

Estudio sobre diarrea en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica

Dres. Pedro Grille*, Estela Olano†, Hugo Bertullo‡, Homero Bagnulo‡

Departamento de Medicina Intensiva. Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU) Nº 2. Montevideo, Uruguay

Resumen

Introducción: la diarrea frecuentemente complica la evolución de los pacientes críticos, siendo la complicación gastrointestinal no hemorrágica más común. Su relativa alta incidencia y sus numerosos efectos adversos resaltan su importancia en la evolución de este tipo de pacientes.

Objetivos: investigación prospectiva del impacto de la diarrea y sus factores determinantes en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de orientación quirúrgica.

Material y método: se estudiaron 78 pacientes admitidos consecutivamente, por más de 48 horas, en los que se investigó el desarrollo de diarrea. Se definió diarrea como la expulsión de tres o más deposiciones líquidas en 24 horas. Se realizaron estudios bacteriológicos en muestras de orina, sangre y heces. La determinación de la toxina A de *Clostridium difficile* (CD) en heces se realizó mediante test de aglutinación en látex y ELISA.

Resultados: desarrollaron diarrea 32 de 78 pacientes (41%), con una duración promedio de 6 + 4 días. La diarrea se correlacionó con la gravedad al ingreso (SAPS II = 30) y con la estadía en la UCI mayor a 15 días ($p=0,02$ y $p=0,04$ respectivamente), al igual que con el diagnóstico de sepsis ($p=0,01$). También se halló correlación significativa con la positividad del urocultivo ($p=0,01$). La citotoxina C de CD fue detectada en 26% de los pacientes en que se estudió.

Conclusiones: la diarrea es un evento común en nuestra UCI, con una incidencia de 41%. La gravedad al ingreso y la prolongación de la estadía se asocian significativamente con ella. El diagnóstico de sepsis también tuvo una fuerte asociación, pudiendo indicar al intestino como blanco de la disfunción orgánica múltiple. CD es un hallazgo de relativa frecuencia en nuestra UCI, presentándose a veces en microepidemias.

Palabras clave: DIARREA.
CUIDADOS CRÍTICOS.
FACTORES DE RIESGO.
CLOSTRIDIUM DIFFICILE.

*Asistente de Medicina Intensiva. Facultad de Medicina. Médico Grado II suplente del Departamento de Medicina del CASMU.

† Médica Grado II titular del Departamento de Medicina del CASMU.

‡ Médicos Coordinadores, Grado IV, del Departamento de Medicina Intensiva del CASMU.

Correspondencia: Dr. Pedro Grille.

Avenida Italia 7035. CP: 11500. Montevideo. Uruguay.

E-mail: grillepm@adinet.com.uy

Recibido: 19/8/05.

Aceptado: 3/4/06.

Introducción

Si bien la diarrea raramente es causa de admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI), frecuentemente complica el curso de los pacientes críticos, siendo la complicación gastrointestinal no hemorrágica más común, con un rango de incidencia que varía entre 5% y 63% según los diferentes autores^(1,2).

Su definición es controversial, hallándose en la literatura más de 12 criterios, dependiendo de ella en gran parte las diferencias en cuanto a incidencia y duración de la misma⁽³⁾.

No es una complicación benigna en el paciente crítico ya que causa una serie de trastornos que incluyen: pérdida de agua, electrolitos y nutrientes que muchas veces son difíciles de medir; discontinuación o reducción de la nutrición enteral; abrasión de la piel perineal y de zonas contiguas, lo que puede resultar en infección de la misma y, eventualmente, infección de heridas quirúrgicas o quemaduras cercanas; disconfort para el paciente consciente; y, finalmente, aumento del tiempo de trabajo de enfermería, lo que junto a la necesidad de procesamiento del material de cama contaminado determina un aumento significativo del costo de atención del paciente^(4,5).

Numerosos factores han sido relacionados con la aparición de diarrea, entre los que se destacan: la nutrición enteral⁽⁶⁾, el uso de antibióticos^(7,8), antiácidos anti H₂⁽²⁾, sustancias hiperosmolares (medicamentos o excipientes), hipoalbuminemia^(9,10), infección intestinal⁽¹¹⁻¹⁴⁾, diarrea como repercusión de una disfunción multiorgánica, y otros^(15,16).

La importancia de la diarrea se ve subrayada por el hecho que es utilizada como indicador primario del éxito o fracaso de la terapéutica nutricional y sus potenciales aplicaciones clínicas; también puede ser usada como marcador de gravedad en la evolución clínica de los pacientes.

El objetivo de este estudio consistió en la investigación del impacto de la diarrea y sus factores determinantes en una UCI de nuestro medio.

Material y método

Se estudiaron en forma prospectiva 78 pacientes admitidos consecutivamente en la UCI del Centro de Asistencia del Sindicato Médico del Uruguay (CASMU) N° 2, por más de 48 horas, en el período comprendido entre enero y agosto de 2003. En ellos se investigó el desarrollo de diarrea y sus factores determinantes.

Se trata de una unidad de orientación quirúrgica con una prevalencia significativa de pacientes neurocríticos.

Las variables consignadas fueron: categorización al ingreso mediante el score fisiológico SAPS II⁽¹⁷⁾, edad, sexo, diagnóstico al ingreso, días de estadía, mortalidad,

tipo y vía de alimentación, utilización de antibióticos, antiácidos y sustancias hiperosmolares. Se categorizó a los pacientes según el diagnóstico principal al ingreso en cuatro grupos: politraumatizado grave (enfermedad traumática con riesgo vital real o potencial); sepsis severa (se refiere a la definición de sepsis severa del Consenso de la American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM), realizado en Chicago en 1992)⁽¹⁸⁾; cirugía abdominal (posoperatorio de cirugía abdominal mayor, como: cirugía intestinal, vascular, biliar), y "stroke" (incluye infarto encefálico, hematoma intracerebral y hemorragia subaracnoidea).

El estudio abarcó toda la evolución de los pacientes hasta el egreso de la UCI.

Los pacientes recibieron nutrición enteral siempre que no presentaran contraindicaciones para la misma (intestino no funcionando, pancreatitis aguda grave, cirugía intestinal reciente, etcétera), en forma intragástrica, continua, con un período de reposo digestivo nocturno, mediante la utilización de bombas de infusión en la mayoría de los casos. Se utilizó una fórmula artesanal polimérica preparada en la Unidad de Nutrición Especial del CASMU, constituida por maltodextrinas como aporte de hidratos de carbono, caseinato de calcio para aporte proteico y aceite (triglicéridos de cadena larga) como fuente lipídica, en una relación porcentual de 50%, 20% y 30%, respectivamente, sin contenido de lactosa ni fibras. El grupo con dichas contraindicaciones recibió nutrición parenteral. La oportunidad del inicio del soporte nutricional fue a partir de las 48 horas del ingreso a la UCI, en condiciones de estabilidad hemodinámica y respiratoria.

Se definió diarrea como la expulsión de tres o más deposiciones líquidas en 24 horas (lo cual fue una estimación cualitativa realizada por enfermería y valorada por el médico). Según estudios de Zimmaro Bliss, con esta definición virtualmente se elimina la influencia del tiempo de monitorización en cuanto al reporte de incidencia de diarrea⁽³⁾.

Se realizaron los siguientes estudios bacteriológicos: determinación en heces de la toxina A y de antígenos de *C. difficile* (CD) mediante test de ELISA y test de aglutinación en látex (Meridian®), respectivamente^(19,20); coprocultivos buscando microorganismos enteropatógenos (*Shigella* sp y *Salmonella* sp); urocultivos y hemocultivos.

Las variables cuantitativas se expresaron como valores de media y su desvío estándar (DE). Los datos fueron analizados según el test de t Student y el test exacto de Fisher. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Las características clínicas de la población general de pacientes estudiados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Descripción demográfica de la muestra

	<i>Población general (n = 78)</i>	<i>Pacientes con diarrea (n = 32)</i>	<i>Pacientes sin diarrea (n = 46)</i>	<i>Valor p</i>
Edad (años)	53 ± 17	57 ± 16	50 ± 17	0,06
Sexo:				
Femenino	26 (33%)	9 (28%)	17 (37%)	
Masculino	52 (67%)	23 (72%)	29 (63%)	
Días de internación en unidad de cuidados intensivos	17 ± 10	21 ± 11	17 ± 8	0,084
Diagnóstico al ingreso *				
Politraumatizado	25 (32%)	6 (22%)	19 (49%)	0,03
Cirugía abdominal	21 (26%)	8 (30%)	13 (33%)	0,80
Sepsis severa	9 (12%)	7 (26%)	2 (5%)	0,01
Stroke	11 (13%)	6 (22%)	5 (13%)	0,517
SAPS II	33 ± 12	36 ± 13	30 ± 11	0,031
Mortalidad	15/78 (19%)	7/32 (22%)	8/46 (17%)	0,771

* Los pacientes fueron categorizados según el diagnóstico principal al ingreso a la unidad de cuidados intensivos

De los 78 pacientes estudiados, 50 pacientes (64%) recibieron nutrición enteral, 25 (32%) parenteral y 27 (35%) vía oral. Se administraron antibióticos en 70 pacientes (89%), y en lo que respecta a antiácidos se utilizó el tipo sistémico (ranitidina) en 73 (94%), locales (hidróxido de aluminio) en 37 (48%) y protectores de la mucosa (sucralfato) en 12 (16%).

De 78 pacientes, 32 desarrollaron diarrea, lo que constituye una incidencia de 41%. La duración promedio de diarrea fue de 6 ± 4 días, lo que constituyó 34% del total de días de internación de estos pacientes.

La diarrea se inició en los primeros cinco días de internación en 15 pacientes (47%), mostrando una distribución decreciente a lo largo de la estadía en la unidad (figura 1). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros clínicos y los factores asociados a diarrea entre el grupo de pacientes que iniciaron la diarrea en los primeros días y el resto de los pacientes con diarrea, a excepción de los días de internación, siendo esta mayor en los pacientes que iniciaron la diarrea luego de los primeros cinco días (28 ± 10 versus 12 ± 5 días) ($p < 0,001$).

La edad, el score SAPS II, los días de internación y la mortalidad fueron mayores en los pacientes con diarrea que en los que no la presentaron, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 1). Sin embargo, cuando se dividió a los pacientes en dos grupos (SAPS II mayor o menor de 30, y estadía en la UCI mayor

o menor a 15 días), existió una correlación significativa entre estas variables y el desarrollo de diarrea (tabla 2). De la tabla 1 también se desprende que existió una correlación significativa entre los diagnósticos de sepsis y politraumatizado con el desarrollo de diarrea ($p = 0,01$ y $p = 0,03$, respectivamente).

Los factores asociados a diarrea se muestran en la tabla 3. En el grupo de pacientes con diarrea hubo un porcentaje significativamente mayor de nutrición parenteral (15/32 pacientes: 47%), comparado con los que no presentaron diarrea (10/46: 22%) ($p = 0,02$), no ocurriendo lo mismo con la nutrición enteral y la alimentación vía oral. Para analizar mejor las diferencias observadas en la incidencia de diarrea entre los pacientes con diferente tipo de nutrición, se dividió a aquéllos en dos grupos: con nutrición enteral exclusiva y con nutrición parenteral exclusiva (tabla 4). Si bien la incidencia de diarrea fue mayor en los pacientes que recibieron nutrición parenteral exclusiva en relación con los que recibieron nutrición enteral exclusiva, su diferencia no fue estadísticamente significativa.

La incidencia de diarrea fue mayor en los pacientes que recibieron antibióticos 30/69 (44%) en relación con los que no los recibieron, 2/9 (22%), si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa, debido quizá al escaso número de pacientes sin antibióticos (sólo 9 de 78 pacientes).

Se halló correlación significativa entre la positividad del urocultivo y el desarrollo de diarrea ($p = 0,01$) (tabla 3).

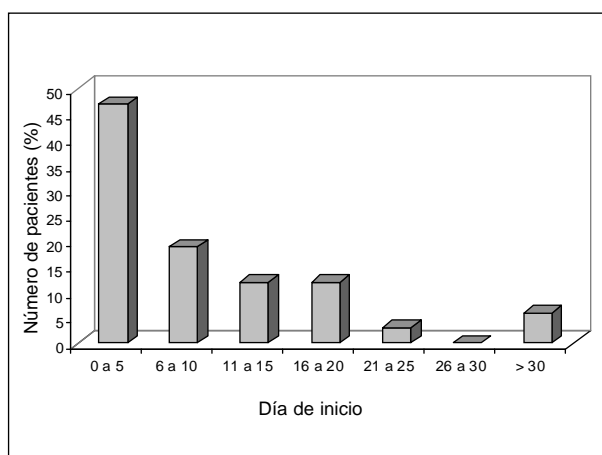


Figura 1. Inicio de la diarrea

Tabla 2. Correlación entre SAPS II, estadía en la UCI y ocurrencia de diarrea

	SAPS II < 30	SAPS II ≥ 30	Valor p
Pacientes con diarrea	9/34 (12%)	23/40 (29%)	0,02
	Estadía en UCI < 15 días	Estadía en UCI ≥ 15 días	Valor p
Pacientes con diarrea	11/39 (14%)	21/31 (27%)	0,04

UCI: unidad de cuidados intensivos

Tabla 3. Factores asociados a diarrea

	Con diarrea (n = 32)	Sin diarrea (n = 46)	Valor p
Tipo de nutrición	NP 15 (47%) NE 20 (65%) V/O 12 (37%)	NP 10 (22%) NE 30 (65%) V/O 16 (34%)	0,02 0,80 0,80
Antibióticos	30 (94%)	39 (85%)	0,19
Ranitidina	29 (90%)	45 (97%)	0,18
Hidróxido de aluminio	17 (53%)	21(45%)	0,51
Sucralfato	5 (16%)	8 (17%)	0,83
Cisapride	3 (9%)	5 (11%)	0,57
Psyllium hidrófilo	6 (19%)	4 (9%)	0,16
Difenilhidantoina v/o	6 (29%)	10 (27%)	0,74
Urocultivo	12 (70%)	7 (30%)	0,01

NP: nutrición parenteral; NE: nutrición enteral; V/O: nutrición vía oral.

La toxina A de CD se aisló en 5/19 (26%) de los pacientes que presentaron diarrea. En la tabla 5 se muestran algunas características clínicas diferenciales de los pacientes en que se estudió CD. La mortalidad fue mayor en los pacientes con CD positivo (60% versus 11%). De los factores predisponentes para diarrea asociada a CD, los que se presentaron con mayor frecuencia en los pacientes con CD positivo fueron los procedimientos invasivos gastrointestinales (endoscopías, cirugía digestiva) (60% versus 22%). De estos datos se destaca que los pacientes con CD positivo tuvieron contemporaneidad en la estadía en

la unidad, de tal forma que se ubicaron sólo en dos meses (abril y octubre) a lo largo de los diez meses de estudio. No se realizaron cálculos estadísticos de los datos de esta tabla dado el escaso número de pacientes comprendidos en ella.

Discusión

Este estudio muestra que la diarrea es una complicación común en nuestra UCI, con una incidencia de 41% en los pacientes estudiados, lo cual es coincidente con los re-

Tabla 4. Diferencias entre pacientes con nutrición enteral y parenteral exclusivas

	NE Exclusiva (n=40)	NP Exclusiva (n=15)	Valor p
Incidencia de diarrea	13 (33%)	8 (53%)	0,16
Duración de diarrea	1,7 ± 2,8	3,5 ± 5,3	0,22
Edad	54 ± 16	54 ± 16	0,99
SAPS II	34 ± 12	36 ± 13	0,6
Días de internación	18 ± 8	16 ± 10	0,49
Diagnóstico:			
Sepsis severa	- 4 (10%)	- 3 (20%)	0,28
Politraumatizado	- 13 (33%)	- 2 (13%)	0,13
Cirugía abdominal	- 10 (25%)	- 8 (53%)	0,049
Mortalidad	7 (17,5%)	3 (20%)	0,55
Uso de antibióticos	36 (90%)	15 (100%)	0,26
Urocultivo positivo	26 (65%)	6 (43%)	0,09

NP: nutrición parenteral; NE: nutrición enteral

Tabla 5. Factores predisponentes de diarrea asociada a CD

	CD positivo (n = 5)	CD negativo (n = 9)
Edad	59 ± 13	61 ± 15
SAPS II	28 ± 8	32 ± 12
Mortalidad	3 (60%)	1 (11%)
Tipo de antibiótico	Cefalosporinas 1 (20%) Ampicilina 2 (40%) Clindamicina 0 (0%)	Cefalosporinas 0 (0%) Ampicilina 2 (22%) Clindamicina 2 (22%)
Día inicio de diarrea	7 ± 5	12 ± 7
Procedimientos invasivos gastrointestinales	3 (60%)	2 (22%)
Estadia en UCI (días)	23 ± 15	24 ± 14
Temporaneidad	SÍ (abril y octubre)	NO

CD: *Clostridium difficile*; UCI: unidad de cuidados intensivos

sultados de otros autores^(2,3,21). Su duración promedio abarcó seis de los 21 días de internación (34%), lo que resalta su importancia en cuanto a los perjuicios que provoca al paciente y a la institución médica.

Se halló una correlación estadísticamente significativa entre el valor de SAPS II, los días de estadía y la aparición de diarrea, sugiriendo que los pacientes más graves y con estadía más prolongada en la UCI presentan mayor incidencia de diarrea, pudiendo indicar a la diarrea como un marcador de severidad.

Los pacientes que recibieron antibióticos tuvieron una mayor incidencia de diarrea si bien esto no alcanzó niveles de significación, lo que podría deberse al escaso número de pacientes sin antibióticos en la serie.

Existió una mayor incidencia de nutrición parenteral en los pacientes con diarrea, lo que no ocurrió con la nutrición enteral y la vía oral. Esto no parece deberse a diferencias en la severidad de sus enfermedades (valores similares de SAPS II y mortalidad), y sí podría explicarse por varias razones: el hecho de que los pacientes con alteraciones del tránsito gastrointestinal, y muchas veces con diarrea, son alimentados preferentemente por vía parenteral (en apoyo a esto puede observarse que los pacientes con nutrición parenteral exclusiva tienen un mayor número de pacientes con diagnóstico de cirugía abdominal, en los que no puede utilizarse generalmente la nutrición enteral); otra razón podría ser el efecto trófico directo que aportaría la nutrición enteral al enterocito y colonocito, y que podría determinar una menor incidencia de diarrea en estos pacientes.

El diagnóstico de sepsis, así mismo, tuvo una fuerte asociación con el desarrollo de diarrea, lo que podría señalar al intestino como posible blanco de disfunción orgánica múltiple.

CD es un hallazgo de relativa frecuencia en nuestra UCI (26% de los pacientes con diarrea), presentándose generalmente en brotes epidémicos, como se desprende de la temporaneidad en la estadía encontrada en los pacientes en los que se halló dicho microorganismo. Algunos de los factores que clásicamente se vinculan a enfermedad asociada a CD (tipo de antibiótico, procedimientos gastrointestinales invasivos, contaminación ambiental)⁽²²⁾, fueron también relevantes en este estudio.

La estrecha correlación observada entre incidencia de diarrea y el hallazgo de urocultivos positivos podría ser otro indicador de colonización intestinal como una causa más de diarrea.

Como conclusión, y a pesar de sus limitaciones (por ejemplo, el relativo pequeño número de pacientes), este estudio pone en evidencia la importancia de la diarrea en la UCI y señala algunos factores asociados a su probable etiopatogenia.

Summary

Background. Diarrhea often causes difficulties in patients under critical conditions. The incidence of the most common diarrhea, the non-hemorrhagic gastrointestinal complication, is relatively high and its adverse effects are particularly important for the course of the disease.

Objective. To analyze the impact and determining factors of diarrhea in a intensive care unit (UCI) surgically-framed.

Methods. Seventy-eight patients admitted in the UCI for at least 48 hours were analyzed in a prospective study. Diarrhea is defined as watery stools occurring at least three times in one day.

Bacterial tests in samples of blood, stool and urine were done. ELISA and agglutination tests were used to determine *Clostridium difficile* (CD) A toxin in stool.

Results. Thirty-two patients out of the analyzed 78 patients (41%) developed diarrhea of a mean duration of 6 + 4 days. Diarrhea was associated with severity on admission (SAPS II = 30) and stay-in at UCI longer than 15 days ($p=0,02$ y $p=0,04$ respectively), as well as sepsis ($p=0,01$). An association with positive uroculture was also found ($p=0,01$). CD C cytotoxin was found in 26% of the studied patients.

Conclusions. Diarrhea is a common event in the UCI, its incidence is 41%. Severity on admission and lasting of stay-in were associated with diarrhea. Sepsis was also associated with it, that might indicate the intestine as a target of multiple organic failure. CD is relatively frequent in the UCI, it sometimes appears as a microepidemic.

Résumé

Introduction: la diarrhée complique fréquemment l'évolution des patients critiques, et reste le trouble gastro-intestinal pas hémorragique le plus courant. Son incidence et ses effets adverses déterminent donc son importance à l'évolution de ces patients.

Buts: recherche prospective de l'incidence de la diarrhée et ses déterminants dans une unité de soins intensifs (UCI) à orientation chirurgicale.

Matériel et méthode: on étudie 78 patients hospitalisés pour plus de 48 heures chez lesquels on a observé le cours de diarrhée. On a défini la diarrhée comme l'émission de trois selles ou plus liquides par jour. On a réalisé des études bactériologiques en urine, sang et selles. La détermination de la toxine A de *Clostridium difficile* (CD) en selles a été faite par test d'agglutination en latex et ELISA.

Résultats: 32 patients sur 78 ont présenté la diarrhée (41%), durée moyenne de 6 ± 4 jours. La diarrhée était liée à la gravité au moment de l'admission (SAPS II=30) et au

séjour à l'UCI de plus de 15 jours ($p=0,02$ et $p=0,04$), ainsi qu' au diagnostic de sepsis ($p=0,01$). On a aussi observé une corrélation avec la positivité de la culture de l'urine ($p=0,01$). La citoxine C de CD a été trouvée chez 26% des patients étudiés.

Conclusions: la diarrhée est un événement courant dans notre UCI, avec une incidence de 41%. La gravité à l'admission et la prolongation du séjour à l'hôpital, y sont en étroite relation, ainsi que le diagnostic de sepsis, pouvant signaler l'intestin comme cible de la dysfonction organique multiple. La détection de CD est fréquente dans notre UCI, déterminant parfois des micro épidémies.

Bibliografía

1. **Dobb GJ.** Diarrhoea in the critically ill. *Int Care Med* 1986; 12: 113-5.
2. **Kelly TWJ, Patrick MR, Hillman KM.** Study of diarrhea in critically ill patients. *Crit Care Med* 1983; 11(1): 7-9.
3. **Zimmaro D, Guenter PA, Settle RG.** Defining and reporting diarrhea in tube-fed patients: what a mess! *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 753-9.
4. **Bowling TE, Silk DBA.** Diarrhea and enteral Nutrition. In: Rombeau JL, Rolandelli RH., eds. *Enteral and tube feeding*. 3a. ed. Philadelphia: Saunders, 2001; 540-53.
5. **Ringel AF, Jameson GL, Foster ES.** Diarrhea in the intensive care patient. *Crit Care Clin* 1995; 11(2): 465-77.
6. **Smith CE, Marien L, Brogdon C, Faust-Wilson P, Lohr G, Gerald KB, et al.** Diarrhea associated with tube feeding in mechanically ventilated critically ill patients. *Nurs Res* 1990; 39(3): 148-52.
7. **Keighley MRB, Burdon DW, Alexander-Williams J, Shinagawa N, Arabi Y, Thompson H, et al.** Diarrhea and pseudomembranous colitis after gastrointestinal operations. A prospective study. *Lancet* 1978; 2(8101): 1165-7.
8. **Guenter PA, Settle RG, Perlmutter S, Marino PL, DeSimone GA, Rolandelli RH.** Tube Feeding-related diarrhea in acutely ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15(3): 277-80.
9. **Heimbürger DC, Sockwell DG, Geels WJ.** Diarrhea with enteral feeding prospective reappraisal of putative causes. *Nutrition* 1994; 10(5): 392-6.
10. **Schwartz DB, Darrow AK.** Hypoalbuminemia-induced diarrhea in enterally alimented patient. *Nutr Clin Pract* 1988; 3: 235-7.
11. **George WL, Rolfe RD, Finegold SM.** *Clostridium difficile* and its cytotoxin in faeces of patients with antimicrobial agent associated diarrhea and miscellaneous conditions. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 1049-53.
12. **Lyerly DM, Krivan HC, Wilkins TD.** *Clostridium difficile*: its disease and toxins. *Clin Microbiol Rev* 1988; 1(1): 1-18.
13. **Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr.** *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis: Shea Position Paper. *Inf Control Hosp Epidemiol* 1995; 16(8): 459-77.
14. **Johnson S, Gerding DN.** *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1027-36.
15. **Anderson KR, Norris DJ, Godfrey LB, Avent CK Butterworth CH Jr.** Bacterial contamination of tube-feeding formulas. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984; 8(6): 673-8.
16. **Chang RW, Jacobs S, Lee B.** Gastrointestinal dysfunction among intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1987; 15: 909-14.
17. **Le Galle JR, Lemeshow S, Saulnier F.** A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957-63.
18. **Bone R, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al.** Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101(6): 1644-55.
19. **Kamiya S, Nakamura S, Yamakawa K, Nishida S.** Evaluation of a commercially available latex immunoagglutination test kit for detection of *Clostridium difficile* D-1 toxin. *Microbiol Immunol* 1986; 30(2): 177-81.
20. **Nguyen VK, Rhin B, Heckel C, Bissere F, Girardot R, Monteil H.** ELISA for detection of *C. difficile* toxin in specimens of faeces. *J Med Microbiol* 1990; 31(4): 251-7.
21. **Olano E, Giangrosi M, Bertullo H.** Diarrea en pacientes críticos. *Paciente Crítico* 1989; 2(1A): 52-3.
22. **Foulke GE, Silva J.** *C. difficile* in the intensive care unit: management problems and prevention issues. *Crit Care Med* 1989; 17: 822-6.