

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO

EL ESTADO NUTRICIONAL, ANEMIA, VITAMINA D Y NEFROPATÍA DIABÉTICA
COMO FACTORES ASOCIADOS A COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA EN
PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA: ESTUDIO DE CASOS Y
CONTROLES

TESIS QUE PRESENTA
DRA. MARÍA INÉS GIL ARREDONDO

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD EN
NEFROLOGIA

ASESOR: DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS

MEXICO, DF.

FEBRERO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEFROLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



DR. PEDRO TRINIDAD RAMOS

ASESOR DE TESIS

MÉXICO



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI,
D.F. SUR

FECHA 02/06/2014

DR. (A). PEDRO TRINIDAD RAMOS

PRESENTE

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

El estado nutricional, anemia, vitamina D y nefropatía diabética como factores asociados a colitis pseudomembranosa en pacientes con insuficiencia renal crónica: estudio de casos y controles

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

Núm. de Registro
R-2014-3601-83

A FIRMAR:

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

IMSS

SEGURIDAD SOCIAL ADMINISTRATIVA

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

Gracias por estar a mi lado, por su apoyo y comprensión, quiero decirles que este logro también es suyo y que cada momento de mi vida les viviré agradecida por todo lo que han hecho por mí. Los amo.

A MIS HERMANOS:

Su partida fue y siempre será un golpe terrible en mi vida, pero quiero darles las gracias por seguir a mi lado, por mandarme la fuerza necesaria que me impulsó a cumplir esta meta. Todo mi trabajo y dedicación siempre será en honor a ustedes. Los extraño cada instante de mi vida.

A MI ESPOSO:

Por todo el apoyo incondicional que siempre me brinda, gracias porque sin él no habría podido lograr esta meta.

A los médicos y especialistas que me han transmitido una pequeña parte de su experiencia, y sin embargo muy esencial en todas las etapas de mi formación médica. Especialmente a mi asesor.

INDICE

I.	RESUMEN.....	6
II.	INTRODUCCIÓN.....	8
III.	OBJETIVOS.....	17
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
V.	RESULTADOS.....	21
VI.	DISCUSIÓN.....	27
VII.	CONCLUSIONES.....	32
VIII.	BIBLIOGRAFÍA.....	33
IX.	ANEXOS.....	35

I. RESUMEN

Introducción: La enfermedad asociada a *Clostridium difficile* se ha relacionado claramente con el uso de antimicrobianos de amplio espectro en todo el mundo. No obstante la información referente es escasa en México y el resto de América Latina, mucho más en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC). Motivo por el cual es importante llevar a cabo este estudio y definir factores de riesgo para este padecimiento para poder crear estrategias que ayuden a la disminución de la incidencia.

Objetivo: comparar el estado nutricional, anemia, niveles de vitamina D en pacientes con colitis pseudomembranosa e insuficiencia renal crónica con aquellos sin colitis pseudomembranosa. Establecer si la nefropatía diabética tiene asociación con colitis pseudomembranosa.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles de junio de 2013 a junio 2014 que incluyó pacientes mayores de 18 años de edad que ingresarán al Departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades CMN SXXI por cualquier situación, que contarán con expediente clínico completo y que tuvieran diagnóstico de IRC de cualquier etiología con o sin terapia de sustitución renal considerados ellos como controles y los casos fueron pacientes con las mismas características, pero que durante su estancia hospitalaria se haya corroborado por medio de rectosigmoidoscopia la presencia de colitis pseudomembranosa. Se parearon por fechas de ingreso y se hizo una relación 1:2. Se identificaron por medio de la revisión diaria del censo del Departamento de Nefrología, se buscaron en el expediente clínico todas las variables a incluir y a través de la escala de evaluación subjetiva global hecha por el Departamento de Nutrición que apoya al servicio de Nefrología se estadificaron de acuerdo a su estado nutricional. De igual forma, con apoyo del servicio de Cirugía de colon y recto a los pacientes con cuadro diarreico en quienes por exposición previa a antimicrobianos, se sospechaba el cuadro de CP se les realizó rectosigmoidoscopia y en quienes esta fue positiva se catalogaron como casos. La información demográfica, clínica y bioquímica se comparó entre los grupos, para las variables cuantitativas continuas con una distribución normal se realizó para la comparación entre ambos grupos con U de Mann-Whitney y para la comparación de variables categóricas entre ambos grupos la prueba de χ^2 con corrección de Yates. Para la asociación entre las variables, se utilizaron tablas simples de 2x2 con cálculo de OR. Un valor de P menor a 0.05 será considerado estadísticamente significativo. Se utilizó el sistema SPSS 20 y el programa epidat.

Resultados: De 117 pacientes, estudiamos 39 casos y 78 controles, no hubo diferencias en género o etiología de IRC. Después del análisis encontramos como factores asociados con valor significativo: estancia hospitalaria mayor a 7 días (OR 3.16), la terapia de reemplazo renal con hemodiálisis (3.98), uso de 2 antibióticos (3.8), de 4 antibióticos (6.4), hipocolesterolemia (6.96), exposición a carbapenémicos (14), quinolonas (2.35), amikacina (11.23) y vancomicina (3.8). Describimos también que el brote presentado en nuestro servicio fue en verano. Se encontró que el uso de un antibiótico fue protector con $p=0.0002$.

Conclusiones: los factores asociados a colitis pseudomembranosa son los mismos que se han encontrado en otros estudios, es importante conocerlos para crear estrategias e implementar medidas a fin de disminuir la incidencia de casos.

Alumno

Apellido paterno: Apellido materno: Nombre: Teléfono: Universidad: Facultad: Carrera: No. de cuenta	Gil Arredondo María Inés 55 24 31 13 02 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Curso de Especialización en Nefrología 512226574
2.-Datos del Asesor	
Apellido paterno: Apellido materno: Nombre:	Trinidad Ramos Pedro
3.-Datos de la Tesis	
Título:	EL ESTADO NUTRICIONAL, ANEMIA, VITAMINA D Y NEFROPATÍA DIABÉTICA COMO FACTORES ASOCIADOS A COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES
Subtítulo: No. de páginas: Año: Número de registro:	36 2015 R-2014-3601-83

II. INTRODUCCION

La relevancia actual de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) a nivel mundial se atribuye a diversos factores entre los que destaca el rápido incremento en su prevalencia y el enorme costo económico que impone su tratamiento. La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada como una tasa de filtración glomerular (TFG) < 60 ml/min/1.73m², o como la presencia de daño renal (alteraciones histológicas, albuminuria-proteinuria, alteraciones del sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen) de forma persistente durante al menos tres meses y se clasifica en 5 estadios de acuerdo a la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) en base a la TFG.

Como resultado de la evolución demográfica y epidemiológica, en la actualidad se considera que existe una pandemia de insuficiencia renal crónica (IRC), que afecta tanto a países desarrollados como a muchos en vías de desarrollo. Se ha llegado a estimar que el número de personas que la sufren a nivel mundial es superior a los 500 millones. ¹

A pesar de que en México no existe un registro nacional de pacientes con IRC, el cual permitiría conocer no sólo el número de pacientes que la padecen sino su sobrevida, se han realizado esfuerzos de diversa índole para conocer la frecuencia y sobrevida en nuestro país.

En 2007, Paniagua y colaboradores publicaron un análisis sobre la situación de la IRC y la diálisis en México. Sus resultados indican que la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) tiene una prevalencia en adultos mayor a 1000 por millón de derechohabientes. ²

En México podrían existir entre 98,600 y 136,500 pacientes con IRC. El incremento del número de pacientes en programas sustitativos sigue una cuesta lenta y progresiva, lo

cual es preocupante ya que en poco tiempo no habrá recursos financieros suficientes para sustentar estas terapias.³

La modalidad de Diálisis Peritoneal Automatizada (DPA) ha tenido un comportamiento estacionario. La diálisis peritoneal en todas sus modalidades persiste siendo el tratamiento de elección en nuestra población, teniendo como terapia de segunda elección la hemodiálisis en situaciones que inhabiliten la cavidad abdominal para este tratamiento sustitutivo.

Saliendo principalmente del programa de diálisis peritoneal por complicaciones de origen infeccioso principalmente peritonitis inmersa en ella la presencia de colitis pseudomembranosa (CP) como efecto adverso por el uso de múltiples esquemas antimicrobianos, ante la falta de respuesta del proceso infeccioso, finalizando con la retirada del catéter de diálisis y envío a unidades de hemodiálisis.³

De las complicaciones que más nos interesan asociadas a diálisis peritoneal es la peritonitis, misma que ha tenido una disminución en su incidencia gracias al perfeccionamiento en las técnicas y el uso de nuevo material. Sin embargo en nuestro medio continua siendo la principal causa de pérdida de cavidad abdominal y por consecuencia el cambio de modalidad de terapia de reemplazo de renal.⁴

Junto con ella hemos observado que vienen complicaciones como lo es la CP de la cual podemos mencionar que el número de casos en nuestra unidad hospitalaria ha ido en aumento por lo que nos parece importante localizar todos los factores que se ven inmiscuidos en el desarrollo de esta patología. En un período de aproximadamente 4 meses tuvimos una alta afluencia de pacientes con cuadros clínicos compatibles con CP por lo que es importante retomarlos y valorar que situaciones contribuyen a la alta incidencia de esta patología en nuestro medio.

De forma inicial en el manejo de una peritonitis se recomienda el manejo empírico con cefalosporinas de primera generación posterior a la toma de cultivos de líquido de diálisis.⁵

Al tener el resultado del cultivo se debe ajustar la terapia de acuerdo a lo aislado. Se debe de evaluar la respuesta al tratamiento en 48 horas y en caso de no tener respuesta cambiar la terapia antimicrobiana de acuerdo a la sensibilidad en el antibiograma. No se debe de abusar de los medicamentos ya que se ha visto una importante relación del uso indiscriminado de antibióticos con el desarrollo de complicaciones como es la CP y que nosotros hemos podido corroborar que pacientes multitratados por peritonitis al final terminan desarrollando esta complicación que aunado a sus comorbilidades les confiere una mayor mortalidad.

La CP es una alteración severa y se presenta como una inflamación aguda de la mucosa intestinal que está caracterizada por la presencia de pseudomembranas o placas en el intestino delgado (enteritis pseudomembranosa) y en el colon (colitis pseudomembranosa).⁶

En los últimos 20 años la infección por *Clostridium difficile* se ha convertido en un problema de salud creciente. Constituye la causa más frecuente de diarrea nosocomial, este patógeno está presente en el 15–20% de diarreas asociadas al consumo de antibióticos y en el 96–100% de la CP.⁷

Actualmente nos enfrentamos también a un aumento de la incidencia de la infección por *Clostridium difficile* en el ámbito extrahospitalario. En un estudio en Reino Unido esta incidencia aumentó de menos de 1 caso por cada 100.000 habitantes a 20 por cada 100.000 entre los años 2004-2010.⁸

Por otra parte, se estima que el costo potencial de la CP, en población europea, pueda llegar a 3.000 millones de euros al año, cifra que puede ascender a casi el doble en las próximas 4 décadas. ⁸

La relación de IRC con el desarrollo de cuadros de CP es alta sobre todo debido a los múltiples procesos infecciosos a los que se ven sometidos este tipo de pacientes, así como al estado de inmunosupresión e inflamación persistente en ellos.

Finney describió la CP en 1893, pero fue en 1978 cuando se aisló *Clostridium difficile* con sus toxinas, y éstas se identificaron como las causantes de la entidad. El bacilo *Clostridium difficile* es un Gram positivo anaerobio obligado y esporulado, que constituye actualmente, el principal agente etiológico de las diarreas asociadas a antibióticos. Este bacilo forma parte de la flora natural del intestino en aproximadamente el 5% de los adultos sanos pero los pacientes pueden adquirirlo. ⁹

3 hechos son necesarios para que se produzca infección por *C. Difficile*:

1. Alteración de la microflora colónica: prácticamente todos los agentes antimicrobianos se han implicado en el desarrollo de diarrea o colitis pseudomembranosa asociadas a *C. difficile*, especialmente aquellos de amplio espectro y con actividad frente a la flora entérica anaerobia.

2. Colonización por *C. difficile*: una vez que el microambiente entérico se ha hecho susceptible a la infección, la colonización se produce por la ingestión de esporas del microorganismo. Las esporas sobreviven en el medio ácido del estómago y se convierten en formas vegetativas al llegar al colon. El mecanismo por el cual estos microorganismos resisten en condiciones normales la colonización por *C. difficile* no está aclarado.

3. Liberación de toxinas: las formas vegetativas de *C. difficile* elaboran toxinas que son las que confieren virulencia a las diferentes cepas. La producción es máxima durante la fase de crecimiento de las formas vegetativas. Produce al menos 2 toxinas llamadas toxina A (TcdA) y toxina B (TcdB), responsables principales de la patogenicidad. TcdA y TcdB (10 veces más potente que la A) alteran el citoesqueleto de las células del epitelio intestinal produciendo cambios morfológicos, inhibición de la división celular y de la función normal de la membrana celular y ocasionando una destrucción del epitelio intestinal. La toxina A es responsable de la lesión mucosa, formación de seudomembranas y secreción de agua y electrolitos. La toxina B provoca efectos citopáticos causando lesiones características en los filamentos de actina, aunque recientemente se ha descrito una potente acción enterotóxica.¹⁰

Una vez lesionada la pared intestinal, la mucosa se muestra hiperémica, se forma una pseudomembrana compuesta de placas fibrosas blanco amarillentas que miden desde 2 mm a más de 1 cm, desechos de fibrina y leucocitos sobre esa área. En las zonas con placas hay pérdida del epitelio superficial, las criptas están distendidas por mucus con polinucleares.¹⁰

El principal factor de riesgo para el desarrollo de esta patología es el uso de antibióticos de amplio espectro por tiempo prolongado y la utilización de más de dos de estos medicamentos. Cualquier antibiótico puede producir CP aunque los más frecuentes son clindamicina y cefalosporinas de segunda y tercera generación.¹¹ Varios estudios se han llevado a cabo para definir la relación entre el uso de antimicrobianos y la presencia de CP, cabe mencionar el realizado en Irlanda en el año 2000 en el cual se incluyeron 87 pacientes hospitalizados y se encontró que el uso de cefotaxima aumento el riesgo relativo de desarrollar CP en un 6%.

El estado nutricional también ha sido identificado como un factor de riesgo tanto para el desarrollo de colitis como para la evolución del cuadro clínico. Se ha observado que en pacientes de edades avanzadas, con cifras de albúmina bajas el desarrollo de la patología es más agresivo con mortalidad elevada respecto de pacientes con adecuado estado nutricional. En 2006 Moshkowitz llevó a cabo un estudio para identificar los principales factores de riesgo de esta patología incluyó 72 pacientes en los que destacaba que la cifra de albúmina por debajo de 2.5g/dl así como la desnutrición severa se asociaban como un factor de riesgo para incrementar la mortalidad en pacientes con este padecimiento.¹²

De igual forma se ha encontrado como factor de riesgo la edad avanzada, de esta forma Moshkowitz encontró que la edad mayor de 65 años también se relacionaba con la severidad y mortalidad de los pacientes afectados por CP por lo que investigar este factor de riesgo también juega un papel importante.¹²

La IRC ha sido considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de colitis pseudomembranosa desde 1985 por Leung y colaboradores, donde se demostró que los pacientes urémicos estaban más propensos a la enfermedad, pero también que la severidad en estos pacientes es mayor. Posteriormente Cunney revisó una serie de casos en donde se encontró que la incidencia de CP es cuatro veces mayor en estos pacientes y que la mortalidad es mayor. En el 2002 Kurshid y colaboradores llevaron a cabo un estudio en Ohio en donde encontraron que la insuficiencia renal no es un factor de riesgo para CP sin embargo una vez que se establece el cuadro clínico, el ser portador de dicha patología contribuye a que este sea más severa y que incluso la mortalidad sea alta.¹³

En el 2012 Wolfgram desarrolló un estudio en Winsconsin incluyendo pacientes en programa de diálisis peritoneal con IRC secundaria a nefropatía diabética con diagnóstico de peritonitis y que tenían diagnóstico de CP encontrando que la incidencia efectivamente

es mayor y que incluso la misma colitis perpetúa el cuadro peritoneal, justificándolo al mencionar que las toxinas dañan la barrera gastrointestinal y propician traslocación bacteriana que es la causante de que el proceso infeccioso persista. Encontró que los cambios frecuentes en los antibióticos y la duración prolongada de los esquemas antimicrobianos se asocian con colitis severa y mayor mortalidad. ¹⁴

La vitamina D tiene múltiples efectos sobre la función del sistema inmune. Específicamente a través de su función favorece el control de infecciones, de las enfermedades autoinmunes. ¹⁵ Estas diversas acciones se explican por los efectos sobre la diferenciación y la modulación de la respuesta de los monocitos- macrófagos, las células presentadoras de antígenos, las células dendríticas y los linfocitos. ¹⁶

Además estas células expresan 1 alfa hidroxilasa por lo que pueden tener producción local de 1,25 dihidroxivitamina D3 con efecto autocrino y paracrino. ¹⁷ La vitamina D tiene la capacidad de inducir la expresión de catelicidina, un péptido antimicrobiano en bronquios, queratinocitos y diferentes células epiteliales incluyendo las gastrointestinales, de tal manera que el daño local o la infección puede estimular la expresión de esta proteína en la mayoría de los epitelios, con efectos de la inmunidad innata y efectos antimicrobianos con contra de las bacterias, virus y hongos. ¹⁸

La CP se caracteriza por la aparición de diarrea acuosa y dolor abdominal continuo y de mayor intensidad. La aparición de rectorragia es rara. Los síntomas sistémicos acompañantes incluyen astenia, náuseas, fiebre y los propios de un cuadro de deshidratación secundario a la diarrea.

En un pequeño porcentaje de pacientes se encuentra un cuadro conocido como fulminante, en el que se encuentran signos de toxemia con fiebre alta, confusión mental, taquicardia y dolor abdominal intenso. El abdomen está distendido, timpánico y con

ausencia de ruidos intestinales. La dilatación puede afectar no sólo al colon sino también al intestino delgado o incluso asociarse un íleo paralítico, dando lugar a la paradoja de existir un cuadro de colitis por *C. difficile* sin diarrea. En un 1-3% de los pacientes puede haber colitis fulminante, con íleo, megacolon tóxico e incluso perforación.¹⁹

La detección de la citotoxina B constituye el método de referencia y se considera el estándar de oro para el diagnóstico. Se basa en la demostración del efecto citopático de la toxina sobre un cultivo celular de fibroblastos humanos u otras líneas celulares. Requiere un procesamiento adecuado de la muestra, puesto que la toxina es termolábil a temperatura ambiente, y por ello se pueden producir resultados falsos negativos. Otras causas menos frecuentes de falsos negativos son una concentración de la toxina en heces muy baja y que la cepa infectante tan sólo produzca toxina A. Se dispone de los resultados en 36-48 horas. Globalmente, la especificidad es del 95-99% y la sensibilidad del 70-100%.²⁰

Aunque en muchos casos los hallazgos endoscópicos son inespecíficos y se limitan a edema, eritema y friabilidad de la mucosa, la presencia de placas amarillentas sobre elevadas adheridas a la mucosa, pero que se pueden desprender, es patognomónica de CP. Las pseudomembranas son más pronunciadas en recto y sigmoides. Si la enfermedad es grave puede producir adelgazamiento de la pared del colon, tiene una sensibilidad 86% y especificidad 90%.²⁰

En el caso de un primer episodio de CP el cual es leve sin datos clínicos que indiquen la presencia de complicaciones, se recomienda como terapia de primera elección metronidazol vía oral con régimen de 14 días, a dosis de 500mg cada 8 hrs en caso de alergia a este o cuadro clínico que no responda se sugiere el uso de vancomicina 125mg cada 6 horas vía oral. En todos los estudios que se han realizado, no se ha encontrado

que una terapia sea superior a otra, en pacientes no complicados y en ningún estudio se justifica la utilización de ambos en un mismo paciente. ²¹

En el caso de colitis complicada o severa el objetivo es que se alcancen concentraciones altas de los medicamentos a nivel intestinal por lo que se recomienda el uso de vancomicina a dosis más altas como lo son 500mg cada 6 horas vía oral o el uso del mismo medicamento pero en enemas retencionistas. En el caso de que se sospeche complicación de megacolon tóxico o perforación debe suspenderse cualquier medicación. La colectomía está recomendada en pacientes con perforación intestinal, megacolon tóxico, así como datos francos de choque séptico. Se ha observado que la mortalidad es mayor del 75% en estos pacientes aunado a un lactato mayor a 5mmol/L. ²²

III.- OBJETIVOS

Objetivos específicos:

Comparar el estado nutricional de pacientes con insuficiencia renal crónica y colitis pseudomembranosa contra pacientes con insuficiencia renal crónica sin colitis pseudomembranosa

Comparar el estado anémico de pacientes con insuficiencia renal crónica y colitis pseudomembranosa contra pacientes con insuficiencia renal crónica sin colitis pseudomembranosa

Comparar los niveles de vitamina D de pacientes con insuficiencia renal crónica y colitis pseudomembranosa contra pacientes con insuficiencia renal crónica sin colitis pseudomembranosa

Evaluar si la colitis pseudomembranosa es más frecuente en pacientes con insuficiencia renal crónica de etiología diabética

IV.- MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles de junio de 2013 a junio 2014 que incluyó pacientes mayores de 18 años de edad que ingresarán al Departamento de Nefrología del Hospital de Especialidades CMN SXXI por cualquier situación, que contarán con expediente clínico completo y que tuvieran diagnóstico de IRC de cualquier etiología con o sin terapia de sustitución renal considerados ellos como controles y los casos fueron pacientes con las mismas características, pero que durante su estancia hospitalaria se haya corroborado por medio de rectosigmoidoscopia la presencia de colitis pseudomembranosa.

Se identificaron por medio de la revisión diaria del censo del Departamento de Nefrología, se buscaron en el expediente clínico todas las variables a incluir como son edad, género, etiología de la IRC, tiempo de ser diabético en el caso que corresponda, así como el Hospital General de Zona (HGZ) del que provienen, ya que muchos de los casos eran pacientes que ya tenían diarrea desde que se encontraban en dicha unidad, si tenían terapia de reemplazo renal, si habían tenido peritonitis, cuántos días tenían de hospitalización en su HGZ y cuantos días duraron en nuestra unidad, así como a través de la nota de envío se pudo rescatar que tipo de antibiótico habían tenido previamente y en algunos casos el tiempo de exposición al mismo.

En cuanto a laboratorios se recabaron del expediente niveles de albúmina, vitamina D, hemoglobina y a través de la escala de evaluación subjetiva global hecha por el Departamento de Nutrición que apoya al servicio de Nefrología se estadificaron de acuerdo a su estado nutricional. De igual forma, con apoyo del servicio de Cirugía de colon y recto a los pacientes con cuadro diarreico en quienes por exposición previa a

antimicrobianos, se sospechaba el cuadro de CP se les realizó rectosigmoidoscopia y en quienes esta fue positiva se catalogaron como casos.

Se excluyeron del estudio a pacientes que no contaban con expediente clínico completo, quienes no se hubiesen captado en el período de estudio y a quienes no se les realizó rectosigmoidoscopia.

Recolección de Datos:

Se revisaron los expedientes para determinar la presencia de criterios de inclusión, exclusión y eliminación; de los candidatos se recolectaron los datos consignados en el expediente. Los datos recolectados se dividieron de la siguiente forma:

Ficha de Identificación y localización: Nombre, afiliación, edad, género, HGZ.

Enfermedad Renal Crónica: Se registró la etiología de la Enfermedad Renal Crónica, tiempo de diagnóstico, tipo de terapia de reemplazo renal si es que ya contaba con ella, modalidad de diálisis peritoneal, se registraron los días de permanencia en su HGZ, si se usó algún esquema de tratamiento en su Hospital General de Zona y si tenía diagnóstico de peritonitis.

Laboratorios a su ingreso: Se registraron resultados consignados en el expedientes de estudios de laboratorio como son hemoglobina, albumina, colesterol, triglicéridos, niveles séricos de Vitamina D, velocidad de sedimentación globular y Proteína C reactiva.

Rectosigmoidoscopia: se revisó el expediente de los casos en donde se buscó el resultado de la rectosigmoidoscopia con el reporte de porcentaje de afectación de la mucosa colónica, quienes no contaban con ello fueron excluidos.

A su egreso hospitalario ya sea por alta a su domicilio, por traslado a su HGZ correspondiente o defunción se registró el número de días de estancia hospitalaria, así como el esquema de antibiótico usado durante su estancia.

Análisis Estadístico

La información demográfica, clínica y bioquímica se comparó entre los grupos, para las variables cuantitativas continuas con una distribución normal se realizó para la comparación entre ambos grupos con U de Mann-Whitney y para la comparación de variables categóricas entre ambos grupos la prueba de χ^2 con corrección de Yates y/o la prueba exacta de Fisher. Para la asociación entre las variables, se utilizaron tablas simples de 2x2 con cálculo de OR.

Un valor de P menor a 0.05 será considerado estadísticamente significativo. Se utilizó el sistema SPSS 20 y el programa epidat.

V.- RESULTADOS

En el período comprendido de junio de 2013 a junio de 2014 se captaron 39 **casos** de pacientes con IRC y colitis pseudomembranosa los cuales se parearon con 78 **controles** en relación 1:2 respectivamente, quienes ingresaron al servicio de Nefrología por complicaciones infecciosas y no infecciosas de diálisis crónica (HD y DP) y en fase prediálisis sin colitis pseudomembranosa.

Todos los casos tuvieron diagnóstico de colitis pseudomembranosa, a través de instrumentación por medio de rectosigmoidoscopia, en donde se encontró predominando la afección del 30% de la mucosa colónica en 9 pacientes. En el 100% en 5 pacientes, 2 de ellos ameritaron hemicolectomía.

De los **casos**, 27 (69.2%) fueron hombres y 12 fueron mujeres (30.7%), con un promedio de edad de 54.1 años \pm 15.6 (rango: 20-85 años). En los **controles**, 48 (61.5%) fueron hombres y 30 mujeres (37.9%), con edad promedio de 53.8 años \pm 14.86 (rango: 17 a 82 años).

Los Hospitales Generales de Zona (HGZ) de procedencia de los **casos** y de los **controles** se muestran en la tabla No 1, como se puede observar la mayoría de pacientes fueron derivados de los HGZ 8 y 47, tanto **casos** como **controles**.

Tabla No 1. HGZ de procedencia de los pacientes

HGZ correspondiente	No. Casos (%)	No. Controles (%)
HGZ 8	16 (41)	30 (38)
HGZ 47	10 (26)	22 (28)
HGZ 1 A Troncoso	2 (5)	4 (5)
HGZ 2 A Venados	3 (8)	5 (6)
HGZ 32	3 (8)	11 (14)
HGZ 30	3 (8)	6 (8)
Foráneos	2 (5)	0 (0)
Total	39 (100)	78 (100)

Los días de estancia hospitalaria fueron significativamente mayor en los **casos** que en los **controles** ($p=0.0001$) como se muestra en la tabla No. 2

Tabla No 2: Días de estancia hospitalaria

Grupo	Número	Media \pm DE
Controles	78	11.3 \pm 6.3
Casos	39	23 \pm 12.8 *

* $p=0.001$ vs controles

La etiología de la IRC tanto en casos como en controles se muestran en la tabla No 3 y como se puede observar en ambos grupos predominó la nefropatía diabética.

Tabla No 3. Etiología de la IRC

Etiología	N=Casos (%)	N=Controles (%)
Nefropatía diabética	27 (69)	45 (58)
Nefroangioesclerosis	3 (8)	8 (10)
Etiología no determinada	1 (3)	10 (13)
Uropatía obstructiva	1(3)	6 (8)
Síndrome de Bartter	1(3)	0 (0)
Microangiopatía trombótica	1(3)	0 (0)
Nefropatía lúpica	3 (8)	1 (1)
Enfermedad poliquística	0 (0)	0 (0)
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	1(3)	0 (0)
Disfunción crónica injerto	0 (0)	4 (5)
Glomerulopatía membranoproliferativa	1(3)	0 (0)

El tiempo promedio de diagnóstico de la diabetes mellitus 2 fue de 15 ± 11.2 y de 11.4 ± 11.5 años en los casos y controles respectivamente ($p=0.02$). La modalidad de diálisis crónica que predominó fue Diálisis Peritoneal Continua Ambulatoria (DPCA), en ambos grupos, seguido de Hemodiálisis (HD), Diálisis Peritoneal Automatizada (DPA), Diálisis Peritoneal Intermitente (DPI) y solo un paciente en prediálisis en el grupo de casos (tabla No 5).

Tabla No. 4 Modalidad de Terapia de reemplazo renal (TRR) en los pacientes

Modalidad de TRR	N=Casos (%)	N=Controles (%)
DPCA	16 (41)	36 (46)
DPA	6 (15)	21 (27)
HD	11 (28)	7 (9)
DPI	5 (13)	8 (10)
Prediálisis	1 (3)	6 (8)
Peritonitis	30 (77)	54 (69)

De los **casos**, como se observa en la tabla No 4, 30 cursaban con cuadro infeccioso de peritonitis.

La tabla 6 muestra los resultados de laboratorio, se observa que los niveles de albúmina, vitamina D y colesterol fueron significativamente mayores en los controles que en los casos, mientras que VSG fue menor con un valor de $p 0.01$. Con relación a hemoglobina y triglicéridos no hubo diferencias significativas.

Tabla No. 5 Datos bioquímicos de los pacientes

Variable	Casos	Controles	p
Albumina	2.3 ± 0.6 g/dl	2.6 ± 0.6 g/dl	0.01
Hemoglobina	8.7 g/dl	9 ± 1.5 g/dl	0.4
Vitamina D	6.8 ± 3 ng/dl	8.1 ± 3.6 ng/dl	0.05
VSG	36.7 ± 27.2	25.1 ± 20	0.01
PCR	8.7 ± 7.4	7.1 ± 8.2	0.10
Colesterol	123 ± 38 mg/dl	137.2 ± 36 mg/dl	0.02
Triglicéridos	151 ± 75 mg/dl	137 ± 64 mg/dl	0.4

En los niveles de vitamina D predominó la deficiencia tanto en **casos** como en **controles**. 1 único paciente en los controles se encontró en niveles óptimos. Los niveles de hemoglobina, en ambos grupos predominó el grado de anemia moderado.

En los **casos** se encontró, 23 pacientes con desnutrición leve que representa un 58.97%. En el grupo **control** predominó también desnutrición leve, pero a diferencia del grupo de los casos, en el grupo control se reportan 2 pacientes con desnutrición severa.

En la exposición a antimicrobianos, se encontró para ambos grupos, exposiciones en HGZ de 1 hasta 4 antibióticos. El grupo antimicrobiano al que mayor se expusieron fue a las cefalosporinas. Durante su estancia en nuestra institución, llama la atención que en los **casos** hubo necesidad de dos antimicrobianos en 20 pacientes, permaneciendo en los controles la utilización del mismo antimicrobiano ya prescrito en HGZ, o cambiando de antimicrobiano de acuerdo a las condiciones del paciente.

Los casos con estancia prolongada tuvieron 3.16 veces más factor de riesgo de padecer colitis pseudomembranosa que aquellos con menor estancia, con un IC de 1.33-7.53; p 0.007.

El uso de 1 antibiótico se encontró como factor protector con un OR de 0.21, sin embargo a partir del uso de 2 antimicrobianos se encuentra factor de riesgo para padecer colitis pseudomembranosa, siendo el grupo de 2 antibióticos el de mayor riesgo. En el grupo expuesto a cefalosporinas se encontró como protector con un OR de 0.32 y una p de 0.0082, en cuanto al resto de antimicrobianos se encontró el uso de carbapenémicos como el de mayor riesgo, siendo este hasta de 14 veces más que los no expuestos y una p estadísticamente significativa, seguido de amikacina, vancomicina, quinolona y finalmente clindamicina.

En cuanto a la terapia de reemplazo renal se encontró que aquellos casos con hemodiálisis tienen hasta 3.9 veces más riesgo de padecer colitis pseudomembranosa que los controles, con una p significativa.

Como parámetro de desnutrición también se consideró hipocolesterolemia dando un riesgo de hasta 6.4 veces más que los controles, de igual forma con una p significativa. No se encontró relación entre deficiencia de vitamina D, así como la etiología de la insuficiencia renal crónica y el género. Para la edad los pacientes entre 31-40 años tienen un factor protector, sin embargo la p no fue significativa.

Tabla No 6 Asociación de datos demográficos y bioquímicos

Variables	Casos	Controles	OR¹	IC²	p
Género					
Masculino	27 (69.2)	48 (61.5)	1.40	0.62 - 3.18	NS
Edad (intervalo)	54.1 (20- 85)	53.8 (17-82)			
51-60 años	14 (35.9)	23 (29.4)	1.33	0.59 - 3.02	NS
Nefropatía diabética	27 (69)	45 (58)	1.65	0.73 - 3.72	NS
Modalidad de TRR³					
Díalisis peritoneal	27 (69.2)	65 (83.3)	0.45	0.18 – 1.11	NS
Hemodiálisis	11 (28.2)	7 (8.9)	3.98	1.40– 11.31	0.006
Prediálisis	1 (2.5)	6 (7.6)	0.31	0.03 – 2.71	NS
HGZ⁴ procedencia					
HGZ 8	16 (41.0)	30 (38.4)	1.11	0.50 - 2.43	NS
HGZ 47	10 (25.6)	22 (28.2)	0.87	0.36 - 2.09	NS
Peritonitis	30 (76.9)	54 (69.2)	1.48	0.61 - 3.59	NS
Estancia hospitalaria > 7 días	30 (76.9)	40 (51.2)	3.16	1.33 - 7.53	0.007
Numero de antibióticos					
1	20 (51.2)	65 (83.3)	0.21	0.08 - 0.50	0.0002
2	12 (30.7)	8 (10.2)	3.88	1.43 - 10.55	0.005
3	4 (10.2)	4 (5.1)	2.85	0.60 – 13.45	NS
4	3 (7.6)	1 (1.2)	6.41	1.64 – 63.8	0.01
Hipoalbuminemia	37 (94.8)	74 (94.8)	1.00	0.17 - 5.71	NS
Deficiencia de vitamina D	38 (97.4)	74 (94.8)	2.05	0.22 - 19.02	NS
Desnutrición	39 (100)	75 (96.1)	-----	-----	NS
Leve	23 (58.9)	40 (51.2)	1.36	0.62 – 2.97	NS
Moderada	15 (38.4)	33 (42.3)	0.85	0.38 – 1.97	NS
Severa	1 (2.5)	2 (2.5)	1.00	0.008 – 11.3	NS

Anemia	39 (100)	76 (97.4)	---	-----	NS
Leve	8 (20.5)	9 (11.5)	1.97	0.69 - 5.61	NS
Moderada	24 (61.5)	52 (66.6)	0.72	0.33 - 1.58	NS
Severa	7 (17.9)	15 (19.2)	0.91	0.34 - 2.47	NS
Hipocolesterolemia	34 (87.1)	40 (51.2)	6.46	2.28 – 18.24	0.0001
Cefalosporinas	24 (61.5)	65 (83.3)	0.32	0.13 – 0.76	0.009
Clindamicina	10 (25.6)	13 (16.6)	1.72	0.67 – 4.38	NS
Carbapenemicos	35 (89.7)	30 (38.4)	14.00	4.51 – 43.36	0.0001
Quinolonas	14 (35.8)	15 (19.2)	2.35	1.99 – 5.57	0.04
Amikacina	31 (79.4)	20 (25.6)	11.23	4.44 – 28.44	0.0000
Vancomicina	34 (87.1)	50 (64.1)	3.80	1.33 – 10.84	0.0006

1.- odds ratio , 2.- intervalo de confianza, 3.- terapia de reemplazo renal, 4.- Hospital General de Zona.

VII.- DISCUSION

El presente trabajo identifico los principales factores de riesgo que influyen en el desarrollo de colitis pseudomembranosa en pacientes con IRC tanto en diálisis crónica como en etapa prediálisis, debido a la observación de un incremento en el número de casos en nuestra población, motivo por el cual consideramos la pertinencia del presente estudio.

Describimos, después de realizar el análisis, los factores asociados al desarrollo de colitis pseudomembranosa, los cuales fueron: estancia hospitalaria mayor a 7 días (OR 3.16), la terapia de reemplazo renal con hemodiálisis (3.98), uso de 2 antibióticos (3.8), de 4 antibióticos (6.4), hipocolesterolemia (6.96), exposición a carbapenémicos (14), quinolonas (2.35), amikacina (11.23) y vancomicina (3.8).

No encontramos diferencias en cuanto a la edad, como se ha reportado en otros estudios como lo es el de Moshkowitz en donde encontraron que la edad mayor de 65 años provee un factor de riesgo¹², sin embargo en nuestro estudio no se corrobora tal situación, pero lo que si encontramos es que los pacientes mayores de 65 años si cursan con mayores complicaciones ya que dos de ellos ameritaron hemicolectomía por megacolon tóxico, como bien lo describe Moshkowitz, estos pacientes tienen mayor tasa de complicaciones y de severidad de la enfermedad ¹².

En cuanto al género, los hombres tuvieron un riesgo de 1.4 veces más que el género femenino, sin valor estadísticamente significativo. En estudios previos, se ha informado que los pacientes del género masculino tienen mayor riesgo que las mujeres como lo demuestra Cunney¹³ de un riesgo de hasta 4.5 veces más en hombres (p=0.0001). Sin encontrar justificación médica para ello.

La sobreestancia hospitalaria, se consideró de acuerdo a los indicadores CUMAE, como aquella mayor a 7 días, en este estudio se demostró que implicó un factor de riesgo con OR de 3.1, lo que sugiere que muchos de nuestros pacientes por la patología de base y las complicaciones inherentes a ella, ocasionan estancias hospitalarias prolongadas, con mayor requerimiento de medidas invasivas y la necesidad de utilizar antimicrobianos de amplio espectro, situación que también ha sido observada en otros estudios, en donde las estancias hospitalarias mayores a 7 días se han asociado con incrementos de riesgo de colitis hasta en 7.6 veces más ²³.

Con respecto a la terapia de reemplazo renal, se encontró el tratamiento con hemodiálisis como factor de riesgo, no así con diálisis peritoneal. En este rubro cabe mencionar que los pacientes considerados en el grupo de hemodiálisis, la mayor parte eran pacientes recién ingresados al programa, que aproximadamente tenían 2 semanas recibiendo esta terapia y que habían tenido antecedente de exposición previa a antibióticos por cuadros de peritonitis, lo que sugiere que pudo haber sido esta exposición previa lo que les condicionó mayor riesgo, ya que durante las sesiones de hemodiálisis no habían tenido exposición a antimicrobianos. Aunado a ello, durante las sesiones de hemodiálisis es bien sabido que, la exposición sanguínea al circuito extra corpóreo ocasiona liberación de citocinas inflamatorias y perpetuación de estados inflamatorios¹⁶, situación que pudo haber contribuido al desarrollo de los cuadros, sin que se considere como un factor de riesgo independiente.

El uso de antimicrobianos ha sido considerado como el principal factor de riesgo para desarrollar CP en diversos estudios, como son los de Leung, Cunney y Finney ^{11,12},
¹³.

Encontramos que la exposición a partir de 2 antibióticos incrementa el riesgo con OR en aumento, con mayor riesgo con el uso de carbapenémicos, sin embargo

Moshkowitz ¹², informó un mayor riesgo con cefalosporinas seguido de clindamicina. Actualmente debido a la resistencia bacteriana en pacientes con peritonitis, ha habido necesidad de utilizar antimicrobianos de amplio espectro, situación que nos podría explicar el mayor riesgo encontrado con el uso de carbapenémicos. En contraste, en nuestro estudio se encontró que la exposición a cefalosporinas como único antibiótico fue un factor protector para CP, con un OR de 0.32 y una $p=0.009$, las principales cefalosporinas utilizadas fueron: ceftazidima, cefepime y ceftriaxona. Sin embargo en los reportes donde encuentran mayor riesgo fue predominantemente con cefotaxima ¹¹, situación que podría explicar que hayamos encontrado protección con el resto. En algunos otros estudios como el de Adrián Camacho ²³ realizado en el Instituto Nacional de Nutrición (INN) encontraron que la cefalosporina que más incrementa el riesgo de CP, fue la ceftriaxona con OR de 2.8.

El brote que se presentó en nuestro servicio y que justifico el presente análisis fue en los meses de junio a septiembre (verano), como así lo informa Adrián Camacho ²³ en donde también encontró un incremento de casos en verano, situación que no había sido reportada en otros estudios, pero que podría explicarse por la asociación aumentada de cepas de *E.coli* y norovirus ^{24,25}.

Así mismo también como se ha reportado en la literatura, la tasa de complicaciones y de mortalidad fue baja.

Reconocemos las limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, la muestra que se incluyó fue pequeña, por ello es que muchas de las asociaciones probablemente no fueron significativas, también los IC son muy dispersos. Segundo lugar nos basamos en el resultado de la rectosigmoidoscopia para el diagnóstico de casos, en el entendido que no es el estándar de oro, justificado ante la falta de medición de PCR en nuestro medio y

considerando que la sensibilidad y especificidad de la rectosigmoidoscopia es de 86 y 90% respectivamente.

A pesar de las debilidades y limitaciones comentadas en el presente estudio, los factores de riesgo que se encontraron asociados a CP fueron coincidentes con otros estudios, siendo de mayor relevancia la estancia hospitalaria prolongada, el uso de más de 2 antibióticos, con mayor riesgo con carbapenémicos.

Encontramos factores que no se habían asociado previamente como lo es la hipocolesterolemia, que ignoramos su significado, mayores casos en verano para lo cual aún no hay explicación concluyente más que lo comentado previamente, así como el factor protector con un antimicrobiano, situaciones que deberán de corroborarse con estudios posteriores tratando de excluir las limitaciones comentadas.

En resumen podemos mencionar que encontramos que los principales factores de riesgo asociados a colitis pseudomembranosa fueron el uso de más de 2 antimicrobianos, con mayor riesgo con carbapenémicos, sobre estancia hospitalaria, hemodiálisis e hipocolesterolemia. No se encontró asociación entre los factores inicialmente planteados, que fueron: anemia, niveles de vitamina D, estado nutricional y nefropatía diabética.

Predomino la etiología diabética, sin embargo no se asoció como factor de riesgo. Todos los casos cursaron con anemia y más del 90% de los controles, predominando el grado moderado. Sin ser factor de riesgo para CP. Predomino la desnutrición moderada, sin ser tampoco factor de riesgo para CP. Los niveles de vitamina D se encontraron como deficiencia, con solo dos controles en niveles óptimos, tampoco mostró un OR de factor de riesgo.

Es importante conocer los factores de riesgo inmiscuidos en esta patología, para de

esta forma crear estrategias que ayuden a disminuirlos y con ello disminuir la incidencia de la enfermedad. Se deben de formar comités encargados de la supervisión de los antimicrobianos, sobre todo en HGZ para no caer en la indiscriminación de estos y que contribuyan al incremento de casos de CP. Considerar en nuestro hospital tener la oportunidad de realizar PCR para poder diagnosticar con mayor certeza los casos.

VIII.- CONCLUSIONES

Los factores de riesgo asociados a CP en nuestra población son los mismos que se reportan en estudios previos, con mayor peso el uso de más de 2 antimicrobianos, uso de carbapenémicos, hipocolesterolemia y terapia de reemplazo renal con hemodiálisis. Deberá de realizarse un estudio con mayor número de pacientes, con el estándar de oro para el diagnóstico de esta patología para poder corroborar los resultados encontrados en nuestro estudio.

XI.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pecoits-Filho R, Abensur H, Cueto-Manzano A, Dominguez J, Divino Filho JC, Fernandez- Cean J, et al. Overview of peritoneal dialysis in Latin America. *Perit Dial Internat.* 2007; 27:316-21
- 2.- Paniagua R, Ramos A, Fabian R, Lagunas J, Amato D. Peritoneal dialysis in Latin America, chronic kidney disease and dialysis in Mexico. *Perit Dial Internat* 2007; 27:405-9.
- 3.- Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz Montes A y Aguilar-Sánchez L, Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Diálisis y Trasplante* 2010; 31(1):7-11
- 4.- Cueto-Manzano M, Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and dialysis peritoneal in Mexico. *Perit Dial Internat.* 2007; 27:142-8.
- 5.-Poole T, Fitzpatrick M, Marsh A, Sayer JA. Peritonitis rates in a North East England Renal Unit—a 2-year analysis. *Peritoneal Dialysis International.* 2008; 28 Suppl 4:S23.
- 6.-Cabezón R. Colitis pseudomembranosa. *Gastr Lationam* 2010, Vol 15, No2 116-119
- 7.-LaMont JT. Clinical manifestations of *Clostridium difficile* infection. En *UpToDate*, Calderwood SB, Editore, UpToDate, Waltham, MA, 2010.
- 8.-Wanke CA. Approach to the adult with acute diarrhea in developed countries. En: *UpToDate*, Calderwood SB (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010.
- 9.-Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile*—associated disease in North America Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12(Suppl 6):2-18.
- 10.-Bauer MP, Kuijper EJ, Van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.*2009; 15:1067-79.
- 11.-Blackwell Science Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2000 25, 101±109
- 12- M. Moshkowitz, E. Ben-Baruch, Z. Kline, Z. Shimoni, M. Niven and F. Konikoff. Risk factors for severity and relapse of pseudomembranous colitis in an elderly population. 2006 Blackwell Publishing Ltd. *Colorectal Disease*, 9, 173–177.
13. Khurshid Yousuf, MD, Mohammad G. Saklayen, MD, Ronald J. Markert, PhD, Christopher J. Barde, MD, and Narasimh Gopalswamy, MD, Dayton, Ohio. *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and Chronic Renal Insufficiency. July 2002 • SOUTHERN MEDICAL JOURNAL • Vol. 95, No. 7.
- 14.-D.F. Wolfgram. Foster.C. Astor M.R. Chan. Development of *Clostridium difficile* Colitis in Peritoneal Dialysis Patients Treated for Peritonitis. Division of Nephrology Medical College of Wisconsin. *november 2012 - Vol. 32, No. 6.*
- 15.-Hewison. M Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Endocrinol Metabol Clinic North Am* 2010; 39:365-379
- 16.- Bouvard B, Annweiler C, Salle A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, et al. Extraskeletal effects of vitamin D: facts, uncertainties, and controversies. *Joint Bone Spine* 2011; 78:10-16
- 17.-Haynes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol (Noise-le grand)* 2003; 49:277-300
- 18.-Schwifenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55:96-108
- 19.-Lessa, F., Gould, C. and McDonald, L. (2012) Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin Infect Dis* 55(Suppl. 2): S65_S70.

- 20.-Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 1053-66.
- 21.-Nelson R. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD004610
- 22.-Seder CW, Villalba MR, Robbins J, et al. Early colectomy may be associated with improved survival in fulminant *Clostridium difficile* colitis: an 8-year experience. *Am J Surg.* 2009; 197:302 -7.
- 23.- McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK, Ad Hoc *Clostridium difficile* Surveillance Working Group. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*- associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 140-5.
- 24.-Lipson SM, Tortora G, Tempone A, Fedorko DP, Spitzer ED. Rapid detection of *Clostridium difficile* in stool using the VIDAS R C. *difficile* Toxin A II assay. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 45: 117-21.

XII.- ANEXOS

Anexo 1 - Hoja de recolección de datos.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL												
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA" CENTRO MEDICO NACIONAL												
SXXI												
SERVICIO NEFROLOGIA												
TABLA DE CASOS												
No	Nombre	Edad	Genero	Programa de DP	HGZ origen	Antibiótico previo	Días de estancia hospitalaria previa	Etiología de la IRC	Albumina	Colesterol	hemoglobina	Vitamina D

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL												
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPULVEDA" CENTRO MEDICO NACIONAL												
SXXI												
SERVICIO NEFROLOGIA												
TABLA DE CONTROLES												

No	Nombre	Edad	Genero	Programa de DP	HGZ origen	Antibiótico previo	Días de estancia hospitalaria previa	Etiología de la IRC	Albumina	Colesterol	hemoglobina	Vitamina D