



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**FRECUENCIA DE INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA DE NOVO DURANTE EL
TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA INTENSIVA, REPORTE DE 5
AÑOS EN UNA INSTITUCIÓN MEXICANA**

TESIS DE POSTGRADO

**PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

PRESENTA:

DRA. GERALDIN MARGARITA GUTIÉRREZ GÓMEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. JOSÉ ANTONIO DE LA PEÑA CELAYA

REGISTRO: 164.2021



Ciudad de México, CDMX. 25 de Octubre del 2021



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.

DR. LUIS AMARO HERNANDEZ
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

DR. JOSÉ ANTONIO DE LA PEÑA CELAYA
ASESOR DE TESIS

DRA. GERALDIN MARGARITA GUTIÉRREZ GÓMEZ
AUTOR

AGRADECIMIENTOS.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	6 - 15
PACIENTES Y METODOS	16
ANALISIS ESTADISTICO	17
DEFINICIÓN DE TERMINOS	18 - 19
ABREVIATURAS	20
RESULTADOS	21 - 22
DISCUSIÓN	23 - 25
CONCLUSIONES	26
REFERENCIAS	27 - 29
ANEXOS	30 - 34

INTRODUCCIÓN.

La infección por *Clostridium difficile* (CDI) es una causa importante de diarrea asociada a la atención médica y al uso de antimicrobianos y la aparición de cepas endémicas producen resultados catastróficos en el grupo de pacientes con cáncer, debido a que son un grupo de alto riesgo para el desarrollo de la infección [1].

La gravedad de la enfermedad se usa para guiar la terapia antibiótica, la enfermedad se caracteriza por ser grave si se asocia con hipoalbuminemia (definida por albumina <3 gr/dl), leucocitosis (leucocitos > 15 000 células/mm³) y dolor abdominal. El estado de inmunocompromiso, la enfermedad inflamatoria intestinal y la lesión renal aguda, también se asocian a un peor pronóstico y deben ser tratados de forma agresiva en la práctica clínica. En raras ocasiones *C. difficile* puede provocar íleo con distensión abdominal pero poca o ninguna evacuación diarreica, esta presentación tiende a anunciar un curso más severo y también debe tratarse como una enfermedad complicada grave. [2]

Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de CDI debido a la propia enfermedad, la respuesta inmune deprimida y la exposición a la QT. La incidencia en pacientes con enfermedad hematológica es del 7% al 14%, aunque el riesgo aumentado tanto en frecuencia como en severidad de CDI en pacientes con enfermedad hematológica es significativo y uno de los principales retos es la recurrencia de los eventos. Datos recientes indican una propensión a la recurrencia del 15 al 35% después de la terapia contra CDI [3]. Estudios adicionales han reportado que hasta el 7% de los pacientes sometidos a QT mielosupresora, con enfermedades hematológicas desarrollaran un cuadro de diarrea por este agente causal y que el 8.2% desarrollara cursos graves de la enfermedad [4].

Según un estudio publicado de nuestro servicio en el CMN ISSSTE 20 de Noviembre de tipo retrospectivo, longitudinal descriptivo, comparativo realizado entre 1994 y 2014, dirigido para el estudio de la fiebre y neutropenia, donde se estudiaron 493 episodios de neutropenia febril, se determinó que la patología más frecuente en estos era leucemia aguda de los cuales estirpe B eran 58.8% y de estirpe mielóide 31.5%, se llegó a la conclusión de que el mayor factor pronóstico para fracaso o presencia de FYN se tiene relación con citopenias profundas y los días posquimioterapia.

ANTECEDENTES.

Generalidades.

Clostridium difficile (CD) es un bacilo anaerobio, gram positivo, que se encuentra en el medio ambiente y tracto gastrointestinal de humanos y mamíferos, formador de esporas resistentes a la desecación, temperaturas extremas y muchos productos químicos y desinfectantes, se trasmite por vía fecal- oral (4), originalmente llamado *Bacillus difficilis* debido a la dificultad en el cultivo in vitro, descrito por primera vez en 1935 como parte de la microbiota intestinal de los recién nacidos sanos [5], coloniza el intestino grueso de humanos y mamíferos, posteriormente se demuestra su potencial toxígeno a través de estudios de cobayos, y para la década de 1970, el trabajo de Jonh Bartelett et al. identifico *Clostridium difficile* como la causa de colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos [6]

En 2006, Sebaihia y cols. describieron el primer genoma cerrado completamente secuenciado de CD cepa 630;RT012, siendo aislada por primera vez en 1982 en un paciente con PCM en Zurich, Suiza, su secuenciación permitió demostrar el gran cromosoma circular de 4,290,252 pb (4.3 Mb), que corresponde a 3,776 secuencias codificantes de proteínas (CDS) y un contenido de GC de 29.06%, posteriormente Monot y sus colegas, describieron >500 puntos de codificación a esta misma cepa antes desconocidos, desde entonces varios otros genomas que varían desde 4.1 a 4.3 MB se han secuenciado y descrito. Muchos de los CDS identificados en el genoma de *C. difficile* están asociados con la adaptación y la proliferación en el tracto gastrointestinal (germinación, adhesión y crecimiento) y la supervivencia en entornos subóptimos desafiantes (formación de endosporas) [6]

Taxonomía:

El grupo *Clostridium* representa un antiguo linaje procariota, que se estima que divergió del dominio bacteriano hace mil millones de años, antes que los grupos *Escherichia*, *Campylobacter* y *Helicobacter*; y alrededor del tiempo cuando la concentración de oxígeno molecular en la atmósfera comenzó a aumentar. Descrita bajo el filo Firmicutes, la clase Clostridia incorpora un grupo de organismos anaerobios, formadores de endosporas (y por lo tanto resistentes a la desecación) [6]

CD es taxonómicamente distinto a muchos clostridios conocidos con un genoma 42% más grande que otras especies de clostridioides, existen cepas no toxigénicas y toxigénicas siendo estas las que producen infección. La patogenicidad depende de la presencia de una o ambas toxinas productoras de diarrea (TcdA) y toxina (TcdB), una tercera toxina patógena, la toxina binaria, es producida por algunas cepas, la cual ha demostrado el aumento de la virulencia del CD [2].

Epidemiología.

La diarrea por CD para ser más alta y grave, en pacientes sometidos a quimioterapia por algún proceso oncológico, En una encuesta multicéntrica en Centros Oncológicos se informó que el CD es 2 veces más frecuente que en otros grupos de pacientes. Estudios adicionales han reportado que hasta el 7% de los pacientes sometidos a QT

mielosupresora en pacientes con enfermedades hematológicas desarrollaran un cuadro de diarrea por este agente causal, y que el 8.2% desarrollara cursos graves de esta enfermedad [4]

Un estudio realizado en un hospital de la Ciudad de México publicado en 2018 evalúa los pacientes entre el año 2015 y 2016, se identificaron de forma hospitalaria 220 casos de diarrea intrahospitalaria, de los cuales 106 (48.2%) resultaron positivos a la prueba de inmunoensayo con toxinas A, B o ambas de CD, se encontró que el mayor número de casos se reportó en el área hospitalaria de Medicina interna con 58 (54.7%), seguido de otros servicios como Cirugía general con 14 casos (13.2%) y Ortopedia con 10 casos (10.6%), con una tasa de mortalidad descrita para esta población de 25%, y una media de estancia hospitalaria de 24 días para pacientes que fallecieron por la patología, y una tasa de días hospital de 20 días para aquellos pacientes que fueron dados de alta hospitalaria [7]

En octubre de 2017, la Asociación Mexicana de Gastroenterología se dio la tarea de integrar un grupo multidisciplinario de profesionales de la salud para que se realizara el primer “Consenso sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*”, de manera específica, el objetivo de este consenso fue preparar un documento actualizado sobre la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y prevención de la CDI con aplicación práctica en México. Dicho documento describe que, en los estudios retrospectivos de 4 hospitales de 3 ciudades, se reportaron 478 casos de CDI: 43 casos en 2012 (8.8%), 22 en 2013 (4.5%), 121 casos en 2014 (24.8%) y 301 casos en 2015 (61.8%), lo cual se demuestra un aumento significativo de los casos de CDI de forma anual. Otro factor epidemiológico determinado es que la prevalencia de la cepa NAP1/BI/027 varía entre el 28% y el 91%, esto determinado por diversos estudios realizados en el país de casos de CDI donde se identificó dicha cepa. [8]

En las últimas 2 décadas el RT027, se ha convertido en un patógeno importante para los humanos que se ha asociado con grandes brotes, de inicio descritos en Norte América y posteriormente en Europa. Un ejemplo de ello fue un brote en el hospital de Stoke Mandeville en el Reino Unido, que abarcó un periodo de 3 años, desde abril del 2003 hasta marzo de 2006; Se describieron 498 pacientes diagnosticados con CDI, de los cuales murieron 127. RT027, posee una serie de características que se le atribuyen a su hipervirulencia de las cuales destaca la mayor producción de toxina binaria, tasas de esporulación más altas, formas aberrantes de la proteína tcdC, producción de variantes de toxina B con un espectro mejorado de citotoxicidad y mutaciones de AND girasa resultante en resistencia a fluoroquinolona. En consecuencia, los pacientes con infección por RT027 mostraron una pobre respuesta al tratamiento y un marcado aumento en la morbilidad y mortalidad [6].

Patogénesis.

La primera etapa en la patogénesis es la ingestión de esporas de CD, las cuales sobreviven al ácido gástrico y germinan en el ambiente anaerobio del colon, encontrándose en muestras de yeyuno, pero siendo el reservorio primario el intestino grueso [5]. La transmisión de CD que resulta de la atención médica es muy probable el resultado de la propagación de persona a persona a través de la ruta fecal oral o, como

alternativa, la exposición directa al medio ambiente contaminado. El periodo de incubación inicial se calcula en 2 a 3 días, sin embargo, la evidencia sugiere un periodo de incubación más largo, incluso mayor a 1 semana. [9]

Las manos del personal sanitario, contaminadas transitoriamente con esporas de CD, y la contaminación ambiental, son probablemente de los principales medios por los cuales el organismo se propaga dentro de la asistencia sanitaria [9].

Las toxinas A (enterotoxina) y B (citotoxina) se transcriben de un locus de patogenicidad en el genoma *C difficile* que comprende cinco genes: dos genes de toxina, *tcdA* (toxina A) y *tcdB* (toxina B), y tres genes reguladores, uno que es un supuesto gen regulador negativo de la transcripción del gen de la toxina (*TcdC*) que confiere un fenotipo hipervirulento. Las toxinas A y B pueden unirse a la superficie de las células epiteliales intestinales, donde se internalizan e inactivando proteínas de unión a GTP de la célula huésped, lo que resulta en el desensamblaje de actina, apoptosis de enterocitos e inflamación severa [4]

Presentación clínica.

El CDI se presenta como una amplia gama de enfermedades clínicas que van desde una colonización asintomática o síndrome diarreico agudo, hasta enfermedades potencialmente mortales [10], como infección grave con colitis fulminante y choque séptico con criterios gravedad. La colitis fulminante también puede conducir a la necesidad de una colectomía total. Desafortunadamente, a pesar de la cirugía y la terapia antibiótica agresiva, la tasa de mortalidad promedio después de la colectomía es del 67%, esto descrito en un estudio de pacientes sometidos a cirugía por colitis por CD en el Sudeste de Inglaterra [11].

La diarrea por CD es difícil distinguir de otros cuadros agudos de diarrea, por lo tanto, un diagnóstico de laboratorio preciso de la diarrea asociada a CD es esencial para el manejo rápido y oportuno de los pacientes afectados y asegurar un aislamiento adecuado para el control de la infección [4].

Los síntomas comunes de CDI en población hospitalaria son: dolor abdominal, diarrea acuosa (> 3 evacuaciones no formadas en 24 horas), náuseas, anorexia, fiebre y datos de deshidratación. Muy ocasionalmente íleo ya que puede ser un signo de enfermedad complicada las heces formadas.

El papel de la colonización asintomática de CD como parte del espectro clínico de CDI es compleja porque se comparten muchos factores de riesgo que para paciente asintomáticos; con estimaciones actuales la colonización asintomática puede estar subestimada, ya que su detección rutinaria no forma parte del entorno clínico [5]. Pocos estudios han sintetizado la evidencia del papel sobre la colonización asintomática, pero las Guías de la IDSA 2017 no recomiendan la realización de análisis rutinarios en este grupo de pacientes, excepto para el desarrollo de estudios epidemiológicos [9]. Por definición: Colonización asintomática: es la condición donde se detecta CD en ausencia de síntomas de infección; funcionando como reservorio de infección y presentándose como factor de riesgo para otros.

De acuerdo a la Guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Gastroenterología propone la siguiente clasificación para la CDI; enfermedad leve definida solo por presencia de diarrea como único síntoma; la enfermedad moderada definida como CDI con diarrea pero sin síntomas y/o signos adicionales que cumplan con la definición de CDI grave o complicada; enfermedad grave es la CDI que se presenta o desarrolla durante el curso de la enfermedad con hipoalbuminemia (albumina sérica <3gr/dl) y cualquiera de los siguientes: 1) un recuento de glóbulos blancos >15 000 cel/mm³ o (2) dolor abdominal sin criterios de enfermedad complicada; El CDI complicado es un CDI que presenta o desarrolla al menos uno de los siguientes signos o síntomas: ingreso a la UCI, hipotensión con o sin el uso requerido de vasopresores, fiebre >38°C, íleo o distensión abdominal significativa, cambios en estado mental, leucocitos >15,000 cel/mm³ o <2,000 cel /mm³, niveles séricos de lactato > 2.2 mmol/l, o cualquier evidencia de falla de orgánica. En la guía se encontraron tres factores de riesgo independientes determinados por análisis multivariado para predecir la enfermedad grave: distensión abdominal, leucocitos elevados e hipoalbuminemia [12].

De acuerdo a las Guías de La IDSA se clasifica en los siguientes grupos y acorde a los mismos, sugiere el manejo a seguir. Episodio inicial no severo: demostrado por leucocitosis <15 000 cel/ml, o nivel de creatinina sérica <1,5 mg/dl. Episodio inicial severo: demostrado por leucocitosis >15 000 cel/min, o nivel de creatinina > 1.5 mg/dl. Episodio inicial fulminante: aquel que presenta hipotensión, choque, íleo o megacolon [9].

Criterios de Zar (2000): desarrollados en estudio comparativo de 2007, entre vancomicina y metronidazol para el tratamiento para CDI estratificada por riesgo; determinar un CID con datos de severidad. Donde se evidencia que para la enfermedad grave por CD el manejo es superior con la vancomicina por sobre el uso de metronidazol, no obstante, para la enfermedad leve. Los pacientes en este estudio se estratificaron en 2 grandes grupos por enfermedad leve y grave. Se consideró que los pacientes con ≥ 2 puntos tenían CDI grave. Se administró un punto para cada edad > 60 años, temperatura > 38.3 ° C, nivel de albúmina <2.5 mg / dL, o recuento periférico de glóbulos blancos > 15,000 células /mm. Se dieron dos puntos para evidencia endoscópica de colitis pseudomembranosa o tratamiento en la unidad de cuidados intensivos. Con evaluación diaria de pacientes para determinar resolución de diarrea (<2 evacuaciones formadas en un periodo de 24 horas), signos vitales y síntomas abdominales, Posterior a este estudio se evidenciaron con mayor asociación la presencia de estos factores de mal pronóstico, con el curso de la enfermedad grave o la recurrencia de los pacientes, el fracaso o el éxito, y la recurrencia de la CD [13]

Criterios o Score de ATLAS: validada en 2013, con una combinación de variables clínicas y de laboratorio, que están ampliamente disponibles al momento de diagnóstico de CDI. Este sistema de puntuación puede ser útil para estratificar a los pacientes con CDI de modo que se puedan elegir las terapias apropiadas para maximizar las tasas de curación. Para este estudio se eligieron seis parámetros de rápida disponibilidad, facilidad de cálculo y correlación previa de CDI en series de casos previas. Los cuales son edad (en años), temperatura, tratamiento con ATB sistémicos, recuento total de leucocitos,

creatinina y albumina sérica a cada variable de se asignan de 0 a 2 puntos, y es un sistema de puntuación para evaluación de la mortalidad, refiriéndose a mayor puntaje mayor mortalidad [14]

Factores de riesgo.

Existen muchos factores de riesgo para el desarrollo de CDI, incluidas las comorbilidades, los procedimientos gastrointestinales quirúrgicos y no quirúrgicos, la duración de la estancia hospitalaria, el ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI), el estado de inmunocompromiso (en particular los pacientes de oncología y hematología) y la edad avanzada (>65 años de edad) [6]

Diversos estudios han identificado factores riesgo de recurrencia en población general: edad avanzada (>65 años), duración de hospitalización (>14 días), enfermedad renal crónica, leucocitosis, hipoalbuminemia, disminución de pH gástrico y uso continuo de antibióticos de amplio espectro. [3]

Un análisis prospectivo basado en población sueca demuestra que la tasa de CDI era 10 veces mayor en personas mayores de 65 años en comparación con pacientes con edad menor de 20 años [10]

Dos estudios de casos y controles de Inglaterra encontraron que el tratamiento con supresores de ácido gástrico (especialmente inhibidores de la bomba de protones y bloqueadores de H₂) aumenta el riesgo de CDI adquirido en la comunidad. Los supresores de ácido también se han asociado con la enfermedad recurrente: los pacientes con IBP tienen 4 veces más probabilidades de tener una recurrencia. Múltiples estudios recientes han demostrado un mayor riesgo de CDI en pacientes hospitalizados que toman IBP. Más recientemente, Aseeri et al publicaron un estudio retrospectivo de casos y controles que mostró un riesgo relativo de 3.6 para pacientes que usan IBP. Sin embargo, se ha planteado la hipótesis de que la supresión ácida es simplemente un marcador de múltiples comorbilidades que aumentan el riesgo de CDI [10]. En las Guías IDSA 2017 refiere que existe la asociación entre el uso de IBP y CDI, se deberían suspender los IBP innecesarios, pesa a que las pruebas no son contundentes para que esta acción sea una medida preventiva de CDI.

La infección por CDI aumenta la hospitalización y es responsable de un costo estimado de 4.8 mil millones de dólares en exceso de atención médica en los EE. UU, La incidencia de CDI es de <1% a 2% en la población general y la exposición a antibióticos o antecedente de la exposición a los mismos los 2 a 3 meses previos a la presencia de la infección, siendo este el principal factor de riesgo para CDI debido a la disrupción y la disbiosis de la microbiota colónica endógena (resistencia a la colonización), lo que permite de CD colonice y prolifere. [3] [15]. Prácticamente todos los ATB se ha asociado a los CDI a través de los años, pero ciertas clases con mayor frecuencia como lo son cefalosporinas de tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas, carbapenémicos y clindamicina, aumentando el riesgo hasta por un periodo de 3 meses después de interrupción de la terapia [9].

Los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de CDI debido al propio cáncer, la respuesta inmune deprimida y la exposición a la QT. La incidencia en pacientes con enfermedad hematológica es del 7% al 14%, aunque el riesgo aumentado tanto en frecuencia como en severidad de CDI en pacientes con hematología es significativo, y uno de los principales retos es la recurrencia de los eventos. Datos recientes indican una propensión a la recurrencia del 15 al 35%, después de la terapia contra CDI. [3]. Además, la quimioterapia se identifica como un factor de riesgo independiente para la CDI, sin embargo, en pacientes hemato-oncológicos, que están expuestos a múltiples factores de riesgo, la evaluación de CDI es problemática [16]

CDI y trasplante de células madre hematopoyéticas.

CDI y trasplante de células madre hematopoyéticas, la CDI es una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes postrasplantados, en un metanálisis donde se incluyeron 17 estudios con análisis de 6328 pacientes se encontró que 874 de estos pacientes desarrollaron CDI, encontrando una incidencia de 13.8%, así mismo en este metanálisis se analizaron 34 factores de riesgo de los cuales 20 se identificaron en > de 2 estudios; el uso de cefalosporinas, trasplante de células de cordón umbilical, enfermedad injerto contra huésped y hospitalización previa dentro de los 90 días, se asocia con un aumento estadísticamente significativo de desarrollo de CDI [17]. Según las Guías de la IDSA este grupo de paciente tiene un riesgo de hasta 9 veces mayor que los pacientes hospitalizados en general; dentro de esta misma población, las tasas son aproximadamente dos veces más altas en trasplante alogénicos frente a los autólogos, donde la CDI ocurre en aproximadamente 1 de cada 10 trasplantes [9]

CDI y leucemia mieloide aguda/ SMD

En un estudio publicado en 2017, para pacientes hospitalizados con LMA/ SMD cuyo objetivo fue evaluar los factores de riesgo en dicha población, realizado de 2011 a 2013, de forma retrospectiva los pacientes con CDI y PRC positivo en heces, obteniendo 594 pacientes se concluye que los factores significativamente más asociados a CDI es la hospitalización ($p < 0.0001$), diagnóstico previo ($p < 0.0001$) y QT a base de citarabina ($p < 0.015$), para el desarrollo de CDI. [18]

Otro estudio publicado en 2016, en pacientes con infección por CD y LMA, con una revisión de 126 pacientes sometidos a terapia de inducción a la remisión y reinducción, 31 pacientes (24.6%) se encontraron con la relación LMA y CDI, 8 pacientes (25.8%) tuvieron una infección recurrente, 2 pacientes (6.4%) tuvieron 2 infecciones recurrentes y 2 (6.4%) pacientes tuvieron mayor número de recurrencias, dentro de su población de estudio. Dicha población comparada con una cohorte sin neoplasia hematológica, dio como resultado que comparada la población de no LMA vs LMA es mayor en esta la incidencia de CDI, sin embargo, esta misma comparada con otras neoplasias hematológicas, es similar la incidencia entre estos grupos [19]. CDI en pacientes con neutropenia.

En una revisión retrospectiva de un centro médico universitario durante 1991 y 2000 donde se administraron 875 ciclos de quimioterapia mielosupresora se encontró que CDI se desarrolló en 7% del total de los pacientes, y que un 8.2% desarrollo CDI con datos

de severidad, concluyendo que la CDI no es una causa rara de síndrome diarreico en pacientes con neutropenia [20].

Diagnostico.

Se han utilizado varios métodos de tipificación para investigar la epidemiología, la diversidad genética y la evolución de *C. difficile*. Algunos métodos se basan en el análisis de la arquitectura del genoma (análisis de endonucleasa de restricción [REA] y electroforesis en gel de campo pulsado [PFGE]), mientras que algunos se centran en el análisis de regiones individuales dentro del genoma (ribotipado por PCR y toxinotipado). Los métodos basados en secuencias proporcionan la diferenciación de cepas a nivel de un solo nucleótido y pueden dirigirse a múltiples loci (tipado de secuencia multilocus [MLST] y análisis de repetición en tándem de número variable multilocus [MLVA]) o incluso la longitud completa del genoma bacteriano (entero secuenciación del genoma [WGS]). La nomenclatura de la cepa a menudo se basa en uno o más de estos esquemas, como se muestra en la designación de la cepa epidémica *C. difficile* 027 / BI / NAP1, donde 027 se refiere al ribotipo de PCR (RT), BI se refiere al grupo de endonucleasa de restricción, y NAP1 se refiere al pulstipo norteamericano [6].

Métodos convencionales.

- CTA y TC: citotoxicidad de las heces y métodos de cultivo, CTA sensible y específico, pero lento y costoso; TC lento y difícil realización, con duración de crecimiento de 48 a 72 horas, además que no discrimina entre cepas.

Métodos actuales.

- EIA (inmunoensayo) de toxina A + B: pruebas de diagnóstico más utilizadas, debido a la facilidad de uso y la interpretación objetiva. Sin embargo, su sensibilidad es reducida en comparación con los estándares de referencia. Además, los inmunoensayos de toxina A (sin toxina B) no detectan el pequeño número de cepas patógenas que solo producen toxina B [6]. Una revisión sistemática mostró que las pruebas EIA de toxina A + B tenían una sensibilidad del 75-95% en algunos otros de hasta 60% y una especificidad del 83-98% [21].

- La GDH: enzima producida por CD (permite limitar el estrés oxidativo derivado de la inactivación con peróxido de hidrógeno a través de cetoglutarato) [21]. Aunque la GDH es sensible, no es tan específica para CDI, porque esta enzima es producida tanto por organismos toxigénicos como no toxigénicos. Además, pueden reaccionar de forma cruzada con la misma enzima en otras especies de clostridios. Varios estudios detallan una sensibilidad que varía de 75% (85%) a > 90% (95%) y una especificidad de 89% a 99%, con un valor predictivo negativo de entre 95% y 100%, aunque se ha encontrado que sus valores predictivos positivos son tan bajos como 50%, lo que lo hace útil para una detección rápida pero con un valor limitado ya que las muestras positivas para GDH deben someterse a pruebas adicionales para *C. difficile*, ya sea por NAAT o por pruebas EIA seguidas de NAAT si los resultados de EIA son discordantes [6] [9].

- Los NAAT: Detectan uno o más genes específicos de cepas toxigenicas de CD. Existen varios NAAT aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA), que incluyen ensayos de PCR y pruebas de amplificación isotérmica. La PCR es una excelente prueba

confirmatoria, pero los datos para la prueba de amplificación isotérmica aún no son suficientes para recomendarla.

Es importante recordar que la terapia empírica para CDI no debe suspenderse en pacientes con una alta sospecha previa a la prueba de CDI.

Las tomografías computarizadas abdominales y pélvicas se pueden usar como un complemento para determinar la gravedad y el alcance de la enfermedad y pueden detectar engrosamiento de la pared del colon, ascitis, "megacolon", íleo o perforación.

Tratamiento.

Las recomendaciones para la terapia de CDI varían y se basan en la gravedad de la enfermedad y si se trata de una infección inicial o recurrente.

Los dos antibióticos (ATB) de primera línea que se usan con mayor frecuencia para tratar el CDI, son el metronidazol y la vancomicina; un tercero la fidaxomicina fue aprobado para el tratamiento de CDI en el 2011. El tratamiento puede iniciarse antes de la confirmación de laboratorio en para pacientes con alta sospecha de enfermedad previa a la prueba. Dos ensayos clínicos compararon vancomicina contra metronidazol, para el tratamiento de CDI, los cuales no demostraron superioridad del metronidazol, sin embargo, en ensayos recientes concluyeron la superioridad de vancomicina. Aunque es una práctica común prescribir 10 a 14 días de tratamiento para CDI, la duración del tratamiento es de 10 días en todos los ensayos clínicos anteriores tanto de metronidazol como de vancomicina. Debido a que no hay evidencia que respalde duraciones de tratamiento más largas como más eficaces, no se recomienda el uso de cursos de tratamiento de 14 días para el tratamiento inicial de CDI leve a moderado cuando se ha observado una respuesta al tratamiento en el día 10. Un antibiótico alternativo es la fidaxomicina (200 mg por vía oral 2 veces al día durante 10 días) para el tratamiento del CDI leve a moderado. Sobre la base de dos ensayos clínicos anteriores con vancomicina oral, la FDA otorgó la aprobación de fidaxomicina en mayo de 2011 [12]

Según las Guías de la ISDA, la terapia de ATB debe iniciarse empíricamente para situaciones donde se espera un retraso sustancial en la confirmación de laboratorio. Se recomienda vancomicina o fidaxomicina sobre metronidazol para un periodo inicial de CDI no grave. La dosis inicial de vancomicina 125 mg vía oral 4 veces al día o fidaxomicina 200 mg dos veces al día durante 10 días, si los agentes anteriores no están disponibles metronidazol 500 mg vía oral 3 veces al día, durante 10 días [9]

Para la CDI fulminante administrada por vía oral es el régimen de elección, si el íleo está presente, la vancomivina puede usarse en enema, la dosis en este caso debe ser de vancomicina 500 mg vía oral 4 veces al día y en enema evacuante 500 mg en 100 ml de solución salina cada 6 horas en enema de retención. El metronidazol intravenoso debe administrarse junto con vancomicina oral o rectal, particular meten si hay íleo, en dosis de 500 mg cada 8 horas [9]

Las Guías actuales de tratamiento para CDI recomiendan enemas de vancomicina, existe una variabilidad significativa para las recomendaciones en cuanto a las dosis de

vancomicina y el volumen en que se debe emplear y si se debe o no usar un enema de retención. Según un estudio publicado en 2019 a mayor dosis de vancomicina, mayor volumen e indicación de enema de retención, se obtiene una mayor eficacia, comparada contra el uso de dosis y volumen menor, dando como recomendación el uso de Vancomicina 500 mg por recto en volumen de 500 ml cada 6 horas con enema de retención, para mejoría de la eficacia [22]. Según las Guías de la IDSA, si el íleo está presente la vancomicina puede ser administrada por recto, con dosis de 500 mg en aproximadamente 1000 ml de solución salina normal cada 6 horas como un enema de retención, el metronidazol debe ser administrado por vía intravenosa junto con vancomicina oral o rectal, particularmente si existe íleo [9].

Tigeciclina. Terapia de tercera línea para CDI severa en las Guías Australianas, en un estudio retrospectivo donde se evalúa el uso de tigeciclina en combinación con otros tratamientos en CDI severa y CDI complicada, realizado entre 2013 y 2016, donde se incluyeron a los pacientes a los que se les aplicó la combinación de tigeciclina combinada con vancomicina oral y/o metronidazol, evaluando la mortalidad a 30 días desde el inicio de dicha combinación, dio como resultado una mortalidad en pacientes con CDI complicada de 25% (1 de 4 pacientes), sin mortalidad para la CDI severa, con curación clínica en el 77% de los casos, llegando a la conclusión de que la tigeciclina podría ser segura y efectiva en terapia combinada [23]. Sin embargo, en una revisión en pacientes oncológicos se refiere que los pacientes oncológicos no se benefician del uso solo de la tigeciclina [24]

Recurrencia. es un desafío terapéutico porque no existe una terapia uniformemente efectiva. Después del tratamiento de un episodio inicial de *C. difficile*, la probabilidad de recurrencia dentro de las 8 semanas es del 10-20%, pero cuando un paciente ha tenido una recurrencia, las tasas de recurrencias adicionales aumentan al 40-65%. La recurrencia puede deberse a la misma cepa o a una cepa diferente. Las recurrencias pueden deberse a una respuesta inmune deteriorada y / o alteración de la microbiota colónica. Repetir los cursos de antibióticos, generalmente metronidazol o vancomicina, son necesarios para tratar el RCDI; ambos tienen tasas de recurrencia similares. Retratamiento con un régimen de 10 a 14 días es común [12]. Las pautas IDSA / SHEA recomiendan el tratamiento de la primera recurrencia utilizando el mismo antibiótico que se utilizó para el episodio inicial. Para pacientes con más de una recurrencia de CD incluye terapia de vancomicina oral usando régimen crónico pulsado [9]

Cirugía. Un desafío importante en el tratamiento de la CDI grave y complicada es la incapacidad de predecir en qué fracasará la terapia médica del paciente y la falta de consenso sobre las indicaciones o el momento de la cirugía, excepto la complicación muy rara de la perforación del colon. Estas estrategias se basan en la cirugía como terapia de rescate, lo que puede explicar los malos resultados asociados con la colectomía subtotal en CDI complicado, y las tasas de mortalidad que van del 35% al 80% [34]. Acorde a las Guías de la IDSA, refiere que, si el tratamiento quirúrgico es necesario, se prefiere realizar una colectomía subtotal con preservación del recto.

Trasplante de microbiota fecal. Según una revisión clínica de 2016 se le confiere una tasa de hasta 90% de éxito en el contexto de RCDI de hasta el 90%. Tomando en cuenta que

la colonización de presenta hasta en el 15% de los adultos sanos, y residentes de centros de atención a largo plazo, debiendo ser claros en que colonización no significa infección. El microbioma del tracto GI que ha evolucionado en mutualismo bacteriano-huésped, predominando filamentos como Bacterioides Firmicutes y otros correspondiente a una ecología bacteriana de hasta el 30% del colon, la interrupción de esta relación simbiótica entre estos microorganismos puede conducir a los microorganismos oportunistas, incluidos los patógenos a moverse hacia la flora intestinal, y aun fenómeno conocido como disbiosis, que en términos generales es el fenómenos por medio del cual se altera el estado normal de la microbiota intestinal, y con esta interrupción permite al CD aprovechar el estado disbiotico y provocar infección [25]

El trasplante de microbiota fecal (FMT) es el término utilizado cuando las heces se toman de un individuo sano y se instilan a una persona enferma para curar una determinada enfermedad. Los estudios muestran que los pacientes con recurrencia de CD tienen una microbiota de colon de proporciones anormales, y que la reintroducción de bacterias normales a través de las heces de los donantes corrige este desequilibrio, restaurando la riqueza filogenética y la resistencia a la colonización. Se ha recomendado para pacientes con recurrencias múltiples de CDI que no han tenido éxito con los tratamientos ATB apropiados [9]

Otros tratamientos.

Probióticos. Los probióticos se consideran con frecuencia para la CDI. Se han asociado 2 principalmente *Saccharomyces boulardii* y *Lactobacillus*, los cuales en ensayos clínicos disminuyen la incidencia de diarrea asociada a ATB, sin embargo, no en todos los ensayos se ha logrado el mismo resultado [25].

PACIENTES Y METODOS.

Se realizó el presente estudio de enero de 2019 a agosto del 2021, de tipo retrospectivo, observacional, longitudinal, unicéntrico.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de leucemia aguda de *novο*, en programa de quimioterapia en fase intensiva, dentro del servicio de hematología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, que cumplieran con definición operacional y se estudiaran por síndrome diarreico agudo para búsqueda *C. difficile*. Y que además hayan firmado consentimiento informado según el comité local, y las declaraciones de Tokio y Helsinki.

Se excluyeron a pacientes que no se les realizara tamizaje para ICD, con diagnóstico de leucemia aguda de *novο* que no recibieran esquema de quimioterapia intensiva, leucemia aguda secundaria, o con otros diagnósticos hematológicos.

Se consideraron criterios de eliminación a pacientes que no otorgasen consentimiento informado, o con pérdidas de seguimiento.

El objetivo primario fue determinar con qué frecuencia se presenta la infección por CD en pacientes con leucemia aguda de *novο*, en protocolo de QT del servicio de hematología adultos en un periodo de enero de 2016 a diciembre de 2020, del CMN “20 de Noviembre”. Otros objetivos fueron: identificar la severidad de la presentación de infección por CD, determinar la frecuencia y la recurrencia posterior al primer cuadro de infección por CD, y con qué tratamiento de QT se presentaba se asociaba más la CDI, así como determinar la mortalidad relacionada a la infección por CD en pacientes con leucemia aguda de *novο* en protocolo de quimioterapia del servicio de hematología.

Las variables estudiadas fueron: Edad, genero, ECOG, diagnostico hematológico, clasificación de la FAB, esquema de quimioterapia, numero de evacuaciones al diagnóstico, duración en días de las evacuaciones diarreicas, neutropenia, leucopenia, fiebre, coprológico o coproparasitoscópico, tipo de prueba realizada para el diagnóstico de CDI, presencia de choque séptico, gasometría, albumina, desarrollo de lesión renal aguda, antibióticos previos al inicio de cuadro clínico, antibióticos para tratamiento para CDI, y desenlace del evento.

Descripción del estudio: en los pacientes con criterios de inclusión se realizó una búsqueda de la información del expediente electrónico gráfico SIAH del CMN 20 de noviembre, se recolectará la información en una hoja de recolección de datos, en hoja de Excel (Microsoft) y la base de datos se procesará en SPSS 22 para su análisis.

Los datos se recopilaron mediante la revisión de registros médicos, y de laboratorio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

los datos obtenidos del expediente electrónico de cada paciente incluido en el estudio, se registraron en una hoja de recolección de datos en la paquetería de EXCEL (Microsoft) y esta base de datos será procesada y analizada, en la paquetería SPSSV.23 (IBM).

Las variables nominales serán expresadas en porcentaje, las numéricas en media, mediana, se considerará significancia estadística a un valor de p menor a 0.05.

DEFINICIÓN DE TERMINOS.

Leucemia aguda linfoblástica: leucemia aguda con blastos de aspecto linfoide.

Leucemia aguda mieloide: leucemia aguda con blastos de aspecto mieloide.

Quimioterapia intensiva: la quimioterapia intensiva se decidió acorde a los protocolos establecidos por el servicio de hematología adultos del CMN "20 de Noviembre".

QT de LALIN: Tratamiento de leucemia aguda linfoblástica en menores de 45 años. Esquema de tratamiento que se basa en la combinación de esteroide (dexametasona, prednisona), antraciclina, ciclofosfamida, vincristina, l-asparginasa, y citarabina. Con aplicación de quimioterapia intratecal, y factor estimulante de colonias de granulocitos. De acuerdo a protocolo del servicio de hematología adultos del CMN "20 de Noviembre".

QT de LALA: Tratamiento de leucemia aguda linfoblástica en mayores de 45 años. Esquema de tratamiento que se basa en la combinación de antraciclina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona, l-asparginasa y citarabina. Con aplicación de QT y factor estimulante de colonias de granulocitos. De acuerdo a protocolo del servicio de hematología adultos del CMN "20 de Noviembre".

QT de LANOL: Tratamiento de leucemia aguda no linfoblástica. Esquema de tratamiento que se basa en la combinación de antraciclina y citarabina. Con aplicación de factor estimulante de colonias de granulocitos, y en caso de presentar FLT3 positivo se agrega midostaurina. De acuerdo a protocolo del servicio de hematología adultos del CMN "20 de Noviembre".

Diarrea / síndrome diarreico agudo: Alteración de las heces caracterizada por un aumento del volumen, la fluidez y la frecuencia de las deposiciones, en comparación con las condiciones fisiológicas normales.

Infección por *C. difficile*: más 3 deposiciones (heces tipo 6 o 7 en la escala de Bristol) en 24 horas, con presencia de Toxinas AB positivas.

Colitis leve-moderada: forma más frecuente, el número de deposiciones suelen ser 6 al día, puede existir discreta leucocitosis (<15,000 mil/mm³), y afección renal con elevación de la creatinina menor a 1.5 veces el nivel basal. Sin otros síntomas sistémicos.

Colitis grave: la diarrea suele ser más profusa (más de 6 deposiciones al día), y es frecuente la presencia de dolor abdominal y fiebre, se observan cifras de leucocitos mayor o igual a 15,000 mil/mm³), mayor afección renal con cifras de creatinina mayores a 1.5 veces el valor basal, pudiendo condicionar disfunción de otros órganos.

Colitis grave con complicaciones: cuadros de diarrea grave acompañados de íleo paralítico, mega colon tóxico y peritonitis.

Resolución de CDI: remisión de síndrome diarreico y/o toxinas AB para CD con resultado negativo.

Recurrencia de CDI: presencia de nuevo episodio de diarrea compatible con CDI, dentro de las primeras 8 semanas después de finalizado la terapia para el primer episodio de CDI

Muerte por CDI: fallecimiento de una persona, asociada a infección por CD.

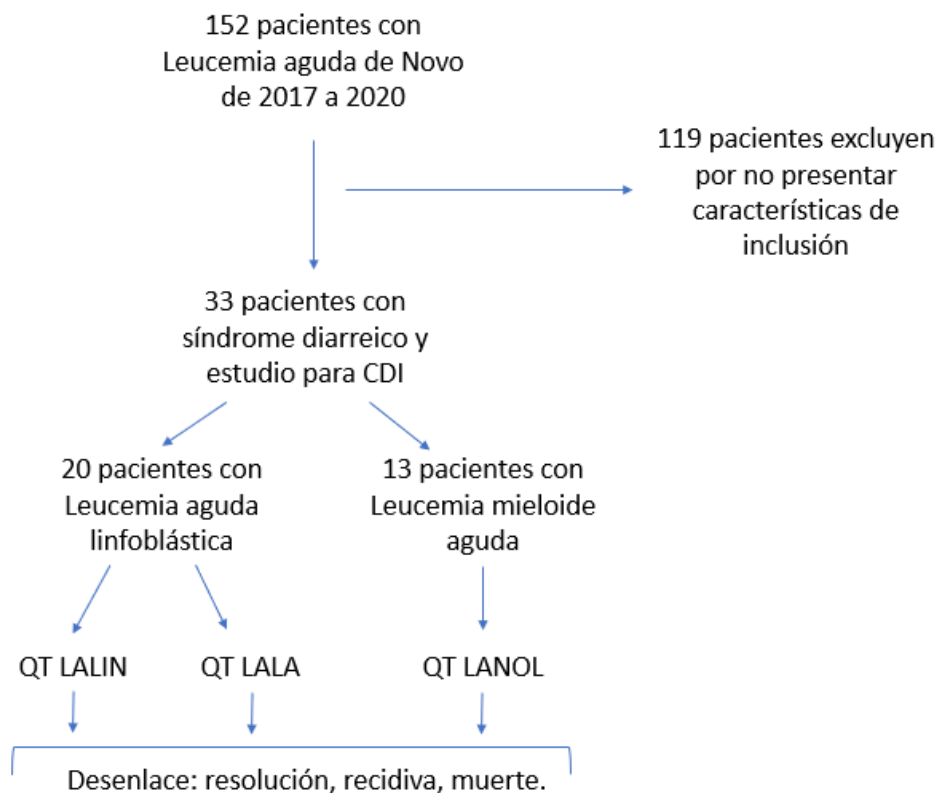
ABREVIATURAS.

1. CMN: Centro Médico Nacional.
2. OMS: Organización Mundial de la Salud.
3. MO: Médula Ósea.
4. SG: Sobrevida Global.
5. SLE: Sobrevida Libre de Evento
6. BH: Biometría Hemática.
7. ALT: Alanino Aminotransferasa.
8. AST: Aspartato Aminotransferasa.
9. LDH: Deshidrogenasa Láctica.
10. SP: Sangre Periférica.
11. NCCN: National Comprehensive Cancer Network Clinical.
12. QT: Quimioterapia
13. G-CSP: Estimulantes de colonias de Granulocitos.
14. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
15. IgM: Inmunoglobulina M
16. IgG: Inmunoglobulina G
17. IgA: Inmunoglobulina A
18. ADN: Ácido Desoxirribonucleico
19. AID: Enzima Citidina Desaminasa
20. IL: Interleucina
21. BH: biometria hematica
22. CDI: infección por *Clostridium difficile*
23. CD: *Clostridium difficile*
24. SIAH: Sistema de información y administración hospitalaria.
25. SPSS: Statistical package for the social sciences (Paquete estadístico para las ciencias sociales)
26. Pb: pares de bases
27. CDS: secuencia codificada de proteínas
28. IBP: inhibidor de bomba de protones
29. LMA: Leucemia mieloide aguda
30. LLA: Leucemia linfoblástica aguda
31. SMD: síndrome mielodisplásico
32. TAM: tensión arterial media
33. ATB: antibiótico.
34. IDSA: Infectious Disease Society of America

RESULTADOS.

En nuestro estudio se planeaban realizar seguimiento de paciente de 5 años con leucemia aguda de novo y el desarrollo de cuadro de infección por clostridiodes, sin embargo, por inicio de vigilancia epidemiología se estudió a partir de 2017 al 2020, encontrando que en total ingresaron 152 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda de novo, de los cuales 33 pacientes que corresponden a un 21.7% presentaron cuadro de síndrome diarreico y cumplieron con la definición operacional para descartar CDI como se observa en la Figura 1, de los cuales se encuentran sus características demográficas en la Tabla 1 (Ver en anexos).

Figura 1. Pacientes de estudio.



Dentro del abordaje de estudio se recabaron los datos del expediente electrónico de los pacientes que fueron estudiados, observando una mediana de inicio de los síntomas respecto a los días de QT de 7 días [rango 0 a 41 días], con una mediana de evacuaciones diarreicas al momento del diagnóstico de 2 evacuaciones por día [rango 1 a 3 evacuaciones], y la mediana para el número de duración de los días con evacuaciones diarreicas de 7 días [rango 0 a 27 días], con coprológicos reportados con los siguientes resultados: Sin hallazgos patológicos 24.2%, bacilos 3%, levaduras 9.1%, E. histolytica 12.1%, B. hominis 18.2%, y piocitos 33.3%.

Otros análisis realizados para permitirnos demostrar el cuadro de severidad encontramos que la leucopenia se presentó en 69.7%, neutropenia en 72.7%, y fiebre en 69.7%; hipoalbuminemia en 46.2%, albumina en parámetros normales 25.6% y un

10.3% no se encontró reportada; choque séptico en un 43.3%; y desarrollo de lesión renal aguda en un 18.8% de los casos.

Así mismo se encontró que de los pacientes en estudio para descartar CDI se realizaron las siguientes pruebas diagnósticas: EIA 17.9%, RT-PCR 53.3% y en un 2.6% se realizó y se tomó como prueba diagnóstica la colonoscopia. Dentro de los resultados de estas se registró un resultado positivo en 5.1%, negativo en 64.1%, positivo para ribotipo 027 un 7.7%, y positivo para toxina B un 7.7%. Tomando como resolución de CDI la remisión del síndrome diarreico y/o resultado negativo de toxinas se reportó resolución en 66.7%, muerte en 15.4%, y recurrencia en 17.7%.

Al analizar la relación entre diagnóstico hematológico de base y el desenlace de la infección por clostridioides se obtuvo que aquellos con CDI y LLA fallecieron en un 83.5% y los pacientes de CDI y LMA fallecieron en 16.5%, en cuanto a la relación entre diagnóstico y resolución del cuadro clínico el grupo de CDI y LLA 53.8% lograron resolución, y en el grupo CDI y LMA un 46.8%. Al momento de analizar la relación entre el esquema de quimioterapia intensiva con el desenlace se observa que para el esquema LALIN la resolución se logró en 34.4% y para el esquema LALA se logró en 19.7% mientras que para esquemas de LMA (LANOL) se logró resolución en 46.2% de los casos. En el análisis de esquema de quimioterapia y mortalidad LALIN se relacionó con muerte en 16.7%, LALA en 66.7% y LANOL en 16.6%, con un valor de p de 0.66, como se puede apreciar en la Figura 2.

En cuanto al tratamiento de la infección encontramos que la mediana de ATB usados por procesos infecciosos previos al inicio de QT es de 2.5 antibióticos, de los cuales se muestran los subgrupos de antibióticos más utilizados en la Figura 3. Y respecto al tratamiento específico para CDI los resultados son los siguientes: El grupo en tratamiento con vancomicina 125 mg correspondió a un 30.8%, vancomicina 500 mg 7.7%, la combinación y/o escalamiento de vancomicina de 125 mg a 500 mg y metronidazol 64.1%, y otros tratamientos y/o antibióticos utilizados concomitantemente corresponde a 59% (Tabla 2), de esto se analizó la combinación de tipo de tratamiento con desenlace los cuales corresponde a vancomicina 125 mg falleció el 66.7% resolvieron 26.9%, con un valor de p de 0.88; vancomicina 500 mg fallecieron un 16.7%, resolvieron un 7.7%; y, para el tratamiento combinado o escalado fallecieron un 23.3%, y resolvieron un 43.3%, con una $p=0.530$.

DISCUSIÓN.

Realizamos un análisis retrospectivo, observacional del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”, de pacientes con diagnóstico de leucemia aguda de *novo* e infección por *C. Difficile*, se incluyeron aquellos que recibieron esquemas de quimioterapia intensiva, desarrollo de síndrome diarreico y cumplieron definición operacional de CDI, excluyendo aquellos con otros diagnósticos hematológicos, o fases de quimioterapia.

Nuestros resultados demuestran que la incidencia de pacientes que desarrollan cuadro de síndrome diarreico agudo fue del 21.7%, este resultado es comparable con la incidencia ya reportada. En un estudio de diarrea en el paciente oncológico incluyendo a los diagnosticados con patología hematológica, se reportó que la causa de diarrea más común de diarrea nosocomial era la asociada a CD la cual representaba un 15 al 25% de los pacientes [4], otro estudio similar pero que incluye a pacientes con SMD/LMA indica una incidencia en un periodo de 28 meses de estudio del 15.2% [18].

Respecto a la mortalidad reportada por nosotros al momento del análisis es de 15.4%, que representa a 5 casos de los 33 estudiados, dentro de lo ya reportado se encuentra la muerte por colitis CDI no complicada suele ser baja siendo esta de 0.6% como lo informa F. Frost en 1998, quien además informa que la causa de mortalidad se debe a una causa múltiple [20], un estudio realizado en Corea, observacional, prospectivo que analizo pacientes de 2008 a 2010, reporto que la incidencia de CDI se encontró que la mortalidad atribuible es de 0.4% a 1.3%, y en caso severos esta representa 14.3% de los casos [26]; sin embargo como lo refiere T. Fuereder los modelos de estratificación para pacientes con enfermedades hemato-oncologicas que están expuestos a múltiples factores de riesgo concomitantes hacen complicado una estadificación adecuada de los mismos. Nuestros resultados muestran que la neutropenia se encuentra en 72.2%, que como en otro estudio similar donde se analizaron 118 pacientes nos refiere que la combinación de neoplasias hematológicas y la presencia de neutropenia que desarrollan CDI pueden estar en mayor riesgo de desarrollar complicaciones [27]. Otros factores de riesgo que se lograron determinar es la hipoalbuminemia que representa un 46.2% de los casos en los que se encontró reporte, sin embargo, se debe tener en cuenta que no se encontraron reportes en un 10.3% de los pacientes, por lo cual esta podría ser mayor a la evidenciada, en cuanto a la hipoalbuminemia se ha asociada como un factor de riesgo para desarrollo de CDI [28].

Un factor bien establecido como riesgo para el desarrollo de diarrea nosocomial en pacientes hospitalizados es el uso de antibióticos previos, encontrados que la mediana de ATB usados previos al inicio de QT fue de 2.5 ATB, estos debidos a ingreso de los pacientes a protocolos de fiebre y neutropenia, dentro de los grupos de ATB más empleados son los mostrados en la figura 3, previamente mostrada. Se debe recordar que el uso de ATB como las fluoroquinolonas se pueden asociar a la aparición de cepas hipervirulentas, existen estudios donde se muestra que el uso de ATB previos se reportaba en hasta en un 85% de los pacientes estudiados, pero sin asociación franca a CD [27]. Sin embargo, en otro estudio se demostró una asociación más clara de esta correlación, especialmente en los pacientes que recibieron antimicrobianos combinados con esquemas de fiebre y neutropenia y alto riesgo de desarrollo para CDI [16]. En una revisión sistemática de 2016 se encontró que la clindamicina y los carbapenémicos se

asociaron con más CDI que otros antibióticos [29]. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los resultados se deben realizar más estudios prospectivos para determinar si realmente existe una asociación entre este factor y el desarrollo de CDI, en pacientes con neoplasias hematológicas.

El papel de la QT no se encuentra totalmente establecido como un factor de riesgo para el desarrollo de CDI y el desenlace del evento relacionado, en nuestra población se logró realizar un cruzamiento entre el tipo de quimioterapia recibida acorde a nuestros protocolos hospitalarios y el desenlace del evento en sus diferentes combinaciones como corresponden, encontrando que el grupo que presentó mayor resolución fue aquel con QT de LALIN en un 34.4%, y la que se encontró con mayor mortalidad es la de combinación de QT LALA con un 66.7%, esto con un valor de p de 0.66. En una cohorte retrospectiva de pacientes con QT y neoplasias hematológicas vs pacientes sin neoplasias hematológicas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de muerte y complicaciones, si una diferencia en la estadía hospitalaria que fue más prolongada en el grupo que tenía neoplasia hematológica [30], en una revisión de casos y controles se encontró que la mortalidad a 30 días fue de 14.3%, aunque la muerte específica atribuible a CDI es de 0.7%, el resto de los pacientes murió por CDI y otros factores de riesgo asociados [27]. En cuanto a la recurrencia se observó en un 17.7% de los casos, observándose que este subgrupo de paciente fue aquellos en los que se consideró se tenían una resolución de clínica y se reinició lo correspondiente a la QT, esto es comparable con un estudio donde se evalúa la CDI con recurrencia se encontró hasta en un 41% de los pacientes incluidos en este estudio [3].

Respecto al tamizaje de estudio encontramos diferentes tipos de pruebas diagnósticas, se realizaron un 73.8% de las cuales son EIA, RT-PCR, y en un 26.2% no se encontró el tipo de prueba realizada, presentando un resultado positivo en el 5.1% y negativos 64.1% de las pruebas realizadas. Cabe mencionar que en el consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento por infección por *C. Difficile* recomienda la realización del diagnóstico por CD en algoritmo multipasos que puede ser recomendado en un pequeño grupo de pacientes con sospecha clínica, pero con detección de toxinas negativas [8], en una revisión de EIA de toxina A/B fecal para el diagnóstico de CD en pacientes inmunodeprimidos, se encontró que los predictores de EIA de toxina negativa pero con cultivo toxigénico positivo se encontró el uso de corticoesteroides a dosis altas, con un valor de p de 0.002, por lo tanto concluyen que una toxina negativa en pacientes inmunodeprimidos con presencia de síntomas relevantes, deben utilizarse métodos con mayor sensibilidad con PCR [31]; respecto a la colonoscopia tiene una baja sensibilidad de entre un 51% a 55%, con un mayor riesgo de complicaciones en su realización entre los pacientes con neutropenia [20].

En cuanto al tratamiento se subdividió en 4 subgrupos, los cuales se encuentran representados en la Tabla 2. de lo cual encontramos que en el grupo de escalamiento de vancomicina y metronidazol es el de mayor empleo con un 64.1%, y en segundo lugar se encuentra el empleo de otros tratamientos específicamente antibióticos concomitantes en un 59%; al cruzar el tratamiento y su desenlace encontramos que el grupo con mayor mortalidad es el de vancomicina 125 mg con una mortalidad de 66.7%, y el tratamiento escalonado y metronidazol se encuentra con mayor grado de resolución

en un 43.3%. Se ha realizado diversos análisis para encontrar el mejor tratamiento para la CDI se han encontrado una variedad de resultados de los cuales se muestran lo siguiente en un estudio prospectivo se observó que un 50% tiene remisión del curso inicial de la infección por CDI con uso de metronidazol, de los cuales el 10% persiste con síntomas aproximadamente 10 días después al tratamiento, teniendo como principal factor el uso de ATB de amplio espectro [32], teniendo en cuenta que las guías de la IDSA del 2017 se recomendaba el uso metronidazol en CDI sin criterios de severidad en episodio inicial, y como tratamiento alternativo de vancomicina o fidaxomicina [9], sin embargo en la modificación de este año ya sugieren el uso de fidaxomicina en episodio inicial en lugar del ciclo inicial de vancomicina, así mismo también se recomienda en CDI recurrentes en dosis estándar o pulso prolongado, y dejan como régimen alternativo la vancomicina en disminución gradual y pulsada, y agregan para los pacientes con CDI recurrente el uso de bezlotoxumab como un coadyuvante al tratamiento aunque con un bajo nivel de evidencia [33]. En cuanto a los enemas con vancomicina el cual se realizó en 1 paciente de nuestra población, las guías internacionales recomiendan su uso en pacientes con CDI con características de severidad o complicadas con íleo o megacolon [9], se realizó un estudio de revisión de series de casos que compararon los enemas de mayor volumen con enemas de volumen menor y retención en donde se concluyó que la dosis de vancomicina 500 mg vía rectal con volumen de 500 ml cada 6 hrs, con retención tiene una eficacia optima [22]. el manejo quirúrgico que en nuestro estudio no se encontraron casos con este tratamiento, las guías recomiendan realizar colectomía subtotal con preservación del recto y la realización de ileostomía con asa con lavado de colon anterógrado con vancomicina pueden ser un tratamiento alternativo [9] [34], sin embargo, este procedimiento sigue siendo poco común como manejo en CDI. Respecto al trasplante fecal el cual se realizó en 1 paciente de nuestra población de estudio, la IDSA 2017 refería que los pacientes candidatos a este procedimiento incluía a pacientes con múltiples recurrencias, donde se debían recibir al menos 2 tratamientos apropiados con al menos 2 recurrencias es decir 2 episodios de CID, otros datos sugerían también su uso en pacientes con CID grave y refractarios [9], se han realizado estudios del uso de esta alternativa de manejo en paciente con múltiples recurrencias de la enfermedad [25] .

Específicamente en nuestro estudio cuenta con sesgos de recolección de datos, es por ello que no se logró determinar el grado de severidad, no en todos los pacientes se encontraron los resultados para realizar una adecuada categorización ni por criterios de Zar o ATLAS [13] [14]; respecto al tratamiento establecido nuestros resultados cuentan con un importante nivel de sesgo por falta de información respecto al uso, inicio y dosis para el manejo de la CDI; y pese a no tener un valor de p estadísticamente significativa el factor de impacto mayormente relacionado a desenlace de mortalidad es la combinación de QT de LALA con infección por CDI.

CONCLUSIONES.

Aunque la principal limitación de nuestro estudio data de ser retrospectivo, por los datos obtenidos del expediente clínico podemos concluir que en nuestro grupo de pacientes analizados aporta información similar a la ya reportada por otros grupos.

Nosotros proponemos que para un estudio del síndrome diarreico en nuestro servicio se pueda realizar una adaptación de nuestra actual hoja de seguimiento de neutropenia

febril o una hoja específica de seguimiento para los síndromes diarreicos, en donde sea necesario reportar datos como la fecha de inicio del cuadro clínico, presencia de fiebre, hipoalbuminemia, reporte de coprológico y/o coproparasitoscópico, en caso de considerarse la toma de toxinas para CDI u otros estudios a considerarse, y el USG y/o TC de abdomen en caso de sospecha de colitis neutropénica. Esto con el fin de tener una epidemiología con mayor grado de certeza respecto a cuadros de síndrome diarreico agudo y sus diferentes diagnósticos diferenciales, pudiendo surgir un estudio prospectivo para el estudio de estas.

En nuestro protocolo de estudio podemos observar, que a pesar de que, nuestros resultados son comparables con los ya reportados, se debe hacer mayor énfasis en lograr una mejor caracterización y estudio de los síndromes diarreicos.

En cuanto a la severidad del cuadro no se pudo determinar por qué algunos de los parámetros no se encuentran reportados, y tampoco se cuenta con un protocolo de estudio bien establecido para el estudio de los síndromes diarreicos en nuestro servicio, teniendo en cuenta que existen otras patologías que pueden ser concomitantes o diagnósticos diferenciales.

REFERENCIAS

- [1] A. I. T. Hebbard *et al.*, "The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in patients with cancer," *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.*, vol. 14, no. 11, pp. 1077–1085, 2016, doi: 10.1080/14787210.2016.1234376.
- [2] K. E. Burke and J. T. Lamont, "Clostridium difficile infection: A worldwide disease," *Gut Liver*, vol. 8, no. 1, pp. 1–6, 2014, doi: 10.5009/gnl.2014.8.1.1.
- [3] G. B. Scappaticci, A. J. Perissinotti, J. L. Nagel, D. L. Bixby, and B. L. Marini, "Risk factors and impact of *Clostridium difficile* recurrence on haematology patients," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 72, no. 5, pp. 1488–1495, 2017, doi: 10.1093/jac/dkx005.
- [4] K. Neemann and A. Freifeld, "Clostridium difficile –Associated Diarrhea in the Oncology Patient," *J. Oncol. Pract.*, vol. 13, no. 1, pp. 25–30, 2017, doi: 10.1200/jop.2016.018614.
- [5] L. Furuya-Kanamori *et al.*, "Asymptomatic *Clostridium difficile* colonization: Epidemiology and clinical implications," *BMC Infect. Dis.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–11, 2015, doi: 10.1186/s12879-015-1258-4.
- [6] D. R. Knight, B. Elliott, B. J. Chang, T. T. Perkins, and T. V. Riley, "Diversity and evolution in the genome of *Clostridium difficile*," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 28, no. 3, pp. 721–741, 2015, doi: 10.1128/CMR.00127-14.
- [7] A. A. Martínez-Rodríguez, L. O. Estrada-Hernández, P. Tomé-Sandoval, and J. Salazar-Salinas, "Diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados," *Med. Interna Mex.*, vol. 34, no. 1, pp. 9–18, 2018, doi: 10.24245/mim.v34i1.1921.
- [8] A. T. Abreu y Abreu *et al.*, "Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*," *Rev. Gastroenterol. México*, vol. 84, no. 2, pp. 204–219, 2019, doi: 10.1016/j.rgmx.2018.12.001.
- [9] L. C. McDonald *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.*, vol. 66, no. 7, pp. e1–e48, 2018, doi: 10.1093/cid/cix1085.
- [10] G. Vedantam, A. Clark, M. Chu, R. McQuade, M. Mallozzi, and V. K. Viswanathan, "Clostridium difficile infection: Toxins and non-toxin virulence factors, and their contributions to disease establishment and host response," *Gut Microbes*, vol. 3, no. 2, pp. 121–134, 2012, doi: 10.4161/gmic.19399.
- [11] S. Chan, M. Kelly, S. Helme, J. Gossage, B. Modarai, and M. Forshaw, "Outcomes following colectomy for *Clostridium difficile* colitis," *Int. J. Surg.*, vol. 7, no. 1, pp. 78–81, 2009, doi: 10.1016/j.ijisu.2008.11.002.
- [12] C. M. Surawicz *et al.*, "Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 108, no. 4, pp. 478–498, 2013, doi: 10.1038/ajg.2013.4.
- [13] F. A. Zar, S. R. Bakkanagari, K. M. L. S. T. Moorthi, and M. B. Davis, "A Comparison of Vancomycin and Metronidazole for the Treatment of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea, Stratified by Disease Severity," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 45, no. 3, pp. 302–307, 2007, doi: 10.1086/519265.
- [14] M. A. Miller *et al.*, "Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy," *BMC Infect. Dis.*, vol. 13, no. 1, 2013, doi: 10.1186/1471-2334-13-148.
- [15] B. Elliott, G. O. Androga, D. R. Knight, and T. V. Riley, "Clostridium difficile

- infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology," *Infect. Genet. Evol.*, vol. 49, pp. 1–11, 2017, doi: 10.1016/j.meegid.2016.12.018.
- [16] T. Fuereder *et al.*, "Risk factors for *Clostridium difficile* infection in hemato-oncological patients: A case control study in 144 patients," *Sci. Rep.*, vol. 6, no. August, pp. 1–8, 2016, doi: 10.1038/srep31498.
- [17] A. Agha *et al.*, "Peri-transplant *clostridium difficile* infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant," *Am. J. Hematol.*, vol. 91, no. 3, pp. 291–294, 2016, doi: 10.1002/ajh.24263.
- [18] K. Shah, B. F. Curtin, C. Chu, D. Hwang, M. H. Flasar, and E. Von Rosenvinge, "Characteristics of *Clostridium difficile* infection in patients hospitalized with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia," *World J. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 5, pp. 398–404, 2017, doi: 10.5306/wjco.v8.i5.398.
- [19] A. L. Morris *et al.*, "*Clostridium Difficile* Infection in Patients with Acute Myeloid Leukemia," *Blood*, vol. 128, no. 22, pp. 5181–5181, Dec. 2016, doi: 10.1182/blood.v128.22.5181.5181.
- [20] J. Altclas, A. Requejo, G. Jaimovich, V. Milovic, and L. Feldman, "*Clostridium difficile* Infection in Patients with Neutropenia," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 34, no. 5, pp. 723–723, Mar. 2002, doi: 10.1086/338721.
- [21] R. Del Prete *et al.*, "*Clostridium difficile*. A review on an emerging infection," *Clin. Ter.*, vol. 170, no. 1, pp. E41–E47, 2019, doi: 10.7417/CT.2019.2106.
- [22] J. Fawley and L. M. Napolitano, "Vancomycin Enema in the Treatment of *Clostridium difficile* Infection," *Surg. Infect. (Larchmt).*, vol. 20, no. 4, pp. 311–316, 2019, doi: 10.1089/sur.2018.238.
- [23] E. J. Bishop, I. D. Consultant, P. Health, and V. Study, "The Outcome of Patients with Severe and Severe-Complicated," no. 03.
- [24] M. Aziz, R. Fatima, L. N. Douglass, O. Abughanimeh, and S. Raza, "Current updates in management of *Clostridium difficile* infection in cancer patients," *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 35, no. 3, pp. 473–478, 2019, doi: 10.1080/03007995.2018.1487389.
- [25] A. Liubakka and B. P. Vaughn, "*Clostridium difficile* infection and fecal microbiota transplant," *AACN Adv. Crit. Care*, vol. 27, no. 3, pp. 324–337, 2016, doi: 10.4037/aacnacc2016703.
- [26] J. Kim, H. Pai, M. ran Seo, and J. O. Kang, "Epidemiology and clinical characteristics of *Clostridium difficile* infection in a Korean tertiary hospital," *J. Korean Med. Sci.*, vol. 26, no. 10, pp. 1258–1264, 2011, doi: 10.3346/jkms.2011.26.10.1258.
- [27] Y. L. Lee-Tsai *et al.*, "Determining the risk factors associated with the development of *Clostridium difficile* infection in patients with hematological diseases," *Blood Res.*, vol. 54, no. 2, pp. 120–124, 2019, doi: 10.5045/br.2019.54.2.120.
- [28] M. G. Bloomfield, J. C. Sherwin, and E. Gkrania-Klotsas, "Risk factors for mortality in *Clostridium difficile* infection in the general hospital population: A systematic review," *J. Hosp. Infect.*, vol. 82, no. 1, pp. 1–12, 2012, doi: 10.1016/j.jhin.2012.05.008.
- [29] K. Z. Vardakas, K. K. Trigkidis, E. Boukouvala, and M. E. Falagas, "*Clostridium difficile* infection following systemic antibiotic administration in randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis," *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 48, no. 1, pp. 1–10, 2016, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.03.008.
- [30] D. B. Stewart, E. Yacoub, and J. Zhu, "Chemotherapy Patients with *C. difficile*

- Colitis Have Outcomes Similar to Immunocompetent *C. difficile* Patients,” *J. Gastrointest. Surg.*, vol. 16, no. 8, pp. 1566–1572, 2012, doi: 10.1007/s11605-012-1930-6.
- [31] S. Erb, R. Frei, A. M. Strandén, M. Dangel, S. Tschudin-Sutter, and A. F. Widmer, “Low sensitivity of fecal toxin A/B enzyme immunoassay for diagnosis of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients,” *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 21, no. 11, pp. 998.e9–998.e15, 2015, doi: 10.1016/j.cmi.2015.07.016.
- [32] D. M. Musher *et al.*, “Relatively poor outcome after treatment of *Clostridium difficile* colitis with metronidazole,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 40, no. 11, pp. 1586–1590, 2005, doi: 10.1086/430311.
- [33] S. Johnson *et al.*, “Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults ,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 73, no. 5, pp. e1029–e1044, 2021, doi: 10.1093/cid/ciab549.
- [34] A. C. Chenga *et al.*, “Australasian society for infectious diseases guidelines for the diagnosis and treatment of *clostridium difficile* infection,” *Med. J. Aust.*, vol. 194, no. 7, pp. 353–358, 2011, doi: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb03006.x.

ANEXOS.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS.

CARACTERÍSTICAS	NO. DE PACIENTES.
Pacientes por año – no (%)	
2017	13 (26.5%)
2018	9 (28.1%)
2019	5 (12.5%)
2020	6 (20%)
Sexo (%)	
Masculino	56 %
Femenino	44 %
Edad (años)	
Mediana de edad	45 años
Rango de edad	18 a 67 años
ECOG	
0	73 %
1	18 %
2	44 %
>3	NR
Comorbilidades (%)	
Crónico- degenerativas	51.5 %
Infecciosas	24.2 %
Sin comorbilidades	24.2 %
Diagnostico -- no (%)	
LLA	20 (60%)
LMA	13 (40%)
QUIMITOTERAPIA (%)	
LALIN	36.3 %
LALA	27.4 %
LANOL	39.3 %
Morfología	
LLA L1	33.3%
LLA L2	14.4%
LLA L3	2.6%
LMA MO	2.6%
LMA M1	5.1%
LMA M2	12.8%
LMA M3	---
LMA M4	7.7%
LMA M5	5.5%
LMA M6	--
LMA M7	--

Figura 2. Combinación de QT y resultado del evento.

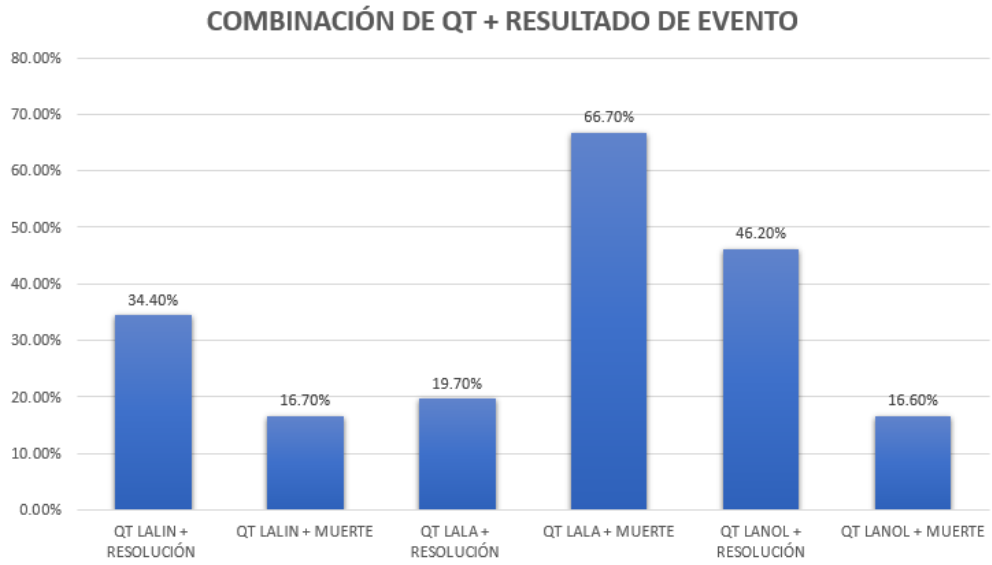


Figura 3. Antibiótico previo

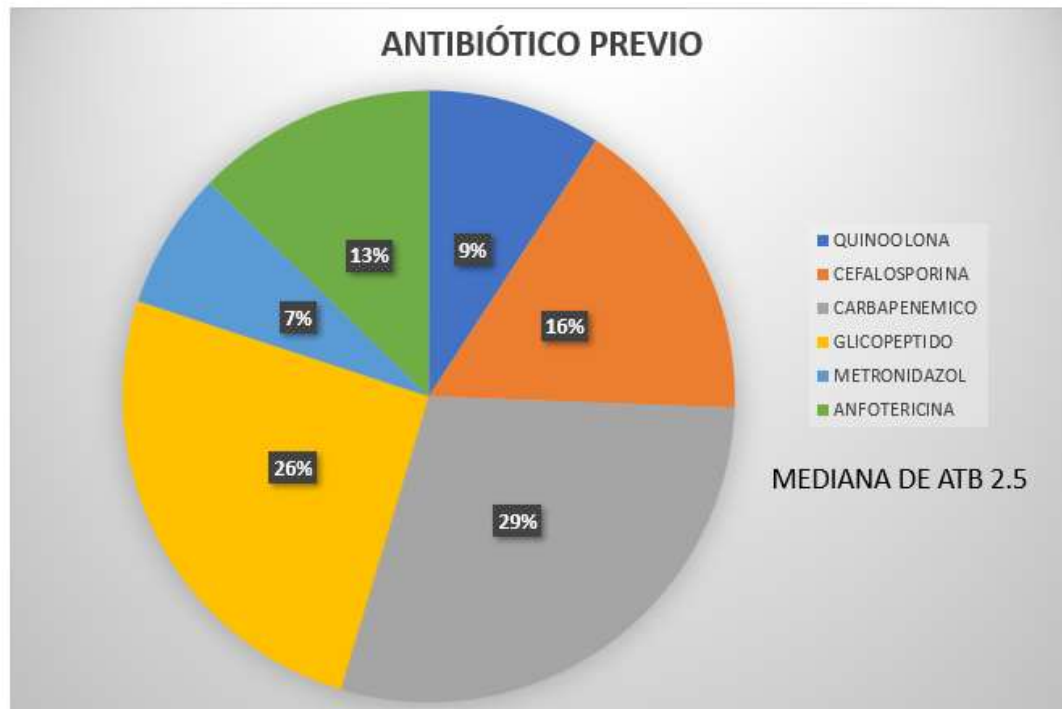


Tabla 2. Tratamiento antibiótico utilizado.

Tratamiento	Pacientes
Vancomicina 125 mg	30.8%
Vancomicina 500 mg	7.7%
Combinación y/o escalamiento *	64.1%
Otros tratamientos **	59.1%

* Vancomicina 125 mg, escalado a vancomicina 500 mg y metronidazol

**Otros tratamientos: enemas, trasplante fecal, y uso de ATB concomitantes.

ANEXOS.

ESCALA DE ATLAS 2010 (MODIFICADA).

VARIABLE	PUNTUACIÓN		
	0	1	2
EDAD (AÑOS)	< 60	60 60 – 70	> 70
TEMPERATURA (°C)	< 37.6	37.6 – 38.5	>38.6
LEUCOCITOS (cel/mL)	< 16	16 16– 25	> 25
ALBUMINA (g/dL)	> 3.5	2.6- 3.4	< 2.5
ATB SISTEMICOS	SI	-	NO

ESCALA DE ATLAS 2013 (MODIFICADA)

VARIABLE	PUNTUACIÓN		
	0	1	2
EDAD (AÑOS)	< 60	60 – 70	> 70
TEMPERATURA (°C)	< 37.6	37.6 – 38.5	>38.6
LEUCOCITOS (cel/mL)	< 16	16– 25	> 25
ALBUMINA (g/dL)	> 3.5	2.6- 3.4	< 2.5
CREATININA SERICA (MG/DL)	< 1.3	1.4 - 2	> 2.1

Puntaje	Curación	Mortalidad
0	95.7%	0.0%
1	93.3%	0.0%
2	92.7%	0.0%
3	89.5%	3.6%
4	81.1%	4.2%
5	76.1%	8.7%
6	75.1%	10.9%
7	50.0%	14.3%
8	55.6%	56.0%
9	33.0%	>56.0%
10	<33.0%	> 56.0%

ATLAS-A Bedside Scoring System. Predicting Mortality Due to Clostridium Difficile Infection (CDI) in Elderly Hospitalized Patients. Session: Abstracts: Healthcare- and Community-Acquired Infections and Infection Control. Friday, October 22, 2010

Miller, M.A., Louie, T., Mullane, K. *et al.* Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis* **13**, 148 (2013).

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE PRUEBAS PARA CD (MODIFICADA).

PRUEBA	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	SUSTANCIA DETECTADA
Cultivo toxigénico (CT)	87-100%	94-100%*	Células o esporas vegetativas de CD
Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT/PCR)	95-96%	94-98%	Ácido nucleico de CD (genes de toxina)
Glutamato deshidrogenasa (GDH)	75-100%	80-85%*	CD antígeno común
Ensayo de neutralización de citotoxicidad en cultivo celular	90-100%	98-99%	Toxinas libres
Inmunoensayo enzimático de toxinas A/ B (EIA)	53-85%	91-98%	Toxinas libres

* Debe combinarse con una prueba de toxina

A.T. Abreu y Abreu, J.A. Velarde-Ruiz Velasco, M.R. Zavala-Solares, J.M. Remes-Troche, R.I. Carmona-Sánchez, J.M. Aldana-Ledesma, A. Camacho-Ortiz, R. Contreras-Omaña, R. Díaz-Seoane, C.T. Elizondo-Vázquez, E. Garza-González, G. Grajales-Figueroa, O. Gómez-Escudero, J.S. Jacobo-Karam, M. Morales-Arámbula, L.O. Olivares-Guzmán, J. Sifuentes-Osornio, A.G. Siu-Moguel, R. Soto-Solís, L.R. Valdovinos-García, M.A. Valdovinos-Díaz, G. Vázquez-Elizondo, S.A. Lazo-de la Vega Jasso, Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*, Revista de Gastroenterología de México, Volumen 84, Issue 2, 2019, Pages 204-219, ISSN 0375-0906,