los episodios son graves o graves complicados. Los episodios de ICD tienen una mortalidad similar y menos recidivas que otros trabajos de nuestro entorno.
5. La antibioterapia específica para ICD no se adecua a la guía terapéutica en más de un tercio de los episodios, especialmente en los graves.
6. Es necesario favorecer medidas para mejorar el manejo terapéutico de estos pacientes, para prevenir la aparición de ICD y evitar su transmisión.



## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr Miguel Angel Bratos, del Servicio de Microbiología por facilitarnos los datos microbiológicos precisos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Asensio A, Monge D. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jun;30(6):333-7.
2. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 May;31(5):431-55. doi: 10.1086/651706.
3. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Mar;20 Suppl 2:1-26.
4. Monge D, Morosini M, Millán I, Pérez-Canosa C, Manso M, Guzman MF, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:575–80.
5. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:887–9.
6. Alcalá L, Marín M, Martín A, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez MT, et al., on behalf of the Spanish *Clostridium difficile* Study Group. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection in Spain: a population-based survey. *J Hosp Infect*. 2011;79:13–7.
7. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet*. 2011 Jan 1;377(9759):63-73.
8. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-Garcia A, et al., EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill*. 2008;13:350–3.

9. Johnson S, Adelman A, Clabots CR, Peterson LR, Gerding DN. Recurrences of *Clostridium difficile* diarrhea not caused by the original infecting organism. J Infect Dis. 1989 Feb;159(2):340-3.
10. Conjunto Mínimo Básico de Datos - Hospitalización (CMBD-H) . Portal estadístico del sistema nacional de salud. Aplicaciones interactivas. Ministerio de Sanidad, política social e igualdad (consultado 23 abril 2013). Disponible en <http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/>.
11. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med. 2011 Feb 3;364(5):422-31.
12. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis. 2012 Apr;12(4):281-9.
13. González-Madroño A, Mancha A, Rodríguez FJ, Culebras J, de Ulibarri JI. Confirming the validity of the CONUT system for early detection and monitoring of clinical undernutrition: comparison with two logistic regression models developed using SGA as the gold standard. Nutr Hosp. 2012 Mar-Apr;27(2):564-71.
14. Alonso-Fernández P, Wu-Lai TI, García-Salmones M, Saavedra-Cervera B, García-Salguero C, Merino P. *Clostridium difficile*, ¿están todos los que son? Rev Calid Asist. 2015;30:79-85.27.
15. Rodríguez-Martín C, Serrano-Morte A, Sánchez-Muñoz LA, de Santos-Castro, PA, Bratos-Pérez MA, Ortiz de Lejarazu-Leonardo R. Identifying gaps between guidelines and clinical practice in *Clostridium difficile* infection. Rev Calid Asist. 2016 May-Jun;31(3):152-8.
16. Marco-Martínez J, Barba-Martín R, Plaza-Canteli S, Canora-Lebrato J, Méndez-Baillón M, de Miguel-Yanes JM, et al. *Clostridium difficile* infections in Spanish internal medicine departments during the period 2005-2010: The burden of the disease. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33:16-21.
17. Curtin BF, Zarbalian Y, Flasar MH, von Rosenvinge E. *Clostridium difficile*-associated disease: Adherence with current guidelines at a tertiary medical center. World J Gastroenterol. 2013;19:8647-51.

18. McEllistrem MC, McGraw M, Sahud AG, Chan-Tompkins NH, Goswami R, Bhanot N. High frequency of non adherence to *Clostridium difficile* treatment guidelines. South Med J. 2014;107:597-9.
19. Wiczorkiewicz S, Zatarski R. Adherence to and outcomes associated with a *Clostridium difficile* guideline at a large teaching institution. Hosp Pharm. 2015;50:42-50.

## ANEXO. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

<b>Nº CASO ICD.....</b> <b>NHC.....</b>	*Diarrea ( $\geq 3$ dep, no formadas en $\leq 24$ horas) y demostración de C.difficile toxigénico ó toxinas ó evidencia de colitis pseudomembranosa por colonoscopia o anatomía patológica.	
Fecha Ingreso..... Fecha alta:.....	Sexo:..... Edad:.....	Lugar diagnóstico: AP <input type="checkbox"/> , CCEE <input type="checkbox"/> , hospitalización <input type="checkbox"/> , urgencias <input type="checkbox"/> residencia <input type="checkbox"/>
Fecha diagnóstico..... (fecha test positivo) Días hasta dco.....	<b>Origen del episodio</b> <input type="checkbox"/> Asociado atención sanitaria de inicio hospitalario (>48 h del ingreso) <input type="checkbox"/> Asociado atención sanitaria inicio comunitario (<4 semanas tras el alta) <input type="checkbox"/> Indeterminado: 4-12 semanas tras el alta <input type="checkbox"/> Comunitario: <48h ingreso y no hospital.previa; >12 sem tras alta; no hospital.previa	

DIAGNÓSTICO		
<b>Síntomas</b> <input type="checkbox"/> Diarrea ▪ nº máx dep/día.... ▪ Nº de días <input type="checkbox"/> Moco, pus <input type="checkbox"/> Sangre <input type="checkbox"/> Fiebre > 38°C <input type="checkbox"/> Dolor abdominal <input type="checkbox"/> Náuseas-vómitos <input type="checkbox"/> Distensión abdominal <input type="checkbox"/> Ileo paralítico <input type="checkbox"/> Alt extracolónica. ¿Cuál?.....	<b>Microbiología</b> <input type="checkbox"/> Cultivo <input type="checkbox"/> Toxina <input type="checkbox"/> PCR <input type="checkbox"/> Otro <b>Otros</b> <input type="checkbox"/> <b>Colonoscopia</b> Hallazgos: .....	<b>Análítica:</b> Creatinina ingreso.....máx..... Proteínas..... Albúmina..... Colesterol..... Leucocitos máx..... Linfocitos.....
	<input type="checkbox"/> <b>Anatomía Patológica</b> Hallazgos:..... <input type="checkbox"/> <b>TC abdominal</b> Hallazgos:.....	<b>Gravedad</b> <input type="checkbox"/> Leve-moderado:<15.000 leuc/ml y creat<1,5 basal <input type="checkbox"/> Grave: >15.000 leuc/mL ó creatinina >1,5 basal <input type="checkbox"/> Grave complicado: Hipotensión o shock, íleo, colitis fulminante y megacolon

FACTORES DE RIESGO		
ICD		Recurrencia
<input type="checkbox"/> Institucionalizado <input type="checkbox"/> Hospitalización <3m <input type="checkbox"/> ATBterapia últimos 3 meses. ATB:..... <input type="checkbox"/> ATBterapia activa al dco ICD. ATB:..... <input type="checkbox"/> Antineoplásicos < 3 m ó neoplasia activa <input type="checkbox"/> Infección VIH <input type="checkbox"/> Inmunosupresores <input type="checkbox"/> DM	<input type="checkbox"/> Colagenosis <input type="checkbox"/> Diverticulosis <input type="checkbox"/> E.inflamatoria intestinal <input type="checkbox"/> Ca.colorectal <input type="checkbox"/> Celiaquía	<input type="checkbox"/> > 65 años. <input type="checkbox"/> Mantener ATB no específico para ICD tras su diagnóstico o tratamiento. <input type="checkbox"/> Historia de ICD previa* <input type="checkbox"/> IBP / antiácidos concomitante* <input type="checkbox"/> Enfermedad inicial grave. <input type="checkbox"/> Comorbilidades severas o inmunodeficiencia: neoplasias, det. cognitivo, enfermedad cardiovascular, EPOC, enfermedad renal, DM.

TRATAMIENTO		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Se retiró el antibiótico previo: si <input type="checkbox"/> / no <input type="checkbox"/></li> <li>Se retiró el IBP: si <input type="checkbox"/> / no <input type="checkbox"/></li> <li>Antibioterapia específica para ICD               <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Metronidazol . Vía:.....</li> <li><input type="checkbox"/> Vancomicina. Vía.....</li> </ul> </li> </ul>	<input type="checkbox"/> Metronidazol seguido de vanco (secuencial): vía..... <input type="checkbox"/> Metronidazol + vanco(combinaón): vía:..... <input type="checkbox"/> Fidaxomicina v.o. <input type="checkbox"/> Otros •Probióticos si <input type="checkbox"/> / no <input type="checkbox"/> Colectomía: si <input type="checkbox"/> / no <input type="checkbox"/>	
<b>¿Se ha seguido el tto recomendado por la guía ESCMID?</b>		
<input type="checkbox"/> SI	VO posible	VO no posible

<input type="checkbox"/> NO	Leve-moderado	Metro 500mg/8h vo 10d (A-I) Vanco 125mg/6h vo, 10 d, ó fidaxo 200mg/12h vo (B-I)	Metro 500mg/8h iv 10d (A-II)
	Grave o grave complicada	Vanco 125mg/6h vo, 10d (A-I) Fidaxo 200/12h vo 10d.(B-I)	Metro 500mg/8h iv 10d + Vanco 500mg/6h enteral 10d +/- vanco rectal 10 d

EVOLUCIÓN	Complicaciones	
<input type="checkbox"/> Curación <input type="checkbox"/> Exitus relacionado ICD si/no <input type="checkbox"/> Recurrencia Nºde recurrencias:...	<input type="checkbox"/> Colitis fulminante <input type="checkbox"/> Megacólon tóxico (>7cm) <input type="checkbox"/> Perforación <input type="checkbox"/> Ileo <input type="checkbox"/> Hipotensión o shock <input type="checkbox"/> Fracaso renal	<input type="checkbox"/> SRIS <input type="checkbox"/> Alt. hidroelectrolíticas <input type="checkbox"/> Hipoalbuminemia <input type="checkbox"/> Bacteriemia, Sepsis <input type="checkbox"/> Muerte <input type="checkbox"/> Ingr. UCI

#### Recurrencia nº1

- **Confirmación** microbiológica: SI  NO . **Gravedad** Leve-moderado Grave Grave complicado
- **Tratamiento:**  Metronidazol . Vancomicina.  Metronidazol seguido de vanco (secuencial) ,  metronidazol + vanco(combinación) Fidaxomicina v.o. Otros
- **Adecuación del tratamiento:** si  / no   
ESCMID: 1ª recurrencia: Vancomicina 125mg/6h vo, 10d (B-II) ó Fidaxomicina 200mg/12h vo x 10d (B-II)
- Evolución: Curación / Exitus / Recurrencia  /Complicaciones

#### Recurrencia nº2

- **Confirmación** microbiológica: SI  NO . **Gravedad** Leve-moderado Grave Grave complicado
- **Tratamiento:**  Metronidazol . Vancomicina.  Metronidazol seguido de vanco (secuencial) ,  metronidazol + vanco(combinación) Fidaxomicina v.o. Otros
- **Adecuación del tratamiento:** si  / no   
ESCMID 2ª recurrencia Vancomicina en regimen pulsos/decreciente (A-I) o fidaxomicina 200mg/12h x 10d (B-I)
- Evolución: Curación / Exitus / Recurrencia  /Complicaciones