Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados

Martínez-Rodríguez AA[1], Estrada-Hernández LO[2], Tomé-Sandoval P[3], Salazar-Salinas J[4]

Resumen

ANTECEDENTES: La infección por *Clostridium difficile* es la causa más importante de enfermedad gastrointestinal relacionada con el sistema hospitalario que conlleva alta morbilidad y mortalidad y costos estimados en 3.2 mil millones de dólares anualmente.

OBJETIVO: Conocer el comportamiento de la diarrea intrahospitalaria por *C. difficile*, así como las características de la enfermedad y de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio longitudinal, efectuado del 1 de julio de 2015 al 30 de abril de 2016, en el que se incluyeron los casos de diarrea intrahospitalaria atendidos en todos los servicios del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, Ciudad de México. Con el apoyo del Laboratorio de Vigilancia Epidemiológica del ISSSTE, ubicado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, a todos los casos se les realizó prueba de inmunoensayo para la identificación de toxinas A, B o ambas.

RESULTADOS: Se identificaron 220 casos de diarrea intrahospitalaria en el periodo de estudio, de los que 106 (48.2%) resultaron positivos a la prueba de inmunoensayo para toxinas A, B (o ambas) *de C. difficile* y correspondieron a los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y Unidad de Cuidados Intensivos. Se realizó seguimiento a 100 pacientes de los que 75 fueron dados de alta y 25 fallecieron (tasa de mortalidad de 25%). El servicio en el que se identificaron más casos fue Medicina Interna con 58 (54.7%), seguido de Cirugía General con 14 (13.2%) y de Ortopedia con 10 (10.6%). Los 106 pacientes incluidos que resultaron positivos habían recibido durante su estancia hospitalaria y antes de manifestar el cuadro diarreico al menos un antimicrobiano, 41.4% monoterapia y 58.6% dos o más antibióticos. El antibiótico más frecuente en los casos de monoterapia fue ceftriaxona (50%), seguido de meropenem (20.6%) y en los casos de combinaciones se observó una variedad de ellas. La mediana de días de estancia hospitalaria en los pacientes que fallecieron fue de 24 días (intervalo: 5-112) y en los que fueron dados de alta la mediana fue de 20 días (intervalo: 2-85).

CONCLUSIONES: Este estudio aporta información muy similar a la reportada en las escasas publicaciones mexicanas referidas en este trabajo en cuanto a los factores de riesgo, variabilidad de las manifestaciones clínicas, oportunidad del tratamiento, evidencia, consecuencias de la administración indiscriminada de antibióticos con fines profilácticos, terapéuticos o ambos y necesidad del tratamiento multidisciplinario de los pacientes con enfermedad grave o severa. Destaca también la participación de los bloqueadores H2 como un importante factor de riesgo encontrado en más de 70% de los casos y la administración de mesalazina y probióticos como coadyuvantes en el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Diarrea; *Clostridium difficile*.

[1] QFB. Pasante en Servicio Social, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM.
[2] Coordinadora de Medicina Preventiva. Vigilancia Epidemiológica para la Identificación de los Casos de Diarrea.
[3] Médico adscrito a la Coordinación de Medicina Preventiva. Vigilancia Epidemiológica para la Identificación de Casos, Análisis de la Información.
[4] QFB. Jefa de Laboratorio de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección Médica del ISSSTE y responsable del procesamiento de las muestras.
Hospital Regional Lic. Adolfo Lopez Mateos, Ciudad de México.

Recibido: 9 de junio 2017

Aceptado: octubre 2017

Correspondencia
Dra. Laura Olivia Estrada Hernández
aspirinamed@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como
Martínez-Rodríguez AA, Estrada-Hernández LO, Tomé-Sandoval P, Salazar-Salinas J. Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. Med Int Méx. 2018 ene;34(1):9-18.
DOI: https://doi.org/10.24245/mim.v34i1.1921

Med Int Méx. 2018 January;34(1):9-18.

Diarrhea due to *Clostridium difficile* in hospitalized patients.

Martínez-Rodríguez AA[1], Estrada-Hernández LO[2], Tomé-Sandoval P[3], Salazar-Salinas J[4]

Abstract

BACKGROUND: Infection due to *Clostridium difficile* is the most important cause of gastrointestinal disease related to the hospitality system leading to high morbidity and mortality and costs estimated in 3.2 billion dollars each year.

OBJECTIVE: To know the behavior of intrahospitalary diarrhea due to *C. difficile*, as well as the characteristics of the disease and patients.

MATERIAL AND METHOD: A longitudinal study done from July 1st 2015 to April 30 2016, in which cases of intrahospitalary diarrhea attended in all services of the Reginal Hospital Lic. Adolfo López Mateos, Mexico City, were included. With the support of the Laboratory of Epidemiological Surveillance of ISSSTE, at Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Mexico City, all cases were submitted to immunoassay test to the identification of toxins A, B or both.

RESULTS: There were identified 220 cases of intrahospitalary diarrhea in the study period, from which 106 (48.2%) were positive to immunoassay test for toxins A, B (or both) of *C. difficile* and corresponded to services of Internal Medicine, General Surgery and Intensive Care Unit. One hundred patients were followed, from which 75 were discharged and 25 died (mortality rate of 25%). Service in which most cases were identified was Internal Medicine with 58 (54.7%), followed by General Surgery with 14 (13.2%) and Orthopedics with 10 (10.6%). The 106 patients included that resulted positive had received during their hospitalization and before presenting diarrhea at least one antimicrobial, 41.4% monotherapy and 58.6% two or more antimicrobials. The most frequently prescribed antibiotic in cases of monotherapy was ceftriaxone (50%), followed by meropenem (20.6%) and in all cases of combinations it was observed a variety of them. The mean days of hospitalization of patients who died was of 24 days (range: 5-112) and of discharged patients was of 20 days (range: 2-85).

CONCLUSIONS: This study gives information very similar to that reported in the little Mexican publications referred in this paper about risk factors, variability of clinical manifestations, opportunity of treatment, evidence, consequences of the indiscriminate administration of antibiotics with prophylactic and/or therapeutic objectives and the need of multidisciplinary treatment of patients with severe disease. It is also highlighted the participation of H2 blockers as an important risk factor found in more than 70% of cases and the administration of mesalazine and probiotics as adjuvant in the treatment.

KEYWORDS: Diarrhea; *Clostridium difficile*.

ANTECEDENTES

La infección por *Clostridium difficile* es la causa más importante de enfermedad gastrointestinal relacionada con el sistema hospitalario que conlleva morbilidad y mortalidad altas y costos estimados en 3.2 mil millones de dólares anualmente[1] por aumento de la estancia hospitalaria y complicaciones asociadas con la hospitalización. La prevalencia de la infección ha ido en aumento de manera proporcional en Estados Unidos, con más de 2 millones de casos entre 1993 y 2005, asimismo, con incremento de la incidencia en Canadá y Europa, con estimaciones de casos anuales entre 450,000 y 750,000.[2]

En reportes epidemiológicos provenientes de países con diferentes poblaciones raciales, como Brasil, Corea, Irán, Arabia Saudita y Jordania, se han descrito comportamientos similares, lo que corrobora el carácter global del aumento en la incidencia de la infección. A pesar de ser la principal causa de diarrea nosocomial en países industrializados, en México se desconoce la prevalencia y el comportamiento real de la infección.[3] Algunas series de casos realizadas, como la de Ramírez-Rosales y su grupo, le atribuyen mortalidad cercana a 10%.[4]

Clostridium difficile es una bacteria anaerobia grampositiva, formadora de esporas que causa colitis asociada con la administración de antibióticos.[5] Estas esporas son comunes en instituciones de salud, en el ambiente y alimentos, lo que permite la trasmisión nosocomial y comunitaria. Las mismas son resistentes a calor, ácido y algunos antibióticos. La bacteria coloniza el intestino, liberando dos exotoxinas proteicas, toxina A y B, causando enfermedad en personas susceptibles.[6]

Ambas toxinas tienen homología estructural considerable, con dominio de unión a receptor carbono terminal, una porción central hidrofóbica para mediar la inserción de la toxina a la membrana del endosoma y una porción N-terminal glucosiltransferasa que se introduce al citosol de la célula.[5]

Clostridium difficile es responsable de la mayor parte de las diarreas intrahospitalarias en la población adulta. El espectro de la enfermedad va desde cuadros leves de diarrea hasta eventos fulminantes asociados con la formación de pseudomembranas y megacolon tóxico. En años recientes se ha observado aumento en las tasas de infección, así como en la morbilidad y mortalidad asociadas con esta infección en regiones tan diversas como Europa, Canadá y Estados Unidos. No obstante, la información al respecto es escasa en nuestro país.[7]

Las diarreas por este agente provienen desde fuentes de trasmisión exógenas ambientales, como sábanas, baños, fómites, utensilios médicos, o por la trasmisión que realiza el personal de salud al ingresar los pacientes a este ambiente, el bacilo coloniza sus intestinos y puede provocar diarrea si el paciente recibe previamente tratamiento antimicrobiano. Esta asociación de tratamiento antimicrobiano e infección por *Clostridium difficile* se estableció en principio con clindamicina, hoy día se reconoce la importancia potencial de muchos otros antimicrobianos, como cefalosporinas y fluoroquinolonas.[8,9]

En numerosos estudios se ha encontrado una clara asociación entre *Clostridium difficile* y diarrea relacionada con antibióticos en uno de cada cuatro casos, así como en todos los casos de colitis vinculada con antimicrobianos. El daño e inflamación de la mucosa colónica se ha relacionado con los efectos nocivos directos de las toxinas A y B producidas por este microorganismo y cuya detección en heces es fundamental para definir el diagnóstico. La técnica que se ha utilizado para la identificación de las toxinas es la detección de citotoxina A para *C. difficile* por

inmunoensayo (Beckton Dickinson); la sensibilidad de esta técnica es de 85% y su especificidad es de 93%.[6,7,10,11]

En América Latina, específicamente en Chile, se realizaron dos trabajos para determinar las características epidemiológicas de poblaciones hospitalarias afectadas por *C. difficile*. En México el primer trabajo realizado al respecto se hizo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán con pacientes que tuvieron pruebas de inmunoensayo positivas a toxinas A para *C. difficile* de 2003 a 2007; se diseñó un estudio de casos y controles. La tasa de incidencia anual de la enfermedad asociada con *C. difficile* durante el periodo de estudio fue de 5.04 casos x 1000 egresos. Se encontraron como factores asociados con valor significativo: la administración de bloqueadores H2,[9,12-14] edad menor a 65 años, hospitalización 12 semanas previas al diagnóstico, administración previa de cefalosporinas y flouroquinolonas, estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y estancia hospitalaria prolongada, todos con asociación estadística significativa, con razones de momios e intervalos de confianza significativos.[1,2,15]

La enfermedad diarreica por *C. difficile* se ha incrementado de manera sostenida durante los últimos 10 años; sin embargo, son pocos los estudios en América Latina que tratan el tema. Los investigadores del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán realizaron una revisión bibliográfica en bases de datos documentales de países latinoamericanos y encontraron sólo siete artículos recientes en los que se describen las características clínicas, los factores de riesgo y en algunos el desenlace de la infección en población adulta hospitalizada.

En el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos hubo un pequeño brote de diarrea intrahospitalaria en el servicio de Medicina Interna en los primeros tres días del mes de julio de 2014, con 9 casos de diarrea intrahospitalaria, se realizó prueba de inmunoensayo para detección de toxinas A, B o ambas y 55.6% fue positivo. Por tal motivo, y en virtud que se desconoce la problemática en el hospital, se decidió realizar un estudio con todos los casos de diarrea intrahospitalaria que ocurrieran de manera subsecuente con la finalidad de ampliar el conocimiento de la ocurrencia de esta enfermedad en pacientes hospitalizados, considerando a la diarrea *por C. difficile* un problema de infección asociada con la atención de la salud.

El objetivo general de este artículo es conocer el comportamiento de la diarrea intrahospitalaria por *C. difficile* así como las características de la enfermedad y de los pacientes. Los objetivos específicos son: *a)* describir las características de los pacientes con diarrea intrahospitalaria por *C. difficile* durante el periodo de estudio. *b)* Determinar la incidencia de diarrea intrahospitalaria por *C. difficile*. *c)* Conocer el desenlace y las características de la infección por *C. difficile*.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio longitudinal que inició a partir de la identificación del pequeño brote en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del ISSSTE, Ciudad de México, efectuado del 1 de julio de 2015 al 30 de abril de 2016 (20 meses). Se incluyeron los casos de diarrea intrahospitalaria ocurridos en el Hospital en todos los servicios, identificados por interconsulta o por vigilancia epidemiológica activa. Los casos se definieron con el criterio de diarrea asociada con la atención de la salud como sigue: paciente con evacuaciones líquidas por más de 12 horas después de las 24 horas posteriores a su ingreso con o sin vómito o fiebre o, bien, paciente con diarrea aguda y antecedente de haber recibido antimicrobianos. Con el apoyo del Laboratorio de Vigilancia Epidemiológica del ISSSTE, ubicado en el Centro Médico Nacional 20 de

Noviembre, a todos los casos se les realizó prueba de inmunoensayo para la identificación de toxinas A, B o ambas. A todos los pacientes incluidos por diarrea, independientemente del resultado de la prueba, se les dio tratamiento con metronidazol vía oral a dosis de 500 mg cada 6 horas, vancomicina vía oral 125 mg cada 6 horas durante 14 días (o ambos). Se recabaron datos del servicio, edad y sexo de los pacientes, antimicrobianos previos y diagnóstico de ingreso. Los pacientes tuvieron seguimiento hasta el alivio de la infección. Para el cálculo de la tasa de incidencia se tomaron en cuenta los egresos de Medicina Interna, Cirugía General y de la Unidad de Cuidados Intensivos debido a que fueron los servicios de donde se obtuvieron los casos (**Figura 1**).

RESULTADOS

Se identificaron 220 casos de diarrea intrahospitalaria en el periodo de estudio, de los que 106 (48.2%) resultaron positivos a la prueba de inmunoensayo para toxinas A, B (o ambas) *de C. difficile* y correspondieron a los servicios de Medicina Interna, Cirugía General y la Unidad de Cuidados Intensivos. En el servicio de Pediatría se identificó sólo un caso positivo, por lo que no se consideró para el cálculo de la incidencia. La tasa de incidencia de enfermedad diarreica en el periodo de estudio fue de 5.78 por 1000 egresos. Respecto al género, se encontraron 58 mujeres (54.7%) y 48 hombres (45.3%) y el promedio de edad fue de 60 años en ambos sexos. Se realizó seguimiento a 100 pacientes de los que 75 fueron dados de alta y 25 fallecieron (tasa de mortalidad de 25%). El servicio en el que se identificaron más casos fue Medicina Interna con 58 (54.7%), seguido de Cirugía General con 14 (13.2%) y de Ortopedia con 10 (10.6%). Los 106 pacientes incluidos que resultaron positivos habían recibido durante su estancia hospitalaria y antes de manifestar el cuadro diarreico al menos un antimicrobiano, 41.4% en monoterapia y 58.6% dos o más antibióticos. El antibiótico más frecuente en los casos de monoterapia fue ceftriaxona (50%), seguido de meropenem (20.6%) y en los casos

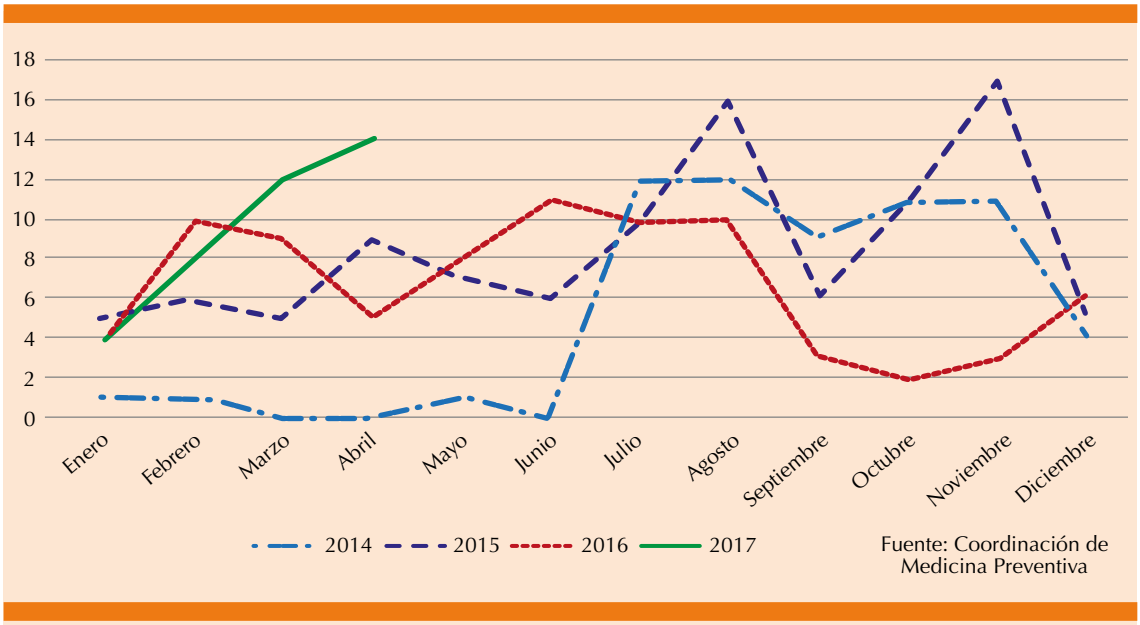

Figura 1. Número de casos por mes y por año.

de combinaciones se observó una variedad de ellas. La mediana de los días de estancia hospitalaria en los pacientes que fallecieron fue de 24 días (intervalo: 5-112) y en los que fueron dados de alta la mediana fue de 20 días (intervalo: 2-85).

CONCLUSIONES

No todos los individuos colonizados por *C. difficile* manifiestan diarrea porque la patogenicidad de esta bacteria está directamente relacionada con la expresión de sus factores de virulencia y la fortaleza del sistema inmunitario del huésped.

Varios factores de virulencia se han descrito en *C. difficile*, como fimbrias, flagelos, enzimas proteolíticas y proteínas superficiales, mismos que contribuyen al establecimiento de la enfermedad en diferentes etapas durante el proceso de infección.[16]

Otro factor que contribuye al proceso de infección y transición de *C. difficile* es la capacidad que le dan sus esporas de persistir por meses en el ambiente hospitalario; cuando cepas de *C. difficile* son expuestas *in vitro* a concentraciones subinhibitorias de hipoclorito de sodio en desinfectantes su capacidad de esporular aumenta.

Estos factores de virulencia pueden contribuir a la patogénesis de *C. difficile*, aunque los factores principales de virulencia son una enterotoxina, TcdA y una citotoxina, TcdB, ambas habitualmente presentes en las heces de pacientes con colitis asociada con antibióticos, la TcdB es 10 veces más potente para el daño a la mucosa colónica.[17,18]

Se sabe que adultos saludables con una flora balanceada por lo general son resistentes a la colonización de *C. difficile*, pues la infección es prevenida por la función de barrera del microbioma; sin embargo, algunos estudios demostraron que la supresión del microbioma desde el inicio, durante y al final del tratamiento con antibióticos facilita la colonización por *C. difficile*. Así, una vez que se interrumpe el tratamiento y que el individuo está expuesto a esporas exógenas de *C. difficile*, éstas empiezan a germinar y las células vegetativas se multiplican, luego *C. difficile* puede penetrar la capa mucosa en el tubo intestinal y adherirse a los enterocitos, ésta es la primera etapa de la colonización. La segunda etapa se establece después de que la bacteria comienza a producir sus toxinas TcdA y TcdB, que causan la desorganización del citoesqueleto de la membrana basal y con ello la redondez y la apertura de las uniones GAP del epitelio, irrumpiendo así la integridad del tejido. En conjunto, estos eventos causan la secreción masiva de fluidos, seguida por la diarrea.

La diarrea acuosa es el síntoma cardinal clínico de las infecciones por *C. difficile*; sin embargo, la diarrea muestra colonización, mas no producción de toxinas, por ello podemos observar un espectro de manifestaciones que van desde el estado de portador asintomático a la enfermedad fulminante grave con megacolon tóxico. En cuanto al portador asintomático, 20% de los adultos hospitalizados son portadores de *C. difficile* y son fuente de contaminación para la diseminación de la enfermedad.

Algunas manifestaciones inusuales de las infecciones por *C. difficile* incluyen enteropatía perdedora de proteínas con ascitis, infección por *C. difficile* en relación con enfermedad intestinal inflamatoria crónica y afectación extracolónica.[18,19]

Enfermedad recurrente

Los factores de riesgo son: edad mayor de 65 años, comorbilidades, antibióticos concomi-

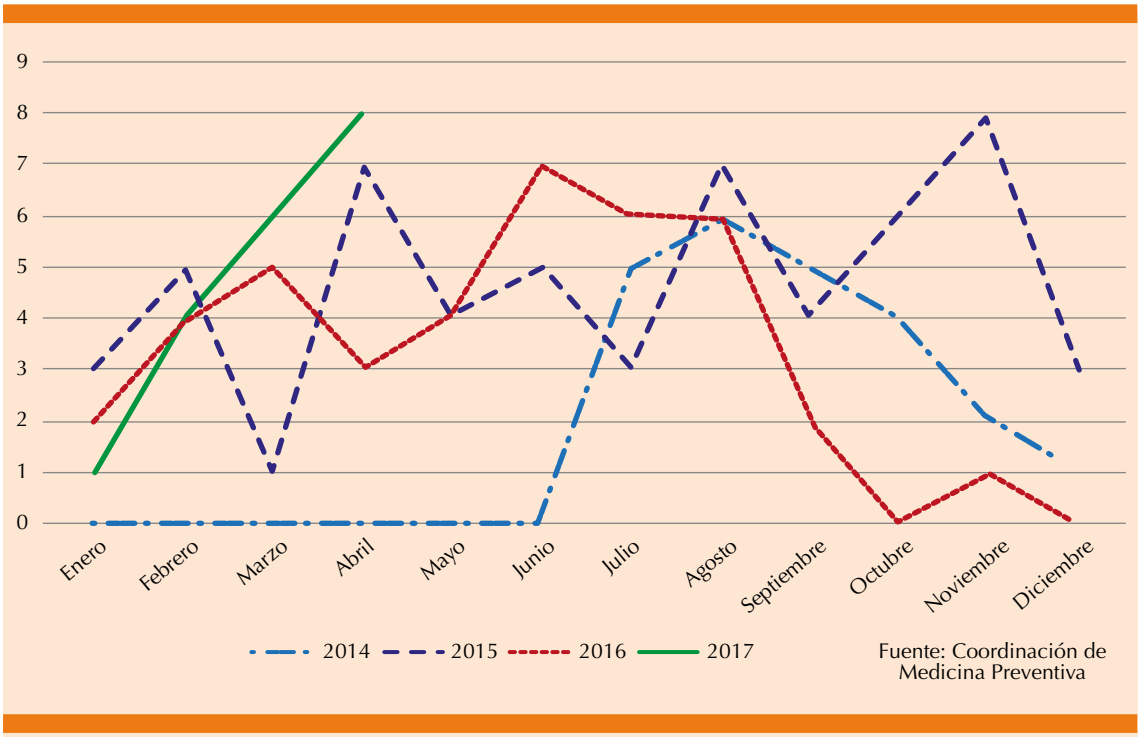

Figura 2. Número de casos por mes y por año.

tantes. Se debe principalmente a alteraciones en la inmunidad y a la retención de esporas en divertículos del colon. Debe diferenciarse entre la recaída y la recurrencia.

Recaída: afecta a 10-25% de los pacientes; una a tres semanas después del tratamiento exitoso de la infección sobrevienen los mismos síntomas, 65% de los pacientes la padecen en el sitio inicial de infección.

Recurrencia: cuando se trata de otra cepa, el cuadro clínico es diferente.

Algunos pacientes con diarrea recurrente, calambres y distensión abdominal después del tratamiento de la infección por *C. difficile* pueden tener el síndrome de intestino irritable posinfeccioso u otros tipos de colitis inflamatoria que incluyen colitis colágena o microscópica, colitis ulcerosa concomitante, enfermedad de Crohn o enfermedad celiaca.

Datos histopatológicos

Las características patológicas de la colitis pseudomembranosa se clasifican en tres tipos:

Tipo 1. Es la forma más leve, se encuentran cambios inflamatorios en el epitelio superficial e inmediatamente subyacente a la lámina propia. Ocasionalmente se encuentran pseudomembranas típicas y abscesos de las criptas.

Tipo 2. Interrupción más grave de las glándulas, secreción de mucina marcada e inflamación más intensa de la lámina basal.

Tipo 3. Intensa necrosis severa de todo el espesor de la mucosa con pseudomembranas confluentes.[20-22]

DISCUSIÓN

Anteriormente se creía que *C. difficile* podría ser un microorganismo comensal, especialmente en la flora fecal de niños recién nacidos. Hoy se sabe que *C. difficile* es el agente infeccioso hospitalario más común, sus reservorios son los pacientes, el personal médico y el ambiente hospitalario en general; el mayor factor de riesgo de una diarrea por *C. difficile* es la exposición a antibióticos en los dos a tres meses anteriores a que ocurra tal infección, que es exclusiva del colon. Los síntomas no se manifiestan en todos los pacientes colonizados, sólo las cepas toxigénicas producen la enfermedad.

La administración de antibióticos aumenta el riesgo de brote 7 a 10 veces, durante el tratamiento y hasta un mes después, y triplica el riesgo después de dos meses del término del tratamiento.

Cualquier antibiótico puede propiciar la enfermedad; sin embargo, algunos estudios han demostrado que uno de los factores de alto riesgo para la infección con la cepa endémica BI/NAP1/027 es la administración de flouroquinolonas y cefalosporinas, estos hallazgos se han relacionado con incremento en la resistencia de tal cepa de *C. difficile* hacia este tipo de antibióticos.

La administración de flouroquinolonas ha ido en aumento debido, entre otros factores, al incremento de las resistencias frente a penicilina, las alergias a beta-lactámicos, la comodidad en su posología y su amplio espectro antibacteriano.

De manera general, los antibióticos más relacionados son clindamicina con mayor riesgo; ceftriaxona se asocia más frecuentemente por su administración más extendida y levofloxacino se asocia con cepas más virulentas y resistentes.[8] No es necesario que el número de antibióticos recibidos sea alto, con la administración de un sólo antibiótico es suficiente.

En un inicio, las diarreas por *C. difficile* se consideraron de manera aislada, hoy día este microorganismo se ha reportado en diversos países. En Norteamérica y Europa los casos han aumentado desde el año 2000; en contraste, en los países de América Latina se conoce muy poco acerca de los casos. En 2008 se publicó un estudio de casos y controles en el que se incluyeron 113 casos de infección por *C. difficile*, todos hospitalizados, la edad promedio de los pacientes fue de 52 años, la mayoría eran mujeres, los antibióticos con mayor relación fueron clindamicina y cefepime.[21,23]

En 2005, la emergencia de la cepa epidémica NAP-1/BI/027 se asoció con incremento de las infecciones por *C. difficile* no sólo intrahospitalarias, sino también en personas en riesgo bajo que viven en la comunidad; su existencia se ha documentado ampliamente en diversos países, que incluyen Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Alemania, Italia, Dinamarca, Irlanda, Holanda, Austria, Polonia, Suiza, Noruega, Bélgica, Finlandia, España, Japón, Corea, Hong Kong y Australia. Hasta 2010, en América Latina sólo había una publicación en la que se describe el aislamiento de esta cepa en un hospital de Costa Rica. En la actualidad, se cuenta con el reporte de *C. difficile* NAP-1/027 en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de Monterrey, Nuevo León, México, otras ciudades mexicanas donde se han encontrado casos de infección por esta cepa son Guadalajara y la Ciudad de México. El porqué se tienen tan pocos registros del aislamiento de esta cepa en América Latina se adjudica a que las pruebas de diagnóstico de bacterias anaerobias no son un procedimiento de rutina en los laboratorios de estos países; aunque la PCR directa de muestras de heces es una prueba ampliamente utilizada para el diagnóstico de diarrea por *C. difficile*

ya que tiene sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo altos, es necesario establecer un diagnóstico más preciso.[22,24]

Por lo que concluimos que el estudio longitudinal realizado de julio de 2015 a abril de 2016 (para fines de publicación) aporta información muy similar reportada a las escasas publicaciones mexicanas referidas en este trabajo en cuanto a los factores de riesgo, variabilidad de las manifestaciones clínicas, oportunidad del tratamiento, evidencia, consecuencias de la administración indiscriminada de antibióticos con fines profilácticos, terapéuticos o ambos y necesidad del tratamiento multidisciplinario de los pacientes con enfermedad grave o severa. Destaca también la participación de los bloqueadores H2 como factor de riesgo importante encontrado en más de 70% de los casos y la administración de mesalazina y probióticos como coadyuvantes en el tratamiento.

El seguimiento de los casos continuará intentando, en un segundo tiempo, demostrar la existencia o ausencia de la cepa epidémica NAP-1/B1/027, definir la tasa de recaída o recurrencia de la enfermedad, establecer la tasa de enfermedad de origen comunitario y, de ser posible, iniciar una Clínica Transdisciplinaria que atienda a estos pacientes específicos, con tratamiento médico o quirúrgico y, en la medida de lo posible, participar en investigación para el desarrollo de toxoide específico y el tratamiento con reemplazo fecal.[24]

REFERENCIAS

1. O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, et al. The emerging infectious challenge of *Clostridium difficile*-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:1219-27.
2. Polage C, Solnick J, Cohen S. Nosocomial diarrhea: Evaluation and treatment of causes other than *Clostridium difficile*. CID 2012:55(7):982-9.
3. Remes-Troches JM. *Clostridium difficile*-associated diarrhea infection: Is it time for us to start worrying in Mexico? Revista de Gastroenterología de Mexico 2012;77(2):58-59.
4. Ramírez-Rosales A, Cantu E. Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*. Revista de Gastroenterología de México 2012;77(2):60-65.
5. Kelly CP, LaMont JT et al. *Clostridium difficile*— more difficult than ever. N Engl J Med 2008;359(18):1932.
6. Davey P, Brown E, Charani E, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;(4):CD003543. doi: 10.1002/14651858.CD003543.pub3.
7. Johnston BC, Ma SS, Goldenberg JZ, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;157(12):878-88.
8. Sierra A, Estrada LO. Antibiótico más relacionado con colitis por antimicrobianos en pacientes hospitalizados. Med Int Méx 2016 mayo;32(3):330-340.
9. Davis BM, Yin J, Blomberg D, et al. Impact of a prevention bundle on *Clostridium difficile* infection rates in a hospital in the Southeastern United States. Am J Inf Control DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2016.05.014.
10. Kundrapu S, Sunkesula V, Abhishek IJ, et al. A randomized trial of soap and water hand wash *versus* alcohol hand rub for removal of *Clostridium difficile* spores from hands of patients. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35(2):204-206.
11. Ellingson K, McDonald C. Reexamining methods and messaging for hand hygiene in the era of increasing *Clostridium difficile* colonization and infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2010 Jun;31(6):571-3. doi: 10.1086/652773.
12. Goldenberg JZ, Ma SS, Saxton JD, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;(5):CD006095. doi: 10.1002/14651858.CD006095.pub3.
13. Rodriguez S, Hernandez MB, Tarchini G, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients receiving metronidazole for a non-*C. difficile* infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2014.
14. Schneider A. Efficacy of metronidazole prophylaxis against *Clostridium difficile*-associated diarrhea in high risk adult patients. ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02200328.
15. Wanke C, Guerrant R. Infectious gastroenteritis. In: Medicine for the Practicing Physician. 4th ed. Hurst J (Ed). Appleton & Lange, Stamford, CT 1996;340.
16. Longo D. *Clostridium difficile* infection. Review article. N Engl J Med 2015;372:1539-48.
17. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J et al. Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 2015 Feb;36(2):132-41.

18. Kyne K, Warny M, Qamar A. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. N Engl J Med 2000;342(6):390.
19. Hovius SE, Rietra PJ. *Salmonella* colitis clinically presenting as a pseudomembranous colitis. Neth J Surg 1982;34(2):81.
20. Dansinger ML, Johnson S. Protein-losing enteropathy is associated with *Clostridium difficile* diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. Clin Infect Dis 1996; 22(6):932.
21. 20120 Society for Healthcare Epidemiology of America/Infection Diseases Society of America (SHE/IDSA) recommendations for *Clostridium difficile* infection in adults.
22. Surawicz C, Brandt L, Binion D. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* infections. Am J Gastroenterol 2013;108:478-498.
23. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12ª ed. McGraw-Hill Interamericana.
24. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, et al. Evaluation of "*Candida* score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. Ann Intensive Care 2011:50. DOI: 10.1186/2110-5820-1-50.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.