



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE LA INFECCIÓN POR
CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN EL PERIODO DE 2010-2011 EN
EL HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. JUAN ANTONIO BUENSUSESO ALFARO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ DONIS HERNÁNDEZ

**MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE ENFERMEDADES
INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

2012



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.

DR. MANUEL ÁLVAREZ NAVARRO
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. RAYMUNDO MANUEL RODRIGUEZ SANDOVAL
ASESOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA
JEFE DE SERVICIO DE LA UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

DR. JOSÉ DONIS HERNANDEZ
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y
MICROBIOLOGÍA CLÍNICA

DR. MANUEL FERNÁNDEZ VALIÑAS
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR ALEJANDRO CAÑIZARES MACÍAS
PROFESOR DE CURSO DE MEDICINA INTERNA
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR. LUIS MIGUEL GALLARDO TAMAYO
PROFESOR DE CURSO DE MEDICINA INTERNA
MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

DR. JUAN ANTONIO BUENSUSESO ALFARO
TESISTA

AGRADECIMIENTOS

Muchas veces nuestros logros son fruto del esfuerzo constante que imprimimos por materializar nuestros sueños, pero en otras, quedan adheridos sucesos espontáneos, accidentales, que dan un sabor afortunado a nuestras victorias, y en muchas otras ocasiones sin siquiera ya estar consciente de ello, atrás de eso que le llamamos “nuestro logro” está más bien la meta compartida con esa serie de personas que cada día contribuyen para que suceda aquello que alguna vez se nos antojó imposible, ahí está ese grupo minúsculo y a la vez titánico y fundamental, la familia.

Este modesto documento señala la finalización, en versión escrita, del sueño que un vez tuve de ser especialista, y va dedicado a aquellos que tanto me han dado y nada les he devuelto.

A aquel hombre que camina día a día hacia el mejor porvenir de su hermosa esposa y su descendencia, a aquel que todavía confía en que con trabajo duro y buena voluntad las cosas pueden mejorar, aquel que me ha enseñado tanto, y sin más me lo ha dado todo, a mi padre.

A esa mujer que ha cruzado por una serie de eventos trágicos, desafortunados y dolorosos, y a pesar de ello logra mantener una dulzura profunda, y una alegría sana, ella que me ha educado con base en el amor, la lealtad y la libertad, ella que simplemente me dio la vida, a mi madre.

Y ella que se convirtió en mi más fiel compañera, aquella que es capaz de defenderme contra los más desafiantes demonios sólo para demostrar su amor, aquella que a pesar de callarlo todo, con sólo una mirada lo expresa suficiente, ella que tiene una familia ya, que ya camina hacia otro fin personal y a pesar de ello se mantiene constante con su apoyo para conmigo, mi hermana Esmeralda.

Y a todos ellos que han estado conmigo, mis amigos, mis maestros, pero sobre todo a mis enemigos, a aquellos que a través de su maltrato, sus constantes ataques, sus aparentemente insuperables pruebas me hicieron crecer, madurar, y lograr recuperar la confianza en mí, recuperar esa sensación con certeza de que puedo llegar hasta donde yo así lo decida, ellos que me enseñaron que mi único enemigo y limitante residen en mí.

Menciono, por restricción de espacio, y sin orden específico, solo a algunos que han estado presente en mi mente y corazón a través de toda esta aventura hospitalaria, aquellos que directa o indirectamente tanto bien me han hecho.

Andrés Tapia Corona, Esther Iyune Cojab, Bernardo Moguel González, Olga Gama, Flavio Grimaldo, Daniel Bernal, Juan Alfredo Palma, Cristina William Marcos, Julio Urrutia, Cynthia Ortiz, Grisel Mejía, Tony Homberg, Paulo Castañeda, Tania Rodríguez, Edith López de León, Alejandro Rojas y Manuel López Vázquez, amigos míos.

Y por supuesto a mis maestros: Dr. Eduardo Reynoso Gómez, Dr. Francisco Ruiz Maza, Dr. José Donis Hernández, Dr. Raymundo Rodríguez Sandoval, Dr. Rubén Delgado Vázquez, Dr. Francisco Mena Barranco, Dr. Guillermo Albert, Dr. Fernando Pazos, Dr. Ulises Cerón, Dr. Ricardo Martínez Zubieta, Dr. Basilio Fernández, Dra. Loraine Ornelas, Dr. Carlofrdo Rizzo Fuentes y Dr. Fernando Azcoitia.

INDICE

RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	38
OBJETIVOS	38
MATERIAL Y METODOS	39
RESULTADOS	40
CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFIA	46

RESUMEN

Actualmente la infección por *Clostridium difficile* es una de las principales causas de diarrea en ámbito hospitalario, reportándose en últimas revisiones mayor morbilidad y mortalidad, así como nuevas cepas hipervirulentas, siendo cada vez más complicado su manejo. La presente revisión es un acercamiento al comportamiento de la enfermedad en nuestro hospital con el fin de mejorar el entendimiento de la misma e implementar medidas que impacten positivamente en el pronóstico.

Objetivos. Conocer las características clínicas de los pacientes que cursaron con infección por *Clostridium difficile* durante el periodo 2010-2011 en el hospital Español de México.

Material y métodos. Se realizó la revisión de todos los expedientes clínicos de los pacientes registrados en la lista de pacientes a quienes se les realizó toxinas A y B de *Clostridium* en heces, durante el período 2010 a 2011.

Resultados. Se encontraron 484 registros de toxinas A y B de *Clostridium* en heces, realizadas en el periodo de 2010 a 2011, de las cuales 38 fueron positivas, siendo este último nuestro grupo de estudio, lo que representa 11.36% del total de muestras registradas. 18 pacientes (47.36%) fueron hombres y 20 pacientes (56.63%) fueron mujeres, con un rango de edad de 22 a 95 años y una media de 60.42 años.

Las defunciones relacionadas con colitis pseudomembranosa fueron 5 (9.09%), aunque dicha relación solamente fue demostrada por el cuadro clínico, dado que en ninguno de estos casos se realizó colonoscopia.

En total se realizaron 10 colonoscopías, de las cuales en 7 (70%) se tomó biopsia de la mucosa encontrando los reportes de patología con: 1 paciente con colitis crónica inespecífica (14%), 3 pacientes con colitis pseudomembranosa (42%), mucosa normal en un caso (14%) y ulceración de la mucosa con proctitis por derivación en dos ocasiones (28%).

El número de evacuaciones por día referidas por el paciente no se relacionó con gravedad, estando entre 4 y 14 deposiciones cuando se relacionó con biopsias positivas para colitis pseudomembranosa.

El antibiótico mayor número de veces relacionado con la presentación de la enfermedad fue ceftriaxona (16.36%) y amoxicilina-clavulanato (10.90%), aunque sólo en el 60% de los pacientes con biopsia positiva para *Clostridium difficile* se encontró antecedente de ingesta de uso de antibióticos.

Como factores relacionados con mal pronóstico se encontraron hipotensión, taquicardia, llenado capilar disminuido, cuenta leucocitaria mayor a 15,000, edad mayor a 60 años.

Conclusiones. El estudio muestra la necesidad de un adecuado registro de los cuadros diarreicos, ya sea asociados o no a antibioticoterapia, para conocer mejor el comportamiento de CD y así poder apuntar hacia la implementación de medidas preventivas y terapéuticas que permitan tener un impacto en el pronóstico.

ANTECEDENTES

Marco Histórico

Aunque no es oficialmente la primera descripción de la patología macroscópica de la colitis pseudomembranosa, se toma como primer antecedente histórico de la enfermedad el artículo por Finney en 1893^[1] por ser el primer reporte original de la lesión descrita como “membrana diftérica”. Describe a un paciente del Dr. William Osler, femenino de 22 años de edad quien posterior a una resección tumoral pilórica, en el decimoquinto día del postquirúrgico fallece debido a un agresivo cuadro diarreico, describiéndose en la autopsia una “membrana diftérica” en todo el intestino delgado. Y aunque es remota su relación con la diarrea asociada a *Clostridium difficile*, sigue siendo un clásico punto de partida histórico.

En los primeros años de la descripción de la enfermedad, múltiples reportes asociaron a *Staphylococcus aureus* como el agente etiológico implicado, adquiriendo sinónimos como la enterocolitis pseudomembranosa, enterocolitis postoperatoria, enterocolitis asociada a antibióticos o enterocolitis estafilocócica^[2], siendo el primer tratamiento exitoso la vancomicina vía oral, con excelentes resultados clínicos^[3].

En 1953 New England Journal of Medicine publica una editorial^[5] en la cual se apuntan a varios reportes en los que se describen cuadros de diarrea de muy mal pronóstico en asociación a eventos quirúrgicos y/o antibióticos, con poca respuesta a las medidas implementadas en aquella época, apuntando las siguientes recomendaciones: suspender el antibiótico empleado, diagnóstico temprano de la enfermedad, y posible rol terapéutico de la entidad con eritromicina, neomicina o bacitracina.

En 1974, año de gran importancia para la colitis pseudomembranosa, en el hospital de Barnes en St. Louis Missouri, un gastroenterólogo, el Dr. Tedesco encuentra una serie de pacientes con cuadro diarreico y uso concomitante de clindamicina, antibiótico de elección para infecciones por anaerobios en aquella época, con base en su observación, publica en *Annals of Internal Medicine*^[4] patrocinado por la industria farmacéutica, un estudio prospectivo con 200 pacientes quienes se encontraban bajo tratamiento con clindamicina, siguiendo su curso clínico y el desarrollo o no de diarrea, presentando datos que señalaban que cerca del 21% de los pacientes quienes se encontraban bajo tratamiento con clindamicina cursaban con diarrea, lo cual además de dar una alarma a la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) por el uso de clindamicina, agregaba erróneamente otro sinónimo de la enfermedad: colitis por clindamicina, pero nos acercaba más a la fisiopatología de la enfermedad. De forma interesante, de todas las muestras que analiza el Dr. Tedesco, en ninguna logró aislar *S. aureus*, lo que puso en juego su rol patogénico y el tratamiento empírico con vancomicina oral.

En el mismo año, 1974, Hall y O'Toole publican un artículo en el que describen un nuevo organismo anaerobio como componente normal de la flora intestinal en pacientes neonatos, y al ser tan difícil de lograr su cultivo se nombra como *Bacillus difficilis*^[6]. Durante sus investigaciones, los autores encuentran que la bacteria es capaz de producir una neurotoxina tan potente y letal como la toxina botulínica. Sin embargo, no fue aquí donde se deduce su rol patogénico, debido a que hasta ese momento no se había descrito en ningún tipo de infección en seres humano.

De la misma forma, en 1974, el Dr. Hafiz, bajo la supervisión del Dr. Oakley, desarrolla su tesis de doctorado bajo el tema “*Clostridium difficile* and its toxins”, trabajo que sirve de base para su publicación posterior en 1976 en *Journal of Medical Microbiology*^[7,8], demostrando la amplia distribución del microorganismo en la naturaleza, así como en las heces de múltiples especies animales, señalando además, un componente de la cápsula glutamino deshidrogenasa, ahora conocido como el antígeno común. Descripción clave en la historia de la enfermedad clostridial.

Con los antecedentes de los estudios realizados por Hambre y colaboradores, publicados en 1943^[9] sobre el potencial uso terapéutico de la penicilina como terapia antibiótica para el tratamiento de la gangrena gaseosa, complicación frecuente en soldados durante la Segunda Guerra Mundial^[2], donde se usó un modelo animal, en el cual se observó mayor mortalidad por penicilina que por la toxina clostridial, los animales de experimentación morían de un cuadro enteral hemorrágico posterior a la administración de penicilina, dando un impulso a la búsqueda de la causa de dicho fenómeno, siendo el estudio más importante publicado, una vez más en 1974, por Green y colaboradores^[10] en donde después de analizar las heces fecales de los animales con cecitis por penicilina, se encontró una toxina citopática producida por las células cultivadas, lo que sugirió una etiología viral a la entidad. En retrospectiva, este estudio se toma como la primera descripción de la toxina citopática producida por *Clostridium difficile*^[2].

Posteriormente se formaron varios grupos de investigación para encontrar el agente etiológico de la colitis asociada a antibióticos, usando el mismo modelo animal, pero ahora exponiéndolo a diferentes antibióticos, mostrando el mismo cuadro clínico reportado por

Hambre^[2], planteando hipótesis a partir de experimentos de transmisibilidad de la enfermedad, evolución clínica, y respuesta a vancomicina oral, determinando el rol patogénico de la toxina ya descrita por Green y Hafiz en 1974, logrando su relación directa con *Clostridium difficile* en 1977 por Bartlett y colaboradores^[11], mismo grupo que demuestra su relación e importancia en humanos que culmina en una publicación clásica en el New England Journal of Medicine en 1978^[12].

Microbiología

Los miembros del género *Clostridium* spp, fenotípicamente se caracterizan por ser bacilos gram positivos, anaerobios obligados, (aunque se ha descrito aerotolerancia por *C. tertium*, *C. histolyticum*, *C. innocuum* y *C. perfringens*) formadores de endosporas, de amplia distribución en la naturaleza, y siendo algunas de las especies móviles. Existe bibliografía que reporta que más del 70% de la población mundial está colonizada por el género a concentraciones de 10^8 a 10^9 organismos por gramo de heces^[13]. Con base en su secuencia genética 16S rDNA, los miembros del género *Clostridium* son parte del phylum Firmicutes, un grupo de organismos gram positivos que incluyen géneros formadores y no formadores de esporas, y puede dividirse en 11 grupos, estando incluidos la mayor parte de los especímenes con significancia clínica en el primer grupo^[13,14].

Tabla 2.1 ESPECIES DEL GÉNERO *CLOSTRIDIUM* COMÚNMENTE ASOCIADAS A ENFERMEDAD HUMANA

Especies	Lecitinasa	Lipasa	Enterotoxinas	Neurotoxinas
-Infecciones en tejido				
<i>C. perfringens</i>	+	—	Si	No
<i>C. ramosum</i>	—	—	No	No
<i>C. septicum</i>	—	—	No	No
<i>C. sordellii</i>	+	—	No	No
<i>C. bifermentans</i>	+	—	No	No
<i>C. tertium</i>	—	—	No	No
<i>C. sphenoides</i>	—	—	No	No
<i>C. baratii</i>	—	—	No	No
<i>C. novyi</i>	+	+	No	No
<i>C. histolyticum</i>	—	—	No	No
-Intoxicaciones				
<i>C. difficile</i>	—	—	Si	No
<i>C. botulinum</i>	—	+	No	Si
<i>C. tetani</i>	—	—	No	Si

(* Cuadro modificado de Mandell GL, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7ª ed. Clostridial Species Commonly Associated with Human Disease^[13])

Tradicionalmente los métodos de clasificación del género *Clostridium* se basan en su perfil de fermentación de carbohidratos, morfología micro y macroscópica, medio de cultivo y toxinas específicas, siendo hasta el momento descubiertas sólo un pequeño número de especies patógenas para el ser humano, algunas de las cuales se enumeran en la tabla 1.1.

El tipo de cultivo que se utiliza CCFA, contiene cicloserina, cefoxitina y fructosa en una base de yema de huevo, cultivo desarrollado por George y colaboradores^[13], altamente selectivo para *C. difficile*, necesitando sólo el añadir sales biliares para lograr detectar esporas.

Al microscopio la bacteria tiene forma bacilar, frecuentemente presenta pleomorfismo y se presentan en pequeñas cadenas, racimos o pares. Frecuentemente tienen bordes redondeados, aunque existen excepciones como *C. ramosum*, que presenta bordes punteados o *C. spiroforme* especie que se presenta en largas cadenas. El género usualmente muestra positividad en la tinción de gram en los cultivos jóvenes, sin embargo, algunas especies como *C. clostridioforme* y *C. ramosum* presentan una coloración frecuentemente atípica, siendo considerada en estos casos como gram variable.

En el caso de las esporas, (las cuales no se presentan en las especies aerotolerantes en la presencia de oxígeno) cuando están presentes, tienden a ser ovoides o esféricas, las cuales pueden presentarse como estructuras de forma central, subterminal o terminal, siendo dicha localización parte del proceso de identificación.

Clostridium spp. usa diversas vías metabólicas, y son incapaces de reducir el grupo sulfato. Los productos finales de su metabolismo son mezclas de ácidos grasos de cadena corta y alcoholes, la cual es una característica que puede ser usada para fines de identificación.

Son usualmente oxidasa, catalasa y superóxido dismutasa negativos, aunque esta última reacción puede ser variable.

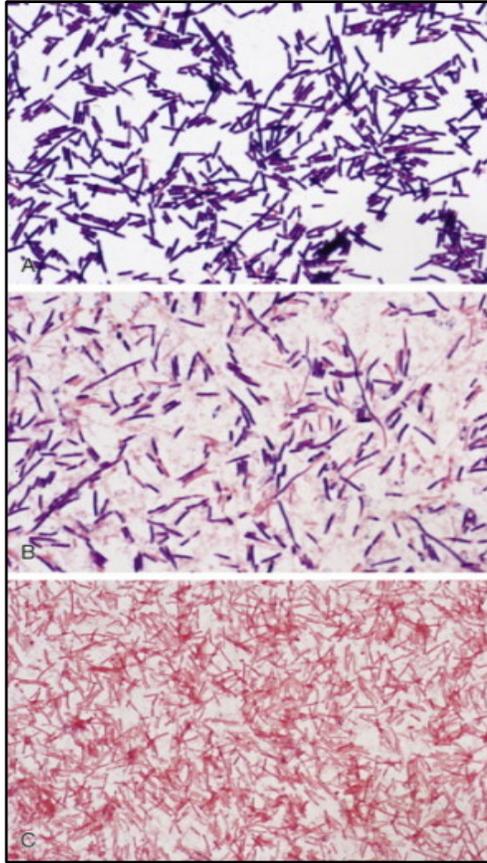


Imagen 2.1 Tomada de Mandell GL, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7ª ed. Characteristics of *Clostridium* spp.^[13]

Producen una gran diversidad de toxinas, más que cualquier otro género, incluyen neurotoxinas, enterotoxinas, colagenasas, proteasas, necrotoxinas, lecitinasas, lipasas, DNAasas y neuroaminidasas. Siendo la potencia de algunas de estas toxinas, como la toxina botulínica y la neurotoxina tetánica entre las sustancias más letales hasta el momento descritas.

Patogénesis

En su mayor parte, las infecciones por *Clostridium difficile* involucra enfermedad intestinal, y sólo se le logra aislar en hemocultivos o de muestras obtenidas de otro tipo de tejido, en un aproximado reportado de 1% de todas las infecciones por anaerobios^[14].

En resumen la enfermedad asociada a *C. difficile* se trata de una inflamación aguda de la mucosa del colon, la cual incluye necrosis epitelial en parches con exudación de fibrina e infiltración neutrofilica marcada, lo cual progresa a una ulceración una exudación más prominente, hasta provocar colitis severa, megacolon , sepsis abdominal y muerte^[14].

La infección clostridial clásicamente se adquiere vía fecal-oral o medio ambiente-oral, ya sea la fuente de contaminación nosocomial o bien por comida contaminada o contacto con animales domésticos. Una vez que *Clostridium difficile* llega a la luz intestinal en su forma vegetativa o en forma de espora, se adhiere a los enterocitos e inicia la producción y liberación de enterotoxinas termolábiles A y B, los cuales son los factores de virulencia mayores, logrando la destrucción epitelial de forma asistida por otras exoenzimas bacterianas como las proteasas, colagenasa, hialuronidasa, heparinasa y condroitín-4-sulfatasa^[14].

De esta manera, los pasos clave en la patogénesis de la enfermedad enteral por *C. difficile* incluyen^[12,14]: a) disrupción de la biota normal del colon por antibióticos o antineoplásicos con actividad antibacteriana; b) colonización por una cepa toxigénica de *C. difficile*; c) elaboración de toxinas A y B lo que medían la degeneración del citoesqueleto de las

células blanco; y d) lesión de la mucosa e inflamación. Vale en este momento mencionar que existen cada vez mayor número de reportes donde no existe antecedente de uso de antibióticos o antineoplásicos, sobre todo en los casos donde la infección fue adquirida en la comunidad^[16].

Como ya se mencionó la transmisión ocurre, en su mayor parte, de forma fecal-oral. Mientras las células en estado vegetativo mueren en el ambiente ácido gástrico, las esporas resistentes pasan a través de dicho ambiente sin daño alguno para posteriormente pasar a estados vegetativos más adelante en el tránsito intestinal, posterior a su exposición a las sales biliares. Típicamente se describen más del 10^8 UFC (Unidades Formadoras de Colonias) por gramo de heces fecales en pacientes que desarrollan la enfermedad. A pesar de que se considera a un proceso de adhesión, como ya se explicó previamente, al momento el rol de este factor en la colonización y virulencia sigue siendo no claro.

Toxinas A y B. La toxina A es una enterotoxina muy potente que provoca una respuesta secretora de fluido proteináceo en el asa ileal ligada, tiene un peso molecular de cerca de 308-kDa y está hecha de 2710 aminoácidos, como citotoxina tiene bajo desempeño. La toxina B, por otro lado, tiene un peso molecular aproximado de 270-kDa y su estructura está hecha de 2366 aminoácidos, no es entoróxica pero es extremadamente citotóxica en el epitelio de los mamíferos. La secuencia de aminoácidos en las dos toxinas muestra un nivel de homología que sugiere un origen filogenético en común. Todas las cepas toxigénicas tienen genes *toxA* y *toxB* localizados en el cromosoma de forma muy cercana^[14]. Aunque las cepas no toxigénicas a su estudio, usualmente muestran menor actividad o cantidad de la enterotoxina, esto debe de ser tomado con cautela en la revisión de artículos antiguos,

dado que la sensibilidad para la determinación de toxina A y B no son las mismas, y esto puede llevar a falsas interpretaciones. Por otro lado, es oportuno el señalar que las toxinas pueden ser inactivadas por proteinasas producidas en la mucosa intestinal o por microorganismos habitantes, por lo que es imperativo que los especímenes tomados sean refrigerados o congelados en caso de que no puedan ser procesados inmediatamente en el laboratorio.

El efecto de la toxina A a nivel celular es doble, después de la endocitosis mediada por receptor, afecta la viabilidad celular y de forma secundaria, afecta las vías de transducción celular mediante la activación mediada por receptor. La muerte celular es debido a la destrucción del citoesqueleto a través de la destrucción de la actina, por lo que la vía dependiente de la protein-cinasa C y de la fosfolipasa A2 parecen tener un rol relevante^[14].

Los experimentos en ratones, ratas, hamsters y monos Rhesus ha mostrado que ambas toxinas tienen un efecto letal después de la inyección subcutánea o intraperitoneal, mientras que la toxina A tiene el mismo efecto después de su administración intragástrica^[14]. Sólo después de que la mucosa intestinal ha sido afectada por la toxina A o por manipulación, la toxina B será capaz de producir la muerte del animal, lo que sugiere la necesidad del pase al torrente sanguíneo de la toxina B para obtener su mayor efecto, sin embargo sabe que la toxina B es más potente que la toxina A en el daño epitelial en células colónicas in vitro. Al momento se tiene entendido que ambas toxinas son capaces de afectar y destruir las uniones intercelulares, la toxina A causa inflamación, secreción y lesión de la mucosa, como ya se explicó, y tanto la toxina B como la A logran promover la quimiotaxis neutrofílica^[17,18].

La toxina B es esencial para la virulencia de *C. difficile*, y es aproximadamente 10 veces más potente que la toxina A, considerándose que aquellas cepas en las que exista deficiencia o ausencia de producción de toxina A, son tan virulentas como las cepas que producen los dos tipos de toxinas^[19].

Como conclusión hasta el momento podemos subrayar que una vez cruzada la membrana celular, las toxina A y B inactivan las vías de regulación mediadas por la familia de proteínas Rho, las cuales están involucradas en la estructura del citoesqueleto y en la señal de transducción vía la guanosin-trifosfato (GTP), lo cual llega a la retracción celular y apoptosis^[20].

Por otro lado, la variabilidad de la colonización y la expresión de la enfermedad no han sido explicadas al momento del todo, siendo al momento entre las limitantes de su investigación la variabilidad en la detección de las toxinas en las muestras obtenidas, el posible efecto buffer de algunos fármacos o elementos, la respuesta inmune, la falta de un modelo único animal de la enfermedad y la variabilidad en la flora intestinal^[14].

Factores de riesgo

El factor de riesgo clásico casi por definición de la diarrea asociada a *C. difficile* es el uso de agentes antibióticos, siendo de forma histórica el primero en ser descrito la clindamicina, y ahora en últimas revisiones los más nombrados han sido las quinolonas, las cefalosporinas de segunda y tercera generación y el trimetoprim con sulfametoxazol^[15, 16, 20, 21], y ahora se considera que cualquier antibiótico es capaz de predisponer al individuo a

la colonización por *C. difficile*. Los efectos clave que han relacionado los antibióticos y la enfermedad son, como primer punto el efecto nocivo que tienen sobre la flora bacteriana normal del colon, lo que logra dar espacio a *C. difficile* para poder multiplicarse y elaborar sus toxinas, y como segundo punto el efecto aditivo ante la terapia prolongada con antibióticos de amplio espectro, siendo mayor el riesgo de desarrollo de la enfermedad durante el primer mes.

Otros factores de riesgo con frecuencia nombrados han sido la hospitalización prolongada, edad avanzada, enfermedad crónica y debilitante, y adicionalmente como posibles factores de riesgo se enuncian la supresión de secreción ácida gástrica, la alimentación, la cirugía gastrointestinal, la quimioterapia y el trasplante de médula ósea.

La edad avanzada, mayor o igual a 65 años, se relaciona como aumento en la frecuencia y en severidad de la enfermedad, al momento siendo considerada la razón como multifactorial^[21, 22].

En este punto es de recalcar que información reciente^[23] ha demostrado que el número de casos de infección por *C. difficile* adquirida en la comunidad, la cual es definida como aquella observada en paciente sin hospitalizaciones durante 1 año previamente al diagnóstico, ha aumentado, y se ha observado en mayor proporción en pacientes femeninos, menores a 50 años, sin exposición a antibióticos, bajo tratamiento con antiácidos, y con diagnóstico ya sea de enfermedad neoplásica o infección severa, lo cual lleva a la consideración de nuevos factores de riesgo, sobre todo ambientales, dentro de la epidemiología y fisiopatología de la colitis pseudomembranosa.

Tabla 2.2 FACTORES DE RIESGO PARA LA INFECCIÓN POR *C. DIFFICILE* EN NIÑOS Y ADULTOS

Adultos	Niños
Factores relacionados con el paciente	
Sexo masculino	Sexo masculino
Edad >65 años	Edad temprana/prematuro
Estancia hospitalaria prolongada	Sin hospitalización previa
Raza caucásica	Raza caucásica
Cirugía gastrointestinal previa	Cirugía gastrointestinal previa
	Estancia hospitalaria prolongada
Coomorbilidad	
Enfermedad inflamatoria intestinal	Enfermedad inflamatoria intestinal
Inmunodeficiencia	Inmunodeficiencia
VIH	VIH
Desnutrición	Desnutrición
Albúmina sérica <2.5g/dL	Pancreatitis
Enfermedad neoplásica	Enfermedad neoplásica
Fibrosis quística	Fibrosis quística
Diabetes	Enfermedad renal o hepática
	Desorden hematológico
	LES
Terapia farmacológica o tratamiento especial	
Uso prolongado de antibióticos	Uso prolongado de antibióticos
Quimioterapia antineoplásica	Quimioterapia antineoplásica
Trasplante de órganos sólidos	Trasplante de órganos sólidos
Trasplante de médula ósea	Trasplante de médula ósea
Medicamentos antidiarréicos y/o narcóticos	Presencia de tubo de gastrostomía o ileostomía
¿Uso de inhibidores de la bomba de protones?	

(*Cuadro modificado de Lo Vecchio A, Zacur GM, *Clostridium difficile* Infection: An Update on Epidemiology, Risk Factors and Therapeutic Options, *Gastrointestinal Infections* 2012;28(1):1-9 [21])

Epidemiología

Como se ha descrito en el presente trabajo, la presencia tanto de la enfermedad por *C. difficile*, así como su existencia en el medio ambiente no está marcada por la era post-antibiótica, sin embargo es claro el aumento en su incidencia desde entonces.

De 2003-2006 se observó un aumento en la frecuencia y en la severidad de la enfermedad, así como mayor dificultad para lograr su resolución con los tratamientos disponibles al momento^[22].

Con la aparición de nuevas cepas hipervirulentas, el uso y abuso de los antibióticos, la incidencia y la severidad de la colitis pseudomembranosa se ha visto incrementada, lo que ha llevado a un aumento en la tasa de colectomía y mortalidad. Este hecho ha sido comentado en varios estudios en los últimos años^[21,22,23]. Lo que demuestra y fundamenta el real interés que se necesita poner en el conocimiento, estudio e investigación en la colitis asociada a *C. difficile*.

Un estudio canadiense realizó una revisión retrospectiva de 1771 casos, lo que demostró que para 2003 la incidencia de la diarrea asociada a *C. difficile* por cada 100,000 habitantes se había incrementado 4 veces desde 1991 (hasta 10 veces para pacientes mayores de 65 años)^[24]. Considerándose que algunos estudios que cerca del 10% de los casos requieren admisión a una unidad de cuidados intensivos y que cerca del 2.5% requerirán una colectomía de emergencia con una mortalidad del 16%^[22].

Es cada vez más abundante la literatura donde se señala que el aumento en la severidad observada en la última década, se debe en parte a la aparición de cepas hipervirulentas, de las cuales resalta una recientemente descrita como B1, ribotipo 027, conocida como NAP1/B1/027^[21,22], a la cual se le ha atribuido mayor morbimortalidad y especialmente mayor número de complicaciones como megacolon tóxico, choque séptico, perforación y pobre respuesta con metronidazol.

Esta cepa resistente a fluoroquinolonas *in vitro*, produce una toxina binaria, la cual es una toxina adicional que no se encuentra en las demás, relacionada con la toxina iota encontrada en *C. perfringens*, aunque su rol patogénico al momento no es claro. Por otro lado esta cepa produce mayor cantidad de toxinas A y B de forma substancial en estudios *in vitro*, además basados en su toxitipificación (lo cual se basa en un análisis del locus patogénico PaLoc del genoma de la bacteria, región que incluye el gen *tcdA* y *tcdB*) la cepa es considerada toxinotipo III, esto le confiere una delección parcial del *tcdC*, gen que es responsable de la regulación a la baja de la producción de la toxina, lo que se relaciona con un aumento en la capacidad de producción de las toxinas A y B^[22].

Cuadro clínico

La sintomatología secundaria a la infección por *C. difficile* se entiende y describe mejor como todo un espectro clínico, y no precisamente como la clásica enfermedad pseudomembranosa. Dicho espectro va desde el estado asintomático, tan frecuentemente descrito en pacientes neonatos, hasta la colitis fulminante, vista sobre todo en pacientes geriátricos. En las descripciones tradicionales^[14,15], se entiende que el inicio de los síntomas

y signos típicamente ocurren de 5 a 10 días posterior al inicio de la terapia antimicrobiana, aunque el cuadro diarreico puede presentarse desde las primeras 24 horas, este último pudiéndose ser breve y con pocas deposiciones por día, o bien con similitud al cólera con más de 20 evacuaciones por día, descrita en las últimas revisiones como deposiciones líquidas en número mayor a tres por día por más de dos días. Entre los signos y síntomas acompañantes más frecuentes descritos se incluyen fiebre, leucocitosis y dolor abdominal, también agregándose al cuadro en ocasiones náusea, malestar general, anorexia, hipoalbuminemia, sangre oculta en heces, deshidratación, e incluso pudiéndose presentar sin evacuaciones diarreas.

La cuenta leucocitaria periférica promedio en los pacientes con diarrea asociada a *C. difficile* se describe por ciertos autores en 16,000/mm³ en promedio, siendo descrita hasta de 35,000/mm³.

En el caso de megacolon tóxico se observa dilatación aguda del diámetro del colon a más de 6cm, en asociación con toxicidad sistémica y la ausencia de obstrucción mecánica, con una alta mortalidad. Entre otras complicaciones intra-abdominales se incluye la perforación intestinal, vólvulus transverso, enteropatía perdedora de proteínas y diarrea asociada a *C. difficile* recidivante o persistente^[14,15]. Las manifestaciones extraintestinales ocurren con menor frecuencia e incluyen bacteremia, absceso esplénico, artritis reactiva, tenosinovitis y osteomielitis.

Respecto a la presentación, la cual frecuentemente en la literatura, tiende a ser en comunidad intrahospitalaria, la diarrea nosocomial (de etiología desconocida) difiere a la

adquirida en la comunidad en varios aspectos, siendo algunos de los mismos: La diarrea adquirida en el hospital pocos casos son atribuibles a infección durante los periodos no epidémicos; el diagnóstico de infección en los pacientes hospitalizados es complicado. La diarrea asociada a *C. difficile* es la causa infecciosa de diarrea nosocomial más común, descrito por algunos autores entre el 10 a 20% del total de los casos vistos dentro del hospital.

El primer paso en la evaluación clínica en los casos de diarrea nosocomial, por obvio que sea, es el verificar la presencia de diarrea, el análisis macroscópico y el interrogatorio de la semiología de la misma (frecuencia, consistencia, duración, severidad, etc.). La presencia de dolor abdominal intenso sugiere un proceso inflamatorio, pero no es específico de infección, la presencia de emesis tampoco es específica pero podría orientar hacia norovirus. El hallazgo de sangre en las evacuaciones pudiera orientar hacia una variedad de etiología bacteriana o parasitaria. Al momento no existen criterios validados que logren orientar al clínico respecto de la probabilidad de estar frente a un paciente con diarrea asociada a *C. difficile*, siendo necesario su diagnóstico confirmatorio por laboratorio^[14,15,25,26].

Diagnóstico

Debido a la creciente morbimortalidad de la infección por *Clostridium difficile*^[21,22,23,24,25,26], recientemente la Sociedad de Epidemiología y Cuidado de la Salud de América (SHEA, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) publicaron una guía clínica para el manejo de

la enfermedad asociada a infección por *Clostridium difficile*, sugiriendo una serie de estudios diagnósticos (tabla 1.3). Al momento existen una variedad de métodos diagnósticos disponibles para el diagnóstico de la enfermedad por *Clostridium difficile*, los cuales son de mucha utilidad, una vez sospechada la enfermedad por la presentación clínica.

Tabla 2.3 RECOMENDACIONES GENERALES Y COMENTARIOS SOBRE LOS ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS PARA LA INFECCIÓN POR *C. DIFFICILE*. [GUÍAS IDSA/SHEA]

1. Realizar estudios sólo en muestra líquida/semilíquida fresca [excepción íleo]
2. No realizar estudios diagnósticos en casos asintomáticos
3. No practicar como diagnóstico de rutina
4. Inmunoensayo enzimático TOX A/B. Baja sensibilidad
5. Ensayos de neutralización de cultivos celulares para test de toxinas. Baja sensibilidad
6. Algoritmo usando glutamato deshidrogenasa. Recomendación intermedia
7. Test de amplificación de ácidos nucleicos. Se necesita más información.
8. Repetición de estudios. Valor limitado.

(*Cuadro modificado de IDSA/SHEA Cohen SH, et al. Clinical Practice Guidelines for CD infection in adults: 2010 update SHEA/IDSA 2010;31:431-455^[27])

Recolección de la muestra.

La toma de muestra ideal para el diagnóstico es la obtención de una porción de la evacuación líquida/semilíquida fresca. Los lavados rectales no son de mucha utilidad, dado que pueden no contener suficiente cantidad de materia fecal para la búsqueda de toxinas o el cultivo. No existe indicación para el uso de medio de transporte.

Leucocitos fecales.

Probablemente la forma más rápida y simple de apoyar el diagnóstico de diarrea inflamatoria es el hallazgo de leucocitos polimorfonucleares en la muestra fecal. Desafortunadamente, la tinción tradicional con azul de metileno, de muestras fecales frescas fijadas tiene una baja sensibilidad para diarrea asociada a *C. difficile*. Algunos autores han mostrado que hasta el 72% de los pacientes con positividad en el ensayo para detección de toxina B fueron negativos en la tinción de azul de metileno en heces. Debido a que la toxina A *in vitro* estimula y destruye a los leucocitos, y probablemente *in vivo*, existe un ensayo diagnóstico sobre la lactoferrina leucocitaria estable como marcador de leucocitos, lo cual ha demostrado tener mayor sensibilidad que la tinción de azul de metileno^[14,15, 28].

Test de glutamato deshidrogenasa.

Estudio de aglutinación en látex para la detección de toxina de *C. difficile* que en el pasado se consideró el estudio rápido de elección, el cual resultó, en estudio posteriores, ser poco sensible y específico para su uso clínico rutinario, la sensibilidad se ha reportado entre 48 a 84%. Sin embargo algunos laboratorios han adoptado la detección de la presencia del antígeno común glutamato deshidrogenasa como marcador de la presencia de la bacteria en la muestra estudiada, lo cual se ha combinado con el inmunoensayo para la detección de toxinas, lo cual en algunos estudios ha demostrado tener una sensibilidad muy superior y especificidad que va de 61 a 78%^[15, 28].

Detección de toxinas A y B.

En la mayoría de los casos de diarrea asociada a *C. difficile* son diagnosticados por la demostración de las toxinas A o B, este puede ser el ensayo tradicional de toxicidad celular en el cultivo tisular (toxina B) con la neutralización de un anticuerpo específico, ya sea con los cultivos realizados en el laboratorio o mediante el uso de kits comerciales disponibles.

El ensayo de citotoxicidad ha sido considerado, y hasta el momento lo es, el estándar de oro para la mayoría de los estudios enzimáticos y las novedosas técnicas descritas. Desafortunadamente, es un estudio que consume gran cantidad de tiempo, requiere que equipo material y humano altamente especializado, y pesar de tener los recursos óptimos pueden existir falsos positivos debido a las reacciones inespecíficas en las muestras con titulación baja^[28].

Cultivo para *Clostridium difficile*

El cultivo anaeróbico de muestras fecales para la recuperación y aislamiento de *C. difficile* en el diagnóstico de diarrea asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa, ha jugado un importante rol en el diagnóstico de la enfermedad, sin embargo dentro de las principales desventajas de esta opción están el tiempo necesario para su crecimiento y la incapacidad para lograr evitar el desarrollo de cepas no toxigénicas. Al momento el cultivo es importante para identificar los portadores durante los brotes epidémicos y para dar soporte a los estudios epidemiológicos.

El cultivo requiere un medio especial, agar de cicloserina-cefoxitina-fructosa (CCFA, por

sus siglas en inglés) con o sin yema de huevo y agar cecloserina-manitol-carnero (CMBA, por sus siglas en inglés). Siendo el primero el más frecuentemente ocupado, y actualmente existen muchas modificaciones de la fórmula original descrita por George y cols., que incorporan sangre de caballo, tauocolato y lisozima, entre otros ingredientes. Algunos con enriquecimiento para esporas (etanol o choque de calor) han sido también utilizados para estudios epidemiológicos.

Una vez que el microorganismo ha sido aislado, es esencial realizar un test de detección toxigénica para reconocer sólo a aquellos productores de toxinas, siendo el mejor método ya sea la neutralización de citotxina o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y no el inmunoensayo enzimático comercial, como frecuentemente se realiza. Los cultivos toxigénicos tienen varias utilidades, es importante para la caracterización del microorganismo en el contexto de un brote epidémico o bien en otro tipo de estudios epidemiológicos cuando se evalúa un nuevo estudio diagnóstico, así como en la vigilancia de la resistencia farmacológica de los antibióticos y otras nuevas terapias, e incluso para la evaluación del manejo complicado de pacientes aislados^[15,28].

Actualmente el

Identificación de los aislamientos de *C. difficile*

Las colonias de *C. difficile* en medios sólidos son de borde ligeramente elevado, borde filamentosos, translúcidas, con una apariencia interna cristalina (vidrio despulido), con un aroma parecido al percibido en un establo. La identificación de los aislados de *C. difficile* puede establecerse con estudios bioquímicos convencionales y cromatografía con gas^[15].

Inmunoensayos para *C. difficile*

Desde hace tiempo, existe ensayos inmunoenzimáticos para la detección rápida de *C. difficile* en muestras fecales, algunos con sensibilidad de hasta 93% y especificidad de 95% con un valor predictivo positivo de 75%, similar al del cultivo.

Al momento permanecen como los más usados en los laboratorios en EUA, el inmunoensayo para la detección de toxinas, como ya se comentó, tiene poca sensibilidad y actualmente se considera como método subóptimo para el diagnóstico de *C. difficile*, concluyendo en algunas de las últimas revisiones al respecto evitar su uso rutinario como test único para el diagnóstico de colitis pseudomembranosa. Respecto al valor de su repetición en la clínica, se ha concluido en algunas revisiones que la repetición del estudio no da un valor agregado en el diagnóstico, y en todo caso si fuese necesario repetir un estudio, se recomienda hacerlo por otro método^[15,28].

Reacción en cadena de la polimerasa

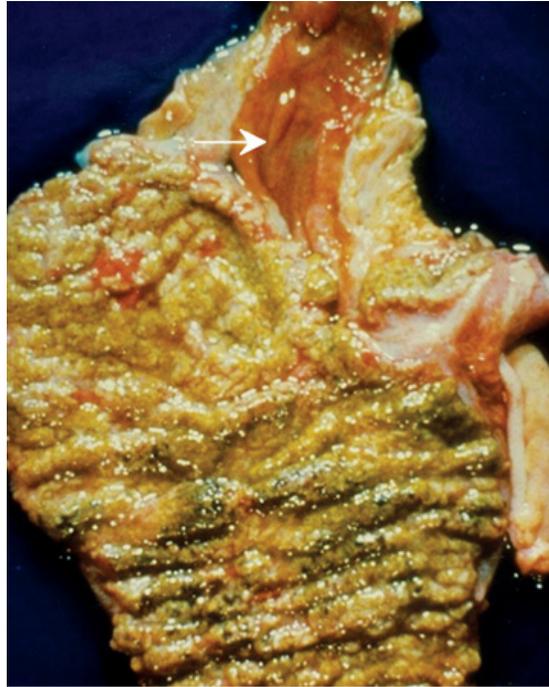
Los problemas asociados con el diagnóstico por laboratorio de la diarrea asociada a *C. difficile* por el cultivo y los ensayos de toxicidad, llevaron a los investigadores a buscar otros métodos para detectar para detectar la bacteria y/o a sus toxinas en las muestras fecales, fue así que se intentó aplicar el método de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés)^[28].

Los métodos moleculares son los métodos más novedosos para el diagnóstico de la infección por *C. difficile*. El primer ensayo que obtuvo la aprobación de la FDA fue el BD-GeneOhm™ Cdiff Assay (BD-GeneOhm, San Diego, CA), este ensayo de PCR en tiempo

real está dirigido al gen de la toxina B, después de una extracción manual, la amplificación se lleva a cabo y el resultado positivo o negativo es portado después de alrededor de 2 horas. Este ensayo ha sido extensamente evaluado en la literatura^[28], reportando una sensibilidad que va del 94 al 96% y una especificidad que va del 94 al 99% dependiendo del método comparativo.

Endoscopia

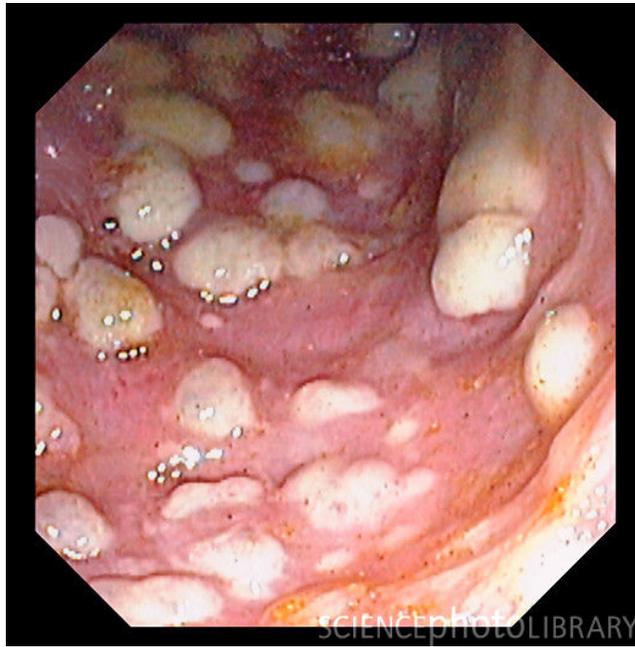
La directa visualización mediante el endoscopio de las clásicas placas exudativas o pseudomembranas en la mucosa colónica establece el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, en aquellos pacientes que cursan con diarrea asociada a *C. difficile*. La lesión patognomónica se caracteriza por defectos de aspecto mucoide, amarillentos, de 2 a 10mm en diámetro, que presenta áreas de mucosa normal, aunque en casos severos, las placas pueden ser confluentes, aunque infrecuentemente ocupan la totalidad de la mucosa observada durante el estudio. Al menos 90% de los pacientes con hallazgos positivos en la endoscopia se logra demostrar por microbiología la presencia de la bacteria. En el caso de que la colitis no se acompañe de la formación de pseudomembranas, los hallazgos endoscópicos serán poco específicos, pero la biopsia puede revelar cambios típicos en el epitelio.



Source: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

(Autopsia. Porción de colon que muestra pseudomembranas confluentes. La flecha muestra la mucosa del íleon terminal respetada. Imagen obtenida de la versión en línea del capítulo 129, *Clostridium difficile* infection, including pseudomembranous colitis. Longo DL, et al, Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. McGraw Hill 2012^[34,35])

La rectosigmoidoscopia flexible por sí sola, falla en la detección de la enfermedad, hasta en 10% de los casos sin colonoscopia. El colegio Americano de Gastroenterología recomienda la endoscopia en los siguientes casos: a) cuando existe íleo y la muestra fecal no puede ser obtenida; b) el diagnóstico es necesario de forma urgente y los estudios disponibles retrasarán la toma de decisiones; c) otros diagnósticos colónicos han sido considerados y la endoscopia logrará despejar dudas.



(Fotografía de estudio endoscópico que muestra la mucosa inflamada de una porción del colon, cubierta de lesiones nodulares compatibles con pseudomembranas. Cortesía Dr. David M. Martin. Fotogalería en línea Science Photo Library^[36])

Tabal 2.4 SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS TEST ANTES CONOCIDOS PARA DACD.

Test	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Utilidad
Endoscopia	51	~100	Dx * CPM*
Cultivo	89-100	84-99	Confirmación de la toxicidad bacteriana
Cultivo celular de citotoxina	67-100	85-100	Dx * DACD ^o
Inmunoensayo	63-99	75-100	Dx * DACD ^o
Agregación en látex	58-92	80-96	Resultados rápido
PCR y otros estudios moleculares	Indeterminado	Indeterminado	Usado en investigación

(Cuadro modificado de Mandell GL, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7ª ed. 2010^[14])

Es claro que el análisis paraclínico de la enfermedad por *C. difficile* ha continuado su evolución de forma rápida, sin embargo ha de considerarse el costo-beneficio del uso de los estudios moleculares y su impacto en la toma de decisiones clínicas.

Tabla 2.5 RECOMENDACIONES DE LA IDSA/SHEA PARA EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD POR CD*	
Descripción	Nivel de evidencia
El cultivo de heces es el test más sensible y es esencial en estudios epidemiológicos.	A-II
La búsqueda de CD* o sus toxinas debe de ser sólo en muestras de heces líquidas/semilíquidas (diarreicas), a no ser que se sospeche de ileo por CD*	B-II
El inmunoensayo enzimático para las toxinas de CD* es útil y rápido pero menos sensible que el ensayo de citotoxinas celular, por lo que se considera una alternativa subóptima para el diagnóstico	B-II
Se recomienda el uso de inmunoensayo enzimático para la detección de glutamato deshidrogenasa y posteriormente realizar el ensayo de citotoxicidad celular o cultivo toxigénico como estudio confirmatorio	B-II
La reacción en cadena de la polimerasa requiere de mayor evidencia científica antes de se recomiende su uso como estudio rutinario	B-II
Repetir los mismos estudios de laboratorio en el mismo episodio diarreico tiene valor limitado y no se recomienda	B-II
Realizar pruebas en pacientes asintomáticos no es clínicamente útil, incluyendo la examinación como test de curación. No se recomienda, excepto en estudios epidemiológicos.	B-III
El coprocultivo seguido de la identificación de las toxinas de CD* (cultivo toxigénico) es el estándar con el cual se debe de comparar los estudios diagnósticos en estudio	B-III

(*CD *Clostridium difficile*; Modificado de Cohen SH, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Contr Hosp Epidemiol 2010;31:431-455^[27])

Tratamiento

La terapia inicial para la enfermedad asociada a *C. difficile* es, de ser posible, la suspensión del antibiótico administrado en el momento del diagnóstico y la reanimación hídrica, así como el tratamiento sintomático, haciendo énfasis en evitar los antidiarréicos de uso común, como la loperamida y el hidrocloreuro de difenoxilato con atropina, ya que existe poca evidencia que dichos agentes mejoren la sintomatología y al contrario, han sido relacionados con el desarrollo de megacolon tóxico en pacientes ya infectados, debido a que promueven la estasis colónica se les ha asociado de forma teórica con mayor daño e inflamación debido al mayor contacto de la bacteria con el epitelio^[26,27,28].

Son varias las series, en donde se describen porcentajes variables de probabilidad de la autolimitación de la enfermedad sin tratamiento antibiótico específico, sólo con las medidas antes comentadas.

Metronidazol^[30]

Un compuesto 1-(β -hidroxietil)-2-metil-5-nitroimidazol, llamado después metronidazol muestra actividad *in vitro* contra diversos parásitos protozoicos y bacterias anaerobias. Es un compuesto directamente tricomocida, pero posee potente actividad amebicida. Diversos estudios en protozoos parásitos farmacosensibles y farmacorresistentes indican que el grupo nitro en la posición 5 del metronidazol es esencial para su actividad y que las sustituciones en la posición 2 del anillo imidazólico que intensifica la conjugación de resonancia de la estructura química refuerzan su actividad antiprotozoica.

El metronidazol manifiesta actividad antibacteriana contra todos los cocos anaerobios y bacilos gramnegativos anaerobios, incluidas especies de *bacteroides*, *Clostridium* y bacterias microaerófilas como especies de *Helicobacter* y *Campylobacter*.

Es un profármaco que necesita la activación reductiva del grupo nitro por parte de microorganismos susceptibles. Su toxicidad selectiva proviene del metabolismo energético de los microorganismos anaerobios y microaerofilicos, quienes a diferencia de sus equivalentes aerobios, contienen componentes de transporte de electrones como ferredoxinas, proteínas pequeñas con Fe-S que tienen suficiente potencial redox negativo para donar electrones al metronidazol. La transferencia de un electrón forma un anión radical nitro muy reactivo que destruye los microorganismos susceptibles por mecanismos mediados por radicales que actúan en DNA y quizá en otras biomoléculas vitales. El metronidazol es reciclado por mecanismos de catálisis; la pérdida del electrón del metabolito activo regenera el compuesto original. Los niveles crecientes de oxígeno inhiben la citotoxicidad inducida por metronidazol porque el oxígeno compite con él por los electrones que genera el metabolismo energético. Por tal razón, el oxígeno disminuye la activación reductiva del fármaco e intensifica el reciclado del fármaco activado. Los microorganismos anaerobios o microaerofilicos susceptibles al antibiótico obtienen energía de la fermentación oxidativa de cetoácidos como el pirúvico. La descarboxilasa de piruvato catalizada por la oxirreductasa de piruvato:ferredoxina, produce electrones que reducen la ferredoxina, la cual a su vez, por mecanismos de catálisis, dona sus electrones a los aceptores biológicos o al metronidazol.

Se cuenta con presentaciones oral, intravenosa, intravaginal y tópica. Por lo común se absorbe por completo y a muy brece plazo después de ingerido; alcanza concentraciones plasmáticas de 8 a 13µg/mL en término de 0.25 a 4 h después de la ingestión de una sola dosis de 500mg. Se ha observado una relación lineal entre las dosis y la concentración plasmática en el caso de dosis de 200mg a 2g. La repetición de dosis cada 6 a 8 h origina moderada acumulación del medicamento; la eliminación desde la circulación general depende de la dosis. La semivida del metronidazol en plasma es de unas 8 h y su volumen de distribución se aproxima al del agua corporal total. Menos de 20% del medicamento está ligado a proteínas plasmáticas. Con excepción de la placenta, el metronidazol penetra perfectamente en tejidos y líquidos corporales, que incluyen secreciones vaginales, líquido seminal, saliva y leche materna. También en el líquido cefalorraquídeo alcanza concentraciones terapéuticas.

Después de ingerir una dosis, más de 75% del metronidazol marcado es eliminado por la orina, predominantemente en forma de metabolitos; sólo alrededor de 10% se recupera en su forma original. El hígado es el sitio principal del metabolismo y explica más de 50% de la eliminación sistémica del metronidazol. Los dos metabolitos principales surgen por oxidación de las cadenas laterales y son un derivado hidroxí y un ácido. El primer metabolito tiene una semivida más larga y contiene cerca de 50% de la actividad antitricomónica del metronidazol. También se observa la formación de glucorónidos. La flora intestinal forma cantidades pequeñas de metabolitos reducidos que incluyen productos de separación anulares. La orina de algunos enfermos puede tener color pardo rojizo, por la presencia de pigmentos no identificados derivados del medicamento.

Los efectos adversos más comunes son cefalea, náuseas, xerostomía y regusto metálico. A veces el paciente muestra vómitos, diarrea y molestias abdominales. La lengua saburral, la glositis y la estomatitis durante el tratamiento pueden depender de exacerbación de candidiasis. Entre los efectos neurotóxicos que justifican la interrupción del tratamiento están mareos, vértigo, y en raras ocasiones, encefalopatía, convulsiones, incoordinación y ataxia.

Vancomicina^[30]

La vancomicina es un glucopéptido tricíclico complejo, producido por *Streptococcus orientalis*, con una masa molecular aproximada de 1500 Da, activa fundamentalmente contra bacterias grampositivas. Se considera que las cepas son sensibles a MIC menor o igual a 4 µg/mL. *S. aureus* y *S. epidermidis*, incluso cepas resistentes a la meticilina, suelen inhibirse con cifras de 1 a 4 µg/mL. *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* y estreptococo *viridans* son muy sensibles a la vancomicina. Especies de *Bacillus*, incluso *B. anthracis*, se inhiben con 2 µg/mL o menos. Especies de *Corynebacterium* (difteroides) se inhiben con menos de 0.04 a 3.1 µg/mL de vancomicina; la mayor parte de las especies de *Actinomyces*, con 5 a 10 µg/mL y especies de *Clostridium*, con 0.39 a 6 µg/mL. Básicamente cualquier especie de bacilo gramnegativo y micobacteria es resistente a la vancomicina.

La vancomicina inhibe la síntesis de la pared celular en bacterias sensibles al unirse con las terminaciones D-alanil-D-alanina de alta afinidad de las unidades precursoras parietales. El fármaco posee efecto bactericida en microorganismos en fase de división.

Antiguamente las cepas de enterococo eran sensibles a la vancomicina. No obstante, han

surgido cepas resistentes, principalmente *Enterococcus faecium*, como microorganismos patógenos en los hospitales de Estados Unidos. Los factores que determinan la resistencia a la vancomicina en *E. Faecium* y *E. faecalis* se ubican en el transposón que forma parte de un plásmido de conjugación, con lo que facilita su transferencia entre los enterococos y, posiblemente, hacia otras bacterias grampositivas.

En administración oral la vancomicina se absorbe en baja proporción. El fármaco tiene una semivida plasmática de casi 6 h. En promedio el 30% se liga a proteínas plasmáticas y aparece en diversos líquidos corporales, incluidos líquido cefalorraquídeo (cuando las meninges están inflamadas), líquido pleural, pericárdico, sinovial, biliar y ascítico. Cerca del 90% de una dosis inyectada se excreta por filtración glomerular.

La vancomicina tiene una absorción vía oral muy pobre, y su concentración fecal después de su ingesta puede alcanzar niveles de 64 a 760µg/g en el segundo día y de 152 a 880µg/g en el día 4. Por lo que el aumentar al doble la dosis (250mg cada 6 horas) puede resultar en mayor concentración fecal al segundo día de tratamiento.

Entre las reacciones de hipersensibilidad producidas por la vancomicina están las máculas cutáneas y la anafilaxia. La hiperemia y el rubor extraordinarios que surgen a veces reciben el nombre de síndrome del “hombre rojo”. No se trata de una reacción alérgica, sino de un efecto directo de la vancomicina en las células cebadas, que provoca liberación de histamina.

Planteamiento terapéutico

Por más de 25 años, el metronidazol y la vancomicina oral han sido los agentes antimicrobianos principalmente utilizados en el tratamiento de la infección por *C. difficile*. La teicoplanina probablemente no es inferior al tratamiento antes mencionado pero no se encuentra disponible en todas las regiones del mundo. Sin embargo el uso de vancomicina como tratamiento inicial ha disminuido desde 1995 desde que el Centro para el Control y Prevención de la Enfermedad (CDC, por sus siglas en inglés) recomendara que se redujera su uso en los hospitales, para disminuir la presión sobre la emergencia del enterococo resistente a vancomicina, desde entonces, metronidazol ha sido recomendado como el fármaco de primera línea, teniendo a la vancomicina vía oral como terapia de segunda línea, en caso de fracaso terapéutico con metronidazol^[27, 29].

Reportes recientes desde Norteamérica han propuesto el replanteamiento de la vancomicina como terapia de primera línea, en el contexto de la emergencia de la cepa hipervirulenta de *C. difficile*, especialmente en los casos graves.

En algunas revisiones se ha apuntado que los tratamientos actualmente disponibles para la infección por *C. difficile* son insatisfactorios e inadecuados, lo cual se refleja por el 20-30% de recurrencia después del tratamiento farmacológico de primera línea, ya sea con metronidazol o vancomicina. La fidaxomicina es un antibiótico macrocíclico bactericida, el cual ha sido probado *in vitro* ser altamente activo en contra de la bacteria clostridial incluyendo el ribotipo 027, comparado con vancomicina. Logrando además excelentes concentración fecal y poca absorción sistémica. Sin embargo, al momento no existe

evidencia para sustentar la supremacía de cualquiera de los antibióticos antes mencionados para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*^[29].

Inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonales

Aunque existen reportes de series de casos que reporta beneficio de la administración de inmunoglobulina humana intravenosa en pacientes con infección por *C. difficile* recurrente y grave, la evidencia todavía es pobre. Sus efectos se han asociado con una mejora en la permeabilidad vascular y disminución del daño de la mucosa intestinal, aunque esto le daría un rol adyuvante y no como monoterapia de rescate.

La adición de anticuerpos monoclonales en contra de la bacteria y sus toxinas en tratamientos ya sea con metronidazol o vancomicina ha mostrado reducción significativa de la recurrencia de la infección, lo cual de confirmarse, brindaría una herramienta para el tratamiento de las infecciones recurrentes.

Trasplante de la microbiota intestinal

Descrita por vez primera en 1958, el trasplante fecal se tiene contemplado actualmente como una terapia de rescate en los casos de difícil manejo. La eficacia varía según la técnica usada y el volumen fecal administrado. Al momento existe la necesidad de un consenso que extienda las recomendaciones para la aplicación de este tratamiento.

Vacunación

La administración parenteral del toxoide de *C. difficile* ha mostrado la inducción de niveles altos de la antitoxina A inmunoglobulina G. A la fecha, tres pacientes con infección recurrente por *C. difficile* han sido vacunados y sus síntomas han resuelto. La fase 2 se está llevando a cabo para evaluar la administración del toxoide para la prevención de la enfermedad recurrente^[28,29,30].

Tabla 2.6 RECOMENDACIONES DE LA IDSA/SHEA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR CD*	
Descripción	Nivel de evidencia
Metronidazol es el fármaco de elección para la primoinfección por CD* de leve a moderada en dosis de 500mg cada 8 horas por 10-14 días	A-I
Discontinuación del esquema antibiótico tan pronto como sea posible	A-II
El tratamiento de la primera recurrencia de la ICD es usualmente con base en el primer régimen, pero debe de valorarse la severidad de la enfermedad	A-II
La vancomicina es el fármaco de elección para la primoinfección por CD* severa, en dosis de 125mg cada 6 horas por 10-14 días	B-I
No usar metronidazol más allá de la primer recurrencia, debido a que la terapia prolongada cursa con potencial neurotoxicidad	B-II
Considerar la colectomía en casos muy severos, con preservación del recto.	B-II
En la terapia en la segunda recurrencia de la infección por CD* se puede usar vancomicina en dosis reducción o en dosis fijas.	BIII
Cuando se sospecha de enfermedad complicada o severa, iniciar tratamiento en cuanto el diagnóstico es sospechado	C-III
So el ensayo para toxinas es negativo, la decisión de retirar o iniciar el tratamiento debe de ser individualizado	CIII
Evitar el uso de antiperistálticos de ser posible	C-III
Vancomicina oral con o sin metronidazol intravenoso es el régimen de elección para el tratamiento de los casos severos.	C-III
No se recomienda la aplicación de probióticos al momento disponibles para la prevención de la infección por CD*	C-III

(*CD *Clostridium difficile*; Modificado de Cohen SH, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Contr Hososp Epidemiol 2010;31:431-455^[27])

Tabla 2.7 RECOMENDACIONES DE LA IDSA/SHEA PARA LA POSOLOGIA Y ELECCION DE ESQUEMA ANTIBIOTICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR CD*

Definición clínica	Datos clínicos	Tratamiento	Nivel de evidencia
Primoinfección por CD, leve a moderada	LT* $\geq 15,000$, Cr [‡] < 1.5 veces el nivel normal superior	Metronidazol 500mg cada 8 h PO por 10-14 días	A-I
Primoinfección, severa	LT* $> 15,000$, Cr [‡] > 1.5 veces el nivel normal superior	Vancomicina 125mg cada 6 h PO por 10-14 días	B-I
Primoinfección, severa y complicada	Hipotensión, íleo, megacolon, choque séptico	Vancomicina 500mg cada 6 horas PO/SNG ^ç + Metronidazol 500mg cada 8 horas IV. Considerar administración rectal de vancomicina en íleo.	C-III
Primer recurrencia	...	Mismo tratamiento que primoinfección	A-II
Segunda recurrencia	...	Vancomicina en dosis reducción o en de forma intermitente	B-III

(*CD *Clostridium difficile*; •LT Cuenta leucocitaria; ‡ Creatinina (expresada en células/ μ L; ç Sonda nasogástrica. Modificado de Cohen SH, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Contr Hososp Epidemiol 2010;31:431-455^[27])

JUSTIFICACIÓN

Actualmente la infección por *Clostridium difficile* es una de las principales causas de diarrea en ámbito hospitalario, reportándose en últimas revisiones mayor morbilidad y mortalidad, así como nuevas cepas hipervirulentas, siendo cada vez más complicado su manejo. La presente revisión es un acercamiento al comportamiento de la enfermedad en nuestro hospital con el fin de mejorar el entendimiento de la misma e implementar medidas que impacten positivamente en el pronóstico.

OBJETIVOS

Conocer las características clínicas de los pacientes que cursaron con infección por *Clostridium difficile* durante el periodo 2010-2011 en el hospital Español de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la revisión de todos los expedientes clínicos de los pacientes registrados en la lista de pacientes a quienes se les realizó toxinas A y B de *Clostridium* en heces, durante el período 2010 a 2011.

Criterios de inclusión.

1. Edad mayor a 18 años
2. Estudio de toxinas A y B en heces positivas
3. Hospitalización durante el periodo de su hospitalización
4. Contar con expediente clínico completo.

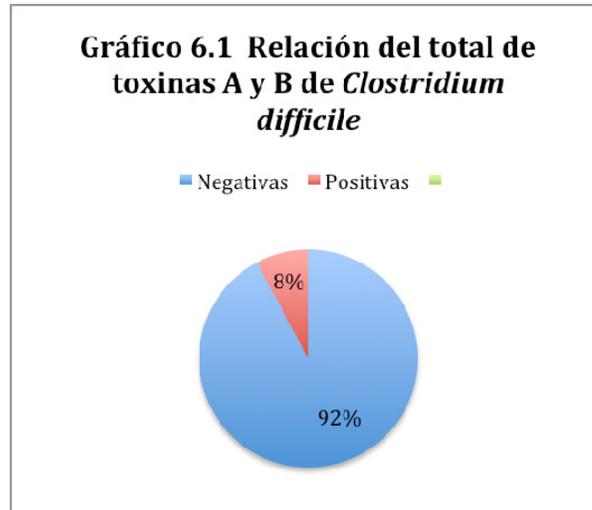
Criterios de exclusión

1. Edad menor a 18 años
2. Estudio de toxinas A y B en heces negativo
3. Expediente incompleto

Se obtuvieron datos generales, diagnóstico de ingreso, diagnóstico de egreso, evolución y tratamiento.

RESULTADOS

Se encontraron 484 registros de toxinas A y B de *Clostridium* en heces, realizadas en el periodo de 2010 a 2011, de las cuales 38 fueron positivas, siendo este último nuestro grupo de estudio, lo que representa 11.36% del total de muestras registradas.



(Cuadro sobre la relación de la población estudiada respecto al resultado de las toxinas A y B de *C. difficile* en heces fecales)

De este grupo de estudio de 38 pacientes: 18 pacientes (47.36%) fueron hombres y 20 pacientes (56.63%) fueron mujeres, con un rango de edad de 22 a 95 años y una media de 60.42 años.

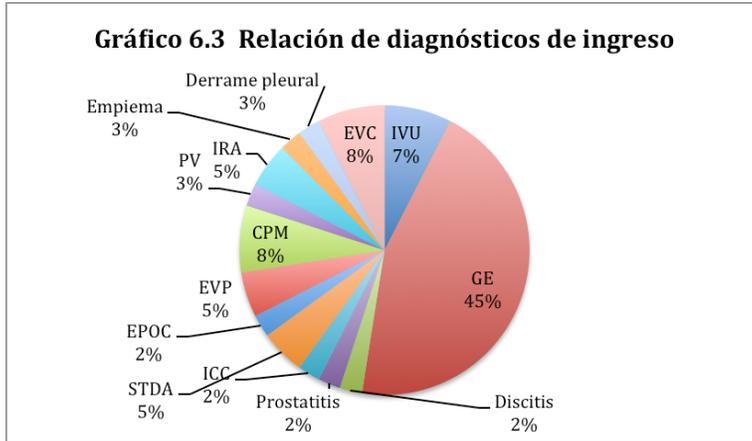


(Cuadro sobre la relación de la población estudiada según género)

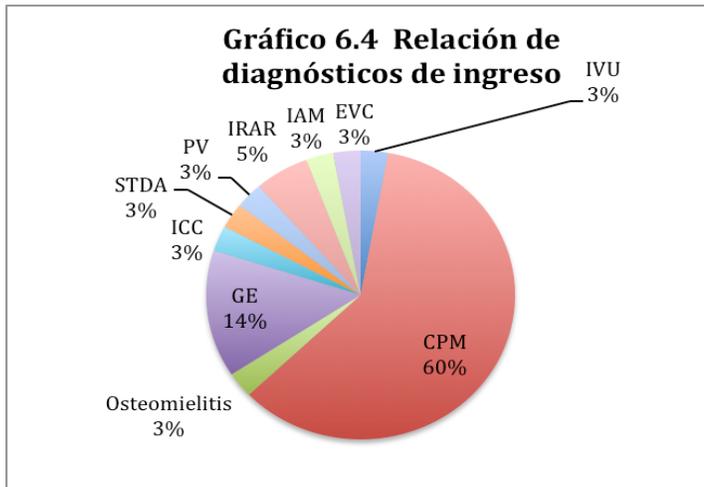
Respecto a los diagnósticos de ingreso de los pacientes analizados fueron: infección de vías urinarias 7%, gastroenteritis 45%, discitis 2%, prostatitis 2%, insuficiencia cardiaca congestiva 2%, sangrado de tubo digestivo 5%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica 2%, estado vegetativo persistente 5%, colitis pseudomembranosa 8%, perforación ventricular 3%, insuficiencia renal aguda 5%, empiema 3%, derrame pleural 3% y evento vascular cerebral 8%.

Los diagnósticos al egreso registrados en la población estudiada fueron: infección de vías urinarias 3%, gastroenteritis 14%, insuficiencia cardiaca congestiva 3%, sangrado de tubo digestivo 3%, osteomielitis 3%, colitis pseudomembranosa 60%, perforación ventricular 3%, insuficiencia renal aguda remitida 5%, empiema 3%, derrame pleural 3%, evento vascular cerebral 3% e infarto agudo del miocardio.

Las defunciones relacionadas con colitis pseudomembranosa fueron 5 (9.09%), aunque dicha relación solamente fue demostrada por el cuadro clínico, dado que en ninguno de estos casos se realizó colonoscopia.



(Cuadro sobre la relación porcentual de los diagnósticos de ingreso en los pacientes analizados. IVU infección de vías urinarias; IRA Insuficiencia renal aguda; PV perforación ventricular; CPM colitis pseudomembranosa; EVP estado vegetativo persistente; EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica; STDA sangrado de tubo digestivo; ICC insuficiencia cardíaca congestiva; EVC evento vascular cerebral; GE gastroenteritis)



(Cuadro sobre la relación porcentual de los diagnósticos de ingreso en los pacientes analizados. IVU infección de vías urinarias; IRAR Insuficiencia renal aguda remitida; PV perforación ventricular; CPM colitis pseudomembranosa; EVP estado vegetativo persistente; EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica; STDA sangrado de tubo digestivo; ICC insuficiencia cardíaca congestiva; EVC evento vascular cerebral; GE gastroenteritis)

En total se realizaron 10 colonoscopias, de las cuales en 7 (70%) se tomó biopsia de la mucosa encontrando los reportes de patología con: 1 paciente con colitis crónica inespecífica (14%), 3 pacientes con colitis pseudomembranosa (42%), mucosa normal en un caso (14%) y ulceración de la mucosa con proctitis por derivación en dos ocasiones (28%).

Tabla 6.1 RESULTADOS DE PATOLOGÍA DE LAS BIOPSIAS OBTENIDAS POR COLONOSCOPIA	
Colitis pseudomembranosa	3 (42%)
Colitis crónica inespecífica	1 (14%)
Mucosa normal	1 (14%)
Ulceración de la mucosa	2 (28%)

El número de evacuaciones por día referidas por el paciente no se relacionó con gravedad, estando entre 4 y 14 deposiciones cuando se relacionó con biopsias positivas para colitis pseudomembranosa.

Tabla 6.2 SINTOMATOLOGÍA MÁS FRECUENTE RELACIONADA CON REPORTE HISTOPATOLÓGICO DE COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA	
Diarrea	100%
Dolor abdominal	80%
Fiebre	50%
Vómito	40%
Sangre o moco en las evacuaciones	20%

El antibiótico mayor número de veces relacionado con la presentación de la enfermedad fue ceftriaxona (16.36%) y amoxicilina-clavulanato (10.90%), aunque sólo en el 60% de los pacientes con biopsia positiva para *Clostridium difficile* se encontró antecedente de ingesta de uso de antibióticos.

Como factores relacionados con mal pronóstico se encontraron hipotensión, taquicardia, llenado capilar disminuido, cuenta leucocitaria mayor a 15,000, edad mayor a 60 años. Si embargo en los casos de defunción no fue posible realizar cultivo toxigénico o toma de biopsia colónica para la demostración de la enfermedad, aunque su tratamiento registrado no fue óptimo.

CONCLUSIONES

1. La diarrea asociada a *Clostridium difficile* es una entidad nosológica frecuente, la cual vive un cambio constante en su resistencia bacteriana y su virulencia.
2. Son necesarias nuevas guías clínicas que nos permitan homogeneizar el abordaje y el tratamiento de los cuadros diarreicos, y así tener un mejor registro de las infecciones gastrointestinales y su comportamiento hospitalario.
3. Una estandarización del tratamiento en los casos de primoinfección por *Clostridium difficile* severa mejoraría el pronóstico a corto plazo.
4. Es necesario el adecuado seguimiento de los pacientes al egreso, debido a que en su mayoría no se documentó su desenlace clínico a los 14 días.
5. Es necesario la monitorización de las indicaciones bajo las cuales se prescriben antibióticos a nivel intrahospitalario a fin de tener mejor exposición a los mismos, siendo éste, uno de los factores de riesgo potencialmente modificables.
6. El estudio muestra la necesidad de un adecuado registro de los cuadros diarreicos, ya sea asociados o no a antibioticoterapia, para conocer mejor el comportamiento de *Clostridium difficile* y así poder apuntar hacia la implementación de medidas preventivas y terapéuticas que permitan tener un impacto en el pronóstico. En nuestro próximo estudio se investigará de forma prospectiva el comportamiento de la enfermedad en nuestro hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finney JMT. Gastro-enterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. Bull Johns Hopkins Hosp 1893;4:53.
2. Bartlett JG, *Clostridium difficile* infection: Historic Review. Anaerobe 2009;15:227-229
3. Cammerer RC, et al, Clinical Spectrum of Pseudomembranous Colitis, JAMA 1976;235:2502-2505
4. Khan MY, Hall WH. Staphylococcal enterocolitis: treatment with oral vancomycin. Ann Intern Med 1966;65:1.
5. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis: a prospective study. Ann Intern Med 1974;81:429.
6. Antibiotics, staphylococcal enteritis and psuedoenterocolitis, New England Journal of Medicine 1953;249(1):37-40
7. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants: with a description of a new pathogenic anaerobe, *bacillus difficilis*. Am J Dis Child 1935;49:390
8. Hafiz S: *Clostridium difficile* and its toxins. PhD dissertation, Leeds, UK, University of Leeds, 1974
9. Hafiz S, *Clostridium difficile*: isolation and characteristics, J Med Microbiol 1976;9:129-136
10. Hambre DM, Rake G, McKee CM, MacPhillamy HB. The toxicity of penicillin as prepared for clinical use. Am J Med Sci 1943;206:642.
11. Green RH. The association of viral activation with penicillin toxicity in guinea pigs and hamsters. Yale J Biol Med 1974;47:166

12. Bartlett JG, Onderdonk AB, Cisneros RL, Kasper DL. Clindamycin-associated colitis due to a toxin-producing species of *Clostridium* in hamsters. *J Infect Dis* 1977;136(5):701–5.
13. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, Gorbach SL, Onderdonk AB. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis due to toxin-producing clostridia. *N Engl J Med* 1978;298:531
14. Mandell GL, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7^a ed. 2010
15. Gröschel DH, *Clostridium difficile* Infection, *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1996;33(3):203-245
16. Efron PA, Mazuski JE, *Clostridium difficile* Colitis, *Surg Clin N Am* 2009;89:483-500
17. Bauer MP, Goorhuis A, et al. Community-onset *Clostridium difficile*-associated diarrhoea not associated with antibiotic usage—two case reports with review of the changing epidemiology of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Netherlands J Med.* 2008;66:207-211
18. Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxin A stimulates intracellular calcium release and chemotactic response in human granulocytes, *J Clin Invest* 1988;81(6):1741
19. Souza MH, et al. The involvement of macrophage-derived tumour necrosis factor and lipooxygenase products on the neutrophil recruitment induced by *Clostridium difficile* toxin B, *Immunology* 1997;91(2):281
20. Lyras D, et al, Toxin B is essential for virulence of *Clostridium difficile*, *Nature* 2009;458(7242):1176

21. Gerding DN, *Clostridium difficile* 30 years: what has, or has not changed and why?, International Journal of Antimicrobial Agents 2009;33(S1):S2-S8
22. Lo Vecchio A, Zacur GM, *Clostridium difficile* Infection: An Update on Epidemiology, Risk Factors and Therapeutic Options, Gastrointestinal Infections 2012;28(1):1-9
23. LaMont JT, et al, Epidemiology, Microbiology, and Pathophysiology of *Clostridium difficile* Infection in Adults, UptoDate 2012. <http://www.uptodate.com/>
24. Khanna S, et al, The Epidemiology of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: A Population-Based Study, Am J Gastroenterol 2012;107:89-95
25. Pépin J, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease of severity, CMAJ 2004;171:466-472
26. Polage C. et al. Nosocomial Diarrhea: Evaluation and Treatment of Causes Other than *Clostridium difficile*, Clinical Infectious Diseases Advance Access 2012, online.
27. Cohen SH, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Contr Hosp Epidemiol 2010;31:431-455
28. Carroll KC, et al. Test for the Diagnosis of *Clostridium difficile* infection: The next generation. Anaerobe 2011;17:170-174
29. Tschudin-Sutter S, et al. *Clostridium difficile*: a Novel Insights on an Incessantly Challenging Disease, Current Opinion Infectious Diseases 2012;25:1-7
30. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 11ª ed, McGraw Hill, 2006.

31. Eiseman B, et al, Fecal Enema as an Adjunct in the Treatment of Pseudomembranous Enterocolitis. *Surgery* 1958;44:854-859
32. Gardner E, Recognizing metronidazol resistant *C. difficile*, *The Nurse Practitioner* 2011;36:8-11
33. Na X, Kelly C, Probiotics in *Clostridium difficile* Infection, *Journal of Clinical Gastroenterology* 2011;45:S154-S158
34. Longo DL, et al, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. McGraw Hill 2012

Recursos multimedia:

35. <http://www.accessmedicine.com>
36. <http://www.sciencephoto.com>
37. <http://www.uptodate.com>
38. <http://www.idsociety.org/Index.aspx>
39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
40. <http://www.nejm.org/>

Este documento fue editado e
impreso en los talleres de



Centro de Impresión Digital

**"EXPERTOS EN IMPRESIÓN Y
ENCUADERNACIÓN DE DOCUMENTOS"**

www.mitesis.mx



19-42-11-62

5619-4378

IUSACELL
04455 5508-1404
copilco@mitesis.mx