



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”
SERVICIO DE INFECTOLOGÍA

**FRECUENCIA Y CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON DIARREA AGUDA,
Y PREVALENCIA DE COLITIS POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN PACIENTES
HEMATO-ONCOLÓGICOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

T E S I S D E P O S G R A D O

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA**

P R E S E N T A :

ESTEBAN JOSUÉ RIVERA CASADO

ASESOR DE TESIS

DRA. MARÍA LUISA HERNÁNDEZ MEDEL

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INFECTOLOGIA

U-405 HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.

DR. CÉSAR RIVERA BENITEZ

JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN
ESPECIALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA

U-405 HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Julio 2017



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.

CONTENIDO

Abreviaturas	5
Resumen	6
<u>INTRODUCCIÓN</u>	8
Marco de referencia y Antecedentes	8
Planteamiento del problema	15
Justificación	17
Objetivos	18
Objetivo General	18
Objetivos Específicos	18
Hipótesis	19
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	20
Tipo de Estudio	20
Población de estudio	21
Criterios de Inclusión, Exclusión y Eliminación	22
Procedimiento para la Recolección de Datos	23
Variables y Escalas de Medición	24
Cronograma de Actividades	25
Análisis estadístico	28
Relevancia y expectativas	30
Recursos	31
<u>RESULTADOS</u>	32

<u>DISCUSIÓN</u>	<u>44</u>
-------------------------	------------------

<u>CONCLUSIONES</u>	<u>49</u>
----------------------------	------------------

<u>REFERENCIAS</u>	<u>51</u>
---------------------------	------------------

<u>ANEXOS</u>	<u>50</u>
----------------------	------------------

ABREVIATURAS

HGM	Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D.
CCD	Colitis por <i>Clostridium difficile</i>
céls./mm ³	Células por milímetro cúbico
DA	Diarrea Aguda
LAL	Leucemia Aguda Linfoblástica
LAM	Leucemia Aguda Mieloide
MM	Mieloma Múltiple
LNH	Linfoma No Hodgkin
LH	Linfoma de Hodgkin
C. difficile	Clostridium difficile
ICD ACS-AH	Infección por Clostridium difficile asociada a cuidados de la salud de aparición hospitalaria
ICD ACS-AC	Infección por Clostridium difficile asociada a cuidados de la salud de aparición comunitaria
H-CUP	Unidad de Utilización de Proyectos y Costos asociados a cuidados de la Salud (H-CUP, por sus siglas en inglés)
IV	Intravenosa
mg	Miligramos
resp./min.	Respiraciones por minuto
UTI	Unidad de terapia intensiva
VIH/SIDA	Virus de la inmunodeficiencia humana/Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

VO

Vía oral

RESUMEN

ANTECEDENTES. Diarrea Aguda se presenta en 8% de pacientes hospitalizados, y la causa más frecuente de ésta es la Colitis por *Clostridium difficile*, bacilo gram positivo, anaerobio obligado, formador de esporas que afecta el colon, provocando diarrea de tipo inflamatorio. Actualmente la prevalencia de Colitis por *Clostridium difficile* va en ascenso y representa un problema de salud pública, exacerbado por el uso indiscriminado de antimicrobianos que es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. En nuestro hospital no existe casuística de pacientes que son afectados por esta bacteria.

OBJETIVOS. Conocer la frecuencia y caracterización de pacientes hospitalizados en la Unidad de Hemato-Oncología en Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con Diarrea Aguda, así como determinar la prevalencia y los factores asociados para el desarrollo Colitis por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados en la unidad de Hemato-Oncología en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

METODOLOGÍA. Estudio retrospectivo de pacientes hemato-oncológicos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” que durante su hospitalización presenten diarrea aguda.

RESULTADOS. De 98 pacientes hospitalizados en unidad de hemato-oncología que cursaron con Diarrea Aguda durante su hospitalización, en 24 pacientes la causa de Diarrea Aguda fue atribuible a Colitis por *Clostridium difficile*, mientras que en 19 pacientes no lo fue, la edad en el grupo de estudio fue 40.6 ± 15.6 años y de 56.79 ± 20.3 años en el grupo control ($p=0.005$), los diagnósticos de ingreso principales en el grupo de estudio fueron Leucemia Aguda Linfoblástica en 33.3% de los casos, Linfoma de Hodgkin y Mieloma Múltiple en 16.7%, cada uno, Leucemia Aguda Mieloide y Síndrome Mielodisplásico en 8.3% cada uno ($p=0.323$). El 100% de los pacientes en el grupo de estudio habían utilizado algún antimicrobiano, los más frecuentes fueron Quinolonas de tercera generación en 33.3%, seguido de Cefalosporinas de tercera generación en 25%, Cefalosporinas de cuarta generación 12.5%, Quinolonas de cuarta generación y aminoglucósidos 8.3% cada una, y,

Ureidopenicilina con inhibidor de beta lactamasas y antituberculoso en 4.2% ($p=0.872$). En el grupo de estudio, se realizó coprológico en 87.5% de los casos, de tipo inflamatorio en el 90.5%; mientras que en el grupo control se realizó coprológico en 89.4%, de tipo inflamatorio en 17.6% ($p<0.001$). Toxinas A y B de *Clostridium difficile* en heces fue positiva en 95.5% del grupo de estudio, y en el grupo control fueron negativas en el 100% de los casos ($p <0.001$). Colonoscopia se realizó en el 100% de pacientes de grupo de estudio, con evidencia de pseudomembranas en el 50% de los casos ($p=0.52$). El diagnóstico de ICD se realizó en una media de 16.7 ± 12.1 días (1-47 días). En el grupo de estudio, el lactato sérico fue de 1.82 ± 0.95 mmol/L y en grupo control de $.15 \pm 0.42$ mmol/L ($p=0.025$), mientras que procalcitonina fue de 3.78 ± 1.06 ng/mL vs 1.26 ± 1.03 ng/mL, respectivamente ($p=0.109$). 12.5% desarrollaron Megacolon tóxico. El tiempo de resolución de los síntomas fue de 3.2 ± 1.5 días (2-8 días), la tasa de fracaso al tratamiento empírico inicial fue de 8.3%. La mortalidad global fue de 20.9%, mortalidad atribuible a Colitis por *Clostridium difficile* en 20%; la sobrevida fue de 75%, y en 4.2% se reportó recurrencia de CCD. En el 41.7% de los casos del grupo de estudio se reportaron coinfecciones, mientras que en el grupo control se reportaron en 36.8% ($p=0.74$). Las coinfecciones más frecuentes en el grupo de estudio fueron Bacteremia en 30% y Neumonía nosocomial en 20%.

CONCLUSIONES. Diarrea Aguda por Colitis por *Clostridium difficile* en pacientes hemato-oncológicos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” es más frecuentemente en pacientes de la quinta década de la vida, con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, con exposición previa a Quinolonas de tercera generación como Levofloxacino y Cefalosporinas de tercera generación como Ceftazidima. La sobrevida de pacientes con Colitis por *Clostridium difficile* fue del 75%, mortalidad de 20% similar a lo reportado en la literatura mundial, y tasa de falla al tratamiento más baja a lo reportado en la literatura mundial debido a la intervención del especialista en enfermedades infecciosas. La medición de Procalcitonina no es de utilidad para el diagnóstico de Colitis por *Clostridium difficile*.

Palabras clave. Diarrea aguda, Colitis por *Clostridium difficile*, antimicrobianos.

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile: panorama global.

A nivel hospitalario y asociado a cuidados de la salud, *Clostridium difficile*, es el principal causante de síndrome diarreico. Caracterizado como bacilo Gram positivo, anaerobio obligado, formador de esporas, provoca toxicidad celular a través de 2 toxinas llamadas A y B, siendo ésta última 1000 veces más tóxica que la primera. Reportado por primera vez en el año 1935 por Hall y Tool, como *Bacillus difficile* se le atribuyó como patógeno responsable de diarrea en el recién nacido; sin embargo, no fue sino hasta el año de 1978 cuando Koch postuló los primeros criterios de Colitis asociada al uso de antibióticos.

La incidencia de CCD cambia año con año, así como del sitio donde se adquiere la infección, siendo de 15 casos por cada 1000 egresos hospitalarios/año y de 20 casos por cada 100,000 personas/año cuando se adquiere en la comunidad. En el año 2012, en Estados Unidos de América, la Unidad de Utilización de Proyectos y Costos asociados a cuidados de la Salud (H-CUP, por sus siglas en inglés) reportó que el 30% de los casos de diarrea de origen nosocomial se debieron a CCD, es decir, se reportó una incidencia para ese año de 300,000 casos de CCD ¹.

De acuerdo al tiempo de presentación de la enfermedad, la CCD se puede clasificar como adquirida en la comunidad si se presenta en las primeras 48 horas de haber ingresado al hospital o si la última admisión hospitalaria fue hace más de 12 semanas; nosocomial si se presenta después de las primeras 48 horas de estancia hospitalaria; o asociada a cuidados de la salud si se ha tenido ingreso o cuidados hospitalarios en los últimos 3 meses.

Epidemiología en México.

Hay poca información acerca de la epidemiología en América Latina y en por ende, en México. En la década de 1980 se obtuvieron los primeros datos de diarrea

relacionada al uso o no de antibióticos, estos estudios fueron realizados principalmente en niños, y en esos estudios no se esclareció la relación de *Clostridium difficile* y la presencia de toxinas en niños con enfermedad diarreica aguda ². Posteriormente, en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Díaz Zubirán se realizó se identificó agente etiológico como responsable de la diarrea nosocomial en el 59% de las 115 muestras estudiadas, pero en ninguna de dichas muestras se aisló *Clostridium difficile* ³.

En el año 2008, en un estudio de casos y controles, estudiando el comportamiento clínico de la enfermedad asociada a *Clostridium difficile*, se confirmaron 113 casos de Colitis por *Clostridium difficile*, de los cuales, 90.2% del total de pacientes habían recibido antibiótico previamente, los antibióticos que tuvieron mayor asociación fueron Clindamicina y Cefepime; y reportaron mortalidad de 0% ⁴.

Factores de riesgo

El factor de riesgo más importante continúa siendo el uso previo de antimicrobianos. Los más asociados son ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, Clindamicina, quinolonas ⁵. Paradójicamente, algunos de los antimicrobianos que predisponen al desarrollo de esta infección incluido el Metronidazol, también muestran cierta actividad contra *Clostridium difficile*. El riesgo de Colitis por *Clostridium difficile* aumenta en el ámbito nosocomial, contaminación del ambiente, y el uso frecuente de antimicrobianos; así mismo, el riesgo de infección, así como gravedad aumentan conforme aumenta la edad. En un estudio publicado con Pépin y colaboradores, se demostró que durante un brote de CCD, el riesgo fue 10 veces mayor en pacientes mayores de 65 años ⁶.

Clasificaciones de Colitis por *Clostridium difficile*

De acuerdo al tiempo de presentación, la Colitis por *Clostridium difficile* se clasifica en ⁷:

- a. CCD asociada a cuidados de la salud de aparición hospitalaria (CCD ACS-AH) definida como aquella infección adquirida tras 48 horas de estancia intrahospitalaria, sin hospitalizaciones previas
- b. CCD asociada a cuidados de la salud de aparición comunitaria (CCD ACS-AC) definida como aquella que se presenta en pacientes de la comunidad que tienen el antecedente de hospitalización durante al menos 48 horas en las 12 semanas previas a la presentación de los síntomas
- c. CCD adquirida en comunidad (CCD-AC) definida como aquella que se presenta en pacientes de la comunidad sin hospitalización en las últimas 12 semanas.

De acuerdo a la gravedad del cuadro, se clasifica en: ⁸

- a. CCD Grave y complicada: definida como aquel caso de CCD que requiere admisión en unidad de cuidados intensivos, aquel caso con hipotensión, temperatura igual o mayor a 38.5°C, íleo o distensión abdominal significativa, cambio en el estado mental, leucocitos igual o mayores a 35,000/mm³ o menores de 2,000/mm³, lactato sérico mayor a 2.2 mmol/L, o daño a órgano blanco.
- b. CCD Grave: definida como aquel caso con valor de albúmina sérica por debajo de 3 g/dL, aunado a uno de los siguientes puntos: leucocitos igual o mayores de 15,000/mm³, 0, dolor abdominal.
- c. CCD Leve-moderada: aquel caso en el que se presente solo diarrea inflamatoria, sin ningún otro signo ni síntoma, y que no cumpla criterios de CCD grave ni grave y complicada.
- d. Recurrencia de CCD: se define como aquel caso de CCD que se repite en un periodo de tiempo menor de 8 semanas tras haber terminado tratamiento completo de CCD previa.

Diagnóstico actual de Colitis por *Clostridium difficile*

Actualmente el diagnóstico de Colitis por *Clostridium difficile* consiste en la realización de 3 pasos, el primero de ellos consiste en la detección de antígeno de muestra fecal, esto se realiza mediante la detección de Glutamato deshidrogenasa (GDH) en heces, GDH es producido tanto por cepas toxigénicas como no toxigénicas de *Clostridium difficile*, por lo que la ausencia de GDH descarta la infección por *Clostridium difficile*. En caso de resultar positiva la prueba de detección de GDH, el paso consiste en la detección de toxinas A y B, ya que de esta manera es como se detectan las cepas toxigénicas de *Clostridium difficile*. Si las toxinas A y B resultan positivas o inclusive negativas, entonces, se deben realizar pruebas moleculares para detectar fragmentos de genes de *Clostridium difficile*, o, pruebas inmunoenzimáticas para detectar la toxigenicidad de *Clostridium difficile* ⁹ (fig 1).

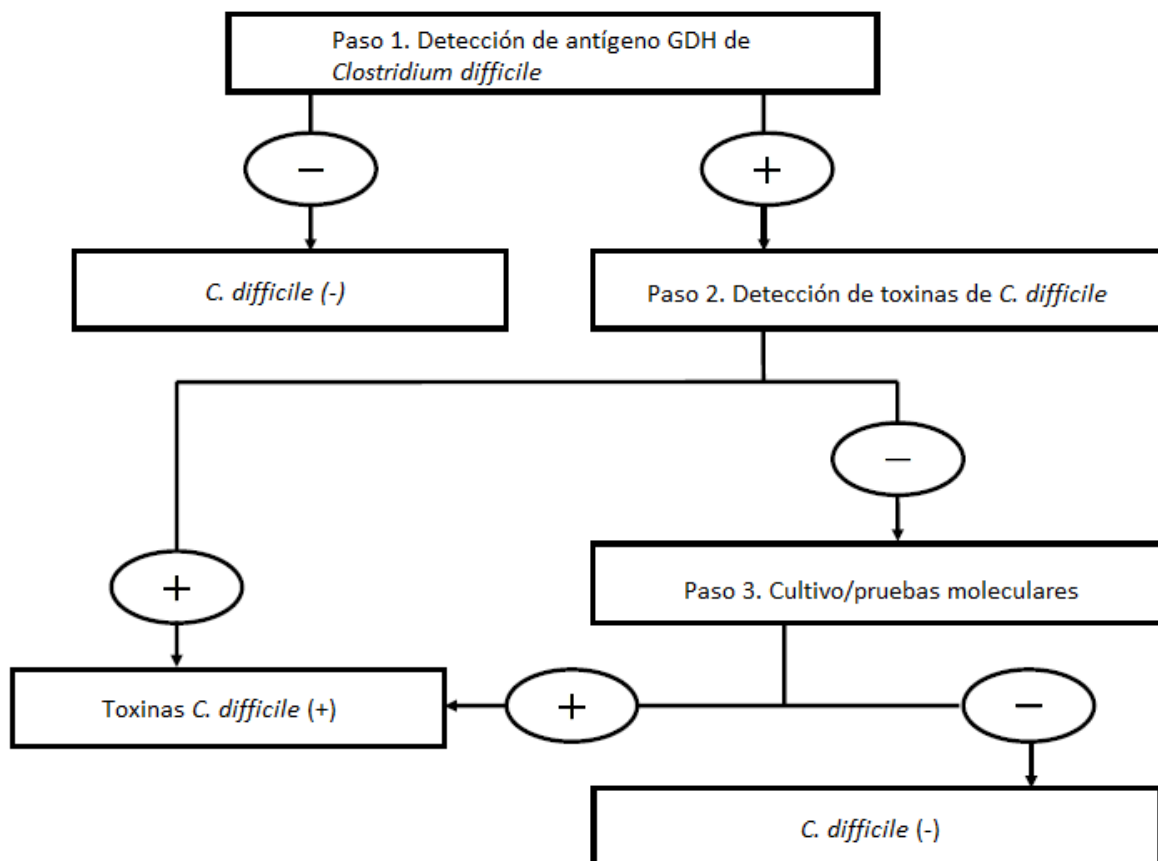


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de 3 pasos para la Colitis por *Clostridium difficile*

Esquemas de tratamiento actuales para Colitis por *Clostridium difficile*

Los esquemas de tratamiento se indican de acuerdo a la clasificación de severidad de la enfermedad

a. Metronidazol

Metronidazol es un antibiótico nitroimidazol con una amplio espectro de acción contra bacterias anaerobias incluido *Clostridium difficile*. A diferencia de otros agentes que se usan en el tratamiento de CCD, su administración oral es bien absorbida en la proximidad del intestino delgado. Sin embargo, en pacientes con colitis, Metronidazol y su principal metabolito, el Hidroximetronidazol alcanzan suficiente concentración intraluminal para ejercer su efecto antibacteriano. En pacientes sin diarrea, la concentración fecal de Metronidazol y sus metabolitos son mucho más bajas, sugiriendo, que la Colitis por *Clostridium difficile* por sí misma es capaz de llevar al Metronidazol a su sitio diana. Así mismo, como Metronidazol es capaz de alcanzar el colon a través de vía intravenosa, a diferencia de Vancomicina y Fidaxomicina ¹⁰.

Metronidazol aventaja a otros antibióticos debido a su bajo costo y a su baja tasa de resistencias antimicrobianas. Vancomicina es 100 veces más costoso que Metronidazol. La desventaja de Metronidazol radica en sus efectos adversos principalmente gastrointestinales como son náusea, sabor metálico, efecto disulfiram, además, su uso mayor a 14 días produce neuropatía periférica. Hay poca evidencia acerca de la menor o no eficacia de Metronidazol comparado con vancomicina. ¹¹.

b. Vancomicina

Vancomicina es un antibiótico glucopéptido que es pobremente absorbido en el tracto gastrointestinal cuando se administra por vía oral. Tiene espectro amplio contra Gram positivos incluido *Clostridium difficile*. La ventaja principal de vancomicina sobre Metronidazol es que cuando se administra por vía oral, carece de absorción sistémica y por lo tanto, de toxicidad sistémica. La desventaja es que su presentación oral solo está disponible en pocos lugares, además de su alto costo.

Anecdóticamente, la presentación intravenosa se ha usado por vía oral, con buenos resultados, sin embargo, los pacientes refiere mal sabor del medicamento. Otra desventaja es la aparición de resistencias antimicrobianas de otros microorganismos Gram positivos, como los *Enterococos*. En un estudio de 301 pacientes tratados con ICD tratados con Vancomicina o Fidaxomicina, mostró menor adquisición de Enterococo vancomicina resistente en los pacientes tratados con Fidaxomicina ¹².

c. Fidaxomicina.

Fidaxomicina es un antibiótico macrocíclico con actividad potente contra *Clostridium difficile*, así como contra otros microorganismos Gram positivos, y poca actividad contra Gram negativos del tracto gastrointestinal. ¹³. Fue aprobada en Estados Unidos de América por la FDA (por sus siglas en inglés, United States Food and Drug Administration) para el tratamiento de Colitis por *Clostridium difficile* en base a los resultados de un estudio aleatorizado controlado de 629 pacientes, en los que se comparó el tratamiento con Vancomicina vs Fidaxomicina, las tasas de cura fueron similares (86% vs 88%), sin embargo con menor recurrencia en el grupo de Fidaxomicina ¹⁴. Sin embargo, a diferencia de Vancomicina, el tratamiento es más largo, es de 4 semanas, y es más costoso.

Diversos estudios aleatorizados han sido comparados para evaluar la efectividad de varios antimicrobianos para la Colitis por *Clostridium difficile*. La mayoría de los estudios no encontraron diferencia en el uso de Metronidazol o Vancomicina en pacientes con CCD leve a moderada. En el caso de CCD grave, hay 2 estudios que demostraron la superioridad de vancomicina frente a Metronidazol, sin embargo, el análisis estadístico de uno de estos dos estudios fue realizado en una población muy pequeña ¹⁵.

Una revisión sistemática publicada en 2011 demostró que tanto Metronidazol, vancomicina como Fidaxomicina son igual de efectivos como terapia inicial; pero con menor número de recurrencias en el grupo de Fidaxomicina ¹⁶.

d. Tigeciclina: en un estudio de retrospectivo, de una cohorte de 266 pacientes, se utilizó Tigeciclina más Vancomicina para el tratamiento de ICD grave, sin embargo, comparativamente con el grupo de tratamiento de Vancomicina sola, los resultados no mostraron beneficio adicional al agregar Tigeciclina al esquema de tratamiento (Tigeciclina más Vancomicina 50/62 (81%) vs Vancomicina 193/204 (95%) ($p= 0.74$); así mismo, las tasas de recurrencia no fueron estadísticamente diferentes entre ambos grupos (Tigeciclina más Vancomicina 8/62 (13%) vs Vancomicina 39/204 (19%) ($p=0.2$)¹⁷.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El HGM “Dr. Eduardo Liceaga”, O.D., es un hospital de tercer nivel. Al 30 de junio del 2012 su capacidad física era de 937 camas censables y 258 no censables, con un total de 1,195 camas. Otorga atención en más de 40 especialidades a población nacional, predominantemente de nivel socioeconómico bajo. El servicio de Hemato-Oncología pertenece a la Unidad 111, consta de 110 camas, en el 2016, se reportaron 1700 ingresos hospitalarios. El servicio de Infectología consta de 1 pabellón y se encarga de la autorización de antibióticos de amplio espectro para el resto de las especialidades; incluidos los pacientes críticos con infecciones nosocomiales.

De acuerdo a estadísticas del centro de informática de nuestro hospital, en los últimos 5 años (2006 a 2011) solo se reportaron únicamente 17 casos de Enterocolitis por *Clostridium difficile* (código CIE-10: A47). Cabe mencionar que nuestro hospital no cuenta con las herramientas diagnósticas para confirmar o descartar la infección por *Clostridium difficile*.

En la literatura mundial se hace mención del uso de antimicrobianos previos como factor predisponente para desarrollar Colitis por *Clostridium difficile*. La mayoría de los artículos en los que se reportan las grandes series de Colitis por *Clostridium difficile* es en grupo de pacientes con padecimientos hematooncológicos. Recientemente se publicó un estudio en el que se mencionaba como factor de riesgo, ocupación previa en la misma cama con un paciente con Colitis por *Clostridium difficile*.

Por lo anterior, surgen las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuáles son los antimicrobianos de amplio espectro que más relacionan al desarrollo de Colitis por *Clostridium difficile* en pacientes hematooncológicos del HGM?

- ¿Cuánto es el tiempo en el que se realiza el diagnóstico de Colitis por *Clostridium difficile* en pacientes del HGM?
- ¿Cuál es el desenlace de pacientes infectados por *Clostridium difficile* en pacientes del HGM?

JUSTIFICACIÓN

Clostridium difficile es el agente causal número uno de diarrea nosocomial, caracterizado por afectar a individuos inmunocomprometidos, particularmente a pacientes con enfermedades hematológicas, asociado al uso de antimicrobianos previos, e inclusive, relacionado al contacto con equipo hospitalario que previamente haya sido utilizado por un paciente con infección por este agente infeccioso. Un punto de importancia particular es la aparición de resistencias antimicrobianas a los agentes de primera línea.

De acuerdo a las estadísticas locales del Hospital General de México, *C. difficile* no figura en los primeros lugares como agente infeccioso nosocomial ni como una de las principales causas de morbilidad intrahospitalaria, además de elevar los costos y los días de hospitalización de un paciente; sin embargo, a nivel mundial, La Infección por *C. difficile* representa un problema de interés nosocomial, razón por la cual es importante optimizar los programas de vigilancia de antimicrobianos.

En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” no existe estandarización para el realizar el abordaje diagnóstico de Infección por *C. difficile* en los diferentes servicios hospitalarios; además de no contar con los auxiliares diagnósticos necesarios, lo que dificulta realizar el diagnóstico oportuno, y por ende, inicio temprano de tratamiento.

A nivel mundial y en México, los fármacos de primera línea para ICD son Metronidazol y vancomicina. En el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” no está disponible la presentación oral de vancomicina, por lo que se utiliza la presentación intravenosa y se indica para su administración oral.

No hay estudios previos en nuestro hospital acerca de las características, factores de riesgo y desenlace de pacientes con Colitis por *C. difficile*.

OBJETIVOS

General

- Conocer la frecuencia y caracterización de pacientes hospitalizados en la Unidad de Hemato-Oncología en Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” que presentan durante su hospitalización diarrea aguda

Primarios

- Determinar la prevalencia Colitis por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados en la unidad de Hemato-oncología en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.
- Determinar los factores asociados para el desarrollo de Colitis por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados en la unidad de Hemato-oncología en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Secundarios

- Determinar los días de resolución de los síntomas, falla al tratamiento, desenlace y coinfecciones de pacientes con Colitis por *Clostridium difficile* hospitalizados en la unidad de Hemato-oncología en el Hospital General de México (HGM) “Dr. Eduardo Liceaga”.

HIPÓTESIS

1. La terapia previa con antimicrobianos es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de Colitis por *Clostridium difficile*.
2. No hay un incremento significativo de los días de estancia intrahospitalaria en pacientes con Colitis por *Clostridium difficile*.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño del estudio: Estudio retrospectivo y descriptivo

Lugar: Unidad 111 del Hospital General de México, correspondiente a los servicios de Hematología y Oncología, cada uno de los servicios posee 55 camas censables para un total de 110 camas. Durante el 2016, se reportaron en dichos servicios 1700 ingresos hospitalarios.

Muestra: Pacientes masculinos y femeninos de 18 años o mayores, hospitalizados en las unidades de Hematología y Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con cuadro clínico de diarrea aguda.

Diagnóstico de diarrea aguda.

Síndrome clínico caracterizado por la presencia de ≥ 3 evacuaciones en la clasificación de características de heces Bristol 5-7 (Anexo 1) en un periodo de tiempo menor de 2 semanas.

Diagnóstico de Infección por *Clostridium difficile*.

El diagnóstico de Colitis por *Clostridium difficile* se realizó en base a cuadro clínico (≥ 3 evacuaciones Bristol 5-7 en las 24 horas previas al abordaje diagnóstico), así como la detección de toxinas A y B de *Clostridium difficile* en heces, o bien, mediante la detección endoscópica consistente con Colitis pseudomembranosa. No se realizaron pruebas moleculares, cultivo o detección de Glutamato Deshidrogenasa (GDH) para la detección de *Clostridium difficile*.

Clasificación de Infección por *Clostridium difficile*.

Fue clasificada como CCD asociada a cuidados de la salud de aparición hospitalaria (CCD ACS-AH) definida como aquella infección adquirida tras 48 horas de estancia intrahospitalaria, sin hospitalizaciones previas; CCD asociada a cuidados de la salud de aparición comunitaria (CCD ACS-AC) definida como aquella que se presenta en pacientes de la comunidad que tienen el antecedente de hospitalización durante al menos 48 horas en las 12 semanas previas a la presentación de los síntomas; ICD adquirida en comunidad (CCD-AC) definida como aquella que se presenta en pacientes de la comunidad sin hospitalización en las últimas 12 semanas. La clasificación de gravedad de Colitis por *Clostridium difficile* y la elección del tratamiento empírico se realizaron de acuerdo a los lineamientos del Colegio Americano de Gastroenterología (Anexo 2).

Falla al tratamiento se definió como persistencia de la diarrea después de 5 días de tratamiento.

Población de estudio: Pacientes adultos (≥ 18 años), hospitalizados en las Unidades de Hematología y Oncología, que durante su internamiento presenten cuadro clínico de síndrome diarreico agudo, con ≥ 3 evacuaciones Bristol 5-7 en las 24 horas al abordaje diagnóstico, además de fiebre y dolor abdominal.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes adultos (≥ 18 años), hospitalizados en las unidades de Hematología y Oncología, que durante su internamiento presenten cuadro clínico de síndrome diarreico agudo, con ≥ 3 evacuaciones Bristol 5-7 en las 24 horas al abordaje diagnóstico, además de fiebre y dolor abdominal.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con ≥ 2 de los siguientes: muerte inminente, embarazo, falta de correlación clínica y microbiológica o diagnósticos alternativos.
2. Falta de información en expedientes clínicos.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes con diagnóstico de Enterocolitis neutropenia.
2. Pacientes con diarrea aguda no inflamatoria.
3. Pacientes con resultado negativo de toxinas A y B de *Clostridium difficile* en heces y/o ausencia de pseudomembranas en Colonoscopia

Procedimiento

1. Detección de casos mediante listado de egresos por Colitis por *Clostridium difficile* proporcionado por el Departamento de Informática del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con la clave CIE 10 A 45.7 bajo el nombre de Enterocolitis por *Clostridium difficile*.
2. Detección de casos mediante revisión de libretas de registro de interconsultas del Servicio de Infectología, con diagnóstico de Colitis pseudomembranosa y/o Colitis por *Clostridium difficile*.
3. Revisión de los expedientes de los casos detectados.
4. Selección de casos con diagnóstico confirmado de Colitis por *Clostridium difficile* (criterios de inclusión/exclusión).
5. Registro de número de expediente, fecha de ingreso hospitalario, diagnóstico de ingreso, historial de hospitalizaciones previas predominantemente en las últimas 12 semanas, fecha de inicio de los síntomas, fecha de interconsulta a Infectología, esquemas antimicrobianos y duración de los mismos utilizados en las últimas 12 semanas, fecha de diagnóstico de Colitis por *Clostridium difficile* (toxinas A y B de *Clostridium difficile* positivas, o bien, estudio colonoscópico consistente con Colitis pseudomembranosa), presencia de fiebre, distensión abdominal, presencia de íleo, parámetros bioquímicos como leucocitos, neutrófilos, linfocitos, hemoglobina, plaquetas, urea, creatinina, bilirrubinas, albúmina, lactato, clasificación de acuerdo a severidad del cuadro, esquema y duración de tratamiento para Colitis por *Clostridium difficile*, tiempo de resolución de los síntomas desde el inicio del tratamiento para Colitis por *Clostridium difficile*, coinfecciones y aislamiento microbiológico de las coinfecciones.

Variables

- **Dependientes.** Días de resolución de los síntomas, curación clínica, tasa de falla al tratamiento, duración de terapia antibiótica, estancia hospitalaria.
- **Independientes.** Edad, género, comorbilidades previas, antibióticos recibidos en las últimas 12 semanas, días de antimicrobianos previos recibidos, cuenta leucocitaria, cuenta de hemoglobina, cuenta plaquetaria, lactato sérico, albúmina sérica, fiebre, hipotensión arterial sistémica, íleo o distensión abdominal, cambio en el estado mental, ventilación mecánica, falla renal, tratamiento para ICD recibido, días de tratamiento para ICD recibidos.

Definición operacional de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	VALORES DE VARIABLE
VARIABLES DEMOGRÁFICAS			
Caso	Número consecutivo de caso	Cualitativa nominal	1-100
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que ingresa al protocolo de estudio	Cuantitativo	Años
Expediente	Número asignado por el hospital	Cualitativa nominal	Numérico
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Nominal	Hombre (H) o Mujer (M)
Ingreso a hospitalización	Fecha en el que el paciente ingresa al HGM	Discontinua	Especificar Día/mes/año
Diagnóstico de Ingreso	Nombre de la enfermedad que motivó el ingreso al hospital	Discontinua	Especificar enfermedad
Hospitalización previa	Antecedente de hospitalización en los 90 días previos a su ingreso.	Discontinua	Especificar Día/mes/año
Días de estancia	Días durante la hospitalización	Discontinua	Numérico
Comorbilidades	Todas las enfermedades presentes al momento del ingreso del paciente al protocolo.	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Tratamiento antimicrobiano previo	Uso de antimicrobianos durante las 12 semanas previas al ingreso hospitalario	Cualitativa Nominal	Especificar
Duración del tratamiento antimicrobiano previo	Días en los que se utilizó el antimicrobiano en las 12 semanas previas al ingreso hospitalario	Cuantitativa Nominal	Días
VARIABLES CLÍNICAS			
Diarrea	≥3 evacuaciones disminuidas en consistencia o aumentadas en frecuencia	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Diarrea nosocomial	Aquel evento de diarrea que se presenta en tras 48 horas del ingreso hospitalario	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Diarrea inflamatoria	Aquel evento de diarrea que se acompaña de moco y/o sangre y/o leucocitos en el examen fecal	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Fiebre	Incremento de la temperatura corporal $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Hipotermia	Disminución de la temperatura corporal $\leq 36^{\circ}\text{C}$	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Hipotensión arterial sistémica	Cifras tensional por debajo de 90mmHg en tensión arterial sistólica y/o 60mmHg en tensión arterial diastólica	Cuantitativa continua	mmHg
Íleo	Interrupción aguda del tránsito intestinal	Cuantitativa continua	Especificar Si o no
Distensión abdominal	Aumento del perímetro abdominal secundario a dilatación de porciones del tacto intestinal	Cuantitativa continua	Especificar Si o no
Megacolon tóxico	Diámetro de colon ≥ 6 cm	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Leucocitosis	Leucocitos $>11,999$ céls./mm ³	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Leucopenia	Leucocitos $<4,000$ céls./mm ³	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Anemia	Hemoglobina ≤ 11.5 g/dL según la definición de la Organización Mundial de la Salud	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Trombocitosis	Plaquetas $>450,000$ cél/ mm ³	Cuantitativa Discontinua	Especificar Si o No
Trombocitopenia	Plaquetas $<100,000$ cél/ mm ³	Cualitativa Nominal	Especificar Si o No
Creatinina	Concentración sérica de creatinina	Cuantitativa Nominal	mg/dL
Lactato	Producto de la descomposición de un carbohidrato llamado glucógeno	Cuantitativa Nominal	mmol/L
Bilirrubina total	Producto de degradación de la bilirrubina	Cuantitativa Nominal	mg/dL
Transaminasas	Alaninoaminotransferasa (ALT) y Aspartatoaminotranferasa (AST)	Cuantitativa nominal	U/L

Procalcitonina	Reactante de fase aguda, marcador de infección de etiología bacteriana	Cuantitativa continua	ng/ml
Estado mental basal	Nivel de conciencia previo a la infección por <i>Clostridium difficile</i> , medido por escala de Glasgow	Cualitativa nominal	3-15
Alteración del estado mental	Cambio en el nivel de conciencia que se presenta durante el episodio de Infección por <i>Clostridium difficile</i> , medido por escala de Glasgow	Cuantitativa continua	Especificar Si o No
Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Confirmación de diagnóstico de Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Cualitativa nominal	Especificar Si o No
Fecha de diagnóstico Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Fecha en el que se realiza el diagnóstico de Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Cuantitativa Nominal	Especificar Día/mes/año
VARIABLES DE RESULTADOS			
Estancia hospitalaria	Días desde el ingreso del paciente al servicio de urgencias hasta el día de su egreso.	Discontinua nominal	Días
Estancia prolongada	Días totales de estancia hospitalaria, mayor o igual a 15 días	Discontinua nominal	Especificar Si ó No
Gravedad de Infección por <i>Clostridium difficile</i>	De acuerdo a clasificación de Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Cualitativa Nominal	Especificar Leve-moderada, Grave/ Grave y complicada
Esquema de tratamiento para Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Antimicrobiano elegido de acuerdo a criterios de gravedad	Cualitativa Nominal	Especificar
Duración de tratamiento Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Número de días que recibió antimicrobiano como tratamiento de Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Cuantitativa continua	Días
Tiempo de resolución de los síntomas	Número de días en los que desaparecen la diarrea y/o fiebre	Cuantitativa Nominal	Días
Mortalidad	Número de fallecimientos asociado a Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Cualitativa nominal	Especificar Si o No
Cura clínica	Resolución de la sintomatología asociada a tratamiento por Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Cualitativa Nominal	Especificar Sí o No
Ingreso a UTI	Pacientes con requerimiento de hospitalización en UTI por causa relacionada a Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Cualitativa continua	Especificar Sí o No
Falla al tratamiento	Persistencia de los síntomas tras 5 días de tratamiento	Continua Cualitativa	Especificar Sí o No
Coinfecciones	Presencia de infecciones que se desarrollan concomitantemente con el diagnóstico de Infección por <i>Clostridium difficile</i>	Cualitativa nominal	Especificar presente/ausente
Microorganismos aislados en las coinfecciones	Bacterias que se encuentran documentados durante las coinfecciones	Cualitativa Nominal	Especificar

Cronograma de actividades

Actividades	2016				2017					
	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Revisión bibliográfica	✓									
Redacción del marco teórico		✓	✓							
Elaboración del protocolo				✓						
Búsqueda de expedientes clínicos					✓	✓				
Revisión de expedientes clínicos							✓	✓		
Análisis de resultados									✓	
Elaboración de discusiones										✓
Finalización de proyecto										✓

Análisis estadístico

Estadística descriptiva. Frecuencias, proporciones y tasas. Medidas de tendencia central (media aritmética, mediana) y de dispersión (desviación estándar e intervalo intercuartilar, en su caso).

Estadística inferencial. Prueba t de Student para muestras independientes para variables paramétricas y prueba χ^2 para variables no paramétricas. Se realizó regresión logística múltiple por pasos hacia adelante con los factores de riesgo identificados en el análisis bivariado con una significancia de 0.20 para encontrar los asociados con estancia prolongada.

Significancia estadística: Pre-fijada en menos del 5%.

Paquete estadístico: SPSS v. 20 (SPSS®, Chicago, Ill, USA).

Aspectos éticos y de bioseguridad: De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo. Nuestra investigación no tiene intervención alguna, por lo que no fue necesario solicitar consentimiento informado.

- Beneficios. Optimizar tanto en tiempo como en recursos el diagnóstico de Colitis por *Clostridium difficile*, con la finalidad de ofrecer a los pacientes hematooncológicos el mejor tratamiento disponible de acuerdo a la presentación clínica de Colitis por *Clostridium difficile*.
- Riesgos. Ninguno durante la realización de este estudio.

El investigador será responsable de la conducción del estudio en su sitio. El investigador asegurará que el estudio se realice de acuerdo con el proyecto y con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki, así como con la Nota de la Conferencia Internacional de Armonización (CIA) para la Guía sobre Buenas Prácticas Clínicas (BPC) (Tópico E6 de la CIA, 1996) y requisitos

regulativos aplicables. El proyecto se realiza con el aval del Dr. César Rivera Benítez, jefe del servicio de Infectología del HGM; así como de la Dra. María Luisa Hernández Medel (profesora titular del curso en especialización en Infectología del HGM).

Relevancia y expectativas. Con el presente estudio se pretende conocer la prevalencia e identificar los factores de riesgo para desarrollar Colitis por *Clostridium difficile* en pacientes hematoológicos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con la finalidad de ofrecer al paciente la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica en caso de presentar la infección antes mencionada. Así mismo, al conocer la prevalencia y los factores de riesgo, se propondrá la necesidad de contar con las herramientas diagnósticas necesarias, proponer una estrategia diagnóstica de infección por *Clostridium difficile* a los diferentes servicios del HGM y enfatizar el programa de vigilancia de antimicrobianos. De forma institucionalista se pretende publicar en la Revista Médica del Hospital General de México.

Recursos

Humanos:

El investigador responsable y coordinador (Dra. María Luisa Hernández Medel) fue el encargado del diseño del proyecto y responsable de coordinar la captura de la información, escritura del artículo y el envío a publicación.

Dr. Esteban Josué Rivera Casado es el encargado de revisar los expedientes clínicos, capturar los datos y vaciarla a la base de datos, así como del análisis estadístico.

El Dr. Cesar Rivera en calidad de jefe de servicio, brindó la autorización para el desarrollo de este proyecto.

El servicio de Archivo Clínico fue el responsable de facilitar la revisión de expedientes clínicos.

Recursos necesarios: Expedientes clínicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Hematología u Oncología, o bien, hospitalizados en otras unidades pero con diagnóstico de base relacionados a enfermedades hematológicas u oncológicas, que hayan cursado con Infección por *Clostridium difficile*.

RESULTADOS.

Se analizó la información de 98 pacientes hospitalizados en los servicios de Hematología y Oncología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” que cursaron con diarrea aguda (Figura 1). Se excluyeron 55 pacientes (56.2%), mientras que 43 pacientes (43.8%) se incluyeron en el estudio.

Se confirmó Colitis por *Clostridium difficile* en el 24.4% de los casos (24 pacientes), en el 19.4% de los casos (19 pacientes) se descartó la enfermedad, mientras que en el 56.2% de los casos (55 pacientes) no fue posible obtener los datos necesarios para analizar la información.

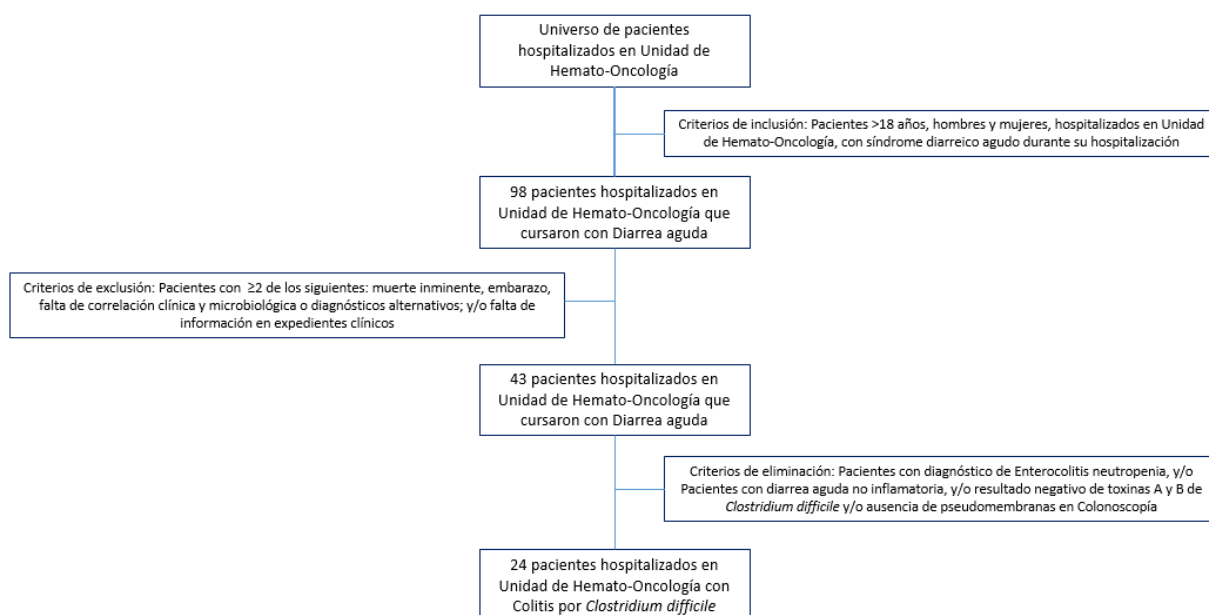


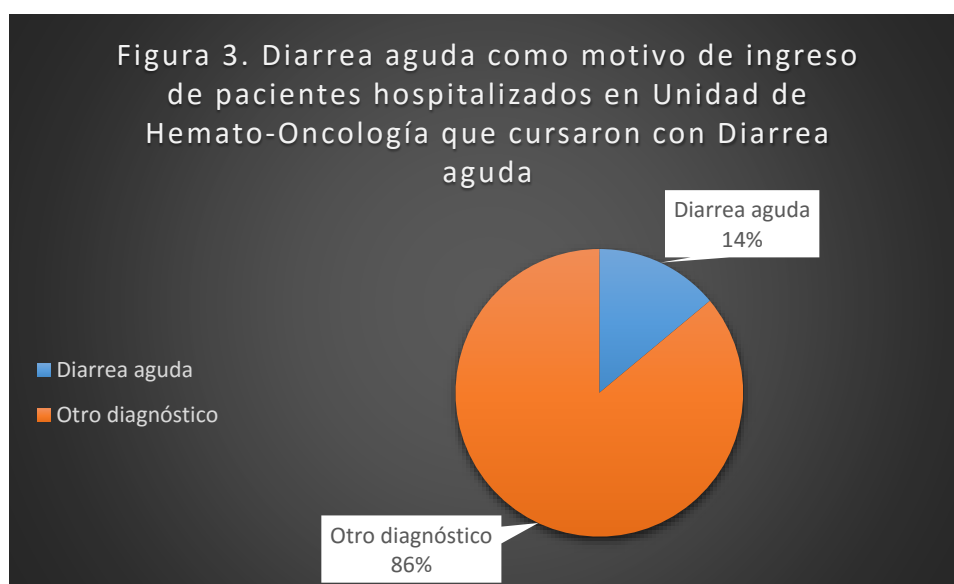
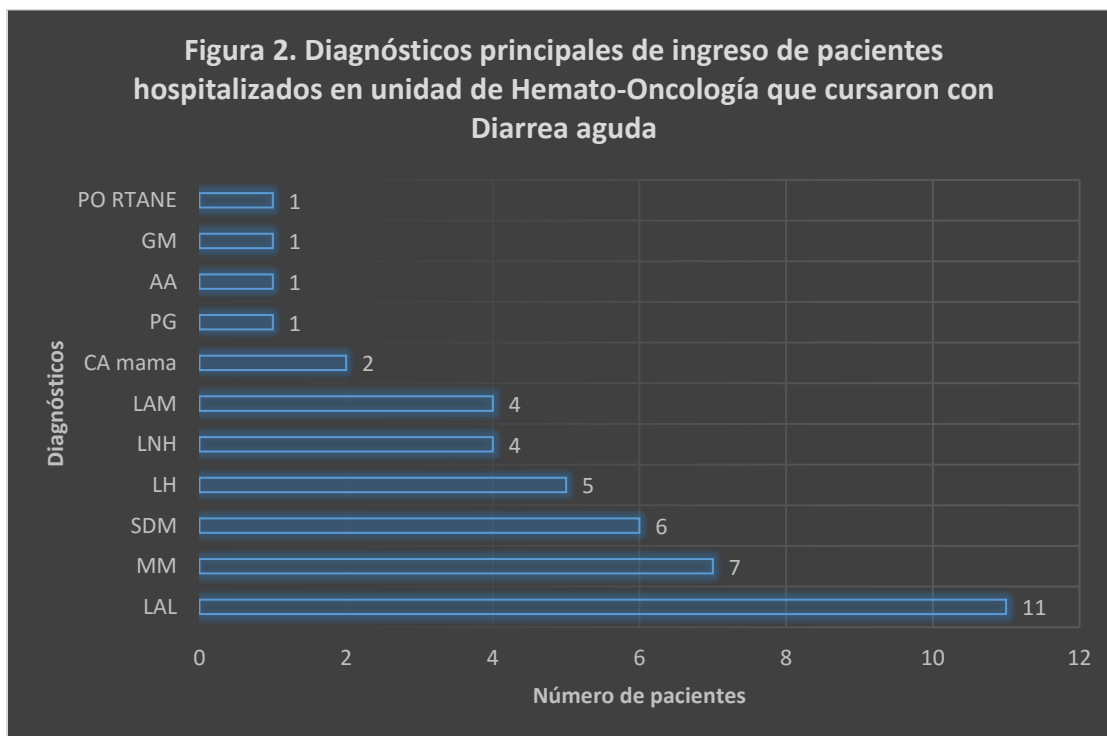
Figura 1. Selección de pacientes hospitalizados en Unidad de Hemato-Oncología que cursaron con Diarrea aguda

Pacientes con diarrea aguda

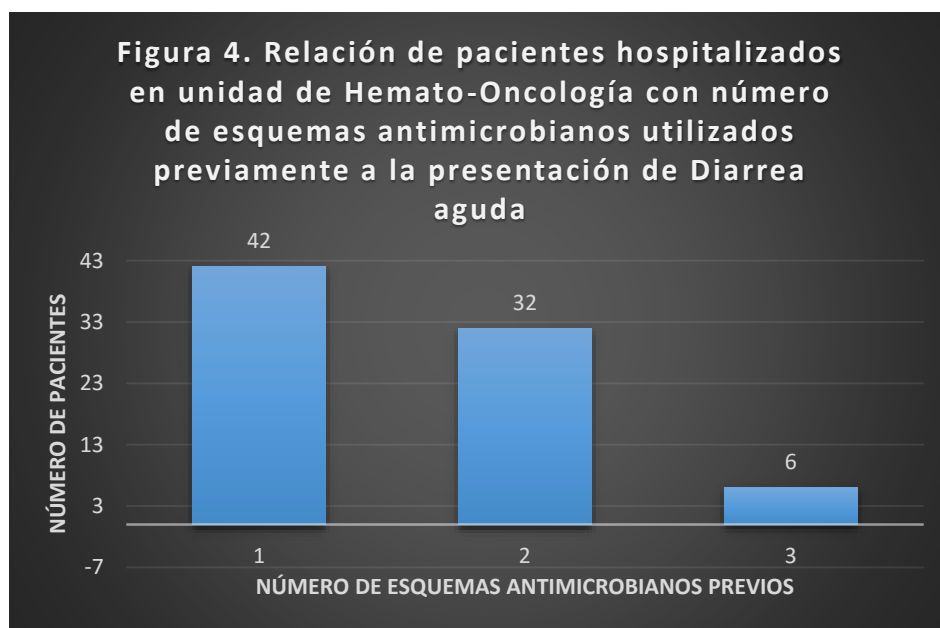
De los 43 pacientes (43.8%) que cursaron con diarrea aguda, 21 fueron mujeres (48.8%) y 22 hombres (51.2%); en 32 casos (74.4%) se documentó antecedente de hospitalización en los 3 meses previos al ingreso.

Los diagnósticos principales de ingreso más frecuentes fueron: Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL) en 11 casos (25.6%), Mieloma múltiple (MM) 7 casos (16.3%), Síndrome Mielodisplásico (SMD) 6 casos (14%), Linfoma de Hodgkin (LH)

5 casos (11.6%), Linfoma No Hodgkin (LNH) y Leucemia Mieloide Aguda (LAM) en 4 casos (9.3) cada una, Cáncer de mama (CA mama) 2 casos (4.7%), y Paraganglioma (PG), Anemia Aplásica (AA), Glioblastoma Multiforme (GM), Posoperatorio de resección de tumor abdominal no especificado 1 caso (2.3%) cada uno (Figura 2). En 6/43 casos (14%) el motivo de ingreso al hospital fue diarrea aguda (Figura 3).



42/43 pacientes (97.6%) utilizaron previo al ingreso al menos 1 esquema de tratamiento antimicrobiano; 32/43 pacientes (74.4%) tuvieron 2 esquemas diferentes de antimicrobianos, y 6/43 pacientes (13.9%) utilizaron 3 esquemas de antimicrobianos.



Los antimicrobianos más frecuentemente utilizados en el primer esquema fueron Quinolonas de tercera generación en 15 casos (34.9%), Cefalosporinas de tercera generación 11 casos (25.6%), Cefalosporinas de cuarta generación 6 casos (14%), Aminoglucósidos 3 casos (7%), Quinolonas de cuarta generación, Ureidopenicilina con inhibidor de beta lactamasas y antituberculosos (Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol coformulado) en 2 casos cada una (4.7%), mientras que 1 caso (2.3%) no tuvo antecedente de uso previo de antimicrobianos. En el segundo esquema antimicrobiano los fármacos más frecuentemente usados fueron Fluconazol en 10/43 casos (23.3%), aminoglucósido en 6/43 casos (14%), Metronidazol 5/43 casos (11.6%) y quinolonas de 3ª generación 3 casos (7%), quinolonas de cuarta generación, cefalosporinas de primera y de segunda generación 2 casos cada una (4.7%).

De los 43 pacientes, a 39 (90.7%) se les practicó examen coprológico, siendo de patrón inflamatorio en 23/39 pacientes (59%), y no inflamatorio en 16/39 pacientes (41%). A 4/43 pacientes (9.3%) no se les realizó examen coprológico.

Toxinas A y B para *Clostridium difficile* se realizaron en 25 de 43 casos de pacientes con diarrea aguda (58.1%), siendo positivas en 21/25 casos (84%) y negativas en 4/25 pacientes (16%). En 18 de 43 casos de diarrea aguda (41.9%) no se realizó examen de toxinas A y B de *Clostridium difficile* en heces.

Del total de pacientes con diarrea aguda, a 25 pacientes (58.1%) se les realizó examen colonoscópico, resultando con evidencia de pseudomembranas en 12 casos (48%) y sin evidencia de éstas en 13 casos (52%). En 18 pacientes (41.9%) no se realizó examen colonoscópico.

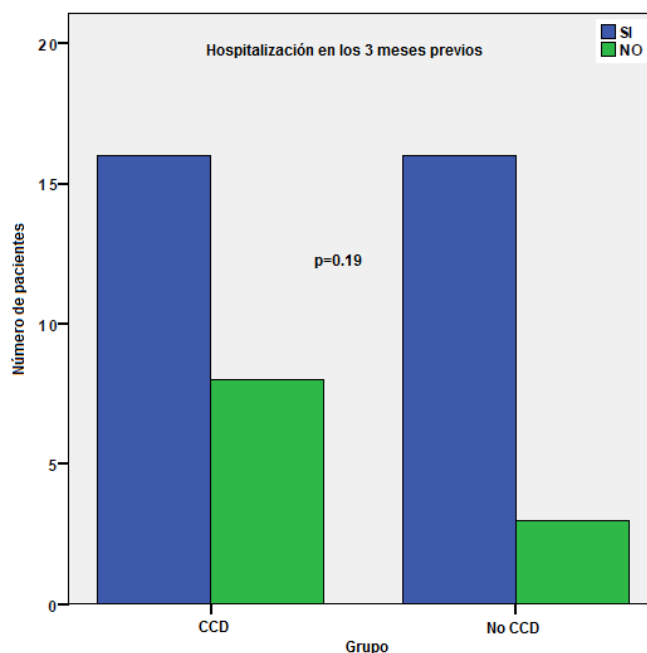
De los 43 pacientes con diarrea aguda, 24 (55.8%) cumplieron criterios diagnósticos de Infección por *Clostridium difficile*.

Pacientes con Colitis por *Clostridium difficile*

Se reportaron 24 casos confirmados de Colitis por *Clostridium difficile*, de los cuales 12 (50%) fueron hombres y 12 (50%) mujeres vs grupo de diarrea sin ICD que se reportaron 19 casos, 10 (52.6%) hombres, 9 (47.4%) mujeres, $p=0.864$ (tabla 1).

En el grupo ICD la media de la edad fue de 40.6 ± 15.6 años vs grupo sin ICD en el que la media de la edad fue de 56.79 ± 20.3 años, $p=0.005$.

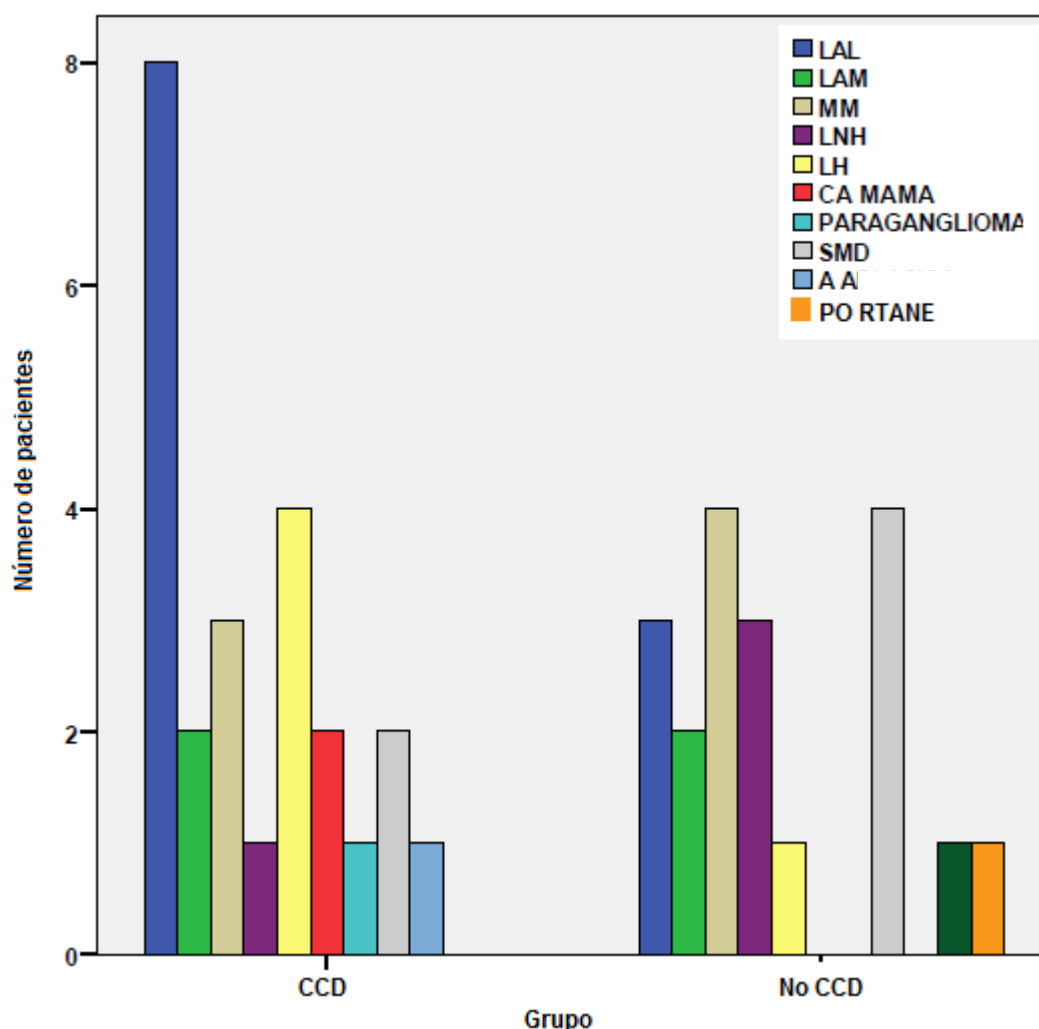
En el grupo de ICD, 16 casos (66.7%) tuvieron antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses y 8 (33.3%) no tuvieron dicho antecedente vs grupo no ICD en el que 16 casos (84.2%) sí tuvieron y 3 casos (15.8%) no, $p=0.190$.



CCD: Colitis por *Clostridium difficile*
 No CCD: Pacientes sin Colitis por *Clostridium difficile*

Figura 5. Relación de hospitalización previa (últimos 3 meses) en pacientes hospitalizados en Unidad de Hemato-Oncología que cursaron con Diarrea aguda

En el grupo de CCD, los diagnósticos de ingreso principales fueron LAL en 8 casos (33.3%), LH 4 casos (16.7%), MM 3 casos (12.5%), LAM y SMD 2 casos (8.3%) cada uno, y, LNH, CA mama y Paraganglioma con 1 caso (4.2%), respectivamente. Solo 1 paciente (4.1%) tenía diagnóstico de VIH. Mientras que en el grupo no ICD, los diagnósticos de ingreso principales fueron SMD y MM con 4 casos cada una (21.1%), LAL 3 casos (15.8%), LAM 2 casos (10.5%), Glioblastoma multiforme y LH 1 caso (5.3%) cada uno, $p=0.323$.

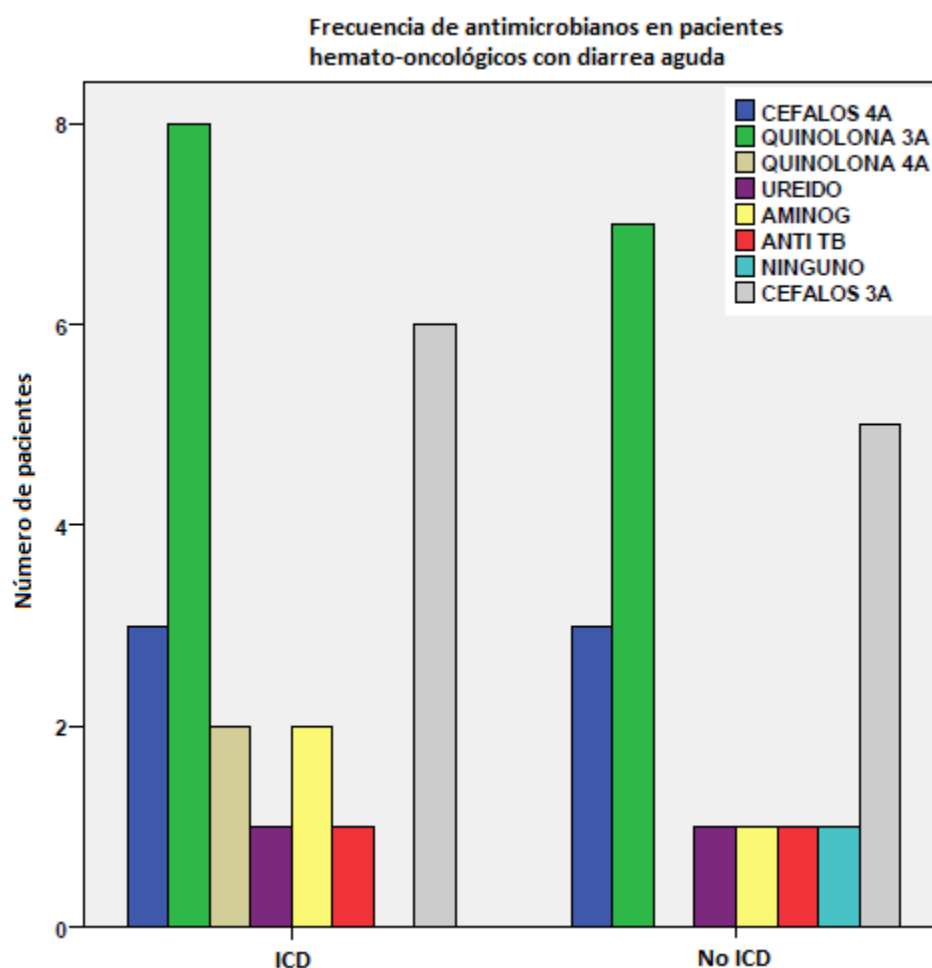


LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica; LAM: Leucemia Aguda Mieloide; MM: Mieloma Múltiple; LNH: Linfoma No Hodgkin; LH: Linfoma Hodgkin; CA mama: Cáncer de mama; PG: Paraganglioma; SMD: Síndrome Mielodisplásico; AA: Anemia Aplásica; PO RTANE: Posoperatorio de Resección de Tumor Abdominal No Especificado

Figura 6. Diagnósticos principales de ingreso de pacientes hospitalizados en Unidad de Hemato-Oncología que cursaron con Diarrea aguda

El 100% de los pacientes en el grupo ICD tuvieron el antecedente de haber utilizado al menos un esquema antimicrobiano; 18/24 pacientes (75%) utilizaron 2 esquemas antimicrobianos; y 5/24 pacientes (20.8%) 3 esquemas antimicrobianos. Los antimicrobianos más frecuentemente utilizados como primer esquema en el grupo de pacientes con Colitis por *Clostridium difficile* fueron las Quinolonas de tercera generación en 8/24 pacientes (33.3%), seguido de Cefalosporinas de tercera generación en 6 de 24 pacientes (25%), Cefalosporinas de cuarta generación 3

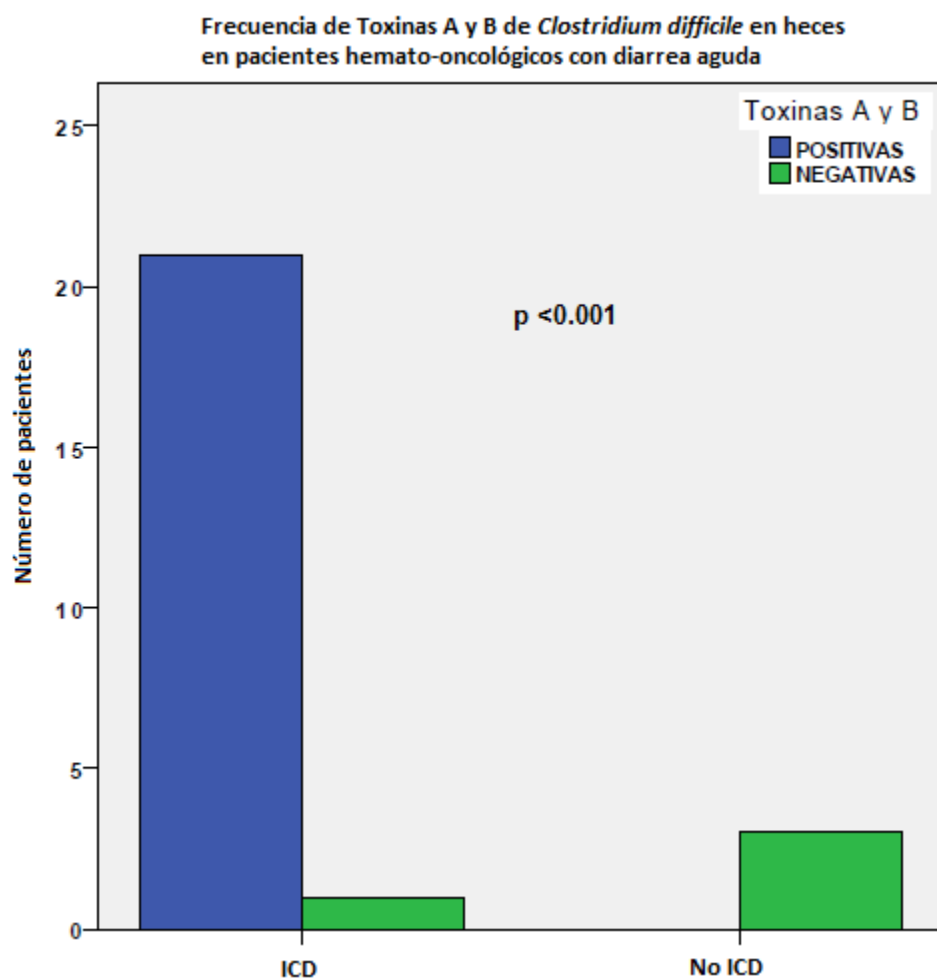
casos (12.5%), Quinolonas de cuarta generación y aminoglucósidos 2 casos (8.3%) cada una, y, Ureidopenicilina con inhibidor de beta lactamasas y antituberculoso en 1 caso (4.2%), respectivamente; vs en el grupo sin ICD fueron Quinolonas de tercera generación 7 casos (36.8%), cefalosporinas de tercera generación 5 casos (26.3%), cefalosporinas de cuarta generación 3 casos (15.8%), sin diferencia estadísticamente significativa, $p=0.872$. Solo 2 pacientes (8.3%) en el grupo de ICD tuvieron el antecedente de exposición previa a Clindamicina en el tercer esquema de antimicrobianos.



En el grupo de pacientes con CCD se realizó examen coprológico en 21/24 casos (87.5), siendo en 19/21 casos (90.5%) de patrón inflamatorio, y en 2 casos (9.5%) de patrón no inflamatorio, en 3/24 casos (12.5%) no se realizó coprológico; vs grupo de pacientes sin ICD que se realizó coprológico en 17/19 (89.4%) casos, siendo de

patrón inflamatorio en 3/17 pacientes (17.6%), patrón no inflamatorio en 14/17 pacientes (82.3%), no se realizó coprológico en 2/19 casos (10.5%), $p < 0.001$

Toxinas A y B de *Clostridium difficile* en heces se realizó en 22 de los 24 casos (91.6%) de ICD, con resultado positivo en 21/22 casos (95.5%) y negativo en 1/22 casos (4.5%); vs grupo sin ICD que se realizó esta prueba en 3/19 casos (15.7%), siendo en los 3 casos (100%) negativo, $p < 0.001$.



En 22/24 casos (91.7%) la Colitis por *Clostridium difficile* fue asociada a cuidados de la salud de aparición hospitalaria (ICD ACS-HA), mientras que solo en 2 casos (8.3%) fue asociada a cuidados de salud de aparición comunitaria (ICD ACS-AC), no se registraron casos adquiridos en la comunidad (ICD-AC).

El examen de detección Toxinas A y B de *Clostridium difficile* en heces se realizó en 22 de los 24 pacientes (91.7%), con resultado positivo en 21/22 casos (95.5%), mientras que en 1 solo paciente con Colitis por *Clostridium difficile* el resultado de las toxinas A y B fue negativo (4.5%).

El examen colonoscópico se realizó en el 100% de los pacientes del grupo ICD, con evidencia de pseudomembranas en 12/24 pacientes (50%); vs grupo sin ICD que se realizó en 1 de 19 casos (5.3%), en la cual no se evidenciaron pseudomembranas (100%), $p=0.52$.

El diagnóstico de ICD se realizó en una media de 16.7 ± 12.1 días (1-47 días); en el 75% de los casos el diagnóstico de ICD se realizó al día 22 de estancia intrahospitalaria.

En el grupo ICD se registró media de lactato sérico de 1.82 ± 0.95 mmol/L vs 1.15 ± 0.42 mmol/L de lactato sérico en el grupo sin CCD, $p=0.025$. Además, en el grupo CCD el valor de procalcitonina fue de 3.78 ± 1.06 ng/mL vs 1.26 ± 1.03 ng/mL en el grupo sin ICD, $p=0.109$.

Respecto a la clasificación de la gravedad de acuerdo a la clasificación de la ACG, en 10/24 casos (41.7%) se reportó como ICD Grave, en 7/24 casos (29.2%) como ICD Leve-moderada, y en 7 casos (29.2%) como Grave y Complicada.

En el grupo de ICD, 3/24 pacientes (12.5%) desarrollaron Megacolon tóxico vs grupo sin ICD en donde ningún paciente presentó Megacolon tóxico, $p=0.24$.

El 100% de los casos de ICD recibieron tratamiento, en 11/24 casos (45.8%) se utilizó Vancomicina oral 125mg 4 veces al día, 7 casos (29.2%) recibieron Metronidazol oral 500mg 3 veces al día; Metronidazol intravenoso (IV) con Vancomicina oral recibieron 3 pacientes (12.5%), mientras que Metronidazol IV con Vancomicina oral y rectal recibieron 3 pacientes (12.5%).

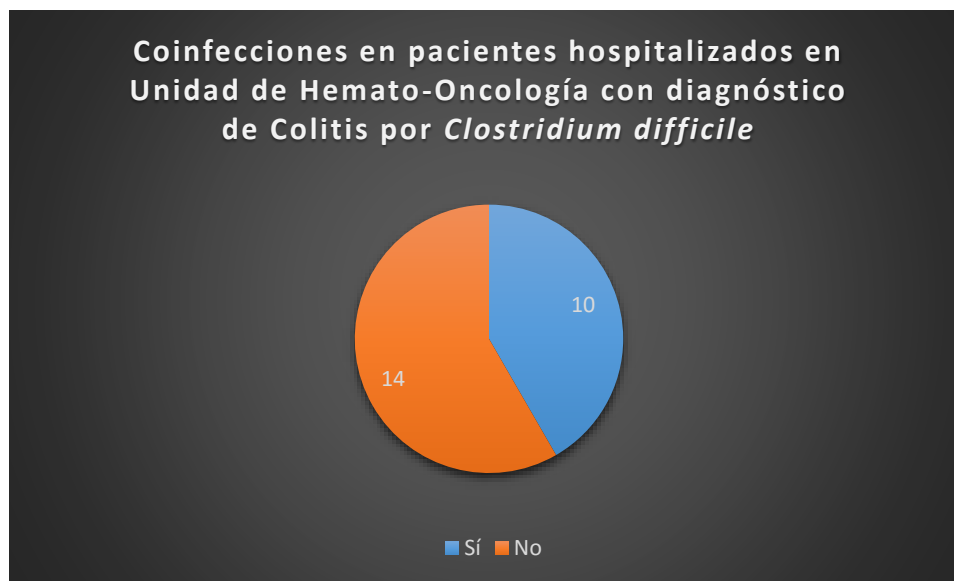
El tiempo de resolución de los síntomas fue de 3.2 ± 1.5 días (2-8 días); en el 75% de los casos los síntomas se resolvieron en 4 días.

La tasa de fracaso al tratamiento inicial fue de 8.3% (2 casos).

La mortalidad global fue de 20.9% (5/24 pacientes), de los cuales en 1 paciente (20%) la muerte se relacionó a ICD, y en 4 pacientes (80%) la muerte no se relacionó a ICD. La sobrevivencia fue de 75% (18/24 pacientes), y en 4.2% (1/24 pacientes) hubo recurrencia de ICD.

Se reportaron coinfecciones en 10/24 pacientes (41.7%) con el grupo de CCD vs el grupo sin CCD en el que se reportaron 7 coinfecciones (36.8%), $p=0.74$.

Las coinfecciones más frecuentes en el grupo de CCD fueron Bacteremia en 3/10 pacientes (30%) y en 2/10 pacientes (20%) Neumonía nosocomial. Los microorganismos aislados en las coinfecciones se presentan en la tabla....



**Coinfecciones en pacientes hospitalizados en
Unidad de Hemato-Oncología con diagnóstico de
Colitis por Clostridium difficile**

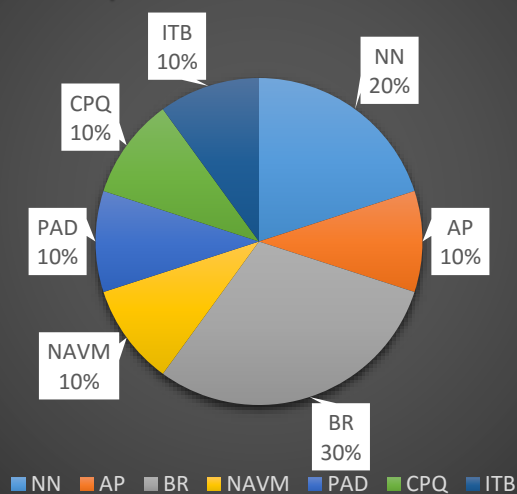


Tabla 1. Características de pacientes hospitalizados en Unidad de Hemato-Oncología que cursaron con diarrea aguda

Característica	Grupo CCD		Grupo sin CCD		Valor estadístico
	n=24	(%)	n=19	(%)	
Género					<i>p=0.864</i>
Masculino	12	50	10	52	
Femenino	12	50	9	47.6	
Edad (años)	40.6 ± 15.6		56.79 ± 20.3		<i>p=0.005</i>
Hospitalización en los últimos 3 meses	16	66.7	16	84.2	<i>p=0.19</i>
Tiempo transcurrido desde el ingreso al hospital hasta el diagnóstico de CCD (días)	16.7 ± 12.1	-	-	-	NA
Gravedad de CCD					NA
Leve-Moderada	7	29.2	-	-	
Grave	10	41.7	-	-	
Grave y complicada	7	29.2	-	-	
Origen CCD					NA
IACS-HA	22	91.7	-	-	
IACS-AC	2	8.3	-	-	
AC	0	0	-	-	
Tratamiento					NA
Metronidazol 500mg VO tvd	7	29.2	-	-	
Vancomicina 125mg VO	11	45.8	-	-	
cvd	3	12.5	-	-	
Metronidazol 500mg IV tvd + Vancomicina 500mg VO cvd	3	12.5	-	-	

Metronidazol 500mg IV tvd + Vancomicina 500 VO cvd + Vancomicina 500mg VR cvd					
Coprológico	21	87.5	17	89.1	$p<0.001$
Inflamatorio	19/21	90.5	3	17	
No Inflamatorio	2/21	9.5	14	82.3	
Toxinas A y B de <i>Clostridium difficile</i> en heces	22	91.6	3	15.7	$p<0.001$
Positivas	21	95.5	0	0	
Negativas	1	4.5	3	100	
Colonoscopia	24	100	1	5.3	$p=0.52$
Con Pseudomembranas	12	50	0	0	
Sin Pseudomembranas	12	50	1	100	
Megacolon tóxico	3	12.5	0	0	$p=0.24$
Lactato sérico (mmol/L)	1.82 ± 0.95	-	1.15 ± 0.42	-	$p=0.02$
Procalcitonina (ng/mL)	3.78 ± 1.06	-	1.26 ± 1.03	-	$p=0.19$
Desenlace					NA
Mortalidad	5	20.9	-	-	
Mortalidad relacionada a CCD	1 4	20 80			
Mortalidad no relacionada a CCD	18	75	-	-	
Sobrevida	1	4.1	-	-	
Recurrencia					
Tiempo de resolución de síntomas (días)	3.2 ± 1.5	-	4.1 ± 1.7	-	$p=0.12$
Falla al tratamiento	2	8.3	-	-	NA
Coinfecciones	10	41.6	7	36.8	$p=0.74$

DISCUSIÓN.

Colitis *por Clostridium difficile* (CCD) representa un problema de salud pública, sin embargo, en Latinoamérica y por ende en México es limitada la información que existe acerca de la prevalencia, características clínicas y microbiológicas y desenlace de esta enfermedad en nuestro medio ¹⁸.

PREVALENCIA

En nuestro estudio, la prevalencia de Diarrea aguda (DA) en pacientes hospitalizados fue de 4.3%, mientras que la prevalencia de CCD fue de 1.4%, lo que contrasta con la prevalencia de CCD en pacientes hospitalizados a nivel mundial que se reporta en 4-18% (tabla 2) quizá debido al subregistro de la enfermedad, a la falta de sospecha clínica de cuadro de CCD en pacientes hospitalizados que cursen con DA, así como a la falta de herramientas diagnósticas con las que cuenta nuestro hospital.

Tabla 2. Prevalencia de CCD en diferentes estudios	
Comparación de estudios	Prevalencia (%)
Ozaki <i>et al.</i> ¹⁹	4
Bashir <i>et al.</i> ²⁰	4.3
Patel y Desai <i>et al.</i> ²¹	5.9
Chaudhry <i>et al.</i> ²²	7.1
Garcia <i>et al.</i> ²³	12.9
Ingle <i>et al.</i> ²⁴	17
Gogate <i>et al.</i> ²⁵	18
Bartlett <i>et al.</i> ²⁶	8
Segar <i>et al.</i> ²⁷	4
Alonso <i>et al.</i> ²⁸	9.7

Los pacientes que presentaron CCD fueron más jóvenes que los pacientes sin CCD, con valor estadísticamente significativo. Similar a lo reportado en 2016 por Selvey y cols, quienes encontraron que los pacientes hemato-oncológicos con CCD eran más jóvenes comparados con el grupo control, con media de edad de los pacientes con padecimientos hemato-oncológicos que presentaron CCD de 61 años, mientras que en el grupo que no presentó CCD fue de 65 años, también con significancia

estadística ³¹; en nuestro estudio la media de edad de pacientes hemato-oncológicos con CCD en nuestro estudio fue 40.6 ± 15.6 años vs 56.79 ± 20.3 años del grupo sin ICD.

En un estudio retrospectivo de una cohorte de 2085 pacientes Hemato-oncológicos, 65 pacientes cursaron con CCD, y se encontró a Leucemia Linfoblástica Aguda, Neutropenia, Neumonía Bacteriana u otra infección bacteriana como patologías de base que fueron asociadas a desarrollo de CCD ³¹. En nuestro estudio, la patología de base más frecuente coincidentemente fue Leucemia Linfoblástica Aguda, seguido de Linfoma de Hodgkin, Mieloma Múltiple, Leucemia Aguda Mieloide y Síndrome Mielodisplásico.

El uso previo de antimicrobianos es considerado el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CCD. Fuereder y cols, determinaron que los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de CCD fueron el uso previo de cualquier antimicrobiano (OR=2.26, p=0.038) y el uso de combinación de antimicrobianos (OR=2.62, p=0.003) ²⁹. En nuestro estudio se encontró que todos los pacientes que desarrollaron CCD tenían antecedente de uso previo de antimicrobiano, y 75% de los pacientes habían utilizado 2 esquemas antimicrobianos diferentes en los 3 meses previos a la presentación de CCD, pero no fue estadísticamente significativo comparado con el grupo que no desarrolló CCD. Así mismo, en nuestro estudio encontramos que los antimicrobianos más frecuentemente usados en el grupo de pacientes con CCD fueron Quinolonas de tercera generación (Levofloxacino), seguido de Cefalosporinas de tercera generación (Ceftazidima), otros antimicrobianos como las Lincosamidas (Clindamicina) no figuraron entre los antibióticos más frecuentemente usados en pacientes que presentaron CCD, lo que es diferente a un estudio publicado en 2008 por Gerding y cols, en el que encontraron que la Infección por *Clostridium difficile* se encontró frecuentemente asociada con Cefalosporinas, Clindamicina, Penicilinas de amplio espectro y Quinolonas ³⁰.

Nuestro hospital no cuenta con las herramientas diagnósticas recomendadas para el diagnóstico de CCD, tales como detección de Glutamato Deshidrogenasa (GDH),

Reacción de Cadena de Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) ni cultivo de *Clostridium difficile*. En nuestro estudio, el 88% de los pacientes con CCD tuvieron DA de tipo inflamatorio comprobado por examen coprológico, mientras que el 92% tuvieron positiva la prueba de detección de toxinas A y B de *Clostridium difficile* por inmunoensayo, cabe mencionar que la mitad de los pacientes con CCD tuvieron evidencia de pseudomembranas en la colonoscopia, lo cual es considerablemente más alto a lo reportado en estudios previos, en donde la evidencia de pseudomembranas en colonoscopia es de 8.8%. En un estudio reciente publicado en 2017, en México, Dávila y cols, reportaron 13.66 ± 14.96 días de estancia desde su ingreso hospitalario hasta el momento del diagnóstico de CCD, mientras que en nuestro estudio se reporta 16.7 ± 12.1 días ⁷.

El esquema de tratamiento más frecuentemente usado fue Vancomicina 125 mg vía oral 4 veces al día debido a que la mayoría de los casos de CCD se catalogaron como graves, ya que las guías para el manejo de infección por *Clostridium difficile* recomiendan este esquema antimicrobiano como agente empírico de elección en pacientes con CCD grave ⁹. En nuestro estudio la tasa de falla al tratamiento empírico inicial fue de 8.3%, menor a lo reportado en un estudio mexicano multicéntrico que fue 19.3% ⁷.

El desenlace de pacientes con CCD es controversial. En nuestro estudio se reportó la mortalidad de todas las causas de 21%, y mortalidad relacionada a CCD fue de 20%, sin encontrar relación de la mortalidad con edad, género, enfermedad basal o uso de antimicrobianos previos; similar a lo reportado en una cohorte retrospectiva de pacientes con padecimientos Hemato-oncológicos en el que la mortalidad de pacientes relacionada a CCD fue de 21.5%, mientras que la mortalidad en pacientes hemato-oncológicos sin CCD se reportó en 2.1%, con valor estadísticamente significativo ³¹; y similar a lo reportado por Kutty y cols ³², en el 2010, reportaron mortalidad a 30 días de todas las causas de 15% o mayor. En un estudio de cohortes conducido en Francia, de 482 pacientes con *Clostridium difficile* y 964 controles sin *Clostridium difficile*, se observó aumento significativo de la mortalidad con Cociente de riesgo (HR, por las siglas en inglés de Hazard ratio) de 1.58

(IC_{95%}=[1.20;1.93]), el Riesgo Relativo (RR) de muerte fue 1.78 (IC_{95%}=[1.18;2.70]) a los 28 días, 1.52 (IC_{95%}=[1.17;1.98]) a los 3 meses, 1.52 (IC_{95%}=[1.20;1.93]) a los 6 meses y 1.64 (IC_{95%}=[1.32;2.03]) a los 12 meses, concluyendo que hay aumento de mortalidad relacionada a *Clostridium difficile* cuando se toma en cuenta edad, género, comorbilidades y duración de estancia hospitalaria ³³. En estudios en animales, se ha propuesto que uno de los factores que repercuten en la mortalidad es la existencia de coinfecciones, especialmente, Bacteremia, esto secundario a la traslocación bacteriana causada por el mecanismo citopático de las toxinas de *Clostridium difficile* que lesionan el epitelio intestinal. En nuestro estudio, Bacteremia representó un aproximadamente un tercio del total de las coinfecciones, no se identificó algún microorganismo predominante; sin embargo, las coinfecciones no fueron estadísticamente significativas tanto en el grupo con CCD como en el grupo sin CCD, y no se relacionaron con aumento en la mortalidad o con modificación del desenlace; esto contrasta con un estudio de cohorte de 59 pacientes con leucemia aguda, Infección por *Clostridium difficile* se determinó como factor de riesgo para bacteremia por Enterococo vancomicina resistente ³⁴. Y es similar a un estudio retrospectivo, observaron que aumentaba la frecuencia de Bacteremia sin foco infeccioso primario evidente después del episodio de Infección por *Clostridium difficile*, sugiriendo que es secundario a traslocación bacteriana, pero no se encontró diferencia en la incidencia de Bacteremia por estafilococo relacionada a Infección por *Clostridium difficile* ³⁵. Así mismo, es similar a un estudio retrospectivo de una cohorte de 1132 pacientes, en los que no se demostró que la Infección por *Clostridium difficile* no fue un factor de riesgo para desarrollo de Bacteremia ³⁶.

Nuestro estudio también evaluó el papel de biomarcadores de respuesta inflamatoria sistémica, los pacientes con CCD tuvieron niveles séricos de lactato estadísticamente más elevados que los pacientes sin CCD (1.82 ± 0.95 mmol/L vs 1.26 ± 1.03 , respectivamente); no hay estudios reportados en la literatura en los que se relacione nivel de lactato sérico como auxiliar diagnóstico de laboratorio para pacientes con CCD, sino más bien, como herramienta de laboratorio para evaluar la gravedad de CCD ⁹. Así mismo, en los pacientes con CCD se detectaron niveles

séricos de procalcitonina más elevados que en grupo control, sin embargo no fue estadísticamente significativo. Esto es similar a lo reportado por Shapiro y cols,³⁷ en un estudio prospectivo de 50 pacientes, encontrando en el grupo de pacientes con CCD nivel sérico de procalcitonina de 4.4 ng/mL, mientras en el grupo control que se reportó en 0.3 ng/mL ($p = 0.102$). Así mismo, Popiel y cols, no encontraron correlación de nivel sérico de procalcitonina con casos confirmados de *Clostridium difficile* por PCR³⁸. Contrasta con lo publicado por Dazley y cols, en donde se reporta que nivel sérico de procalcitonina > 0.5 ng/mL como un marcador de gravedad de CCD, con especificidad de 86.1%, sensibilidad 88.2%, valor predictivo positivo de 93.9% y valor predictivo negativo de 75%³⁹.

CONCLUSIONES

En pacientes hemato-oncológicos del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, la Diarrea Aguda asociada a *Clostridium difficile* representa un problema de actualidad, a pesar de que la prevalencia de CCD reportada en nuestro estudio es menor a la reportada a nivel mundial, consideramos que es debido al subregistro y a la falta de herramientas diagnósticas en nuestro hospital para llegar al diagnóstico de CCD. Concluimos que DA por CCD se presenta más frecuentemente en pacientes hemato-oncológicos de la quinta década de la vida, es más frecuente en pacientes con diagnóstico de base de LAL, con exposición en los 3 meses previos al diagnóstico de CCD de antimicrobianos, principalmente Quinolonas de tercera generación como Levofloxacino y Cefalosporinas de tercera generación (Ceftazidima). En pacientes hemato-oncológicos con DA por CCD, fue más frecuente la forma grave de la enfermedad, el esquema de tratamiento empírico inicial fue el apropiado de acuerdo a la gravedad del cuadro, se observó respuesta al tratamiento favorable en la mayoría de los casos, esto debido a la intervención del especialista en enfermedades infecciosas en el tratamiento de pacientes con CCD. La mortalidad de pacientes con CCD es similar a la que se reporta a nivel mundial. Además, encontramos que la medición de lactato sérico podría servir como herramienta diagnóstica para discernir si DA es debida a CCD o no; así mismo, no encontramos que la medición de procalcitonina sea de utilidad en el diagnóstico de CCD. Sin embargo, este estudio tiene limitantes al tratarse de un estudio retrospectivo con una muestra reducida de pacientes, por lo que se requieren estudios prospectivos para corroborar la información obtenida en este estudio.

ANEXOS.

Anexo 1. Clasificación de heces de Bristol

Anexo 1. Clasificación de heces de Bristol	
1.	Trozos duros que pasan con dificultad
2.	Como una salchicha compuesta de fragmentos
3.	Con forma de salchichas con grietas en su superficie
4.	Como una salchicha, lisa y blanda
5.	Trozos de masa pastosa con bordes definidos, que son defecados fácilmente
6.	Fragmentos blandos y esponjosos con bordes irregulares y consistencia pastosa
7.	Acuosa, sin pedazos sólidos, totalmente líquida

Anexo 2. Clasificación de gravedad de Colitis por *Clostridium difficile* y lineamientos terapéuticos del Colegio Americano de Gastroenterología

Clasificación de gravedad de Colitis por <i>Clostridium difficile</i> y lineamientos terapéuticos del Colegio Americano de Gastroenterología		
Gravedad	Criterio	Tratamiento
Leve-Moderada	Diarrea sin ningún otro signo y/o síntoma de enfermedad grave o grave y complicada	Metronidazol 500mg vía oral 3 veces al día por 10 días
Grave	Albúmina sérica <3g/dL, más: - Leucocitos >15,000 cél/mm³ - Distensión abdominal	Vancomicina 125mg vía oral 4 veces al día por 10 días
Grave y Complicada	Cualquiera de los siguientes atribuido a Colitis por <i>Clostridium difficile</i> : - Ingreso a UCI - Hipotensión con o sin requerimiento de vasopresor - Fiebre ≥38.5 °C - Íleo o distensión abdominal significativa - Cambios en el estado mental - Leucocitos >35,0000 cél/mm³ < 2,000 cél/mm³ - Lactato sérico >2.2 mmol/L - Falla a órgano blanco	Vancomicina 500mg vía oral 4 veces al día + Metronidazol 500mg intravenoso 3 veces al día, y Vancomicina por recto (Vancomicina 500 mg en 500 mL de solución salina como enema) 4 veces al día
Recurrencia	Presentación de nuevo cuadro tras 2-8 casos tras haber completado tratamiento	Repetir esquema de Metronidazol o Vancomicina

Fuente: Surawicz C, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of *Clostridium difficile* Infections. Am J Gastroenterol 2013; 108:478–498; doi: 10.1038/ajg.2013.4

BIBLIOGRAFÍA

1. Knight C, et al. Clostridium difficile Infection. Med Clin N Am. 2013 (97); 523–536.
2. Camorlinga-Ponce M, Gamboa M, Barragan JJ, Munoz O, Fekety FR, Torres JF. Epidemiological aspects of Clostridium difficile in a pediatric hospital and its role in diarrheal disease. Eur J Clin Microbiol 1987;6:542-546.
3. Zaidi M, Ponce de León S, Ortiz RM, Ponce-de León S, Calva JJ, Ruiz-Palacios G, et al. Hospital-acquired diarrhea in adults: a prospective case controlled study in Mexico. Infect Control Hosp Epidemiol 1991;12:349-355.
4. Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Lamothe-Molina P, Bobadilla-del-Valle M, Maravilla-Franco E, Sifuentes-Osornio J. Comportamiento clínico de la enfermedad asociada a Clostridium difficile: estudio de casos y controles, XXXIII Congreso Anual de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica A. C., León, Guanajuato, México, mayo de 2008. Número de resumen B8.
5. Longo D, et al. Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2015;372:1539-48.
6. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial Clostridium difficile-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. CMAJ 2005; 173: 1037-42.
7. Dávila LP, et al. Increasing rates of Clostridium difficile infection in Mexican hospitals. Braz J Infect Dis. 2017 Jun 19. pii: S1413-8670(17)30136-8.
8. Surawicz C, et al. Guidelines for Diagnosis, Treatment, and Prevention of Clostridium difficile Infections: Am J Gastroenterol 2013; 108:478–498.
9. Schneider A, et al. Three-step diagnostic algorithm in diagnosing patients suspected of Clostridium difficile –associated diarrhea. Przegl Epidemiol 2014; 68: 669 – 674.
10. Bolton RP, Culshaw MA. Faecal metronidazole concentrations during oral and intravenous therapy for antibiotic associated colitis due to Clostridium difficile. Gut 1986;27(10):1169–72.

11. Kapoor K, Chandra M, Nag D, et al. Evaluation of metronidazole toxicity: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Res* 1999;19(3):83–8.
12. Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, et al. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl 2):S121–6.
13. Finegold SM, Molitoris D, Vaisanen ML, et al. In vitro activities of OPT-80 and comparator drugs against intestinal bacteria. *Antimicrobial Agents Chemother* 2004;48(12):4898–902.
14. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011;364(5):422–31.
15. Pepin J, Valiquette L, Gagnon S, et al. Outcomes of *Clostridium difficile*-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP1/027. *Am J Gastroenterol* 2007;102(12):2781–8.) (Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. 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.
16. Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, et al. Comparative effectiveness of *Clostridium difficile* treatments: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155(12): 839–47.
17. Manea E, et al. The role of Tigecycline in the management of *Clostridium difficile* infection: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Jun 19. pii: S1198-743X(17)30324-5
18. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;2: 529–49.14
19. Ozaki E, et al. *Clostridium difficile* colonization in healthy adults: Transient colonization and correlation with enterococcal colonization. *J Med Microbiol* 2004; 53 (2): 167-72.
20. Bashir G, et al. Prevalence of *Clostridium difficile* in patient with antibiotic associated diarrhea in a tertiary care hospital. *Int J Adv Res* 2014; 2: 762-5.

21. Patel P, et al. Study of *Clostridium difficile* in South Gujarat región of India. *Res J Recent Sci* 2014; 3:34-41.
22. Chaudhry R, et al. Changing pattern of *Clostridium difficile* associated diarrhea in a terciary care hospital: A 5 year retrospective study. *Indian J Med Res* 2008; 127: 377-82.
23. Garcia C, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile*-asssociated diarrhea ina a Peruvian tercairy care hospital. *AM J trop Med Hyg* 2007; 77:802-5.
24. Ingle M, et al. Prevalence and Clinical course of *Clostridium difficile* Infection in a tertiary-care hospital: A retrospective analyss. *Indian J Gastroenterol* 2011; 30: 89-93.
25. Gogate A. Diagnostic role of stool culture and toxin detection in antibiotic associated diarrhea due to *Clostridium difficile* in children. *Indian J med Res* 2005; 122: 518-24
26. Bartlett JG. Narrative review: The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med.* 2006;145:758---64.
27. Segar L, et al. Prevalence of *Clostridium difficile* Infection among the patients attending a tertiary care teaching hospital. *Indian J PAtHol Microbiol* 2017; 60(2): 221-225.
28. Alonso C, et al. A multicenter, retrospective, case-cohort study of the epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* Infection among cord blood transplant recipient. *Transpl Dis* 2017 [Epub ahead of print].
29. Fuereder et al. Risk factors for *Clostridium difficile* Infection in Hemato-oncological patient: A case control study in 144 patients. *Sci Rep* 2016; 6: 31498.
30. Gerding D, et al. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1:S19-31). (Hookman P, et al. *Clostridium difficile* associated Infection, diarrhea and colitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1554-80.
31. Selvey L, et al. *Clostridium diffiicle* Infections amongst Patients with Haematological Malignances: A Data Linkage Study. *PLoS One* 2016; 11(6):e0157839.

32. Kutty PK, et al. Risk factors for and estimated incidence of community – associated *Clostridium difficile* Infection, North Carolina, USA. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 197-204.
33. Barbut F, et al. Excess mortality between 2007 and 2014 among patient with *Clostridium difficile* Infection: a French Health Insurance Database analysis. *J Hosp Infect* 2017, Jul; 30388-2.
34. Mary-Claire Righmann RJM, Jr., Jeanine Brewrink, Alan S. Cross, and J. Glenn Morris, Jr. *Clostridium difficile* Infection Is a Risk Factor for Bacteremia Due to Vancomycin-Resistant Enterococci (VRE) in VRE-Colonized Patients with Acute Leukemia. *Clinical Infectious Diseases* 1997; (25): 1056–9.
35. Thomas JA, Newman KC, Doshi S, Logan N, Musher DM. Bacteraemia from an unrecognized source (occult bacteraemia) occurring during *Clostridium difficile* infection. *Scand J Infect Dis* 2011; 43(4): 269-74.
36. Ulrich J, et al. Is *Clostridium difficile* infection a risk factor for subsequent bloodstream infection?. *Anaerobe* 2017; Jun 29;48:27-33.
37. Shapiro D, et al. Can Procalcitonin Contribute to the Diagnosis of *Clostridium difficile* Colitis? *Isr Med Assoc J.* 2017 May;19(5):313-316.
38. Popiel K, et al. Usefulness of Adjunctive Fecal Calprotectin and Serum Procalcitonin in Individuals Positive for *Clostridium difficile* Toxin Gene by PCR Assay. *J Clin Microbiol.* 2015 Nov; 53(11): 3667–3669.
39. Dazley J, et al. The Role of Procalcitonin Levels in Assessing the Severity of *Clostridium Difficile* Infection. *J Glob Infect Dis.* 2015 Jul-Sep; 7(3): 120–121.