



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

**“DESCRIBIR LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA
RECURRENCIA DE INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*,
CONFIRMADO POR AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLÉICOS,
DENTRO DE UN HOSPITAL PRIVADO EN EL ESTADO DE MÉXICO, DE
NOVIEMBRE 2017-MARZO 2020”**

Tesis para obtener el título de:

Especialista en Medicina (Medicina Interna)

Ciudad de México, Julio 2020.

María Creixell Samaniego

Residente: Hospital Ángeles Lomas

Asesor de Tesis:

Dr. Raymundo Rodríguez Sandoval



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.

HOJA DE FIRMA:

DR. RAYMUNDO RODRIGUEZ SANDOVAL

ASESOR DE TESIS

JEFE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

DR. ALEJANDRO DIAZ BORJON

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA

ÍNDICE:

HOJA DE FIRMA:	2
RESUMEN:	5
INTRODUCCIÓN:	6
DEFINICIONES:	6
MICROBIOLOGÍA:	7
FACTORES DE RIESGO:	8
MANIFESTACIONES CLÍNICAS:	11
DIAGNÓSTICO:	12
ALGORITMO DIAGNÓSTICO:	14
TRATAMIENTO:	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	20
JUSTIFICACIÓN:	20
HIPOTESIS:	20
Hipótesis estadística:	20
OBJETIVOS:	21
• Objetivo primario:	21
• Objetivos secundarios:	21
CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:	21
MATERIAL Y MÉTODOS:	22
• Criterios de inclusión:	22
• Criterios de exclusión:	22
• Características clínicas y sociodemográficas:	22
• Diagnóstico de infección por C.difficile:	22

ANALISIS ESTADISTICO:	23
TABLA DE DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:	23
RESULTADOS:	27
DISCUSIÓN:	33
Limitaciones de estudio:	35
CONCLUSIÓN:	35
REFERENCIAS:	40

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: La infección gastrointestinal por *Clostridioides difficile* tiene relevancia clínica al ser reportada como una de las principales etiologías de muerte a nivel global, con una incidencia que va en aumento de forma anual. Se conocen algunos factores de riesgo asociados a la presencia de infecciones recurrentes, como es la edad avanzada, el uso previo de antibióticos y hospitalizaciones recientes, pero no hay estudios en población mexicana dentro de un hospital privado.

OBJETIVO: Determinar la incidencia acumulada de infecciones gastrointestinales por *C.difficile* recidivantes y reinfecciones, así como los factores de riesgo asociados en un hospital privado del Estado de México.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, longitudinal retrospectivo, dentro de la práctica clínica del Hospital Ángeles Lomas, con revisión de 106 expedientes clínicos electrónicos de pacientes con diagnóstico de infección por *C.difficile* por rT-PCR. Se utilizó un modelo de regresión logística múltiple incluyendo todas las variables y su asociación con infección recurrente/recidivante, utilizando el programa STATAv14.

RESULTADOS: Un total de 65 fueron incluidos dentro del análisis. La incidencia de infecciones recidivantes y reinfección fue de 21.53% (14 pacientes), con un IC 95% (11.27-31.80). Se encontró una asociación entre inmunosupresión sistémica e infección recurrente o recidivante, con un valor p 0.055. El 73.80% contaba con antecedente de uso de antibiótico en los 3 meses previos a su diagnóstico, con un valor p de 0.356. El 53.85% de los pacientes estudiados contaron con antecedente de hospitalización previa, y de aquellos con recidiva, 8 pacientes (57.14%) contaban con este antecedente con un valor p de 0.352. En pacientes con antecedentes de neoplasia o inmunosupresión sistémica, el cOR fue de 3.2 (IC 95% 0.95-10.82) con un valor p 0.061 y un aOR de 2.99 (0.87-10.29) con un valor p 0.081. En la escala de ATLAS, el valor de 6-10 puntos representó un cOR de 4.7 (IC 95% 1.003-22.03), con un valor p 0.05 y un aOR de 4.6 (IC 95% 0.96-22.5) con valor p de 0.057, siendo estadísticamente significativo.

CONCLUSIÓN: Los factores de riesgo asociados a la recurrencia o reinfección por *Clostridioides difficile* que recibieron atención médica en un hospital privado fue congruente con lo reportado por la literatura internacional.

INTRODUCCIÓN:

La infección gastrointestinal por *Clostridioides difficile* (CD) antes conocido como *Clostridium difficile*, se asocia a la disrupción de microbiota intestinal y ha presentado un incremento significativo de casos en las últimas dos décadas. ^(1,2) Según Global Burden 2019, la infección por CD representa 0.55-2.3 por cada 1000 admisiones anuales dentro del servicio de medicina interna ⁽³⁾, y del 10-20% de todas las diarreas infecciosas,⁽²⁵⁾ con un predominio por el género femenino (59%), caucásicos (86%), y pacientes mayores de 65 años (70%).⁽⁴⁾ La CDC la reportó como la principal etiología de muerte por gastroenteritis en Norteamérica y Europa, con una mortalidad de 6-17%⁽⁵⁾ que representa más de 30,000 muertes anuales ⁽⁶⁾, y un riesgo de hasta 25% de recurrencia y complicaciones graves, lo que conlleva alto gasto al sector salud. ⁽⁷⁾

Fue hasta los años 2000 que se reportó un pico drástico en su incidencia ⁽⁸⁾ con la implementación de mejores y más rápidos métodos diagnósticos, al igual que mayor sospecha clínica por medio de médicos. ⁽⁹⁾ Sin embargo, recientemente se ha visto un incremento específicamente en la población tradicionalmente considerada de bajo riesgo, incluyendo jóvenes y sin antecedentes de hospitalizaciones ^(1, 10), quienes representan hasta el 40% del total de casos, ⁽¹¹⁾ por lo que es de interés buscar los factores de riesgo predisponentes de las infecciones comunitarias, para así, mejorar su prevención e iniciar tratamiento de forma oportuna.

DEFINICIONES:

Infección por CD: Más de 3 evacuaciones diarreicas en 24hrs, con estudios diagnósticos que confirmen la presencia de toxinas para CD en materia fecal o detección de CD toxigénico, o imagen por colonoscopia o histología que revele colitis pseudomembranosa ⁽¹²⁾

Portador asintomático: Paciente con presencia de CD en microbiota intestinal, sin presentar síntomas gastrointestinales. ⁽¹³⁾

Infección comunitaria: Infección confirmada en pacientes que no han sido hospitalizado en las 12 semanas previas al diagnóstico. ⁽¹⁴⁾

Recurrencia: Reaparición de síntomas de 2-8 semanas posterior al término del tratamiento con resolución clínica completa y prueba de *CD* positiva. ^(11, 13)

Reinfección: Infección confirmada en pacientes que cuenten con antecedente de *CD* con más de 8 semanas posteriores al término del tratamiento y resolución clínica completa. ⁽¹³⁾

Infección nosocomial: Inicio de síntomas 72hrs posterior a su ingreso o diagnóstico 12 semanas posterior a egreso hospitalario, o personal de salud expuesto a pacientes con infección. ^(3, 13)

Infección no severa: Leucocitosis menor a 15,000 cél/ml, creatinina menor a 1.5mg/dl, edad menor a 65años. ⁽¹²⁾

Infección severa: Leucocitosis mayor a 15,000 cél/ml, creatinina mayor a 1.5mg/dl, hipoalbuminemia menor a 3mg/dl y edad mayor a 65 años, con evidencia en base a escala ATLAS para infección por *CD*. ^(12, 15, 16, 17)

MICROBIOLOGÍA:

La infección es causada por una bacteria bacilo Gram positivo, anaerobio obligado ⁽⁴⁾, formador de esporas y productor de toxinas ⁽¹⁰⁾. Se describió por primera ocasión en 1935, y se nombró inicialmente *Clostridium difficile* por su dificultad para crecer en cultivos y su lento desarrollo in vitro. Fue descrito como agente causante de colitis infecciosa aguda en 1978, ⁽⁹⁾ con el inicio de uso indiscriminado de antibióticos, ^(2,18) previo a esto, las infecciones asociadas a uso antimicrobiano se relacionaban con *Staphilococcus aureus*. ⁽⁹⁾

Su transmisión es vía fecal-oral o por contacto con áreas contaminadas con ingesta de esporas. ⁽¹²⁾ Se ha reportado la presencia de esporas en tierra, agua, mariscos, vegetales, y carne de consumo humano como la carne de cerdo, puerco, caballo y ternera en hasta el 10% de las muestras. ^(10, 19)

El *CD* toxigénico se caracteriza por la formación de toxinas causante de colitis y evacuaciones diarreicas; la toxina A y la toxina B, esta última siendo hasta 10 veces mas potente ^(2, 13). Los genes que codifican las toxinas se encuentran en TcdA y TcdB respectivamente, ubicados en el locus patogénico de 19.6-KB.⁽¹³⁾ No es una bacteria entero-invasiva, interrumpe la comunicación intercelular y cambia la estructura de los enterocitos al romper el citoesqueleto de actina, activando a la familia Rho de guanosin trifosfato, ocasionando muerte directa del colonocito. ^(2, 16) De igual manera, activa las vías de inflamación como el ácido araquidónico, sustancia P, factor de necrosis tumoral e interleucinas, con activación directa de neutrófilos, ocasionando pérdida de la barrera intestinal y colitis neutrofílica. ⁽⁹⁾

Existe una cepa hipervirulenta llamada North American pulsed-field type 1 (NAP1/BI/02), la cual tiene resistencia in vitro al ácido nalidixico. ^(9, 20) Tiene una mutación en el gen tcdC que altera la regulación de la proteína TcdC, encargada de la producción y secreción de toxinas A y B, incrementando su nivel 16-23 veces. ^(13, 20, 21) Esta cepa tiene manifestaciones severas en hasta 12.5% de los pacientes comparado con 5.9% de otras cepas, con menos porcentaje de cura y más riesgo de recurrencias, que a su vez facilita la transmisión intrahospitalaria. ⁽²²⁾

Por otro lado, el *CD* puede encontrarse en la microbiota intestinal de pacientes sanos como cepa toxigénica sin expresión o no toxigénica, ⁽²³⁾ conocidos como portadores asintomáticos, representando el 10% de la población general, del 20-30% de la población hospitalizada y hasta 50% de ancianos en asilos.⁽²³⁾ Su presencia se asocia a infección previa por *CD*, hospitalizaciones previas en los últimos 3 meses y uso previo de antibiótico, específicamente fluoroquinolonas.⁽¹⁶⁾ Su relevancia clínica radica en el potencial para contaminar piel y superficies, con transmisión de esporas e infección a poblaciones más susceptibles, especialmente en ámbitos hospitalarios. ^(16, 24)

FACTORES DE RIESGO:

Existen 3 factores de riesgo principales asociados a la infección por *CD*: exposición antimicrobiana, edad avanzada y hospitalización previa. ⁽⁹⁾

El uso de antibiótico es el factor más relacionado, al ocasionar pérdida de microbiota colónica no patogénica, permitiendo así la propagación de cepas *CD* toxigénicas. ^(11, 13) En 1970 los antibióticos asociados a *CD* eran mayormente clindamicina y penicilinas, pero en 1980 secundario a las resistencias antimicrobianas, se empezaron a utilizar de forma indiscriminada las cefalosporinas y las fluoroquinolonas, ^(8, 9) con incremento en la cepa hipervirulenta NAP1/B1/027 (8, 13, 18). Hoy en día, cualquier familia antimicrobiana predispone una infección por *CD*, incluyendo vancomicina y metronidazol. ^(9, 12) No se conoce con exactitud la dosis y tiempo de exposición necesarios para ocasionar la depleción de microbiota intestinal, pero existe una relación directamente proporcional entre dosis, número de antibióticos y días utilizados. El uso de dos antibióticos incrementa el riesgo 2.5 veces comparado con pacientes con monoterapia antimicrobiana, el uso de 3-4 antibióticos aumenta el riesgo 5 veces y el uso de más de 5 antibióticos aumentan el riesgo 9.6 veces. ⁽¹⁸⁾ Se ha visto que más de 14 dosis diarias definidas en los 3 meses previos tiene mayor asociación con *CD*, ⁽⁵⁾ aunque en algunos estudios el uso de cefoxitina aún en dosis únicas como profilaxis preoperatoria aumentó riesgo de infección. ⁽²²⁾ Durante el primer mes después de la exposición, el riesgo de infección es 6 veces superior a pacientes sin uso antimicrobiano, con extensión hasta 3 meses posteriores. ^(5, 16, 25)

La edad avanzada es otro factor de riesgo importante, con 10-20% más riesgo comparado con menores de 20 años.⁽⁹⁾ Esto es secundario a un estado de inmunosenescencia, mayor exposición a antibioterapia, uso de medicamentos predisponentes, presencia de comorbilidades y mayores hospitalizaciones.⁽⁸⁾ A nivel global, se ha visto que, por cada año adicional arriba de 18 años, el riesgo de *CD* nosocomial incrementa un 2%. ^(8, 13) De igual manera, la mortalidad aumenta proporcionalmente con la edad, con una mortalidad a los 30 días promedio de 13% en mayores de 80 años. ⁽³⁾

Pacientes con hospitalizaciones previas (últimos 3 meses) tiene una probabilidad de 63% de presentar colonización por *CD* comparado con pacientes no hospitalizados, con 6 veces más riesgo de manifestar cepas toxigénicas en caso de interrupción de flora intestinal normal. ⁽²⁶⁾

Hasta el 20-40% de los pacientes hospitalizados presentan colonización por *CD*, incluso posterior a hospitalizaciones ambulatorias o exposición a ámbitos transitorios como son consultorios médicos, área de urgencias, cirugía gastrointestinal o unidad de diálisis. De estos pacientes, el 8% de son portadores asintomáticos, comparado con 2-3% de la población sana no hospitalizada, traduciendo un alto índice de contaminación intrahospitalaria. (9, 19)

Los inhibidores de ácido clorhídrico que incluyen los inhibidores de bomba de protones (IBP) y los antihistamínicos H₂, se han asociado a mayor riesgo de infección. Inhiben la defensa normal contra patógenos ingeridos y promueven la colonización de sistema gastrointestinal superior que en condiciones normales debe ser estéril, con un incremento importante en la germinación bacteriana en el ácido biliar.⁽¹⁾ El incremento de pH gástrico también se ha asociado con alteraciones en la función leucocitaria, generando una mayor incidencia de infecciones entéricas incluyendo diarrea del viajero, salmonelosis y cólera.⁽¹⁾ En un estudio de 1672 pacientes con *CD*, el 74% fueron infecciones comunitarias asociados al uso crónico de IBP, con un riesgo relativo de 2.9. ⁽¹⁾ Se desconoce el tiempo y dosis requeridas para aumentar el riesgo de infección, así como el tiempo necesario para regresar a riesgo basal posterior a la suspensión de los fármacos. ⁽²⁷⁾

Otros antecedentes relacionados con la presencia de *CD* son la estancia en asilos, uso de esteroide sistémico 90 días previos al diagnóstico, alimentación enteral, cirugía gastrointestinal reciente, procedimientos gastrointestinales no quirúrgicos, estancia en unidades de cuidados intensivo y comorbilidades como enfermedad renal crónica, obesidad, post trasplante hematopoyético, neoplasias, enfermedad inflamatoria intestinal y hepatopatía crónica ^(13, 22, 27). Por otro lado los factores asociados a la colonización nosocomial son la quimioterapia sistémica, hospitalización reciente, inhibidores de ácido clorhídrico y la presencia de anticuerpos contra Toxina B ^(13, 26). La contaminación ambiental y mal lavado de manos por servicios de salud promueven la propagación nosocomial de la infección. ⁽¹⁴⁾

La recurrencia y reinfección por *CD* es uno de los problemas mas graves dentro de esta enfermedad. Del 13-47% de los pacientes tienen una primera recurrencia y 38-45% tienen

riesgo de una segunda recurrencia, con riesgo de recurrencia subsecuente del 30-65% (28, 29). Se cree que es secundario a persistencia de esporas resistentes al tratamiento implementado, con predisposición en pacientes de edad avanzada, uso concomitante de antibióticos, comorbilidades, antecedente de *CD* severa, infección por cepa B1/NAP1/027 y niveles subóptimos de anticuerpos contra Toxina A y B. (11, 13, 28, 29) El 50% de los pacientes con recurrencias tiene en antecedente de uso de inhibidores de ácido clorhídrico, aumentando el riesgo absoluto de recurrencia en 1.5%. (11)

Las infecciones comunitarias representan hasta 25% de los casos y se define como la presencia de *CD* sin antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses. El factor de riesgo más asociado es el uso de antibióticos previos en hasta 64% de los casos, seguido por inhibidores de bomba de protones en 27.7% e inmunosupresores en 9.2%. (19)

Los factores de riesgo asociados a mayor mortalidad y complicaciones incluyen edad avanzada específicamente >80 años, comorbilidades como falla cardíaca, pulmonar o renal, obesidad, leucocitosis o leucopenia, hipoalbuminemia <2.5mg/dl, elevación en marcadores de inflamación con PCR >150ml/l, cirugía electiva reciente, taquicardia y taquipnea, infección intestinal concomitante, así como fiebre o hipotermia. (12, 30, 31)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

El espectro clínico de las infecciones por *CD* es variable, manifestándose como portadores asintomáticos hasta megacolon tóxico, íleo, perforación intestinal, sepsis y muerte. (8, 13, 24)

La presencia de diarrea acuosa es la manifestación cardinal, y se define como la presencia de más de 3 evacuaciones diarreicas en 24hrs. (13) Se acompaña generalmente por dolor abdominal tipo cólico intermitente, leucocitosis fecal, náusea sin llegar a vómito, anorexia y datos de inflamación en biopsias de colon. (9) Del 10-15% de los pacientes presentan fiebre de bajo grado como dato de severidad. (25)

Los pacientes graves presentan colitis fulminante y megacolon tóxico en 11%, con mortalidad de hasta 13%.⁽³⁰⁾ Las manifestaciones clínicas incluyen diarrea explosiva, distensión y dolor abdominal intenso con datos de irritación peritoneal o íleo (2.4%), hipovolemia con acidosis láctica, hipoalbuminemia, anemia, elevación de creatinina (15.8%), leucocitosis marcada y datos de toxicidad sistémica severa o falla orgánica (2.9%),^(9, 8) aunque solo 0.7% tiene necesidad de colectomía y 0.2% presentando perforación intestinal.⁽⁸⁾ Hasta el 50% de los pacientes hospitalizados presentaran una co-infección de las cuales resalta infección de vías urinarias en 21.1%, neumonía en 13.6% y sepsis en 13.2%⁽⁸⁾. Otra manifestación de gravedad es la colitis pseudomembranosa, considerado patognomónico de este agente infeccioso⁽⁹⁾. Una manifestación atípica es la enteropatía perdedora de proteína, caracterizada por hipoalbuminemia secundaria a una lesión en barrera colónica y pérdida de albúmina por lumen intestinal, ocasionando pérdida de presión oncótica con edema y ascitis.⁽⁹⁾

DIAGNÓSTICO:

El diagnóstico temprano de una infección por *CD* es de mucha importancia para el inicio temprano y dirigido de antibioterapia y previniendo la transmisión nosocomial. Se debe tener sospecha clínica en cualquier paciente con cuadro diarréico definido como >3 evacuaciones acuosas en 24 horas, con o sin presencia de factores de riesgo conocidos⁽¹²⁾. El diagnóstico definitivo se hace por medio de dos ramas diagnósticas principalmente, en donde se busca la presencia de *CD* toxigénico en materia fecal o la presencia de toxinas.⁽²⁴⁾

El estándar de oro es la detección de *CD* en heces por medio de ensayo de citotoxicidad en cultivo celular,^(9, 32) con una alta sensibilidad (67-100%) y especificidad, pero con un limitante importante al requerir 48-72hrs para su procesamiento y de alto costo.^(9, 33, 34) El cultivo es un proceso lento y complicado, y no diferencia cepas toxigénicas de no toxigénicas, por lo que está perdiendo su relevancia clínica.

El diagnóstico por medio de inmunoensayo para toxina A (TcdA) disponible de forma comercial desde 1980, o toxina B (TcdB) tiene una sensibilidad baja de 48%-75%, fácil de procesar, con bajo costo y rapidez de resultados ^(33, 9), pero es considerado un estudio sub-óptimo de forma individual ^(32, 36). La prueba requiere de 100-1000pg de toxina para ser positivo, comparado con <10pg necesario para el ensayo de citotoxicidad, ⁽³⁴⁾ por lo que el riesgo de falsos negativos es alta y puede presentar discordancia entre pruebas diagnósticas. El colegio americano de gastroenterología sugiere que una prueba de inmunoensayo negativa se debe repetir a las 24hrs o que se complemente con otro estudio diagnóstico ⁽³⁶⁾. La muestra fecal utilizada debe tener una consistencia en escala de Bristol de 5-7 ⁽³⁴⁾ siendo ésta una tabla visual que clasifica la forma de las heces en siete grupos. Se debe evitar el uso de laxantes aproximadamente 48hrs previas y se debe procesar en menos de 2hrs evitando la degradación de toxinas a temperatura ambiente ⁽¹²⁾. En caso de no lograr procesamiento oportuno, la muestra debe ser conservada a temperatura de 4°C por un máximo de 72hrs. Los pacientes con resolución clínica persisten con toxinas positivas hasta en 7% de los casos, con más del 50% de los pacientes con excreción de esporas y 56% con cultivos positivos durante 1-4 semanas posteriores al tratamiento, motivo por el cual no se deben tomar muestras seriadas. ^(23, 36)

El diagnóstico por medio de amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (rT-PCR) de la toxina B es altamente recomendada por su alta sensibilidad (87.1%-95%) y especificidad (95%-99.4%) así como resultados rápidos ^(25, 33, 37). Este estudio se hizo comercial en el año 2008 ⁽³⁸⁾, y se considera la prueba de elección⁽²⁵⁾. Su principal desventaja es el costo, la necesidad de equipos altamente especializados y la incapacidad para diferenciar entre pacientes sintomáticos y portadores asintomáticos ⁽³⁵⁾. Hasta el 30% de los pacientes hospitalizados están colonizados, por lo que es importante únicamente hacer la prueba a pacientes con datos clínica gastrointestinales ^(9, 23). Otro estudio demostró que RT-qPCR para TcdC tiene una sensibilidad de 86% y una especificidad del 97% comparado con el ensayo de citotoxicidad celular ⁽³⁶⁾. La muestra debe tener un alto número de patógeno por lo que no debe ser una muestra diluida, con un límite mínimo de detección de 1×10^5 por gramos de materia fecal^(35, 38), nuevamente sin recomendaciones para pruebas seriadas⁽³⁶⁾.

Pacientes con íleo que no pueden dar muestra fecal, se recomienda el muestreo por isopado rectal para rT-PCR como un diagnóstico alternativo aceptable.⁽¹⁶⁾

El inmunoensayo para antígeno de GDH, deshidrato de glutamina por sus siglas en inglés, una enzima que se produce constitutivamente por todas las cepas de *CD*, es otro método diagnóstico, sin embargo, su presencia no diferencia entre cepas toxigénica y no toxigénica,⁽³⁴⁾ por lo que existe la posibilidad de una reacción cruzada contra GDH de otros anaerobios incluyendo *Clostridium sporogenes*, *Peptostreptococcus anaerobius* y *Clostridium botulinum*⁽³⁵⁾. Esta prueba tiene una alta sensibilidad (96%) con un valor predictivo positivo de 93.4%⁽³²⁾, negativo de hasta 100%, y su resultado también puede ser entregado en menos de una hora.
(33, 35)

Algunos estudios diagnósticos adyuvantes incluyen la radiografía de abdomen, tomografía computada abdominal y la colonoscopia, para visualizar pseudomembranas, megacolon tóxico, perforación o íleo. Se hace el diagnóstico con radiografía de abdomen al visualizar dilatación intestinal >7cm en colon o >12cm en ciego, descartando datos de perforación intestinal.

No se recomienda estudios de cribado para pacientes portadores asintomáticos, al no contar con evidencia sobre efectos de la erradicación de cepas no toxigénicas o el riesgo de progresión a manifestaciones de citotoxicidad⁽³⁸⁾. Sin embargo, se debe considerar a pacientes de alto riesgo de colonización asintomáticos como son los pacientes mayores de 65 años, con antecedente de infección por *CD* y uso previo de antibioterapia, para evitar en lo posible la transmisión intrahospitalaria continua^(22, 23, 39), tomando en cuenta que las concentraciones de toxinas en heces de pacientes sintomáticos y portadores asintomáticos es similar^(24, 39).

ALGORITMO DIAGNÓSTICO:

Los algoritmos diagnósticos buscan optimizar recursos y tiempos, utilizando dos métodos de bajo costo y rapidez con alta sensibilidad, seguido de una prueba confirmatoria con alta especificidad.⁽³⁵⁾

Se han propuesto diferentes algoritmos diagnósticos, la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) recomienda el método de dos pasos, inicialmente con una prueba de alta sensibilidad (amplificación de ácidos nucleicos o GDH), posteriormente se confirma el diagnóstico con una técnica mas específica como la prueba de inmunoensayo para toxinas. GDH en combinación con PCR tiene una sensibilidad de 86.1% y un valor predictivo negativo de 97.8% en comparación con PCR de forma individual.⁽³³⁾

Por otro lado la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas⁽¹²⁾ proponen un algoritmo diagnóstico multipaso que se basa en solicitar de forma concomitante inmunoensayo para toxinas y GDH, en caso de presentar ambas pruebas positivas, se tiene un diagnóstico definitivo, y en caso de discordancia, se solicita prueba confirmatoria con rT- PCR ^(12, 24) Este algoritmo, en comparación con el estándar de oro, tiene una sensibilidad y especificidad de 55.6% y 98.3% respectivamente, con un valor predictivo positivo de 87% y negativo de y 91.7%.⁽³³⁾

TRATAMIENTO:

1. Prevención:

Se debe minimizar el uso de antibióticos no esenciales y de uso profiláctico, así como reducir el tiempo de exposición a los mismos para evitar en lo posible la depleción de microbiota intestinal no patogénica y el desarrollo de *CD* ^(12, 18, 22). La implementación de programas de control antimicrobiano intrahospitalario ha reducido la presencia de *CD* en hasta 60% en algunos nosocomios ^(8, 19). También se recomienda suspender y limitar el uso no indicado de inhibidores de bomba de protones, educando a la población sobre los efectos adversos relacionados con su uso, lo que puede reducir la infección por *CD* en un 11.2%. ^(9, 16,19) Se debe manejar de forma óptima las infecciones intrahospitalarias para evitar transmisión nosocomial, ^(8, 9, 13) reportando hasta 29% de los casos con antecedente de exposición a portadores asintomáticos y 30% a pacientes con infección activa. ^(12, 23)

2. Tratamiento médico:

El tratamiento médico se debe implementar de forma empírica inmediata en todo paciente con clínica compatible, incluso antes de las pruebas diagnósticas confirmatorias.

Como se mencionó anteriormente se deben implementar inmediatamente medidas de aislamiento por contacto estricto hasta 48hrs posteriores a resolución clínica ⁽²²⁾, lavado de superficie con solución clorada en dilución de 1:10 ⁽⁹⁾, evitando termómetros rectales, y se debe fomentar el lavado continuo de manos con agua y jabón tanto de paciente como persona de salud, para evitar la transmisión nosocomial, y utilizar en lo posible material desechable. ^(12, 22)

Se debe discontinuar de forma temprana el uso de antibióticos no esenciales ^(9, 40) ya que el uso concomitante de otros antibióticos se asocia a prolongación de cuadro diarreico, fracaso al tratamiento y recurrencias tempranas. ⁽¹²⁾

En las últimas tres décadas, el tratamiento de elección era metronidazol para casos no severos, con una respuesta clínica aproximada del 87-90%, siendo un medicamento barato y con mínima asociación a microorganismos resistentes a vancomicina ^(21, 31, 40). Sin embargo, en estudios recientes se ha visto que del 25-30% de los pacientes presentaban recurrencia y se asocia a neurotoxicidad potencialmente irreversible. ^(12, 16, 21, 40, 41) En las guías de la IDSA 2018, se reportan mejores resultados con vancomicina vía oral en pacientes graves ⁽²¹⁾ y se fomenta el uso de fidaxomicina, un macrólido bactericida contra *CD*, sin destrucción de flora intestinal comensal y asociado a un menor número de recurrencias en cepas no NAP 1⁽⁴¹⁾. La vancomicina oral alcanza niveles en lumen de colon hasta 100 veces superior a la concentración mínima inhibitoria necesaria para la destrucción del agente infeccioso, ⁽⁹⁾ 5ug/ml de vancomicina in vitro son suficientes para inhibir *CD*, logrando concentración de 100ug/ml con vancomicina oral y sin absorción sistémica. ⁽⁴²⁾

En caso de pacientes que cursan su primer episodio de *CD* no severo, las guías recomiendan iniciar manejo con vancomicina vía oral a dosis de 125mg cada 6 horas o fidaxomicina vía oral

200mg cada 12 horas durante 10 días. La resolución clínica es similar para fidaxomicina y vancomicina, con 88% y 86% respectivamente, ⁽¹²⁾ pero la fidaxomicina se asocia a menos recurrencias a corto plazo y menos riesgo de sobrecrecimiento de *enterococcus* vancomicina resistentes. No se han reportado diferencias estadísticas entre dosis altas y dosis bajas de vancomicina oral en *CD* no severo. ⁽⁴²⁾ En caso de no contar con los medicamentos mencionados, se puede utilizar metronidazol a dosis de 500mg vía oral cada 8 horas. ⁽⁹⁾ Si cuentan con una infección concomitante, el tratamiento se deberá extender una semana posterior al término de antibioterapia concomitante ⁽¹²⁾. La respuesta clínica al manejo varía, pero en casos no severos es de 4-6 días ⁽⁹⁾, con una respuesta más rápida de vancomicina comparado con metronidazol de 1.6 días ⁽⁴³⁾.

Por otro lado, se ha estudiado el uso de imidazoles, bacitracina, rifaximina y ácido fusídico para el tratamiento de *CD*, sin buenos resultados. ⁽⁴⁾ Sin embargo, el uso de nitazoxanida, siendo un antibiótico que interviene en el metabolismo de bacterias anaerobias, tiene resultados de no inferioridad contra vancomicina en el tratamiento de *CD* severo. ⁽⁴⁴⁾

A los pacientes con enfermedad severa, se debe iniciar manejo con vancomicina vía oral a dosis altas de 500mg vía oral cada 6 horas y metronidazol 500mg intravenoso cada 8 horas, hasta completar 10-14 días. En estos pacientes la cura clínica con vancomicina se ha reportado hasta un 97% y en un 76% con metronidazol. ⁽¹²⁾ Si presentan íleo, se puede administrar vancomicina transrectal en dosis de 500mg en 100ml de solución salina cada 4-6hrs como enema de retención y metronidazol intravenoso 500mg cada 8 horas. ⁽¹²⁾ No está recomendado el uso de fidaxomicina en pacientes severos por falta de evidencia y experiencia clínica. ⁽¹²⁾

Se debe hacer una valoración por parte de cirugía general en pacientes con *CD* severa con datos de hipotensión, fiebre, íleo o distensión abdominal significativa, irritación peritoneal, alteración en estado de alerta, leucocitosis, lactato sérico >2.2mmol/l, falla orgánica múltiple o falta de mejoría clínica en 3-5 días. ^(16, 45)

La edad <65 años es el único factor independiente que predice buena respuesta clínica, mientras que la edad >80 años, leucocitosis >15x 10⁹ leucocitos/litro y falla renal con creatinina >1.5mg/dl son factor de riesgo asociados a mortalidad y falla a tratamiento. (45, 46) La escala ATLAS para CD es una herramienta clínica útil que utiliza cinco valores clínicos y de laboratorio, con un sistema de puntuación capaz de predecir respuesta a tratamiento óptimo y mortalidad, permitiendo una comparación entre grupo de pacientes. (17)

3. Enfermedad recurrente:

La recurrencia tiene un incremento en mortalidad a los 180 días del 33%, comparado con pacientes sin recurrencias (12). Se han reportado recurrencia en el 25% de los pacientes en tratamiento con vancomicina y 30% de los pacientes con metronidazol. En caso de una primera recurrencia, el tratamiento indicado es vancomicina vía oral en dosis pulsadas (125mg cada 4 horas por 10-14 días, seguido de 125mg cada 12 horas por 7 días, posteriormente 125mg cada 24 horas por 7 días y finalmente 125mg cada 2-3 días hasta completar 2-8 semanas) o repetir esquema con fidaxomicina 200mg cada 12 horas por 10 días. No se recomienda el uso de metronidazol. (12) En caso de una segunda recurrencia, se recomienda combinar vancomicina oral y rifaximina o fidaxomicina (12). No hay beneficio al extender tiempo de tratamiento para CD >14 días. (40, 12)

4. Tratamiento alternativo:

-El trasplante de microbiota fecal se ha utilizado en pacientes con colitis fulminante o pacientes con múltiples recurrencias únicamente en regiones con alta capacidad y experiencia, sin embargo, no es un tratamiento de rutina para tratamiento temprano y/o no complicado, con una eficacia terapéutica reportada de 77-94%. (12)

- No hay recomendaciones en este momento para el uso de probióticos (12), aún con revisiones sistemáticas que apoyan el uso de probiótico como medida preventiva para CD específicamente *Lactobacillus acidophilus* y *Lactobacillus casei* administrado dentro de los 2 días del inicio de antibioterapia. (47)

- En pacientes con alto riesgo para recurrir, se ha recomendado el uso de vancomicina profiláctica a dosis de 125-250mg vía oral cada 12 horas, sin relevancia clínica en pacientes con >2 recurrencias anteriores ^(6, 12).

-Desde el 2016 se ha implementado el uso de bezlotoxumab, un anticuerpo monoclonal que se une directamente a la toxina B de *CD* e inhibe su acción, para prevención secundaria de recurrencias ⁽²⁹⁾. El anticuerpo monoclonal Actoxumab se une a la toxina A y la neutraliza, pero no ha tenido buenos resultados clínicos. ⁽¹⁶⁾

-El uso de medicamentos antimotilidad para el tratamiento de enterocolitis asociada a bacterias invasivas no se recomienda ya que la motilidad intestinal promueve disminución de enteropatógeno, ⁽⁴⁸⁾ por el momento no existe evidencia suficiente para discontinuar o recomendar su uso en *CD* ^(12, 13, 43)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La gastroenteritis por *C.difficile* es un problema sanitario de relevancia global, con un incremento significativo en incidencia y morbilidad anual, específicamente en hospitales privados y microambientes con uso indiscriminado de antibioterapia.

En este contexto, es importante conocer los factores de riesgo relacionados a infecciones recidivantes y reinfecciones de esta enfermedad, para poder otorgar un tratamiento oportuno evitando complicaciones y estancia hospitalaria prolongadas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe una asociación entre los factores de riesgo relacionados con a la presencia de *C.difficile* y la incidencia de infecciones recidivantes, en pacientes que acuden al Hospital Ángeles de las Lomas con síntomas gastrointestinales?

JUSTIFICACIÓN:

Existen pocos estudios observacionales en pacientes mexicanos dentro de hospital privados, por lo que es de interés científico reportar la incidencia y factores de riesgo relacionados a recidivas y reinfecciones para infecciones por *CD*, para predecir de forma temprana las complicaciones y logrando un manejo óptimo.

HIPOTESIS:

La incidencia de infección recidivantes y reinfecciones por *C.difficile* y factores de riesgo asociados serán concordantes con lo reportado en la literatura.

Hipótesis estadística:

H₀: La incidencia de infección recidivante y reinfecciones por *C.difficile* por rT-PCR será >13%.

H₁: La incidencia de infección recidivante y reinfecciones por *C.difficile* por rT-PCR será <13%.

OBJETIVOS:

- Objetivo primario:

-Determinar la incidencia acumulada de infecciones gastrointestinales por *C.difficile* recidivantes y reinfecciones, así como los factores de riesgo asociados en un hospital privado del Estado de México.

- Objetivos secundarios:

- Describir las características socio-demográficas y clínicas de los pacientes con infección por *C.difficile*.
- Cuantificar la incidencia de infecciones recidivantes por *C.difficile*.
- Reportar la prevalencia de otras infecciones gastrointestinales concomitantes
- Describir el uso de antibióticos previos a infección y el tratamiento médico implementado en pacientes con infección primaria y recurrente por *C.difficile*.
- Describir los factores de riesgo asociados a la infección recidivante por *C.difficile*.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

Estudio observacional, longitudinal retrospectivo, dentro de la práctica clínica del Hospital Ángeles Lomas.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Población de estudio:

- Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en el Hospital Ángeles de las Lomas, con diagnóstico de infección por *Clostridioides difficile*, establecido a partir de una prueba positiva de amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de polimerasa

- Criterios de exclusión:

- 1.- Pacientes menores de 18 años
- 2.- Pacientes tratamiento ambulatorio
- 3.- Expediente electrónico incompleto

- Características clínicas y sociodemográficas:

Se revisaron los expedientes clínicos (electrónicos) de 106 pacientes con diagnóstico de infección por *C. difficile* por rT-PCR, que estuvieron hospitalizados en el Hospital Ángeles de las Lomas en el periodo del noviembre 2017-marzo 2020. Se registraron variables demográficas, serológicas y clínicas dentro de una base de datos realizada para el estudio.

- Diagnóstico de infección por *C. difficile*:

Se realizó la extracción del DNA utilizando *QIAgen stool* y *Estratec stool*, siguiendo los instructivos de manufacturación, buscando la amplificación del gen para la Toxina B (tcdB). El aislamiento y rT-PCR se realizó con el panel gastrointestinal de *Seegene Allplex*, usando Allplex GI-Bacteria (I), Allplex GI- virus assay, Allplex Roti molecular. Brevemente, la técnica consiste en tomar una muestra fecal para extracción y amplificación del gen de la toxina B (tcdB), inicialmente se debe centrifugar y agregan los reactivos fluorescentes específicos, posteriormente se introduce al sistema de interpretación previamente mencionado. Los resultados se reportan como positivo o negativo, en un promedio de 2hrs.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se calculó la incidencia acumulada con intervalos de confianza de 95%. El desenlace principal fue infección recidivante. Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y frecuencias absolutas y relativas de las características sociodemográficas y clínicas. Se realizaron modelos de regresión logística simples para evaluar variables asociadas a infección recidivante y reinfección. Posteriormente, se construyó un modelo de regresión logística múltiple incluyendo todas las variables que se asociaron de manera significativa con la infección recidivante. Se consideró un valor p menor a 0.05 como estadísticamente significativo. El análisis se realizó en el programa STATAv14.

TABLA DE DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición operacional	Escala de medición	Fuente	Tipo de Variable
Etiología concomitante	Presencia de otro microorganismo aislado por rT-PCR en muestra fecal	1= <i>Rotavirus</i> 2= <i>Norovirus</i> 3= <i>Yersinia enterocolitica</i> 4= <i>Campylobacter jejuni</i> 5= <i>Astrovirus</i> 6= <i>Cryptosporidium spp</i> 7= <i>Giardia lamblia</i> 8= <i>Adenovirus</i> 9= <i>Shigella spp</i> 10= <i>Salmonella enteritidis</i> 11= <i>Vibrio parahemolyticus</i>	Expediente	Cualitativa categórica nominal
Género sexual	Género sexual	0.Mujer 1. Hombre	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Edad en años cumplidos	Años	Expediente	Cualitativa nominal
Antibiótico precipitante	Antibiótico utilizado en últimos 3 meses previos al diagnóstico	0=Ninguno 1= cefalosporina 2= carbapenémico 3=penicilinas 4=Macrólido 5= Fluoroquinolona 6= Metronidazol	Expediente	Cualitativa nominal

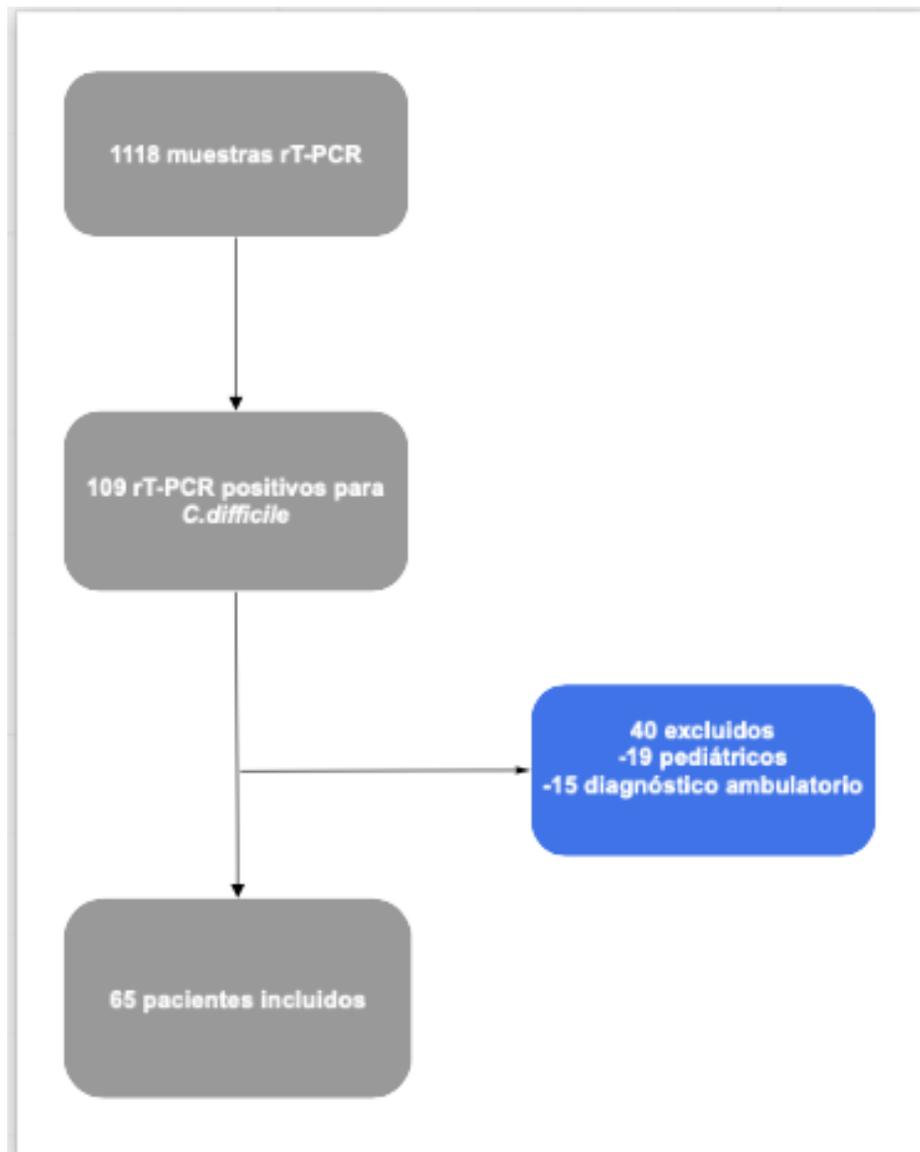
		7=Vancomicina 8= Otros (TMP/SMX Rifaximina, nitrofurantoina, Linezolid) 9= Desconocido		
GDH	Medición de antígeno para enzima GDH por inmunoensayo	0= Negativas 1= Positivas	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica
Toxinas	Medición de presencia de toxinas A y B de <i>C.difficile</i> por inmunoensayo	0= Negativas 1= Positivas	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica
IBP	Uso de inhibidores de ácido clorhídrico previo al diagnóstico	0= No 1= SI	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica
Esteroide	Uso de esteroide sistémico previo al diagnóstico	0= No 1= SI	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica
Hospitalización	Hospitalización en los últimos 3 meses previos al diagnóstico	0= No 1= Hospitalización médica 2= Hospitalización quirúrgica	Expediente	Cualitativa nominal
<i>C.difficile</i> previo	Antecedente personal patológico de enfermedad por <i>C.difficile</i>	0= No 1= Si	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica
Diabetes Mellitus	Antecedente personal patológico de Diabetes mellitus en tratamiento	0=No 1=Si	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica

Neoplasia/inmunosupresión	Antecedente personal de enfermedad neoplásica o tratamiento inmunosupresor sistémico	0= No 1= Si	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica
Otras comorbilidades	Antecedente personal de enfermedades crónico-degenerativas incluyendo; hipertensión arterial sistémica, falla cardíaca, enfermedad renal crónica, enfermedad vascular cerebral, daltonismo, esplenectomía, hipotiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística	0=No 1=Si	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica
Leucocitos	Niveles de leucocitos séricos	mEq/L	Expediente	Cuantitativa continua
Creatinina sérica	Niveles de creatinina sérica	mg/dL	Expediente	Cuantitativa continua
Albúmina sérica	Niveles de albúmina sérica	g/dL	Expediente	Cuantitativa continua
Escala ATLAS	Calcular puntaje tomando en cuenta edad, antibiótico concomitante, leucocitosis, albumina sérica, creatinina sérica	1-5= enfermedad leve 6-10: enfermedad severa	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica
Tratamiento	Tratamiento antimicrobiano para <i>C.difficile</i> que recibió durante hospitalización	1= Vancomicina oral 250 cada 6 horas 2= vancomicina oral 500mg VO cada 6 horas 3= Vancomicina dosis pulsadas 4=Metronidazol 500mg cada 8 horas 5= Vancomicina por enema	Expediente	Cualitativa nominal

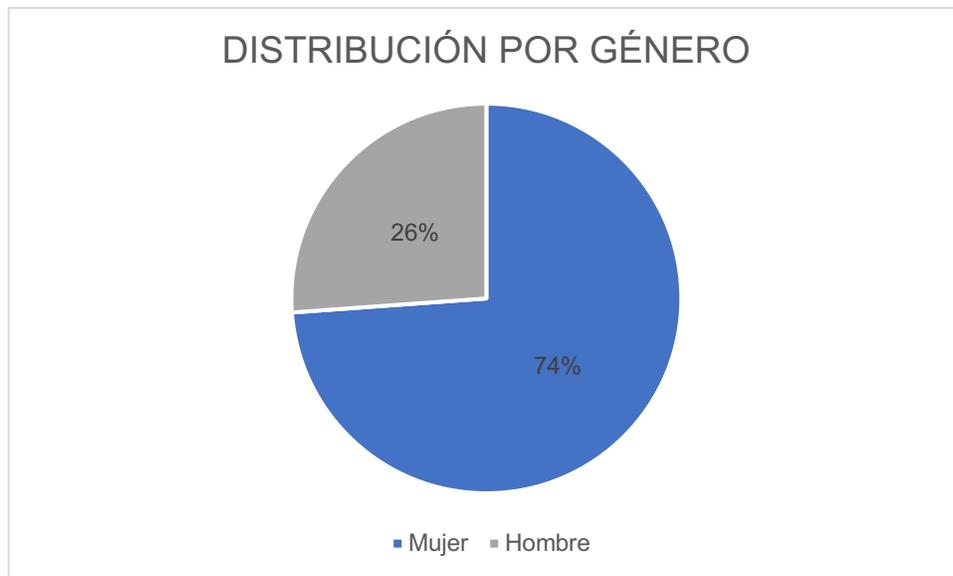
		6= Trasplante microbiota fecal 7= otros		
Duración del tratamiento	Tiempo de duración del tratamiento en días	Días de tratamiento	Expediente	Cuantitativa discreta
Antibiótico concomitante	Antibióticos concomitantes utilizados durante tratamiento de <i>C.difficile</i>	0=Ninguno 1= cefalosporina 2= carbapenémico 3=Macrólido 4=penicilina 5= Otro	Expediente	Cualitativa nominal
Defunción	Mortalidad durante el seguimiento	0= No 1= Si	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica
Recurrencia	Infección confirmada en paciente con reaparición de síntomas de 2-8 semanas posterior al término del tratamiento y resolución clínica completa.	0= No 1= Si	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica
Reinfección	Infección confirmada en pacientes que cuenten con antecedente de <i>CD</i> con >8 semanas posteriores al término del tratamiento y resolución clínica completa	0=No 1=Si	Expediente	Cualitativa nominal dicotómica

RESULTADOS:

Durante el tiempo de estudio se realizaron 1118 rT-PCR en muestras fecales, de los cuales 106 pacientes resultaron positivos para *CD*. De ellos, 40 fueron excluidos del estudio; 19 por ser población pediátrica y 15 por ser diagnóstico ambulatorio. Un total de 65 fueron incluidos dentro del análisis.



Al analizar las características sociodemográficas de la población incluida, el 73.85% fue de género femenino, con una edad promedio de 49.15 años con una desviación estándar de \pm 18.59.



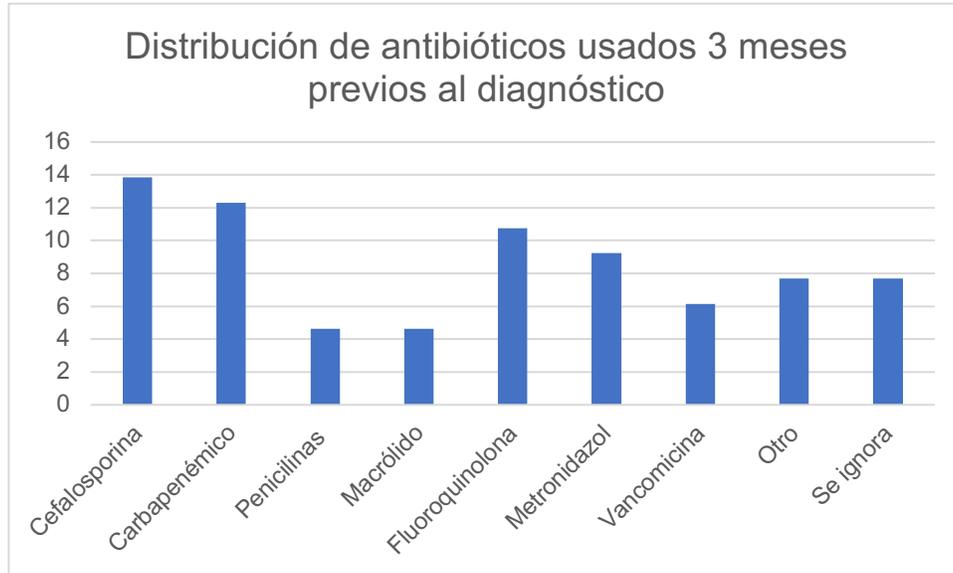
Todos los pacientes incluidos tenían diagnóstico positivo por medio de amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. De ellos, 60% se realizó prueba diagnóstica por inmunoensayo para toxina B con positividad en 35.19%, y solo el 40% realizó diagnóstico por inmunoensayo para antígeno de GDH, de los cuales el 19.23% tuvo prueba positiva.

La incidencia de infecciones recidivantes y reinfección fue de 21.53% (14 pacientes), con un IC 95% (11.27-31.80). De la población total estudiada, el 7.69% contaba con antecedente de diabetes mellitus, ninguno de los cuales tuvieron enfermedad recidivante, con un valor p 0.223. El 24.62% de la población contaba con algún otra comorbilidad crónico-degenerativa, incluyendo hipertensión arterial sistémica, falla cardíaca, enfermedad renal crónica, enfermedad vascular cerebral, daltonismo, esplenectomía, hipotiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva

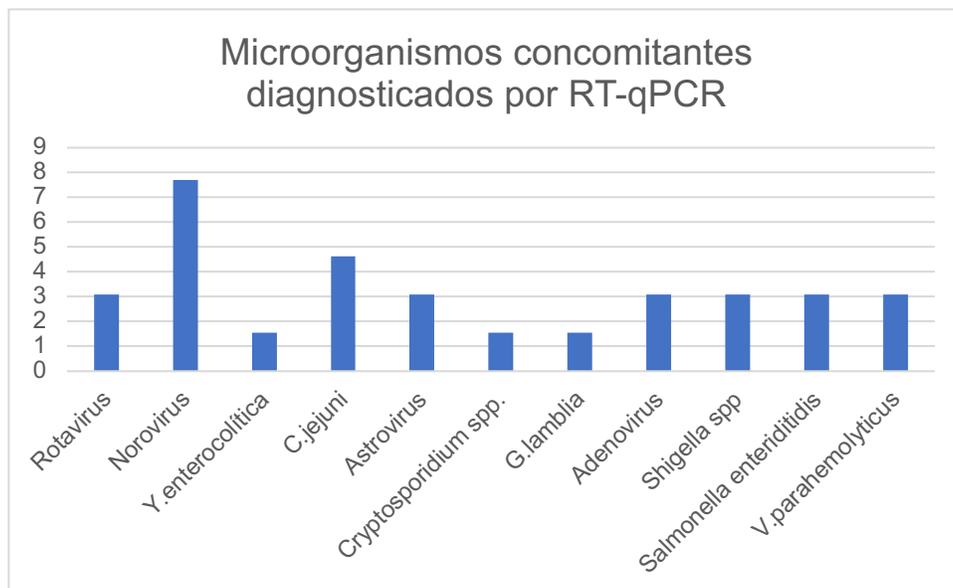
crónica y fibrosis quística. De estos pacientes, el 14.29% (2 pacientes) se presentaron como un cuadro recidivante, con un valor p 0.311, mientras que el 85.71% restante no contaba con estos antecedentes. Es importante mencionar que encontramos una asociación entre la presencia de enfermedades neoplásicas e inmunosupresión sistémica y la presencia de infección recurrente o reinfección. El 35.38% (23 pacientes) contaban con este antecedente, y el 57.14% (8 pacientes) de aquellos con infección recidivante tenían alguna enfermedad neoplásica o inmunosupresión, con un valor p 0.055.

Se analizaron también los factores de riesgo asociados a la infección por *CD*. De los 14 pacientes que se manifestaron como una infección recidivante o reinfección, el 73.80% contaba con antecedente de uso de antibiótico en los 3 meses previos a su diagnóstico, comparado con 55.38% de primo infección, lo que traduce un valor p de 0.356. El 53.85% de los pacientes estudiados contaron con antecedente de hospitalización previa, y de aquellos con recidiva, 8 pacientes (57.14%) contaban con este antecedente, comparado con 43.14% de la población con primo infección, con un valor p de 0.352. El 30.7% de la población total tenía antecedente de una hospitalización médica previa, mientras que el 15.3% tuvo una hospitalización quirúrgica previa. Únicamente el 36.92% de la población manifestó uso crónico de inhibidores de bomba de protones, con solo 5 pacientes (35.71%) siendo pacientes con recidiva o reinfección comparado con 37.25% de pacientes con infección inicial por *CD*, con un valor p no significativo de 0.916. Otro factor de riesgo fue el uso de esteroide sistémico previo al diagnóstico, reportando que el 27.69% contaba con este antecedente, sin embargo, solo el 35.71% de los pacientes recidivantes usaban esteroide sistémico, comparado con 25.49% de la población con primo infección, con un valor p de 0.449.

Se realizó una distribución de antibióticos utilizados en los tres meses previos al diagnóstico, y se reportó que la familia antimicrobiana más utilizado fue la cefalosporina con 13.85% (9 pacientes), seguido de carbapenémico en 12.31% y fluoroquinolona con 10.77%. Las penicilinas y macrólidos solo se utilizaron en 4.62% (3 pacientes) cada uno.

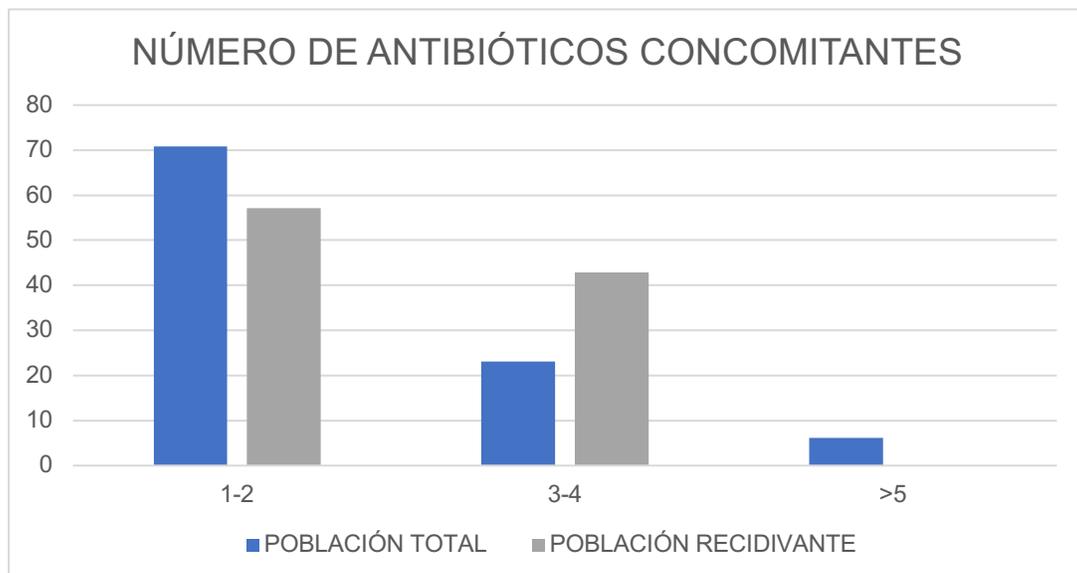


Al utilizar rT-PCR, se reportó crecimiento de entero patógenos concomitantes dentro de la población estudiada. Con mayor número de casos se reportó *Norovirus* en 7.69% de la población, seguido de *Campylobacter jejuni* con 4.62%. Posteriormente la incidencia de *Rotavirus*, *Astrovirus*, *Adenovirus*, *Shigella spp*, *Salmonella enteritidis* y *Vibrio parahemolyticus* fueron igual con 3.08% (2 pacientes) cada uno. Únicamente se reportó 1.54% (un paciente) con coinfección por *Yersinia enterocolitica*, *Cryptosporidium spp* y *Giardia lamblia*.

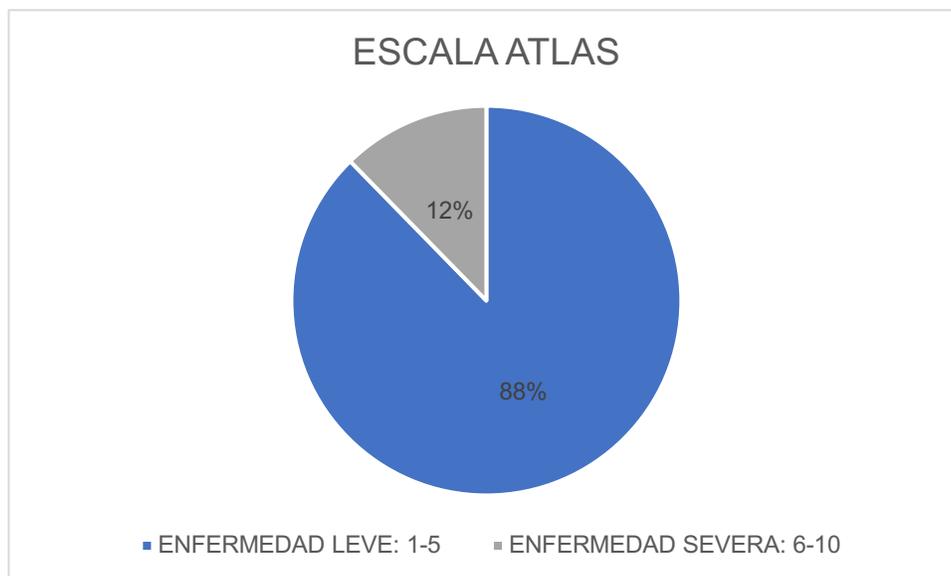


El tratamiento más utilizado fue metronidazol a dosis de 500mg cada 8 horas en 75.38% (49 pacientes), y de igual manera fue el tratamiento más utilizado en pacientes con recidiva, representando 64.29% (9 pacientes). La vancomicina oral a dosis bajas de 250mg VO cada 6 horas fue utilizado en 43.08% (28 pacientes), mientras que la vancomicina a dosis altas de 500mg VO cada 6 horas fue utilizado en 20% (13 pacientes). El porcentaje de pacientes con enfermedades recidivantes que se trató con vancomicina oral fue de 78.57%. Únicamente se trató un paciente con vancomicina por enema y otro con necesidad de trasplante de microbiota fecal, ambos siendo pacientes con *CD* recidivante.

Se analizó de igual manera el uso de antibióticos concomitantes durante el tratamiento para *CD*, se reportó uso predominante de la familia de las cefalosporinas con 20% de la población total, seguido de carbapenémico con 15.38% y fluoroquinolona en 9.23%. El 70.77% de los pacientes solo utilizaron 1-2 antibióticos concomitantes, 57.14% de ellos teniendo infecciones recidivantes o reinfecciones. El 23.08% de la población total utilizó 2-3 antibióticos concomitantes, con 42.86% (6 pacientes) siendo infección recidivante, y únicamente el 6.15% utilizó 5 o más antibióticos, ninguno de los cuales era paciente con enfermedad recidivante, lo que se traduce en un valor p de 0.101.



La gravedad clínica de los pacientes se valoró por medio de leucocitosis, creatinina, albumina y la escala de ATLAS a su ingreso. Del total de la población estudiada el valor de leucocitos promedio fue de 11.7 ± 6.45 cel/ml, la creatinina promedio fue de 1.15 ± 1.14 mg/dl y la albumina fue de 3.39 ± 0.71 mg/dl. Para los pacientes con enfermedades recidivantes o reinfecciones, el valor de leucocitos promedio fue un poco menor con 10.11 ± 5.06 , creatinina de 1.35 ± 1.47 y albumina de 3.33 ± 0.86 . Como mencionado anteriormente, la escala de ATLAS toma en cuenta edad, antibióticos concomitantes, leucocitosis, albumina sérica y creatinina sérica al ingreso de los pacientes. En este estudio, el promedio fue de 2.7 puntos \pm 1.99 para la población total lo que los pone en una escala de gravedad leve. Sin embargo, los pacientes con infecciones recidivantes tenían un valor en la escala ATLAS un poco más bajo, con un promedio de 2.57 ± 2.79 comparado con pacientes con primo infección de 2.73 ± 1.71 con un valor p de 0.4025.



Finalmente se calculó el OR crudo y ajustado de severidad para infecciones recidivantes y reinfecciones. En pacientes con antecedentes de neoplasia o inmunosupresión sistémica, el cOR fue de 3.2 (IC 95% 0.95-10.82) con un valor p 0.061 y un aOR de 2.99 (0.87-10.29) con un valor p 0.081. De igual manera, con la escala de ATLAS, el valor de 6-10 puntos representó un

cOR de 4.7 (IC 95% 1.003-22.03), con un valor p 0.05 y un aOR de 4.6 (IC 95% 0.96-22.5) con valor p de 0.057, siendo estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN:

La incidencia acumulada para infecciones recurrentes o reinfecciones dentro de la población estudiada fue de 21.53% (IC 95% 11.27, 31.80), por lo que aceptamos nuestra hipótesis nula. Hubo predominio por el género femenino en 73%, concordante con los reportes en la literatura, aunque llama la atención una edad promedio de 49 años, siendo menos a la reportada.

Estudiamos la presencia de antecedentes personales patológicos como factores de riesgo de infección recidivante y reinfección por *CD*, en este caso, diabetes mellitus y otras enfermedades crónico-degenerativas no influyeron en los resultados, con valor de p no estadísticamente significativo. Las dos asociaciones que encontramos a enfermedades recurrentes o reinfecciones, con valor de p significativo fue la presencia de neoplasias o inmunosupresión sistémica y un valor >6 puntos en la escala de ATLAS, lo que podría aumentar la sospecha clínica e inicio de tratamiento temprano y agresivo en estos pacientes, evitando complicaciones y tiempo intrahospitalario.

En cuanto a los factores de riesgo conocidos predisponentes de infección por *CD*, el antecedente de más importancia fue el uso de antibiótico previo al diagnóstico. En nuestro estudio, el 55% de la población total utilizó algún antibiótico en los 3 meses previos a su diagnóstico, e importantemente, más del 70% de la población con enfermedad recidivante contaba con este antecedente, lo que nuevamente reafirma su importancia al realizar el interrogatorio dirigido de infecciones gastrointestinales para lograr un diagnóstico temprano y correcto. De igual manera, el antecedente de hospitalización previa tuvo impacto en la presencia de infecciones recurrentes, representando el 57.14%, específicamente las hospitalizaciones médicas. Por otro lado, en nuestro estudio no encontramos relevancia estadística que relacione el uso de inhibidor de bomba de protones de forma crónica ni el uso de esteroide sistémico

como factor predisponente para infección por *CD*, en contra de lo reportado por la literatura actual.

Como mencionado anteriormente, cualquier familia antimicrobiana se asocia a infección por *CD*^(9,12). En este estudio, lo que resaltó fue el uso indiscriminado de cefalosporinas tanto de forma ambulatoria (18%) como intrahospitalaria (20%), lo que habla de la falta de manejo dirigido de nuestra población y abuso en el uso de antibióticos. Se sugiere implementar medidas de control por parte de servicios de infectología para controlar y mejorar el manejo de los pacientes, como sugerido por la literatura, como medida básica de prevención para evitar microorganismos multi resistentes y la presencia de infecciones gastrointestinales evitables. Así mismo, el uso de múltiples antibióticos concomitantes durante el manejo de *CD* tiene una clara asociación con infecciones recidivantes y complicaciones intrahospitalarias ⁽¹⁸⁾. Como tratamiento de primera línea para el manejo de *CD* se deben suspender antibióticos no esenciales, sin embargo, en nuestro estudio, el 70.77% de la población contaba con antibiótico concomitante durante su estancia, incluso el 17% de la población presentaba un entero patógeno concomitante viral y aun así fueron manejados con antibióticos concomitantes, lo que enfatiza la necesidad de implementar un programas de control antimicrobiano intrahospitalario, con el propósito de reducir infecciones y recurrencias en hasta un 60%^(8, 19).

De acuerdo con las guías actuales de manejo para infecciones por *CD*, el tratamiento de primera línea debe ser vancomicina oral. En nuestra población el 75.38% de la población fue tratado con metronidazol, lo que traduce falta de actualización médica. De igual manera debemos enfatizar que en nuestro país no contamos con fidaxomicina o vancomicina en presentación oral, lo que puede limitar el manejo óptimo de los pacientes.

La escala de ATLAS promedio para nuestra población fue de 2.7 puntos, lo que traduce una gravedad clínica leve. En parte se puede explicar al ser una población en la cual casi el 36% contaba con alguna enfermedad neoplásica o inmunosupresión sistémica que limita la respuesta clínica que presenta el enfermo, sin embargo, también habla de una limitación en manifestaciones clínicas y variedad de muestra.

Limitaciones de estudio:

Una de las limitaciones más importantes de nuestro estudio fue la posibilidad de llenado erróneo del expediente médico, así como antecedentes o interrogatorios incompletos, al ser un estudio retrospectivo y basado únicamente en expediente clínico electrónico, lo que puede alterar de forma significativa los resultados. Otra limitación pudiera venir directamente de los criterios de inclusión, al únicamente incluir pacientes diagnosticados por medio de rT-PCR y no aquellos con diagnóstico por inmunoensayo y cultivo, incluso con rT-PCR negativa. Por último, la población incluida es limitada a un hospital privado del Estado de México, por lo que los resultados no se pueden proyectar a las poblaciones en general.

Una forma de mejorar los resultados de este estudio sería realizar un seguimiento longitudinal de la población, valorando si las medidas intrahospitalarias, así como el tratamiento implementado afecta la incidencia de recidivas y reinfecciones.

CONCLUSIÓN:

Los factores de riesgo asociados a la recurrencia o reinfección por *Clostridioides difficile* que recibieron atención médica en un hospital privado fue congruente con lo reportado por la literatura internacional, con una incidencia acumulada de 21.53% y una clara predisposición a infección en aquellos pacientes con antecedente de uso de antibiótico en los últimos 3 meses.

La presencia de inmunosupresión sistémica o un valor en la escala de ATLAS arriba de 6 puntos se asoció a infecciones recurrentes y reinfecciones, por lo que estos pacientes se beneficiarían de uso temprano y agresivo de antibioterapia óptima.

Se debe optimizar el manejo médico de los pacientes con *CD*, para utilizar en mayor medida antibióticos de primera línea como vancomicina, siguiendo las recomendaciones actuales de las guías internacionales y evitar el uso indiscriminado de antibioterapias concomitantes.

ANEXOS:

Cuadro 1. Distribución sociodemográfica de la población				
	Total n=65 % (n)	Recidiva/reinfección		valor p
		Sí (n=14) % (n)	No (n=51) % (n)	
Edad (Media, DS)	49.15 ± 18.59	48.63 ± 19.06	51.07 ± 17.31	0.66
Sexo:				0.65
Mujer	73.85 (48)	78.57 (11)	72.55 (37)	
Hombre	26.15 (17)	21.43 (3)	27.45 (14)	
Diabetes mellitus				0.223
No	92.31 (60)	23.33 (14)	90.20 (46)	
Sí	7.69 (5)	0.0 (0)	9.8 (5)	
Otra comorbilidad				0.311
No	75.38 (49)	85.71 (12)	72.55 (37)	
Sí	24.62 (16)	14.29 (2)	27.45 (14)	
Neoplasia/inmunosupresión:				0.055
No	64.62 (42)	42.86 (6)	70.59 (36)	
Sí	35.38 (23)	57.14 (8)	29.41 (15)	

Cuadro 2. Pruebas diagnósticas auxiliares				
	Total n=65 % (n)	Recidiva/reinfección		valor p
		Sí (n=14) % (n)	No (n=51) % (n)	
Toxinas*				0.652
No	35.90 (14)	30.0 (3)	37.93 (11)	
Sí	64.10 (25)	70.0 (7)	62.07 (18)	
GDH**				0.173
No	19.23 (5)	0.0 (0)	25.0 (5)	
Sí	80.77 (21)	100.0 (6)	75.0 (15)	
*26 faltantes				
**39 faltantes				

Cuadro 3. Factores de riesgos para infección por CD				
	Total n=65 % (n)	Recidiva/reinfección		valor p
		Sí (n=14) % (n)	No (n=51) % (n)	
Antibiótico previo				0.356
No	44.62 (29)	28.57 (4)	56.86 (29)	
Sí	55.38(36)	71.42 (10)	43.14 (22)	
Antecedente de hospitalización				0.352
No	46.15 (30)	42.86 (6)	56.86 (29)	
Sí	53.85 (35)	57.14 (8)	43.14 (22)	
IBP				0.916
No	63.08 (41)	64.29 (9)	62.75 (32)	
Sí	36.92 (24)	35.71 (5)	37.25 (19)	
Esteroides sistémicos				0.449
No	72.31 (47)	64.29 (9)	74.51 (38)	
Sí	27.69 (18)	35.71 (5)	25.49 (13)	

Cuadro 4. Resultados de laboratorio al diagnóstico de CD				
	Total n=65 % (n)	Recidiva/reinfección		valor p
		Sí (n=14) % (n)	No (n=51) % (n)	
Leucocitos (cél/ml)	11.7 ± 6.45	10.11 ± 5.06	12.16 ± 6.77	0.42
Creatinina sérica (mg/dl)	1.15 ± 1.14	1.35 ± 1.47	1.10 ± 1.04	0.38
Albúmina sérica (mg/dl)	3.39 ± 0.71	3.33 ± 0.86	3.41 ± 0.67	0.97
ATLAS*	2.70 ± 1.99	2.57 ± 2.79	2.73 ± 1.72	0.4025
*2 faltantes				

Cuadro 5. Distribución de antibióticos usados 3 meses previos al diagnóstico		
	%	n
Cefalosporina	13.85	9
Carbapenémico	12.31	8
Penicilina	4.62	3
Macrólido	4.62	3
Fluoroquinolona	10.77	7
Metronidazol	9.23	6
Vancomicina	6.15	4
Otro	7.69	5
Se ignora	7.69	5

Cuadro 6. Microorganismos concomitantes diagnosticados por rT-PCR		
	%	n
<i>Rotavirus</i>	3.08	2
<i>Norovirus</i>	7.69	5
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1.54	1
<i>Campylobacter jejuni</i>	4.62	3
<i>Astrovirus</i>	3.08	2
<i>Cryptosporidium spp.</i>	1.54	1
<i>Giardia lamblia</i>	1.54	1
<i>Adenovirus</i>	3.08	2
<i>Shigella spp.</i>	3.08	2
<i>Salmonella enteritidis</i>	3.08	2
<i>Vibrio parahemolyticus</i>	3.08	2

Cuadro 7. Tratamiento antimicrobiano concomitante para CD				
	Total n=65 % (n)	Recidiva		valor p
		Sí (n=14) % (n)	No (n=51) % (n)	
Cefalosporina	20 (13)	7.14 (1)	23.53 (12)	0.175
Fluoroquinolona	9.23 (6)	7.14 (1)	9.80 (5)	0.761
Carbapenémico	15.38 (10)	7.14 (14)	78.46 (9)	0.335
Macrólido	3.08 (2)	0.0 (0)	3.92 (2)	0.452
Penicilinas	6.15 (4)	0.0(0)	7.84 (4)	0.279
Otros	15.38 (10)	14.29 (2)	15.69 (8)	0.898

Cuadro 8. Número de antibióticos concomitantes utilizados durante infección por CD				
	Total n=65 % (n)	Recidiva/reinfección		valor p
		Sí (n=14) % (n)	No (n=51) % (n)	
Antibióticos				0.101
1-2	70.77 (46)	57.14 (8)	74.51 (38)	
2-3	23.08 (15)	42.86 (6)	17.65 (9)	
≥5	6.15 (4)	0.0 (0)	7.84 (4)	

Cuadro 9. Resultado escala ATLAS por gravedad de enfermedad				
	Total n=65 % (n)	Recidiva/reinfección		valor p
		Sí (n=14) % (n)	No (n=51) % (n)	
ATLAS				0.037
1-5	87.69 (57)	71.43 (10)	92.16 (47)	
6-10	12.31 (8)	28.56 (4)	7.84 (4)	

Cuadro 10. OR crudo y ajustado de severidad para recidiva/reinfección						
	cOR	IC 95%	valor p	aOR*	IC 95%	valor p
Neoplasia/inmunosupresión						
No	Ref.					
Sí	3.2	0.95-10.82	0.061	2.99	0.87, 10.29	0.081
ATLAS						
1-5	Ref.					
6-10	4.7	1.003-22.03	0.05	4.6	0.96, 22.50	0.057

*ajustado por edad y neoplasia/inmunosupresión

REFERENCIAS:

1. Dial S, Delaney JA, Barkun A.N, Suisa S. Use of Gastric acid-Suppressive Agents and the Risk of Community-Acquired *Clostridium Difficile*-Associated Disease. JAMA. 2005; 294 (23): 2989-2995
2. Lyras D, O'Connor JR, Howarth PM, Sambol SP, Carter GP, Phumoonna T et al. Toxin B is Essential for Virulence of *Clostridium difficile*. Nature. 2009; 458 (7242): 1176-1181.
3. Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, Van Benthem BHB, Kuijper EJ. All-Cause and Disease-Specific Mortality in Hospitalized patients With *Clostridium difficile* Infection: A multicenter Cohort Study. Clin Infect Dis. 2013; 56 (8): 1108-1116
4. Gerdin DN, Johnson S. Infección por *Clostridium difficile*, incluida colitis pseudomembranosa. En: de León J. Harrison principios de medicina interna. 18º ed. México: Mc Graw Hill; 2012. p. 1091-1094
5. Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. J antimicrobe chemother. 2011; 67 (3): 742-748
6. Caroff Da, Menchaca JT, Zhang Z, Rhee C, Calderwood MS, Kubiak DW et al. Oral vancomycin prophylaxis during systemic antibiotic exposure to prevent *Clostridiodes difficile* infection relapses. Infect Control Hosp Epidemiol. 2009; 40 (6): 662-667.
7. Shen NT, Maw A, Tmanova LL. Pino A, Ancy K, Crawford CV. Timely Use of Probiotics in Hospitalized adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A Systemic Review With Meta-Regression Analysis. AGA institute. 2017; 152 (8): 1889-1900.
8. Reveles KR. Lee GC. Boyd NK. Frei CR. The rise in *Clostridium difficile* infection incidence among hospitalized adults in the United States: 2001-2010. Am J Infect Control. 2014; 42 (10): 1028-32.
9. Barlett JG. Narrative Review: The New Epidemic of *Clostridium diffiicle*-Associated Enteric Disease. Ann Intern Med. 2006; 145 (10): 758-764.
10. Gould LH, Limbago B. *Clostridium difficile* in Food and Domestic Animals: A New Foodborne Pathogen? Clin Infect Dis. 2010; 51(5): 577-582.
11. Tariq R, Siddharth S, Gupta A, Pardi DS, Khanna S. Association of Gastric Acid Suppressio With Recurrent *Clostridium difficile* infection, A systematic Review and Meta-analysis. JAMA intern Med. 2017; 177 (6): 784-791.
12. McDonald LC. Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE et al. Clinical Practice guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018; XX (00): 1-48
13. Loo VG, Bourgauld AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N et al. Host and Pathogen Factors for *Clostridium difficile* Infection and Colonization. N Engl J Med 2011; 365 (18): 1693-703
14. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial Acquisition of *Clostridium Difficile* Infection. N Engl J Med 1989; 320 (4): 204-210.

15. Rubin MS, Bodenstein LE, Kent C. Severe *Clostridium Difficile* Colitis. *Dis Colon Rectum*. 1995; 38(4): 350- 354
16. Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg*. 2019; 14 (8): 1-29
17. Miller MA, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis* 2013; **13** (148): 1-7
18. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, Wijngaard EV. Cumulative Antibiotic Exposures Over Time and the Risk of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 53 (1): 42-48
19. Chitnis A, Holzbauer SM, Belflower RM, Winston LG, Bamber WM, Lyons C et al. Epidemiology of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection, 2009 Through 2011. *JAMA intern Med*. 2013; 173 (14): 1359-1367
20. Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A. Health Care-Associated *Clostridium difficile* Infection in Canada: Patient Age and Infecting Strain Type Are Highly Predictive of Severe Outcome and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (2): 194-201
21. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KMLST, Davis MB. A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*- Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (3): 302-7
22. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S et al. Emergence of Fluoroquinolones as the predominant Risk Factor for *Clostridium Difficile*-Associated Diarrhea: A Cohort Study during an Epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (9): 1254-60.
23. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, Eckstein EC, Jump RLP, Donskey CJ. Asymptomatic Carriers Are a Potential Source for Transmission of Epidemic and Non Epidemic *Clostridium difficile* Strains among Long-Term Care Facility Residents. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (8): 992-8.
24. Pollock NR, Banz A, Chen X, Williams D, Xu H, Cuddemi CA. Comparison of *C.difficile* stool toxin concentrations in adults with symptomatic infection and asymptomatic carriage using an ultrasensitive quantitative immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(1): 78-86
25. Seas CL. Infectious Diarrhea. En: *The Johns Hopkins internal medicine Board Review Certification and Recertification*. 5^o ed. Lugar de publicación: Elsevier: 2015; 114-119
26. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos E, Ziakas PD, Mylonakis E. Colonization With Toxinogenic *C. difficile* Upon Hospital Admission, and Risk of Infection: a systematic Review and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110 (7): 381-390.
27. Dial S, Delaney Cm, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ*. 2006; 175(7): 745- 748
28. Gupta SB, Mehta V, Dubberke ER, Zhao X, Dorr MB, Guris D et al. Antibodies to Toxin B are Protective against *Clostridium difficile* Infection Recurrence. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(6): 730-734
29. Gerding DN, Kelly CP, Rahav G, Lee C, Dubberke ER, Kumar PN. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *C. difficile* infection in patients at increased risk for recurrence. *Clin Infec Dis*. 2018; 67 (5): 649-656

30. Abou Chakra CN, McGeer A, Labbe AC, Simor AE, Gold WL, Muller M et al. Factors associated with Complications of *Clostridium difficile* Infection in a Multicenter Prospective Cohort. Clin Infect Dis. 2015; 61(12): 1781-8
31. Appaneal HJ, Caffrey AR, LaPlante KL. What is the role for metronidazole in the treatment of *Clostridium difficile* infection? Results form a national cohort study of Veterans with initial mild disease. Clin Infect Dis 2018; 69(8): 1288-1295
32. Fenner L, Wilmer AF, Goy G, Rudin S, Frei R. Rapid and Reliable Diagnostic Algorithm for Detection of *Clostridium difficile*. J Clin Microbiol. 2008; 46(1): 328-30
33. Novak SM, Marlowe EM, Miller JM, Cumpio J, Nomura JH, Vance PH. *Clostridium difficile* Testing in the Clinical laboratory by Use of Multiple Testing Algorithms. J Clin Microbiol. 2010; 48(3): 889-893
34. Gerding DN. Diagnosis of *Clostridium difficile*- associated Disease: Patient selection and Test perfection. Am J of Med. 1996; 100 (5); 485- 486
35. Goldenberg SD, Cliff PR, Smith S, Milner M, French GL. Two-step glutamate dehydrogenase antigen real-time polymerase chain reaction assay for detection of toxigenic *Clostridium difficile*. J Hosp Infect. 2010; 74 (1): 48-54.
36. Aichinger E, Schleck CD, Harmsen WS, Nyre LM, Patel R. Nonutility of Repeat Laboratory Testing for Detection of *Clostridium difficile* by Use of PCR or Enzyme Immunoassay. J Clin Microbiol. 2008; 46(11): 3795-3797
37. Van den Berd RJ, Vaessen N, Endtz HP, Schulin T, Van der vorm ER, Kuijper EJ. Evaluation of real-time PCR and conventional diagnostic methods for the detection of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a prospective multicenter study. J Med microbiol. 2007; 56: 36-42.
38. Kvach EJ, Ferguson D, Riska PF, Ladry ML. Comparison of BD GeneOhm Cdiff Real-time PCR Assay with Two-Step Algorithm and a toxin A/B Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Toxigenic *Clostridium difficile* Infection. J Clin microbiol. 2010; 48(1): 109-114.
39. Blixt T, Gradel KO, Homann C, Seidelin JB, Schonning K, Lester A. Asymptomatic carriers contribute to nosocomial *Clostridium difficile* infection: a cohort study of 4508 patients. AGA institute. 2017; 151(5): 1031-1041
40. Musher DM, Aslam S, Logan N, Nallachery S, Bhaila I, Borchery F et al. Relatively Poor Outcome after Treatment of *Clostridium difficile* Colitis with Metronidazole. Clin infect Dis. 2005; 40 (11): 1586-90
41. Tanook GW, Munro K, Taylor C, Lawley B, Young W, Byrne B et al. A new macrocyclic antibiotic, Fidaxomicin (OPT-80), causes less alteration to the bowel microbiota of *Clostridium difficile*-infected patients than does vancomycin. Microbiology. 2010; 156(11): 3354-3359.
42. Fekety R, Silva J, Kauffman C, Buggy B, Deery G. Treatment of Antibiotic-Associated *Clostridium difficile* Colitis with oral Vancomycin: Comparison of Two Dosage Regimens. Am J Med. 1989; 86 (1): 15-19
43. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by *Clostridium difficile*: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. J Antimicrob Chemother. 1995; 36 (4): 673-679.
44. Musher DM, Logan N, Bressler AM, Johnson DP, Rossignol JF. Nitazoxanide Versus Vancomycin in *Clostridium Difficile* Infection: A Randomized, Double-Blind Study. Clin infect Dis. 2009;48(4): e41-6

45. Hall JF, Berger D. Outcome of colectomy for *Clostridium difficile* colitis: a plea for early surgical management. *Am J Surg*. 2008; 196(3): 384-388.
46. Bauer MP, Hensgens MPM, Gerding DN, Wilcox MH, Dale AP, Fawley WN et al. Renal Failure and Leukocytosis Are Predictors of a Complicated Course of *Clostridium difficile* Infection if Measured on Day of Diagnosis. *Clin Infect Dis*. 2012; 55 (S2): S149-53
47. Shen NT, Maw A, Tmanova LL, Pino A, Ancy K, Crawford CV et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents *Clostridium difficile* Infection: A systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 152 (8): 1889- 1900
48. Koo HL, Koo DC, Musher DM, Dupont HL. Antimotility Agents for the Treatment of *Clostridium difficile* Diarrhea and Colitis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48 (5): 598-605