



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DR ERNESTO RAMOS BOURS

T E S I S

**“FRECUENCIA DE CASOS DE DIARREA ASOCIADA A HOSPITALIZACIÓN EN
PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA”**

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Brenda Verónica Domínguez Corrales

TUTOR PRINCIPAL DE TESIS: GUILLERMO RAFAEL ACEVES TAVARES
GASTROENTEROLOGÍA HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA “ERNESTO RAMOS BOURS”
CODIRECTOR DE TESIS: NOHELIA GUADALUPE PACHECO HOYOS
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS UNIVERSIDAD DE SONORA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA “ERNESTO RAMOS BOURS”
COMITÉ TUTOR: MAURICIO BELTRÁN RASCÓN
ENSEÑANZA HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA “ERNESTO RAMOS BOURS”

Hermosillo Sonora; julio 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN DEL COMITÉ DIRECTIVO DE TESIS

Los presentes hemos revisado el trabajo del médico residente de cuarto año de **Brenda Verónica Domínguez Corrales** y lo encuentran adecuado para continuar con su proceso de titulación para obtener su grado de médico especialista en Medicina Interna.



Guillermo Rafael Aceves Tavares
Tutor principal
Jefe del servicio de Gastroenterología
Hospital General del Estado de Sonora



Nohelia G. Pacheco Hoyos
Codirector
Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, Universidad de Sonora
Hospital General del Estado de Sonora



Mauricio Beltrán Rascón
Miembro del comité tutorial
Subjefe de enseñanza
Hospital General del Estado de Sonora



Hospital General
del Estado
Dr. Ernesto Ramos Bours

ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Hospital General del Estado
"Dr. Ernesto Ramos Bours"
División de Enseñanza e Investigación
No. de oficio: SSS/HGE/EM/323/18

Hermosillo, Sonora a 20 de julio de 2018

LIBERACIÓN DE TESIS

La División de Enseñanza e Investigación del Hospital General del Estado de Sonora hace constar que realizó la revisión del trabajo de tesis del médico residente **BRENDA VERÓNICA DOMÍNGUEZ CORRALES** cuyo título es: "**FRECUENCIA DE CASOS DE DIARREA ASOCIADA A HOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA**" Con base en los lineamientos metodológicos establecidos por el Hospital General del Estado "Dr. Ernesto Ramos Bours," se considera que la tesis reúne los requisitos necesarios para un trabajo de investigación científica y cumple con los requerimientos solicitados por la Universidad Nacional Autónoma de México. Por lo tanto, la División de Enseñanza e Investigación acepta el trabajo de tesis para ser sustentado en el examen de grado de especialidad médica; aclarando que el contenido e información presentados en dicho documento son responsabilidad del autor de la tesis.

ATENTAMENTE

DR. JUAN PABLO CONTRERAS FÉLIX
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO



M en C. NOHELIA G. PACHECO
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO

C.c.p. Archivo
NGPH



Hospital General
del Estado
Dr. Ernesto Ramos Bours

Unidos logramos más

Bld. Luis Encinas Johnson S/N Colonia Centro
Hermosillo, Sonora. Tels. (662) 2592501, 2592505
www.saludsonora.gob.mx

AGRADECIMIENTOS

Ha sido un largo camino desde que decidí de formar parte del mundo de la medicina, pero todo ese tiempo no se siente tan agobiante cuando uno lo hace con cariño y dedicación, cuando realmente hay pasión por la profesión.

Gracias infinitas a la UNAM por la oportunidad de incorporarme al programa académico que estoy a punto de culminar. Es a mi Alma Mater a quien le debo todas las facilidades otorgadas; por permitir y validar los conocimientos de estos últimos 4 años de formación.

También agradezco a la Secretaria de Salud por el apoyo económico de todos estos meses. Sobre todo, al Hospital General de Ciudad Obregón que es el lugar donde mi historia inició, donde conocí mi segunda gran familia, no solo por mis compañeros sino por mis mentores y ahora colegas. Al Hospital General del Estado de Sonora por brindarme la confianza y cederme la responsabilidad del cargo de pacientes.

Agradezco también, al Dr. Guillermo Rafael Aceves Tavares, gran maestro de quien no solo aprendí medicina sino también el espectacular trato hacia los pacientes; gracias por todo el apoyo desde mi llegada. A Nohelia Pacheco, por la paciencia, por dedicarme tiempo y por brindarme esa seguridad de que todo va a estar bien. Por asesorar mi tesis y apoyarme con todo lo difícil de entender, gracias. Al Dr. Mauricio Beltrán por aceptar y revisar mi trabajo. Por demostrar gran apoyo al servicio de Medicina Interna a pesar de encontrarse ajeno al mismo. Por la enseñanza y dedicación que aporta a su trabajo.

DEDICATORIA

Con mucho amor, dedico este proyecto a cada uno de mis seres queridos que han sabido ser un pilar en mi vida.

A mi madre, por haberme apoyado cada una de las veces que lo necesite. Por sus consejos y motivaciones para seguir adelante, pero sobre todo por su cariño.

A mi padre, de quien aprendí la pasión por la escuela. Por la constancia, perseverancia y por demostrarme que siempre se puede salir adelante.

A mis hermanos, Hugo y Luis, por enseñarme a ser la hermana mayor, por aportar tantos momentos a mi vida y por llenarme de orgullo con cada uno de sus logros.

A mi niño Sebastián, por enseñarme lo que es amar de la manera más pura e incondicional. En cada una de sus travesuras y de sus logros queda en mí un nuevo aprendizaje.

A mi amor Carlos, por tanta paciencia, por el sacrificio, el esfuerzo y por creer siempre en mí. Por su apoyo tan fundamental. Este proyecto fue difícil, pero gracias a la motivación que siempre me brindaste, al amor y a la confianza es que pude terminar con éxito lo planeado.

A todos, gracias por formar parte de mi vida.

ÍNDICE

I.	Resumen.....	4
II.	Introducción.....	5
III.	Planteamiento del problema.....	7
IV.	Justificación.....	8
V.	Objetivos generales y particulares.....	9
VI.	Marco teórico.....	10
VII.	Materiales y métodos.....	27
VIII.	Resultados.....	34
IX.	Discusión.....	42
X.	Conclusiones.....	46
XI.	Literatura citada.....	48
XII.	Anexos.....	55

RESUMEN

La diarrea nosocomial es una complicación común entre los pacientes hospitalizados y se manifiesta hasta en un 30% de ellos. Debe descartarse la etiología infecciosa entre ellas, *Clostridium difficile*, por el cuadro de gravedad que llega a generar. A nivel global, se reporta un aumento en la incidencia y severidad de los casos de diarrea por esta bacteria. En contraste, en nuestro hospital (HGESON) existe un subregistro de los casos y por tanto se desconoce la etiología implicada. El **Objetivo** de este estudio es reportar el número de casos de diarrea nosocomial. **Materiales y métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional comprendido del período 1 de enero al 30 de junio del 2018. Se recolectó información personal y sobre la hospitalización del paciente. Se tomaron muestras de heces para coprocultivo, coproparasitoscópico, examen de heces y parásitos emergentes. **Resultados:** Se encontraron 59 casos (62% masculino), que en promedio aparecen a los 18 días de hospitalización. Los antibióticos implicados con mayor frecuencia fueron las quinolonas, cefalosporinas y antifúngicos. El servicio más afectado fue infectología (50% de los casos), sobre todo durante el primer trimestre del año. Los principales diagnósticos asociados fueron infecciones pulmonares y de tejidos blandos, especialmente susceptibles portadores de alguna inmunosupresión (61%). Se encontraron hallazgos patológicos en el examen de heces (70%), coprocultivo, coproparasitoscópico (13.6%) y parásitos emergentes (42%). **Conclusiones:** La diarrea nosocomial forma parte de las principales causas de infecciones hospitalarias. A pesar de que se obtuvieron resultados microbiológicos alterados en la mayoría de las muestras, es imposible establecer quienes además cursaron con infección por *C. difficile* por falta de métodos diagnósticos, lo que evidencia la importancia de desarrollar un correcto abordaje para reducir morbilidad e impacto económico.

INTRODUCCIÓN

La diarrea nosocomial representa una complicación común entre los pacientes hospitalizados (C. Rodríguez Ramosa, 2014). Cerca de un tercio de los ingresos que se encuentran en una institución de salud desarrollará un cuadro gastrointestinal que se manifestará con dicho síntoma (Polage CR, 2012). Ello predispone a otras infecciones, contribuye a la morbilidad y mortalidad e incrementa la estancia hospitalaria así como los costos. Es una complicación que en muchas ocasiones pasa desapercibida y su importancia es minimizada por el personal de salud. Este cuadro ha sido pobremente definido utilizando estándares variables para su caracterización, pero por lo general se diagnostica como mayor frecuencia y menor consistencia en las heces tras 72 horas de hospitalización (Billie Bartel, 2012).

Las causas que condicionan la diarrea hospitalaria son múltiples, a veces sobreagregadas y no siempre de naturaleza infecciosa. De hecho, la principal causa de diarrea hospitalaria es de etiología no infecciosa, representando el 80% (Polage CR, 2012) de los casos y es atribuida a efectos secundarios de diferentes medicamentos administrados, y en segundo término las infecciones. Por ello, resulta necesario un abordaje sistemático para definir un correcto manejo terapéutico.

El clínico con frecuencia se enfoca en la infección como el principal responsable de la diarrea, bien sea viral o bacteriana y dentro de estas últimas sobresale la aparición de *Clostridium difficile* como la principal causa de diarrea en quienes tienen factores de riesgo, pero también están los casos atribuidos a efectos colaterales de medicamentos, alimentación enteral artificial, patología vascular y otras comorbilidades (Trabal J, 2008).

Independientemente de la causa, la diarrea puede causar complicaciones graves en individuos susceptibles, entre ellas desnutrición, inestabilidad hemodinámica, acidosis metabólica entre muchas otras más (Powell PH, 2011).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las infecciones nosocomiales representan una importante causa de morbi-mortalidad en pacientes hospitalizados que han ingresado por otra causa (Polage CR, 2012). El uso indiscriminado de antibióticos (innecesarios hasta en 50% de los casos) y enfermedad severa en estos pacientes favorece la aparición de un cuadro diarreico (Ananthakrishnan AN, 2011).

Dentro de las últimas décadas, se ha observado una tendencia al incremento en la incidencia de infecciones gastrointestinales asociadas a cuidados médicos, de acuerdo a los reportes de varios centros hospitalarios (Lessa FC, 2012; Ofosu, 2016). En el Hospital General del Estado de Sonora (HGESON) existe un subregistro de los casos de diarrea nosocomial y por tanto se desconocen los principales microorganismos implicados.

El problema radica en que uno de cada cuatro casos de diarrea se debe a *C. difficile* y no se toman las medidas necesarias para evitar la diseminación. En el HGESON no se lleva a cabo un protocolo diagnóstico conveniente y no se identifica el agente causal en la mayoría de los casos. La conducta habitual es iniciar tratamiento empírico sin estudios microbiológicos utilizando metronidazol, que es el tratamiento de primera línea para *C. difficile* y otros protozoos.

Si la etiología es causada por *C. difficile*, una detección precisa implicaría instaurar el tratamiento adecuado y con ello se esperaría una disminución en el número de complicaciones (íleo, sepsis, falla orgánica múltiple, megacolon tóxico) (Powell PH, 2011), reducción de costos (contagio a otros pacientes, estudios endoscópicos) y el apego a un correcto lineamiento de higienización para evitar la transmisión a otros pacientes y/o personal de salud.

JUSTIFICACIÓN

Existe gran cantidad de casos de diarrea asociada a cuidados médicos que no se reportan al servicio de Epidemiología y se tratan de manera empírica sin conocer la etiología de la misma. Tan solo en el año 2017 se reportaron por dicho servicio un total de 15 casos durante todo el año. Por otro lado, la búsqueda intencionada de este diagnóstico en el presente año arrojó un total de 11 casos en los primeros 11 días del mes de enero.

Este estudio servirá para reportar el número de casos de diarrea asociada a la hospitalización, para ejecutar los lineamientos de aislamiento, evitar la propagación y eludir mayores repercusiones en los costos. El impacto económico en estos pacientes se verá reflejado de acuerdo al número de días de estancia hospitalaria, requerimiento de intervención quirúrgica, apoyo con ventilación mecánica, laboratorio clínico, microbiológico, medicamentos y otros insumos. (Véase anexo 1).

Es de utilidad para todo el personal sanitario y se desarrollará en pro de la salud de los pacientes hospitalizados. Además, se espera que en el transcurso y al finalizar el estudio, se desarrolle un adecuado protocolo diagnóstico intrahospitalario para que sea de conocimiento de todo el personal tratante.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Reportar la frecuencia de casos de diarrea asociada a hospitalización en pacientes del Hospital General del Estado de Sonora.

OBJETIVOS PARTICULARES:

Describir el grupo poblacional por edad y género mayormente afectado.

Determinar a partir de qué momento es más probable que se adquiriera el cuadro diarreico durante la hospitalización.

Definir el número y tipo de antibióticos utilizados previa aparición de la diarrea.

Determinar los meses en los que existe mayor incidencia de las infecciones gastrointestinales asociadas a la hospitalización.

Determinar cuál es el área hospitalaria que representa foco rojo para la aparición de la diarrea.

Establecer qué tipo de diagnósticos son los que más se asocian a la gastroenteritis nosocomial.

Evaluar la relación entre factores de inmunosupresión y aparición del cuadro gastrointestinal.

Describir los resultados de los coprocultivos, examen de heces, coproparasitoscópico y parásitos emergentes.

MARCO TEÓRICO

La diarrea en el contexto hospitalario, se define como el aumento en la frecuencia, fluidez y/o volumen de las deposiciones transcurridas 72 horas tras el ingreso a una institución de salud o hasta 3 días posteriores al alta (Billie Bartel, 2012). Las causas que la generan son muy variadas y no son excluyentes entre sí (C. Rodríguez Ramosa, 2014).

La mayoría de los casos se atribuye a etiología no infecciosa como efecto secundario de algunos medicamentos, alimentación parenteral con dieta líquida hiperosmótica, procedimientos y manipulaciones en el tracto gastrointestinal y secundario al estrés por citar algunos ejemplos (Polage CR, 2012). Sin embargo, una cantidad nada despreciable de casos de diarrea hospitalaria es causada por infecciones de microorganismos como bacterias, virus, parásitos, protozoarios y hasta hongos.

La infección *Clostridium difficile* es la principal causa de diarrea infecciosa entre los hospitalizados (Ofosu, 2016).

ORGANISMO

Clostridium difficile es un especie bacteriana de la familia de clostridiaceae y género *Clostridium*. Tiene forma de bacilo, gram positivo, anaerobio estricto y productor de toxinas que habitualmente se encuentra en forma de esporas en el medio ambiente (Ofosu, 2016). Éstas, se encuentran metabólicamente latentes y ello favorece una alta resistencia a las condiciones adversas que le rodean. Así es como se vuelven resistentes al calor, al ácido, a los antibióticos y a la mayoría de los desinfectantes (Paredes-Sabja, 2014).

Descrita hacia 1935 como parte de la flora intestinal en niños sanos y entonces denominada *Bacillus difficilis* reflejando la dificultad para cultivarla y aislarla. En 1970 se reconoce como causa de infección en humanos y cambia por el nombre que ahora conocemos (Smits, Lyras, Lacy, Wilcox, & Kuijper, 2016).

Esta bacteria se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza y puede encontrarse en agua, tierra, alimentos, animales, en los hogares y no siendo la excepción, en centros hospitalarios. Tiene la capacidad de persistir durante meses en las superficies donde se depositan y estas van en las manos de pacientes, personal clínico, de intendencia, equipo médico y más (Dubberke ER, 2011).

La modalidad primaria de transmisión es siguiendo la ruta fecal-oral y es una consecuencia significativa del pobre aseo de manos entre personal de salud (Mutters R, 2009). Habitualmente, el uso de antibióticos precede al cuadro diarreico con la consiguiente alteración de la microbiota intestinal, lo que condiciona proliferación bacteriana y producción de toxinas (Ananthakrishnan AN, 2011). Diferentes meta-análisis implican a las cefalosporinas, quinolonas y sobre todo a la clindamicina como los antibióticos de mayor riesgo (Brown KA, 2013; Deshpande A, 2013; Slimings C, 2014). La diarrea suele aparecer durante las primeras dos semanas tras la exposición al fármaco, sin embargo, se ha llegado a documentar riesgo persistente hacia los 90 días (Hensgens MP, 2012). Además, se ha establecido que la duración a la exposición y el uso de múltiples esquemas antimicrobianos incrementan el riesgo de la infección por *C. difficile* (Stevens V, 2011).

Otros factores de riesgo para colonización y posterior infección son recibir quimioterapia, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores de

histamina-2 (Chitnis AS, 2013; Dial S, 2005; Loo VG, 2011) y edad avanzada, con un riesgo hasta 10 veces más en mayores de 65 años de edad.(Pépin J, 2005)

TOXINAS

Uno de sus mecanismos de defensa y de mayor virulencia es la producción y secreción de toxinas, denominadas como A (enterotoxina) y B (citotoxina) codificada por los genes *tcdA* y *tcdB* en su locus de patogenicidad (Sun X, 2010). Las bacterias con déficit de estos genes son incapaces de producir las toxinas y volver enfermedad manifiesta, volviendo al huésped como portador asintomático solamente.

Las toxinas son las responsables del espectro clínico tan variado y median la enfermedad al tener efecto en el citoesqueleto del epitelio intestinal provocando fenómenos de inflamación y necrosis. La toxina A provoca daño a la mucosa y secreción intestinal mientras que la toxina B es considerada esencial para la virulencia de la bacteria, con una potencia mucho mayor para causar daño al colonocito. Los niveles de las toxinas en heces se correlacionan con la severidad de la infección y se consideran parte del protocolo diagnóstico.

CEPA NAP1/BI/O27

En el año 2000 se describió por primera vez en Norteamérica y Europa una cepa de *C. difficile* capaz de provocar un cuadro gastrointestinal mucho más severo al habitual, con menores tasas de curación, mayor recurrencia y una resistencia anticipada a las fluoroquinolonas (Guastalegname M, 2014; Kuijper EJ, 2006). Se denominado como NAP1/BI/O27 y tiene la característica de producir una tercer toxina (binaria) tras una alteración en el gen *tcdC* que

representa un regulador negativo de la producción de toxinas. El adquirir esta cepa vuelve más probable manifestación de infección y colitis antes que colonización (Loo VG, 2011).

PATOGÉNESIS

Las esporas son el vehículo infeccioso que se transmiten por la ruta fecal-oral de un huésped a otro. Las formas vegetativas no pueden ser transmitidas pues no son capaces de sobrevivir el ambiente externo oxigenado u otros como el ácido gástrico. La germinación de las esporas a nivel intraluminal se activa con ácidos biliares primarios del hígado y se inhibe con los ácidos biliares secundarios del colon. Fenómenos de proteólisis que degradan el peptidoglicano de las esporas dan lugar a la aparición de la forma vegetativa (Paredes-Sabja, 2014).

De existir el medio idóneo (alteraciones en la microbiota intestinal), las bacterias se adhieren, colonizan e inducen una respuesta inmunitaria. Inicialmente hay secreción de lisozima, péptidos antimicrobianos catiónicos y alfa defensinas con participación de las células linfoides innatas (Gieseemann, 2008).

Se sintetizan las toxinas A y B y una vez secretadas, se enlazan a través de un receptor (que no han sido descritos) y entran al epitelio intestinal por endocitosis causando reacción inflamatoria. La acidificación del endosoma es el detonante de cambios estructurales que permiten la formación de poros y translocación hacia el citosol. Se producen citocinas, arribo de polimorfonucleares, interrupción de las uniones estrechas, secreción de fluidos y necrosis epitelial (Shen, 2012).

CUADRO CLÍNICO

La presentación clínica es muy variable, desde un cuadro autolimitado a veces subclínico hasta una colitis fulminante asociado choque séptico y muerte (N. F. Foster, 2014). Un cuadro leve se caracteriza por más de tres deposiciones acuosas al día que pueden acompañarse de moco o sangre oculta, con dolor abdominal, náusea, vómito, febrícula y leucocitosis (<15 mil cel/ml).

Manifestaciones de severidad incluyen además de lo mencionado, dolor abdominal difuso y severo, distensión abdominal, fiebre, acidosis láctica, hipoalbuminemia, hiperazoemia y leucocitosis >15 mil cel/ml(TM, 2015).

Los datos de íleo, megacolon o hipotensión y choque son complicaciones de una colitis fulminante y la bacteremia secundaria por *C. difficile* es rara, aunque se han documentado casos confirmados (Hemming J, 2011).

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Debe sospecharse tras la exclusión de otras causas de diarrea, particularmente en portadores de factores de riesgo (sobre todo reciente uso de antibiótico). Se debe demostrar la presencia de toxinas A y B en una muestra de heces fecales o bien la detección de una cepa de *C. difficile* toxigénica (Debast SB, 2014).

Únicamente debe protocolizarse a quienes tienen enfermedad manifiesta (Ofosu, 2016). Las heces de pacientes asintomáticos no deben analizarse pues la presencia del gen de la toxina no distingue entre infección y estado de portador, que no justifica instaurar

tratamiento. En el caso de los pacientes con íleo, se acepta la toma de muestra con hisopo transrrectal.

Existen varias pruebas diagnósticas disponibles para detectarla. La amplificación de ácidos nucleicos, sola o como parte del algoritmo diagnóstico que incluye detección de glutamato deshidrogenasa (GDH) y toxinas A y B se considera como el paso inicial en el algoritmo (Crobach, 2016).

AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

La amplificación de ácidos nucleicos detecta uno o más genes procedentes de una cepa toxigénica, en especial el gen *tcdB* que codifica para la producción de toxina B. Este método no distingue si hay producción activa de la toxina (Murad YM, 2015) y aunque se considera que este método es superior que otros métodos diagnósticos, es incapaz de distinguir colonización de infección.

Las ventajas de este métodos son la buena sensibilidad y especificidad, baja complejidad, baja probabilidad de requerir repetición del estudio y rápido resultado (Chen, 2017).

INMUNOENSAYO ENZIMÁTICO (GLUTAMATO DESHIDROGENASA, TOXINAS A Y B)

La mayoría de las cepas de *Clostridium difficile* son productoras de las toxinas A y B, sin embargo hay otras más que solamente producen esta última y no se han reportado bacterias que produzcan la toxina A sola (Drudy D, 2007). La sensibilidad al detectar ambas es elevada

(hasta 75%) y la especificidad es cercana al 99%. También tiene un alto porcentaje de falsos negativos y debido a ello es que se sugiere la detección simultánea de GDH.

Cuando se obtiene un resultado positivo en el test de detección de GDH y toxinas A-B, se considerará la presencia e infección por *C. difficile*; cuando ambos resultados se encuentran negativos, la etiología muy probablemente es por otro factor y si los resultados son discordantes, entonces es cuando debe aplicarse estudios de amplificación de ácidos nucleicos (Ver Anexo 3). El utilizar solamente este último método diagnóstico por sí solo supone sobrediagnóstico y sobretratamiento. Seguir los pasos del protocolo diagnóstico implica menor coste, aunque sea un poco más lento y con menor sensibilidad.

Es de resaltar el hecho de que las toxinas se degradan a las dos horas tras la recolección de la muestra por lo que debe procesarse casi de inmediato, de no ser así, puede mantenerse en refrigeración a 4° y se sospecha que habrá un retardo aún mayor, puede congelarse para estudio posterior.

CULTIVOS ANAEROBIOS

Los cultivos anaerobios son método menos utilizados, pues los resultados se obtienen en varios días y tiene la desventaja de no poder distinguir si la cepa es toxigénica. La detección de *C. difficile* por este método no diagnostica infección, pues el 4% de los adultos sanos se encuentran colonizados por la bacteria y del 20-25% de las cepas son no toxigénicas (Dunwoody, 2017). La positividad de este método requiere detección de las toxinas por método de citotoxicidad celular, amplificación de ácidos nucleicos o inmunoensayo enzimático. Este estudio es mayormente utilizado en estudios epidemiológicos (Crobach, 2016).

MÉTODO DE CITOTOXICIDAD CELULAR

El cultivo de citotoxicidad es otra forma diagnóstica que de hecho es considerado como estándar de oro. Es muy sensible y específico, sin embargo requiere muchos recursos y tiempo. Habitualmente no se emplea en el área clínica. Para que se lleve a cabo se requiere que la muestra de heces (previamente preparada) sea añadida a una capa de células cultivadas. En caso de encontrar *C. difficile*, se esperan cambios morfológicos en las células como balonización y lisis. Estos efectos pueden ser contrarrestados al administrar un suero específico y esto determina la especificidad de la prueba.

Una vez confirmado el diagnóstico por estos métodos, no es necesario repetir las pruebas durante el mismo evento de la diarrea y tampoco hay indicación para llevarlas a cabo al finalizar tratamiento para comprobar erradicación.

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

Los estudios radiológicos en abdomen se justifican cuando hay datos clínicos sugerentes de complicaciones severas como distensión abdominal, íleo, dolor abdominal muy intenso, fiebre, hipovolemia, acidosis láctica, mayor leucocitosis, etc. A través de las proyecciones se espera evaluar la presencia de megacolon tóxico y perforación intestinal, que son indicaciones de manejo quirúrgico inmediato. En algunas ocasiones es posible visualizar la presencia de pseudomembranas.

Los signos radiológicos que representan datos de urgencia quirúrgica y deben ser intencionadamente buscados son dilatación colónica (mayor a 7 cm), niveles hidroaéreos, patrón en impresión de pulgar (traduce edema submucoso) y aire libre, como manifestación de megacolon tóxico y perforación intestinal (Ash L, 2006).

El principal hallazgo radiológico de colitis pseudomembranosa es el signo del acordeón, que consiste en edema de la mucosa e inflamación del intestino delgado visible cuando se ha administrado contraste oral y éste se guarda entre los pliegues haustrales que se encuentran engrosados (Jiamin Liu, 2017).

ENDOSCOPIA

No es necesario llevar a cabo un estudio de endoscopia gastrointestinal baja, sin embargo, cuando existe la duda diagnóstica y hay otras alternativas más probables esta está indicada. Es de utilidad en quienes cursan con íleo y no manifiestan diarrea.

Por este método podrá visualizarse edema, eritema, friabilidad de la mucosa e inflamación. Se puede detectar la presencia de pseudomembranas (lesiones en placas blanquecinas-amarillentas dispersas en la mucosa colónica), que son altamente sugerentes de infección por *C. difficile*, sin embargo no todos los pacientes las desarrollan, en especial quienes presentan formas leves de la enfermedad o quienes ya se encuentran con tratamiento antibiótico establecido. Por otro lado, se reconoce que hay otras especies bacterianas capaces de inducir una respuesta inflamatoria como tal y formar estas lesiones purulentas como *Staphylococcus aureus* y *Salmonella* (Mönkemüller K, 2006) además de que pueden presentarse en el contexto de uremia e isquemia de colon.

La biopsia de colon no es necesaria para el diagnóstico y debe llevarse a cabo en casos refractarios al tratamiento, sobre todo ante la sospecha de diagnósticos alternos.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La infección por *C. difficile* debe ser distinguida de otras causas de diarrea infecciosa o no infecciosa. Dentro de la etiología no infecciosa, hay cuadros que son muy similares a la infección por *C. difficile* como el estado postinfeccioso del síndrome de colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca y colitis microscópica.

DIARREA NO INFECCIOSA

Uno de cada diez pacientes que han cursado con diarrea secundaria a *C. difficile* desarrollaran síndrome de colon irritable postinfeccioso. Las características pueden ser muy similares y puede dar la impresión de recaída a la infección original. Una correcta semiología puede ayudar al clínico a diferenciar entre una y otra, siguiendo los criterios de Roma IV.

Clostridium difficile puede complicar el curso de quienes son portadores de alguna enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Este grupo de pacientes es más susceptible a esta infección especialmente por las alteraciones de la microbiota, pero también interfieren otros factores como uso con mayor frecuencia de antibióticos como tratamiento de otras infecciones gastrointestinales y mayor número de ingresos hospitalarios por actividad de su enfermedad basal.

La infección por *C. difficile* en pacientes con EII debe ser intencionalmente buscada. Requiere un diagnóstico y tratamiento temprano, pues de ser así, se evitaría dar manejo de la enfermedad basal (inmunosupresores y glucocorticoides) y aparición de otras complicaciones, pues tienen un mayor riesgo de requerir colectomía (HR 2.36 CI: 1.47-3.8), complicaciones postoperatorias (HR4.84 CI 1.28-18.35) y muerte (HR 2.56 CI 1.28-5.1) en comparación con individuos sanos (Negrón et al., 2016).

Debe distinguirse de la colitis microscópica, en donde la diarrea es crónica de características acuosas y de la enfermedad celíaca, donde la afección es en intestino delgado con la consiguiente diarrea recurrente, malabsorción, pérdida de peso y distensión abdominal. En estos casos puede justificarse la biopsia.

DIARREA INFECCIOSA

Gran cantidad de microorganismos han sido implicados como consecuencia de diarrea, especialmente tras el uso de antibióticos, entre ellos *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella oxytoca*, *Clostridium perfringens*, *Salmonella*, entre otros. Suelen distinguirse a través de los cultivos.

Klebsiella oxytoca

Es una bacteria gram negativa que puede encontrarse de manera comensal en el tracto gastrointestinal, principalmente en colon. Las cepas productoras de toxina, son capaces de causar un cuadro diarreico sanguinolento posterior al uso de antimicrobianos.

Se aísla hasta en un 80% de los casos una vez que la búsqueda de *C. difficile* ha sido negativa, sobre todo en hospitales, albergues y asilos. No requiere un tratamiento específico y con retirar el antibiótico suele ser suficiente (Zollner-Schwetz I, 2008).

OTROS

Staphylococcus aureus es responsable de hasta el 4% de los casos de diarrea asociada a antibióticos. *Salmonella* sp es otro microorganismo capaz de desarrollar colitis pseudomembranosa y no está definido el papel de las especies de *Candida* sp encontradas en las heces.

NOROVIRUS

La mayoría de los cuadros de gastroenteritis por virus aparecen en la comunidad, sin embargo se ha establecido como responsable en algunos reportes hospitalarios sobre todo en pacientes pediátricos y no guarda relación con el antecedente de antimicrobianos. Los brotes causados por norovirus son muy difíciles de controlar por su mecanismo de estabilidad en el ambiente y la fácil transmisión, la cual puede darse a través de persona-persona, por contacto con fómites o al inhalar aerosol de vómito (Glass RI, 2009).

El cuadro se caracteriza por diarrea acuosa sin sangre, náusea, vómito, calambres abdominales y otros generales. No se requieren estudios auxiliares para el diagnóstico, sin embargo puede detectarse mediante PCR en vómito o heces tras tres días de haber iniciado el cuadro (Beersma MF, 2012). Suele ser autolimitado y no requiere más que terapia de soporte.

Cryptosporidium parvum

La infección por protozooario es responsable de cuadros diarreicos asociados a la hospitalización mostrando mayor gravedad y duración, sobretodo en pacientes con inmunocompromiso (trasplantados, diabéticos, oncológicos, infectados por HIV-VHC). No es habitual que se presente en inmunocompetentes, pero de ser así, el cuadro es leve y autolimitado (Khalil, 2018).

TRATAMIENTO

GENERAL

La mayoría de los cuadros se establecen en el contexto subyacente del uso de antibióticos. Por ello, se considera que el primer paso en el tratamiento en estos casos de diarrea es suspender éste fármaco. El cambiar uno por otro puede no ser tan beneficioso, pues ello se asocia a prolongación del cuadro, mayor riesgo de falla al tratamiento y de recurrencia. Si la enfermedad basal no permite suspensión de los antimicrobianos, estos deberán ser sustituidos por aquellos que han sido menos implicados en la infección por *C. difficile* (Goldstein E, 2015).

Para evitar la propagación con otros pacientes, es necesario establecer un programa de prevención y control. Se debe mantener aislado al paciente no solo durante el período manifiesto de signos y síntomas, sino durante toda la hospitalización pues aun cuando las evacuaciones diarreicas han cesado, el paciente sigue eliminando esporas (McDonald LC, 2018); Constante lavado de manos antes y después del contacto con agua y jabón que es muy efectivo para remover esporas, y no alcohol u otros antibacteriales a los que son resistentes (Sun X, 2010).

La dieta debe continuar en la medida de lo posible y no está indicado el uso de antidiarreicos, aunque no hay evidencia que demuestre daño.

FARMACOLÓGICO

El manejo farmacológico está totalmente contraindicado en quienes haya resultado con pruebas diagnósticas positivas sin enfermedad manifiesta, es decir, en portadores asintomáticos. Los lineamientos establecen tres medicamentos de primera línea para combatir la infección: Fidaxomicina, vancomicina y metronidazol.

La fidaxomicina es un antibiótico macrocíclico aprobado por la FDA en 2011 para esta infección. Tiene acción bactericida, a diferencia de los otros dos y por ello es que al ser utilizado, la probabilidad de recurrencia es menor (Mattila E, 2013). Su alto costo ha limitado su utilización a pesar de mostrar mejores resultados.

La vancomicina es un glucopéptico que para esta infección, debe ser administrada de manera oral, pues al no excretarse hacia el intestino, la vía parental no tiene efecto en el cuadro. Además, no hay absorción sistémica y las concentraciones lumbales son muy elevadas. Es de elección en los casos severos de primera vez y es equivalente a los resultados obtenidos con el metronidazol en casos leves (Zar FA, 2007).

El metronidazol, antibiótico y antiparasitario es considerado tratamiento de primera línea sobre todo en los casos leves. Por otro lado es el que más se ha asociado con falla al tratamiento y una de la explicación a ello es la menor concentración a nivel intestinal, pues si tiene absorción sistémica (McDonald LC, 2018).

La duración del tratamiento dependerá del contexto clínico del paciente. Así, en casos leves-moderados se continuará hasta cumplir 10 días de antibiótico pudiendo llegar a extenderse una semana más en quienes tienen otros factores de riesgo.

En los casos de recaída que hayan sido manejados con vancomicina, es apropiado repetir nuevamente este antibiótico en forma de pulsos o fidaxomicina. Si en el episodio inicial se manejó fidaxomicina o metronidazol, entonces la conducta acertada es utilizar vancomicina.

La premisa de utilizar pulsos de vancomicina durante las recurrencias se atribuye a que las esporas sobreviven al tratamiento inicial y solo se activan en ausencia de antibiótico. La terapia intermitente permite que las esporas se transformen en sus formas vegetativas los días en los que no se administra el fármaco y es ahí donde éstos se vuelven a administrar (Van Hise NW, 2016).

También se ha descrito la ventaja de utilizar rifamicina, como prolongación al tratamiento con vancomicina en quienes han tenido hasta 2 recurrencias.

En los cuadros de severidad se incluye la vancomicina y fidaxomicina oral. Se debe considerar administración transrectal de existir la presencia de íleo solamente en casos restringidos y en quienes no responden al tratamiento convencional. Además, el metronidazol parenteral puede administrarse cuando hay retardo en el vaciamiento gastrointestinal pues al excretarse vía biliar y secretarse en el tubo gastrointestinal, puede llegarse a alcanzar concentraciones terapéuticas (McDonald LC, 2018).

El trasplante fecal, que consiste en la instilación de heces fecales de un individuo sano tracto intestinal del enfermo, se indica cuando ha habido 3 o más recurrencias. Se reportan tasas de curación hasta del 90% (Kassam Z, 2013). Los riesgos del procedimiento van en relación a la manipulación de los equipos, como sangrado al colocar sonda nasogástrica o perforación en la colonoscopia. Las cápsulas con bacterias fecales administradas por vía oral

han demostrado ser eficaces en casos de recurrencia, aparenta ser una solución prometedora que requerirá más estudios como sustituir el método anterior (Youngster I, 2014).

El tratamiento quirúrgico se deberá llevar a cabo en casos de megacolon tóxico, perforación, colitis necrotizante, entre otros. Las técnicas descritas incluyen colectomía y desviación de la ileostomía en asa con lavado colónico, siendo esta última la preferida por mostrar menor riesgo de mortalidad (OR 0.24 P 0.006) (Neal MD, 2011)

De acuerdo a un meta-análisis, la administración oral de *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus Rhamnosus GG* y la combinación de probióticos, reducen el riesgo de cursar con diarrea asociada a antibióticos hasta en un 57% y de infección por *C. difficile* hasta en un 41% (McFarland, 2006). No hay evidencia suficiente que valide el uso de probióticos como terapia adjunta a los antimicrobianos en caso de infecciones por *C. difficile*, sin embargo pueden llegar a ser beneficiosos en casos leves-moderados y sobre todo en recurrencias (Allen SJ, 2013).

Hay muchos medicamentos que se encuentran en estudio actualmente fase II y III. Van desde nuevos antibióticos, vacunas, anticuerpos monoclonales y microbioma oral (Wiep Klaas Smits¹, 2016).

PRONÓSTICO

La enfermedad recurrente es considerada cuando ha habido resolución de un cuadro tras terapia apropiada, con reaparición de los síntomas de 2 a 8 semanas posteriores. Se puede presentar hasta en un 25% de los casos en cualquiera de los escenarios clínicos existentes. Es más común que sea por recaída antes que reinfección por una cepa nueva.

Cuando el cuadro no ha mejorado a pesar del tratamiento adecuado, deberán considerarse otras causas y de excluir éstas, se deberá considerar refractariedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Descriptivo
- Longitudinal
- Prospectivo
- Observacional

POBLACIÓN Y PERÍODO DEL ESTUDIO

Pacientes hospitalizados en el área de cirugía, medicina interna, infectología, UCI-UTI, traumatología y ortopedia del Hospital General del Estado de Sonora quienes hayan cursado con cuadro de diarrea hospitalaria. Se inicia recolección de datos a partir del 1 de enero al 30 de junio del año 2018.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes hospitalizados en Hospital General del Estado de Sonora
- Mayores de 16 años de edad
- Ambos géneros
- Aparición de cuadro diarreico tras 72 horas de hospitalización

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pseudodiarrea
- Aparición de cuadro diarreico antes de las 72 horas de hospitalización o que sea el motivo de ingreso.

- Reingreso por diarrea cuando se estudió y se documentó en un ingreso previo.

DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo la búsqueda intencionada de casos de diarrea aguda tras 72 horas de hospitalización. Consistió en la comunicación diaria con los residentes de medicina interna encargados de cada área de dicho servicio y en el caso de las áreas quirúrgicas (salas de cirugía general, traumatología y ortopedia) y unidad de cuidados intensivos, se cuestionó al personal de enfermería la presentación del cuadro en alguno de los pacientes a su cargo.

De cumplir con los criterios de inclusión, se tomaron los datos personales y de hospitalización (edad, género, tiempo transcurrido desde el ingreso, número y tipo de antibióticos utilizados, fecha de captura, servicio de procedencia, diagnóstico de base y estado de inmunosupresión).

Se solicitaron muestras de las deposiciones para examen de heces, coprocultivo, coproparasitoscópico y parásitos emergentes. Cuando se encontró positividad para este último y se desconocía estado de inmunosupresión, se solicitó prueba para HIV, VHB y VHC. Finalmente se creó una base de datos con los datos colectados para ser evaluada mediante estadística descriptiva.

CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES SEGÚN LA METODOLOGÍA

Las variables fueron evaluadas a través de estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central, tablas y gráficos. Para el caso de las variables cuantitativas, se describen medidas de tendencia central y desviación estándar (medida de dispersión). Y para variables cualitativas se presenta frecuencia absoluta, frecuencia relativa y frecuencia acumulada.

VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS:

- Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento expresado en años.
- Días transcurridos desde el ingreso al inicio de la diarrea.
- Cantidad total de antibióticos empleados previo inicio del cuadro.

VARIABLES CUALITATIVAS NOMINALES:

- Género: Masculino y femenino
- Tipo de antibióticos empleados: Quinolonas, betalactámicos, carbapenémicos, lincosamidas, antifúngicos, aminoglucósidos, sulfamidas, glucopéptidos, macrólidos, glicilclicica.
- Mes de reporte: enero, febrero, marzo, abril, mayo y junio.
- Área de hospitalización: Medicina interna hombres, medicina interna mujeres, infectología, cirugía hombres, cirugía mujeres, unidad de cuidados intensivos, traumatología y ortopedia.
- Diagnóstico inicial: Infección de tejidos blandos, infección del sistema nervioso central, evento vascular cerebral, micosis sistémica, fracturas, infecciones pulmonares, neoplasias, abdomen agudo, tuberculosis pulmonar, tuberculosis extrapulmonar, enfermedad cardíaca, osteomielitis, enfermedad autoinmune trauma craneoencefálico, sangrado de tubo digestivo, lesiones en columna vertebral, crónicodegenerativos y endocarditis.
- Estado de inmunosupresión: presente y ausente. (EN caso afirmativo se incluyeron pacientes portadores de diabetes mellitus, HIV, VHC, VHB, neoplasias, uso de

esteroides y otros inmunosupresores, hipotiroidismo, desnutrición, enfermedades autoinmunes).

ANÁLISIS DE DATOS

Se creó una base de datos de la información recabada de cada uno de los pacientes (Hoja Excel). Posteriormente se vertieron los datos en un programa estadístico informático IBM SPSS V. 24 para Windows.

RECURSOS EMPLEADOS

- **Recursos humanos:** Se obtuvo apoyo de todos los residentes de Medicina Interna para recolección de datos, jefe del servicio de gastroenterología, asesor metodológico, jefas de sala enfermería (variable) y un químico bacteriólogo para análisis de muestras.
 - Alejandro Yuatba Saldaña Woo
 - Carlos Omar Vidaurrázaga Gracia
 - Juan Manuel Navarro Salcido
 - Alberto Durazo Acuña
 - Daniel Ramirez Zuno
 - Alejandro Quintanilla Leyva
 - Erika Rubí López Gámez
 - Sylvia Maricela Murillo Méndez
 - Luciano Mendoza Salgado
 - Ana Sofía Orozco Virgen
 - Carlos Fernando González Acero
 - Everardo González Bocanegra
 - Berenice Elizabeth Navarrete García
 - José Reyes Yanes Valenzuela

- Damaris Daniela Vázquez Guevara
- Ramiro García
- Nohelia Guadalupe Pacheco Hoyos
- Guillermo Rafael Aceves Tavares

- **Recursos físicos:**
 - Frascos herméticos
 - Medios de cultivo bacteriano
 - Laminillas
 - Tinciones
 - Microscopio
 - Guantes
 - Espátulas
 - Equipo de cómputo

- **Recursos financieros:**
 - Laboratorio de microbiología HGESON

ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN

ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Nos hemos basado en lo estipulado en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

- a. Título Segundo “De los aspectos éticos en la investigación en seres humanos”

Capítulo 1

- i. Considerándose según el Artículo 17 como investigación con riesgo mínimo.

- ii. De acuerdo al artículo 23, se podrá autorizar por el Comité de Ética que el consentimiento informado no se obtenga por escrito por tratarse riesgo mínimo

- b. Título Cuarto “De la investigación con microorganismos patógenos o material biológico que pueda contenerlos”

RESULTADOS

En estos casos se observó que la edad promedio de los pacientes estudiados fue de 46.6 años. Las medidas de dispersión muestran que hay mucha variación entre los datos: la edad mínima fue de 18 años mientras que la edad máxima fue de 87, no obstante la moda de 40 años, fue muy similar a la media.

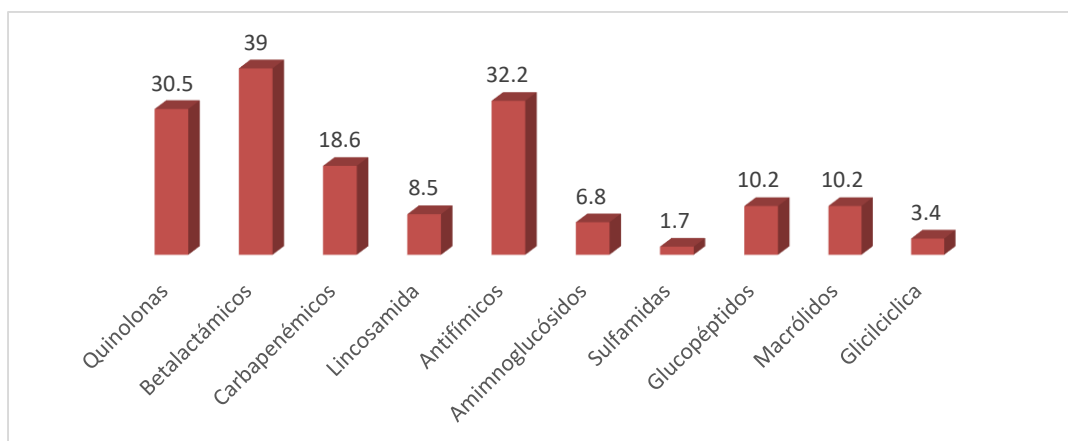
Algo similar se reporta para los días de inicio de la diarrea pues estos varían entre 3 y 127. Así, en promedio la diarrea de los pacientes inicia alrededor de los 18 días tras el ingreso hospitalario. Por otro lado, la mediana indica inicio a los 9 días mientras que la moda es de 4 días.

En lo que respecta al uso de antibióticos, se obtuvo una media de casi 2 antibióticos por paciente previa aparición del cuadro diarreico, pudiendo llegar a alcanzar hasta los nueve antibióticos distintos en un solo paciente (Cuadro 1).

Cuadro 1. Estadísticos descriptivos para las variables continuas de la muestra (Edad, días de inicio de la diarrea y cantidad de antibióticos empleados).

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	59	18	87	46.64	17.774
Días de Inicio de la diarrea	59	3	127	17.98	21.649
Cantidad de Antibióticos	59	0	9	1.81	1.717
N válido (por lista)	59				

Figura 1. Porcentaje representativo del total de los pacientes que se trataron con diferentes antibióticos antes del cuadro diarreico.



Los antibióticos que con mayor frecuencia fueron administrados a los pacientes antes de iniciar con el cuadro enteral fueron las quinolonas, betalactámicos y antifímicos, como se demuestra en la Figura 1. Más de la mitad de los casos que se estudiaron se presentaron en pacientes del género masculino (62.7%) (Cuadro 2) y la gran mayoría de los eventos se presentó dentro del primer trimestre del año, logrando un registro del 76.2% en estos meses, observando que a medida que pasó el tiempo, la frecuencia cada vez fue menor de tal manera que al concluir los días del mes de junio se obtuvo información de tan solo 5 pacientes (8.5%) (Cuadro 3).

Cuadro 2. Distribución de frecuencias de acuerdo al género

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Mujer	22	37.3	37.3	37.3
	Hombre	37	62.7	62.7	100.0
Total		59	100.0	100.0	

Cuadro 3. Distribución de frecuencias de acuerdo a los meses evaluados

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Enero	17	28.8	28.8	28.8
	Febrero	16	27.1	27.1	55.9
	Marzo	12	20.3	20.3	76.3
	Abril	3	5.1	5.1	81.4
	Mayo	6	10.2	10.2	91.5
	Junio	5	8.5	8.5	100.0
	Total	59	100.0	100.0	

El área hospitalaria en dónde se presentó el mayor número de casos fue infectología, pues de ahí proviene la mitad de los casos reportados en este estudio, y en orden de frecuencia continua medicina interna hombres (16.9%) y medicina interna mujeres (11.9%). El servicio en donde hubo menor número de casos reportados fue la Unidad de Cuidados Intensivos en donde en esta primera mitad del año solo se encontraron tres casos de diarrea asociada a hospitalización (5.1%). No se encontraron casos en unidad de cuidados intermedios. (Cuadro 4)

Cuadro 4. Distribución de frecuencia de acuerdo al área hospitalaria

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	MH	10	16.9	16.9	16.9
	MM	7	11.9	11.9	28.8
	INF	29	49.2	49.2	78.0
	CH	2	3.4	3.4	81.4
	CM	4	6.8	6.8	88.1
	TyO	4	6.8	6.8	94.9
	UCI	3	5.1	5.1	100.0
	Total	59	100.0	100.0	

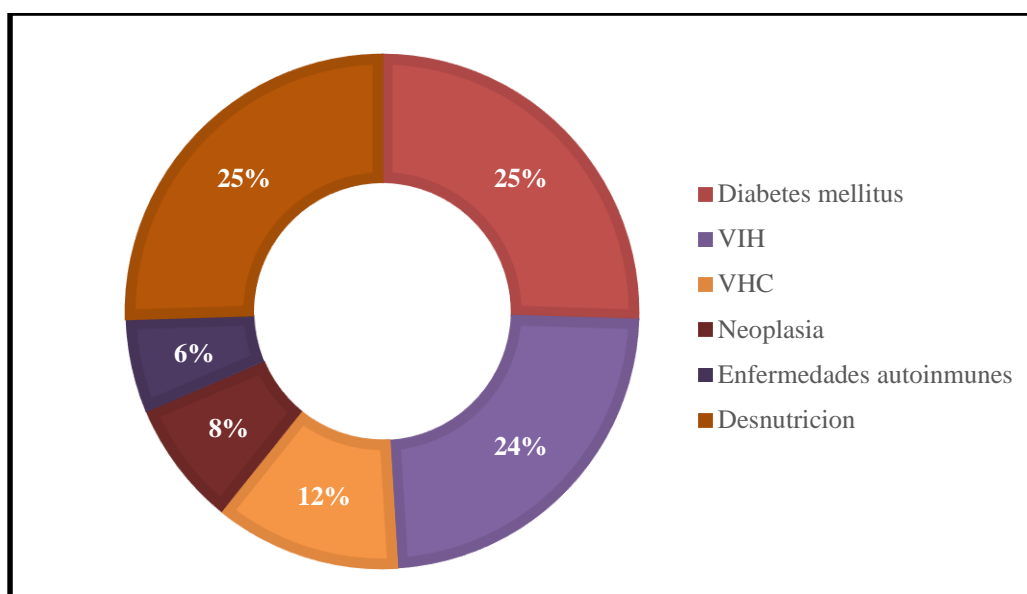
Uno de cada cinco casos reportados de diarrea hospitalaria fue portador de tuberculosis pulmonar y los siguientes diagnósticos en los que con mayor frecuencia se evidenció el cuadro enteral fue en quienes ingresaron por otras infecciones asociadas al pulmón (13.6%) y de tejidos blandos (10.2%), abarcando casi la mitad de los casos. El 38.9% de los casos se presentó en quienes se encontraron con diagnóstico de ingreso diferente a una etiología infecciosa (Cuadro 4).

Cuadro 4. Distribución de frecuencias de acuerdo a los diagnósticos de ingreso

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Tejidos Blandos	6	10.2	10.2	10.2
Infección del Sistema Nervioso Central	1	1.7	1.7	11.9
EVC	2	3.4	3.4	15.3
Micosis sistémica	2	3.4	3.4	18.6
Fracturas	3	5.1	5.1	23.7
Infecciones pulmonares	8	13.6	13.6	37.3
Neoplasia	4	6.8	6.8	44.1
Abdomen Agudo	5	8.5	8.5	52.5
Tuberculosis Extra pulmonar	5	8.5	8.5	61.0
TB pulmonar	12	20.3	20.3	81.4
Enfermedad Cardiaca	1	1.7	1.7	83.1
Osteomielitis	1	1.7	1.7	84.7
Enfermedad Autoinmune	1	1.7	1.7	86.4
TCE	2	3.4	3.4	89.8
Sangrado Tubo Digestivo Alto	2	3.4	3.4	93.2
Lesión Vertebral Crónico-degenerativos	2	3.4	3.4	96.6
Endocarditis	1	1.7	1.7	98.3
Total	59	100.0	100.0	

Se encontró algún grado de inmunosupresión en el 61% de los casos de diarrea (Cuadro 5). Lo más común fue la asociación entre diabetes mellitus, infección con VIH y desnutrición. Fue menos habitual que desarrollaran el cuadro aquellos portadores de alguna neoplasia (8%) o enfermedad autoinmune (6%) que recibieron quimioterapia o inmunosupresores (Figura 2).

Figura 2. Proporción de padecimientos asociados a inmunosupresión.



Cuadro 5. Proporción de pacientes considerados con algún grado de inmunosupresión.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Negativo	23	39.0	39.0	39.0
	Positivo	36	61.0	61.0	100.0
	Total	59	100.0	100.0	

El protocolo de heces resultó alterado en el 69.5% de los casos, evidenciando leucocitos, sangre y moco en distintas combinaciones entre sí y en grados variables (Cuadro 6). Al analizar la presencia de parásitos en el coproparasitoscópico (Cuadro 7) se demostró

positividad en 8 casos (13.6%), y de ellos, la mitad correspondiendo a la presencia de *Blastocystis hominis*, 38% con *Entamoeba coli* y *Giardia lamblia* en un 12% (Figura 3).

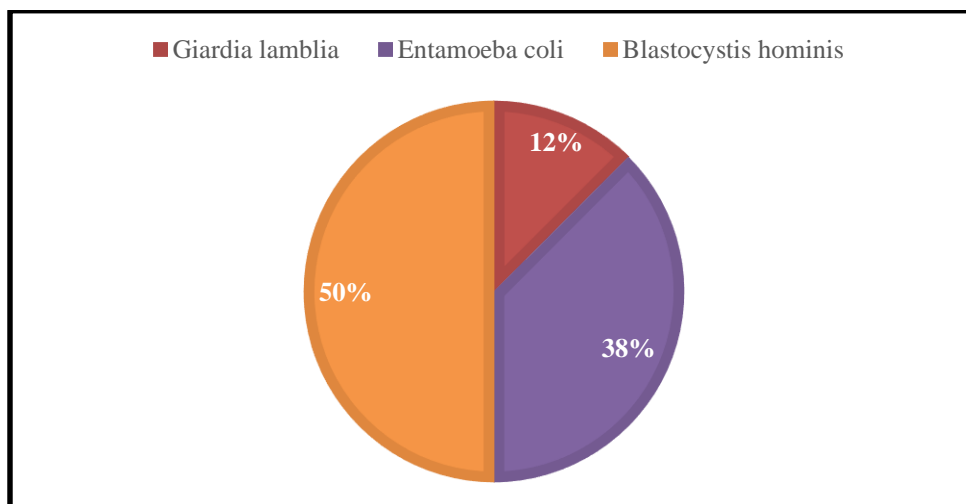
Cuadro 6. Porcentaje de examen de heces alterado

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Normal	18	30.5	30.5	30.5
Alterado	41	69.5	69.5	100.0
Total	59	100.0	100.0	

Cuadro 7. Porcentaje de coproparasitoscópico alterado

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normal	51	86.4	86.4	86.4
Alterado	8	13.6	13.6	100.0
Total	59	100.0	100.0	

Figura 3. Proporción de casos portadores de parásitos



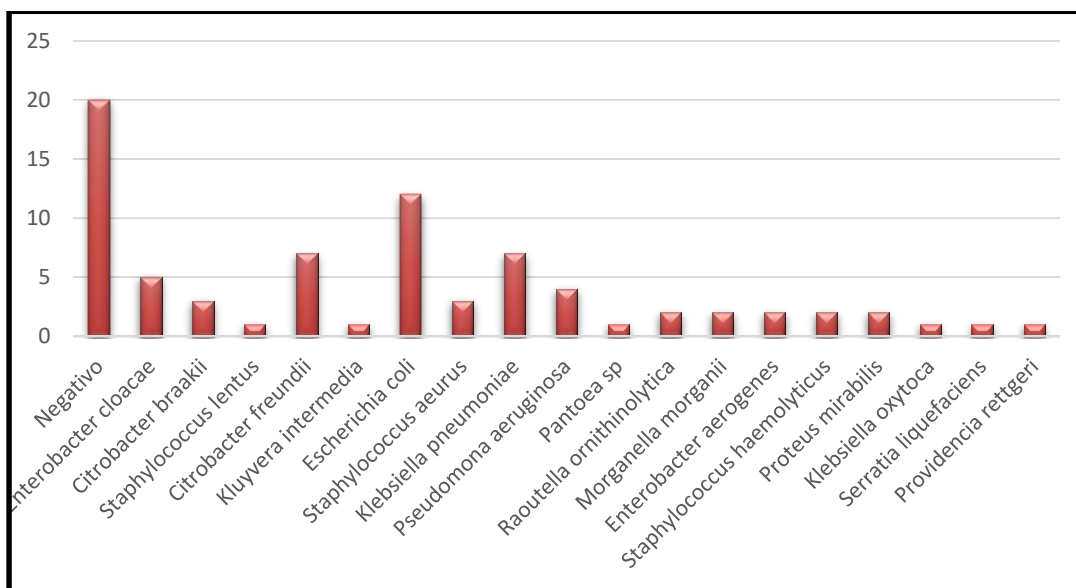
Al buscar intencionadamente parásitos emergentes, estos mostraron positividad en el 42% de los casos, todos evidenciando *Cryptosporidium spp.* Los casos donde se encontraron otros patógenos fueron excluidos por antecedente de diarrea previo a hospitalizarse.

Cuadro 8. Porcentaje de parásitos emergentes encontrados

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Negativo	34	57.6	57.6	57.6
	Positivo	25	42.4	42.4	100.0
	Total	59	100.0	100.0	

En 39 siembras de cultivos hubo crecimiento bacteriano. En la Figura 4 se distribuye por frecuencia la positividad de cada uno de ellos. El hecho de observar más de 39 resultados en el gráfico, es debido a que varias muestras fueron enviadas a analizar, en diferentes tiempos de la hospitalización de los pacientes, además de que algunos tantos más hubo crecimiento de hasta 2 bacterias.

Figura 4. Frecuencia de microorganismos bacterianos encontrados en coprocultivos



Es importante mencionar que el protocolo de los pacientes que cursaron con diarrea se llevó a cabo en el 86.4% de los casos; en el restante 13.6% no fue logrado debido al cese de las evacuaciones, al egreso temprano o poca cooperación para recolección de muestra.

(Cuadro 9)

Cuadro 9. Proporción de pacientes que no se logró protocolizar

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Protocolizado	51	86.4	86.4	86.4
	Sin protocolo	8	13.6	13.6	100.0
	Total	59	100.0	100.0	

DISCUSIÓN

Surge la discrepancia en relación a los casos que se han presentado en años anteriores, pues solo se recolectó información de medio año (2018) obteniendo un total de 59 casos, mientras que en total el año pasado se reportó una cifra total de 15 casos de diarrea hospitalaria. En el caso de que se haya seguido un adecuado protocolo diagnóstico desde el año 2014, se estaría emitiendo alerta epidemiológica por encontrarse los datos actuales, muy por encima del cuartil 75, es decir compatible con epidemia los primeros tres meses y el 5° mes del año, los meses evaluados resultantes se situaron en el área de alarma. (Anexo 4).

La edad de presentación de los pacientes se mostró muy variable, presentándose casos desde los 18 hasta los 87 años. Uno de los factores de riesgo descritos para la aparición de diarrea asociada a cuidados médicos es la edad avanzada (>65 años) y tan solo el 20% de los pacientes de este estudio cumplían con ello.

No se describe en la literatura que alguno de los géneros (femenino o masculino) sea considerado factor de riesgo para la aparición de diarrea nosocomial. En esta serie, se encontró una tendencia a perjudicar a los hombres, pues la proporción entre ambos es 1.5-1. Este hecho no tiene mayor trascendencia.

El tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario hasta la aparición del cuadro es otro punto a considerar. También se mostró muy variable. La sospecha de que la etiología sea infecciosa y sobre todo por *Clostridium difficile* inicia una vez transcurridos los tres primeros días en la institución. De primera intención, este tiempo fue considerado como criterio de inclusión por lo que la exclusión de este diagnóstico debió de haberse realizado en todos los casos, lo cual no se evidenció en ningún paciente por cuestiones económicas.

La asociación entre el uso de algunos medicamentos y aparición de diarrea se encuentra ampliamente descrita. Se sabe que el 80% de estos casos se atribuye a etiología no infecciosa. Así, se describen más de 700 medicamentos que favorecen la aparición del cuadro como efecto secundario al mismo comportándose con efectos inflamatorios o no inflamatorios (la mayoría de ellos) sobre el epitelio intestinal. Los antibióticos representan el 25% de los casos de diarrea inducida por medicamentos y no solo por el efecto directo sobre el epitelio, sino por alterar la microbiota intestinal que juega un papel determinante en la fisiopatología de algunas infecciones.

El 84% de los pacientes de este estudio tuvo exposición al menos a un antibiótico antes de complicarse con diarrea y en promedio fueron 2. Principalmente en relación a betalactámicos, quinolonas y antifúngicos. En relación a las diferentes literaturas citadas, en ninguna de ellas se hace referencia a los antituberculosos como factor de riesgo, sin embargo, hay que considerar que la tuberculosis en cualquiera de sus presentaciones, se encuentra prácticamente ausente en países desarrollados, que es de donde provienen las principales aportaciones a la investigación a diferencia de nuestro caso, donde se trabaja con los pacientes procedentes del estrato socioeconómico más bajo además de la localización geográfica idónea para el desarrollo de la misma. Por otro lado, la clindamicina fue el primer antibiótico descrito como causa de infección gastrointestinal, sobre todo por *C. difficile*, sin embargo la asociación en nuestro estudio fue baja.

Como era de esperarse infectología representó el servicio que más aportación de casos de diarrea tuvo dentro de esta primera mitad del año. Considerando que pacientes infecciosos se encuentran en esta área, se sobreentiende la necesidad de utilizar antimicrobianos, principal factor de riesgo como se mencionó. Los primeros cubículos corresponden a

pacientes bacilíferos y es ahí donde con mayor frecuencia se registraron casos, incluso por brotes (Hasta 3 pacientes por ocasión) con la peculiaridad que nuevos ingresos en camas donde el paciente anterior se complicó con diarrea nosocomial, también adquirirían el cuadro.

En relación a los diagnósticos, se estableció una mayor frecuencia de casos en portadores de tuberculosis pulmonar, en segundo término en quienes acudían con un cuadro respiratorio diferente al descrito y el tercero en relación a infecciones de tejidos blandos. Por otro lado 1 de cada 3 pacientes con el cuadro ingresó por una causa diferente a alguna infección, lo que explicaría que hay otras causas que influyen para la aparición de diarrea nosocomial.

Poco más de la mitad de los casos se consideró portador de alguna inmunosupresión, entre las que destacan diabetes mellitus, desnutrición, HIV-SIDA, infección por VHC, neoplasias y enfermedades autoinmunes en orden de frecuencia. El riesgo de adquirir alguna infección (por microorganismos habituales y por oportunistas) en este grupo de pacientes es mayor en comparación con inmunocompetentes.

La positividad del coproparasitoscópico fue muy baja (13.6%). Lo habitual es que estos microorganismos sean causa de diarrea extrahospitalaria, pero el hecho de que se haya obtenido este resultado no excluye la posibilidad de que la etiología del cuadro sea otra.

El examen de heces se alteró en el 70% de los casos, lo que solamente traduce inflamación. No hay alteraciones en este estudio que implique la causa de la diarrea. Se mencionó la búsqueda de parásitos emergentes, 4 de cada 10 pacientes resultó con positividad y el único microorganismo identificado fue *Cryptosporidium spp*, que por lo general no es causa de diarrea en inmunocompetentes. A quienes no se les conocía con compromiso

inmunológico y mostraban positividad para este último agente, se les sometió a búsqueda intencionada de VIH, VHC y VHB, encontrando algunos resultados positivos.

CONCLUSIONES

1. Existe registro de que en el período comprendido entre el 1 de enero al 30 de junio del 2018, hubo un total de 59 casos de diarrea nosocomial en HGESON.
2. Pacientes en edades productivas fueron los más afectados y no los adultos mayores.
3. Se presentó 1.5 veces más en hombres que en mujeres, sin relevancia clínica.
4. Se tiene la certeza de que la gran mayoría tuvo exposición a al menos un antibiótico.
5. Fue más frecuente la asociación a quinonas, betalactámicos y antifúngicos.
6. Aunque no se estudió el año completo, el primer trimestre fue donde se detectó el mayor número de casos.
7. La mitad de los casos registrados procedían del servicio de infectología.
8. El cuadro se presentó con mayor frecuencia en portadores de infecciones de tejidos blandos y pulmonares, pero sobre todo en casos de tuberculosis pulmonar.
9. Pacientes con inmunosupresión tienen mayor riesgo de adquirir un cuadro de diarrea nosocomial.
10. El examen de heces no tiene mayor trascendencia y solo traduce inflamación.
11. Los parásitos intestinales tienen mayor relación a los cuadros de diarrea ambulatoria, pues se encontró la presencia de alguno (*Blastomyces* y *Entamoeba coli*) en el 13% de los casos.
12. Es obligada la búsqueda intencionada de algún estado de inmunosupresión en quienes muestran positividad para *Cryptosporidium spp*, pues no es habitual que cause diarrea en inmunocompetentes.

La diarrea nosocomial constituye una de las principales infecciones asociadas al cuidado de la salud. Desconocemos la cantidad de casos atribuidas a *Clostridium difficile* por falta de los medios diagnósticos. Quizá, la conducta habitual del clínico en nuestra institución seguirá siendo la prueba terapéutica con los fármacos de primera línea que se encuentran establecidos en los lineamientos y diferentes guías de manejo para la infección.

Muchos casos probablemente puedan ser prevenidos si la prescripción de antibióticos y las medidas de control de infecciones se trataran de manera estricta, lo que también reducirá muchas otras infecciones asociadas a cuidados de la salud y además frenaría la propagación de cepas multidrogoresistentes en general.

Se requiere extensión de este estudio, por lo menos de un año para observar la variabilidad de la presentación y poder estimar la incidencia. A futuro, será prioritario trabajar en conjunto con el servicio de epidemiología para establecer un programa de detección de estos casos en base a la creación de lineamientos institucionales sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención en nuestros pacientes.

LITERATURA CITADA

- Allen SJ, W. K., Wang D, et al. . (2013). Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. . *Lancet*, 382, 1249-1257. .
- Ananthakrishnan AN. (2011). Clostridium difficile infection: epidemiology,risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 8, 17-26.
- Ash L, B. M., O'Malley CM, et al. (2006). Colonic abnormalities on CT in adult hospitalized patients with Clostridium difficile colitis: prevalence and significance of findings. *Am J Roentgenol*, 186, 1393-1400.
- Beersma MF, S. F., Bogerman J, Verhoef L, Mde Melo M, Vonk AG, et al. (2012). Unrecognized norovirus infections in health care institutions and their clinical impact. . *J Clin Microbiol*, 50, 3040-3045.
- Billie Bartel, E. G. (2012). Nosocomial Diarrhea: A Review of Pathophysiology, Etiology, and Treatment Strategies. *Hospital Practice*, 40(1).
- Brown KA, K. N., Daneman N, Fisman DN. (2013). Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. *Antimicrob AgentsChemother*, 57, 2326-2332.
- C. Rodríguez Ramosa, M. R. R., A. Abrales Bechiarellia, J.A. Girón González. (2014). Protocolo diagnóstico y terapéutico de la diarrea aguda en el entorno hospitalario. *Medicine*, 11(55), 3304-3308

- Chen, S., Gu, H., Sun, C., Wang, H. & Wang, J. . (2017). Rapid detection of Clostridium difficile toxins and laboratory diagnosis of Clostridium difficile infections. . *Infection*, 45, 255 –262
- Chitnis AS, H. S., Belflower RM, et al. . (2013). Epidemiology of community associated Clostridium difficile infection, 2009 through 2011. *JAMA Intern Med* 173, 1359-1367.
- Crobach, M. J. e. a. (2016). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin. Microbiol. Infect.* , 22, S63-S81.
- Debast SB, B. M., Kuijper EJ. (2014). European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clin Microbiol Infect*, 20(2), 1-26.
- Deshpande A, P. V., Thota P, et al. (2013). Community-associated Clostridium difficile infection and antibiotics: a meta-analysis. *Antimicrob Chemother*, 68, 1951-1961.
- Dial S, D. J., Barkun AN, Suissa S. (2005). Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. . *JAMA*, 294, 2989-2995.
- Drudy D, F. S., Kyne L. . (2007). Toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile. *Int J Infect Dis*, 11, 5-10.
- Dubberke ER, G. D. (2011). Rationale for hand hygiene recommendations after caring for a patient with Clostridium difficile infection. *Soc Healthcare Epidemiol Am* 2011.

- Dunwoody, R., Steel, A., Landy, J. & Simmonds, N. (2017). Clostridium difficile and cystic fibrosis: management strategies and the role of faecal transplantation. *Paediatr. Respir. Rev.*, 26, 16-18.
- Gieseemann, T., Guttenberg, G. & Aktories, K. Human (2008). α -defensins inhibit Clostridium difficile toxin B. *Gastroenterology*, 134, 2049–2058
- Glass RI, P. U., Estes MK. Norovirus gastroenteritis. (2009). *N Eng J Med*, 361(181), 1776–1785.
- Goldstein E, J. S., Maziade PJ, et al. (2015). Pathway to prevention of nosocomial Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis*, 60, S148-S158.
- Guastalegname M, G. S., Giuliano S, et al. (2014). A cluster of fulminant Clostridium difficile colitis in an intensive care unit in Italy. *Infection*, 42, 585-589.
- Hemminger J, B.-L. J., Raczkowski M, Buckosh M, Pancholi P. (2011). Two case reports of Clostridium difficile bacteremia, one with the epidemic NAP-1 strain. *Infection*, 39(371-373).
- Hensgens MP, G. A., Dekkers OM, Kuijper EJ. (2012). Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*, 67, 742-748.
- Jiamin Liu, D. W., Le Lu, Zhuoshi Wei, Lauren Kim, Evrim B. Turkbey, Berkman Sahiner, Nicholas Petrick, Ronald M. Summers. (2017). DETECTION AND DIAGNOSIS OF COLITIS ON COMPUTED TOMOGRAPHY USING DEEP CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORKS. *Med Phys*, 44(9), 4630–4642.

- Kassam Z, L. C., Yuan Y, Hunt RH. (2013). Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. . *Am J Gastroenterol*, 108, 500-508.
- Khalil, I. A. e. a. (2018). Morbidity, mortality, and long-term consequences associated with diarrhoea from *Cryptosporidium* infection in children younger than 5 years: a meta-analyses study. *Lancet*, 6(7), 758-568.
- Kuijper EJ, C. B., Tull P. (2006). Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect*, 12, 2-18.
- Lessa FC, G. C., McDonald L. (2012). Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin Infect Dis*, 55(2), S65-S70.
- Loo VG, B. A., Poirier L, et al. (2011). Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *New Engl J Med*, 365(18), 1693–1703.
- Mattila E, A. P., Mattila PS, et al. (2013). Rifaximin in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 37, 122-128.
- McDonald LC, G. D., Johnson S et al. (2018). Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. 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). *Clin Infect Dis*(66).
- McFarland, L. V. (2006). Meta-Analysis of Probiotics for the Prevention of Antibiotic Associated Diarrhea and the Treatment of *Clostridium difficile* Disease *Am J Gastroenterol*, 101, 812-822.

- Mönkemüller K, P. I., Walther F, Peitz U, Fry LC, Malfertheiner P. (2006). Pseudomembranous colitis due to *Salmonella enterica* serotype infantis. *Endoscopy*, 38, 546.
- Murad YM, P. J., Nokhbeh R, et al. (2015). Impact of polymerase chain reaction testing on *Clostridium difficile* infection rates in an acute health care facility. *Am J Infect Control*, 43, 383-386.
- Mutters R, N. C., Susin C, Albrecht U, Kropatsch R, Schumacher S. (2009). Quantitative detection of *Clostridium difficile* in hospital environmental samples by real-time polymerase chain reaction. *J Hosp Infect*, 79(1), 43-48.
- N. F. Foster, D. A. C., S. L. Ditchburn, C. N. Duncan, J. W. van Schalkwyk, C. L. Golledge, A. B. R. Keed and T. V. Riley. (2014). Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in two tertiary-care hospitals in Perth, Western Australia: a cross-sectional study. *New Microbes and New Infections*, 2, 64-71.
- Neal MD, A. J., Hall DE, et al. (2011). Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg*, 254, 423-427.
- Negrón, M. E., Rezaie, A., Barkema, H. W., Rioux, K., De Buck, J., Checkley, S., . . . Kaplan, G. G. (2016). Ulcerative Colitis Patients With *Clostridium difficile* are at Increased Risk of Death, Colectomy, and Postoperative Complications: A Population-Based Inception Cohort Study. *The American Journal Of Gastroenterology*, 111, 691. doi:10.1038/ajg.2016.106
- Ofosu, A. (2016). *Clostridium difficile* infection: a review of current and emerging therapies. *Annals of Gastroenterology*, 29, 147-154.

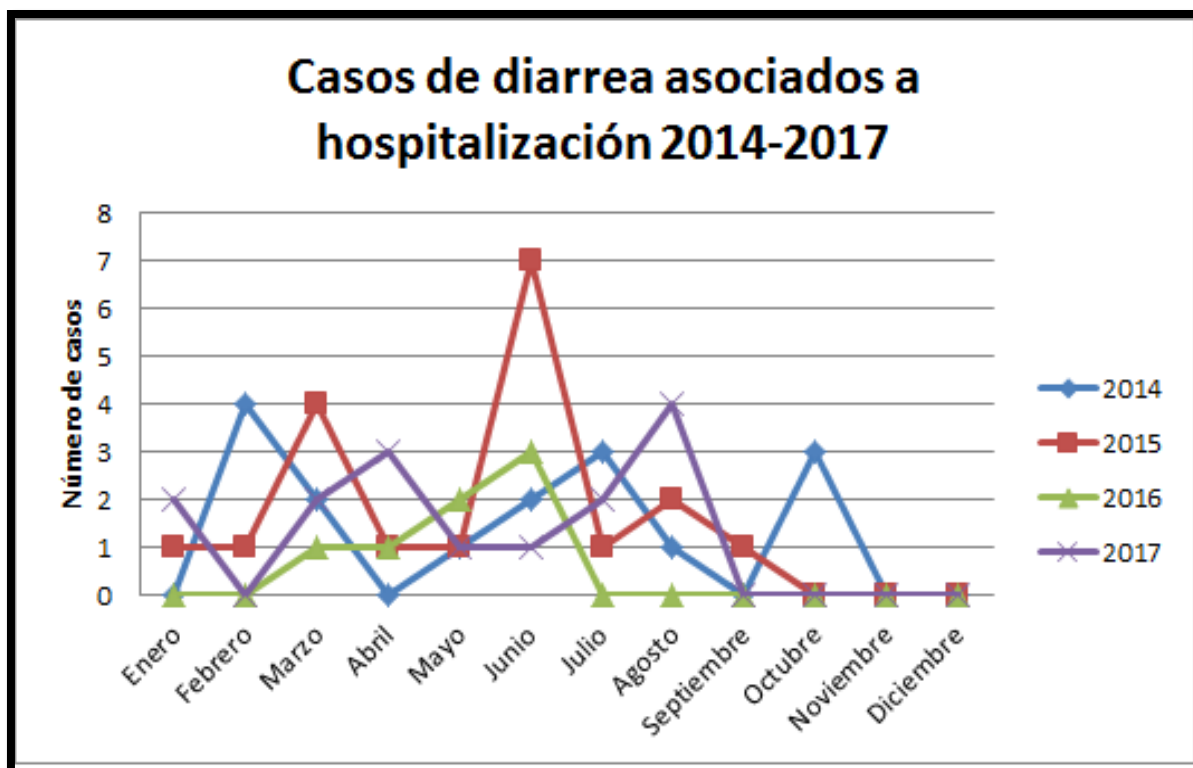
- Paredes-Sabja, D., Shen, A. & Sorg, J. A. (2014). Clostridium difficile spore biology: sporulation, germination, and spore structural proteins. *Trends Microbiol*, 12, 406-426.
- Pépin J, V. L., Cossette B. . (2005). Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 173, 1037-1042.
- Polage CR, S. J., Cohen SH. (2012). Nosocomial diarrhea: evaluation and treatment of causes other than Clostridium difficile. *Clin Infect Dis*, 55, 982-989.
- Powell PH, F. V. (2011). Diarrhea, constipation, and irritable bowel syndrome. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GD, et al, eds. . *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*(8th ed), 621-629
- Shen, A. (2012). Clostridium difficile toxins: mediators of inflammation. *J. Innate. Immun*, 4, 149-158.
- Slimings C, R. T. (2014). Antibiotics and hospital-acquired Clostridium difficile infection: update of systematic review and meta- analysis. *Antimicrob Chemother*, 69, 881-889.
- Smits, W. K., Lyras, D., Lacy, D. B., Wilcox, M. H., & Kuijper, E. J. (2016). Clostridium difficile infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16020. doi:10.1038/nrdp.2016.20
- Stevens V, D. G., Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E. . (2011). Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis*, 53(42-48).
- Sun X, S. T., Feng H. (2010). The enterotoxicity of Clostridium difficile toxins. *Toxins*, 2, 1848-1880.

- TM, K. (2015). Diagnosis and management of Clostridium difficile infection. *Semin Respir Crit Care Med*, 36, 31-43.
- Trabal J, L. P., Hervas S, Herrera M, de Tallo Forga M. (2008). Factors associated with nosocomial diarrhea in patients with enteral tube feeding. *Nutr Hosp*, 23, 500-504
- Van Hise NW, B. A., et al. (2016). Efficacy of Oral Vancomycin in Preventing Recurrent Clostridium difficile Infection in Patients Treated With Systemic Antimicrobial Agents. *Clin Infect Dis.*, 63(5), 651-653.
- Wiep Klaas Smits¹, D. L., D. Borden Lacy³, Mark H. Wilcox⁴ and Ed J. Kuijper¹ (2016). Clostridium difficile infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2.
- Youngster I, R. G., Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. (2014). Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection. *JAMA*, 312, 1772-1778.
- Zar FA, B. S., Moorthi KM, Davis MB. (2007). A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 45(302-7).
- Zollner-Schwetz I, H. C., Joainig M, Weberhofer P, Gorkiewicz G, Valentin T, et al. (2008). Role of *Klebsiella oxytoca* in antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis*, 47, 74-78.

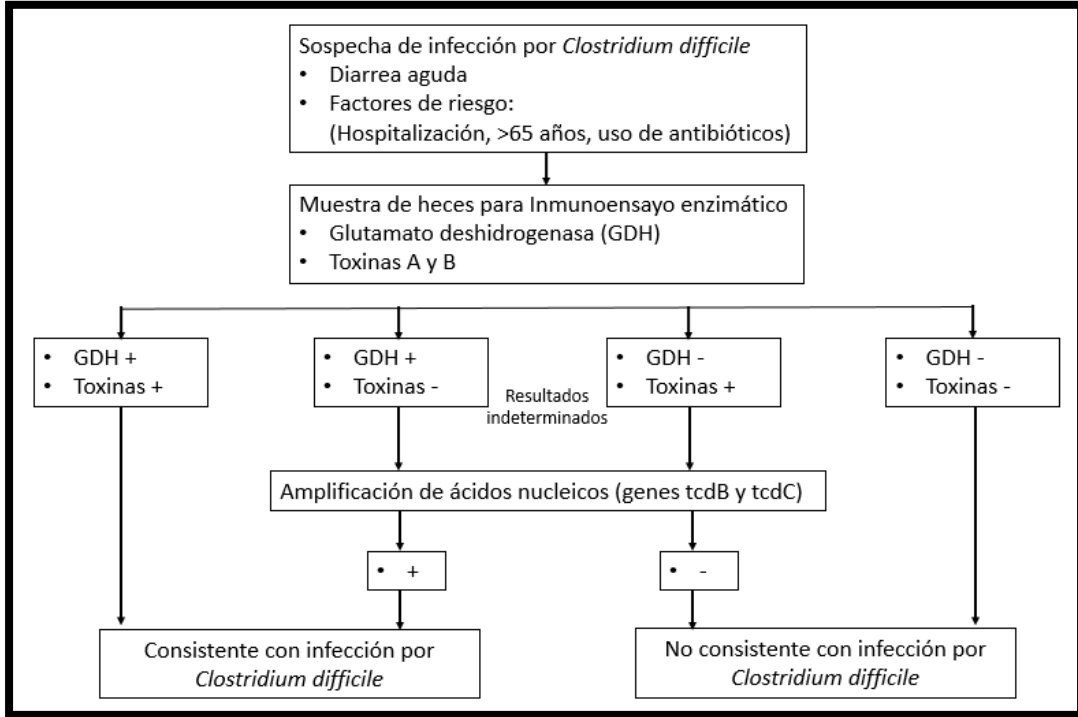
ANEXOS

Hospital General del Estado					
Centro de costos año 2017					
Servicio	Producto	Costos	Servicio	Producto	Costos
Consulta Externa General	Consulta	\$ 269.00	Laboratorio de análisis clínico	Estudio	\$ 1,144.00
Consulta Externa de Especialidad	Consulta	\$ 269.00	Biometría hemática completa	Estudio	\$ 126.00
Hospitalización	Día cama	\$ 380.00	Química Sanguínea	Estudio	\$ 240.00
Cirugía	Día cama	\$ 380.00	Gases Arteriales	Estudio	\$ 240.00
Medicina Interna	Día cama	\$ 380.00	Examen General de Orina	Estudio	\$ 48.00
Quirofano	Día cama	\$ 2,310.00	Electrolito Parcial	Estudio	\$ 180.00
Terapia Intensiva	Día cama	\$ 1,000.00	Hemocultivo	Estudio	\$ 180.00
Terapia intermedia	Día cama	\$ 1,000.00	Antibiograma	Estudio	\$ 130.00
Anatomía patológica	Estudio	\$ 770.00			
Electrocardiograma	Estudio	\$ 132.00	Radiología	Estudio	\$ 4,810.00
Endoscopia	Estudio	\$ 1,650.00	Rayos X de tórax	Estudio	\$ 160.00
Renta de endoscopio	Equipo	\$ 4,620.00	TAC simple	Estudio	\$ 2,000.00
Hemodiálisis	Sesión	\$ 825.00	TAC con contraste	Estudio	\$ 2,250.00
Inhaloterapia	Sesión	\$ 473.00	Ultrasonido	Estudio	\$ 400.00

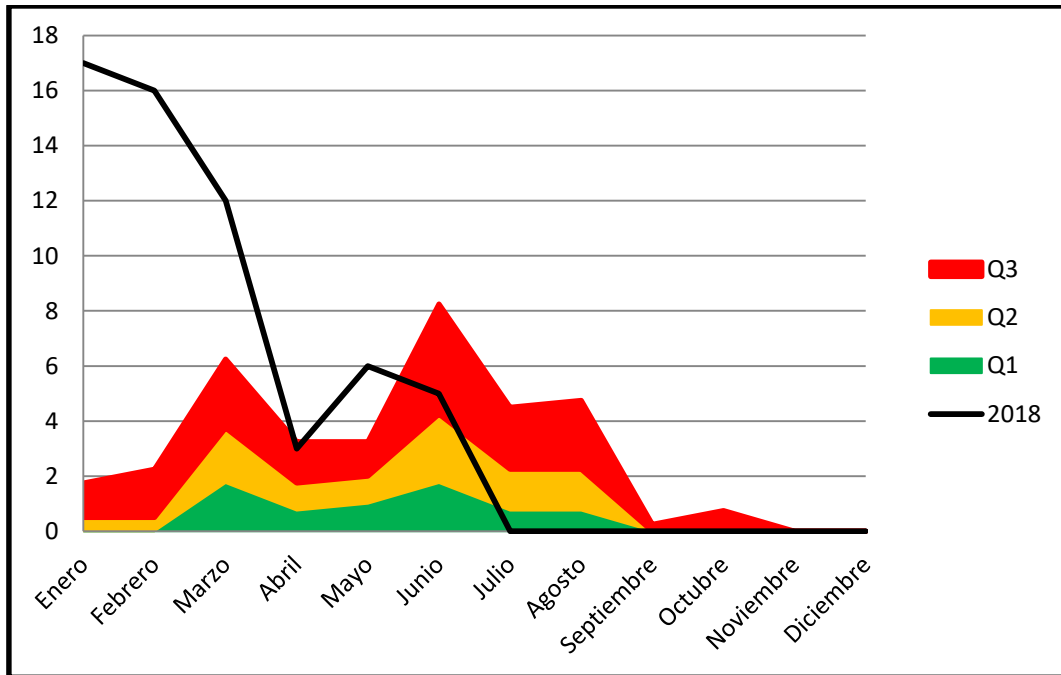
ANEXO 1. Centro de costos año 2017 del Hospital General del Estado de Sonora



ANEXO 2. Número de casos de diarrea asociados a hospitalización HGESON del año 2014 al 2017



ANEXO 3. Algoritmo diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*



ANEXO 4. Canal endémico de diarreas hospitalarias 2018