



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Características clínicas y endoscópicas en diarrea hospitalaria asociada a infección por *Clostridium difficile*



J.A. Velarde Ruiz-Velasco<sup>a,\*</sup>, J.M. Aldana-Ledesma<sup>a</sup>, M.A. Ibarra-Estrada<sup>b</sup>,  
S.A. Aguirre Díaz<sup>c</sup>, J.A. Fernández-Ramírez<sup>d</sup>, F. Cárdenas-Lara<sup>d</sup>, F. Álvarez López<sup>a</sup>,  
L.E. Rodríguez-Noriega<sup>c</sup>, H.R. Pérez-Gómez<sup>c</sup> y M.R. Morfín-Otero<sup>c,d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>b</sup> Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>c</sup> Servicio de Infectología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>d</sup> Instituto de Patología Infecciosa y Experimental, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 19 de julio de 2016; aceptado el 12 de enero de 2017

Disponible en Internet el 29 de marzo de 2017

### PALABRAS CLAVE

*Clostridium difficile*;  
Colitis  
seudomembranosa;  
Colonoscopia;  
Cepa NAP027

### Resumen

**Introducción y objetivos:** La infección por *Clostridium difficile* (CD) es la causa principal de diarrea en hospitalizados. Los hallazgos clínicos y endoscópicos han sido poco estudiados en nuestro país. El objetivo de este estudio es describir estos hallazgos.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte prospectivo, se incluyeron pacientes con diarrea hospitalaria asociada a CD, diagnosticada mediante PCR y determinación de cepa hipervirulenta NAP027. Se analizaron los hallazgos clínicos y endoscópicos, así como las variables asociadas a severidad.

**Resultados:** De 127 pacientes con diarrea hospitalaria, se excluyeron 97 por falta de colonoscopia. De los 39 pacientes incluidos, con edad promedio de 48 años, los signos/síntomas más comunes fueron dolor abdominal (49%), moco en heces (41%) y sangre en heces (10%); las alteraciones de laboratorio más comunes fueron leucocitosis en el 49%, leucocitos en heces (61%) e hipoalbuminemia (67%). El factor de riesgo principal fue el uso de antibiótico en un 62%, más comúnmente la ceftriaxona. La cepa hipervirulenta se presentó en el 54%. Se encontraron anomalías endoscópicas en el 87%, con colitis pseudomembranosa en un 38%, presentándose en colon izquierdo (53%) y en derecho (13%). No se encontró asociación entre uso de IBP y diarrea por CD. Se identificó una asociación significativa entre la hipoalbuminemia (< 3.3 g/dL) y un mayor riesgo de colitis severa, con un RR de 8.2 ( $p = 0.008$ ).

\* Autor para correspondencia. Calle Mariano Bárcenas 1164, Colonia Miraflores, C.P 44260 Guadalajara, Jal., México.  
Teléfonos: 3336161613 y 3312228507.

Correo electrónico: [velardemd@yahoo.com.mx](mailto:velardemd@yahoo.com.mx) (J.A. Velarde Ruiz-Velasco).

**KEYWORDS**

*Clostridium difficile*;  
Pseudomembranous  
colitis;  
Colonoscopy;  
NAP027 strain

**Conclusiones:** Las lesiones de colitis pseudomembranosa asociada a CD de cepa hipervirulenta predominan en colon izquierdo. La hipoalbuminemia es un predictor significativo de severidad. © 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Clinical and endoscopic features in patients with hospital-acquired diarrhea associated with *Clostridium difficile* infection

**Abstract**

**Introduction and aims:** *Clostridium difficile* infection is the main cause of hospital-acquired diarrhea, and the clinical and endoscopic findings in those patients have been studied very little in Mexico. The aim of the present study was to describe those findings.

**Materials and methods:** A prospective cohort study was conducted that included patients with hospital-acquired diarrhea associated with *Clostridium difficile* diagnosed through polymerase chain reaction. The hypervirulent NAP027 strain was also determined. The clinical and endoscopic findings in the study patients, as well as the variables associated with severity, were analyzed.

**Results:** Of the 127 patients with hospital-acquired diarrhea, 97 were excluded from the study due to lack of colonoscopy. The remaining 39 study patients had a mean age of 48 years, and their most common signs/symptoms were abdominal pain (49%), mucus in stools (41%), and blood in stools (10%). The most common alterations in the laboratory results were leukocytosis in 49%, fecal leukocytes (61%), and hypoalbuminemia (67%). The main risk factor was antibiotic use in 62%, and ceftriaxone was the most widely used. The hypervirulent strain was present in 54% of the cases. Endoscopic abnormalities were found in 87% of the patients. Thirty-eight percent presented with pseudomembranous colitis, with lesions in the left colon in 53%, and in the right colon in 13%. No association was found between proton-pump inhibitor use and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. There was a significant association between hypoalbuminemia (< 3.3 g/dL) and a greater risk for severe colitis, with a RR of 8.2 ( $p=0.008$ ).

**Conclusions:** Pseudomembranous colitis lesions associated with the hypervirulent *Clostridium difficile* strain were predominant in the left colon. Hypoalbuminemia was a significant severity predictor.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción y objetivos

La infección por *Clostridium difficile* (CD) es la principal causa de diarrea en pacientes hospitalizados en el mundo desarrollado y la principal causa de diarrea por uso de antibióticos (10-35% de todos los casos). Durante la última década ha alcanzado niveles de epidemia<sup>1,2</sup>.

CD es una bacteria grampositiva que crece en condiciones anaerobias estrictas. Las cepas de interés clínico son las productoras de toxina A (TcdA) y toxina B (TcdB); además de estas, algunas cepas producen una toxina binaria<sup>3-5</sup>.

Desde el 2002 apareció un brote de una cepa hipervirulenta, hiperproductora de toxinas, capaz de producir de 16 a 20 veces más toxinas que el resto de las cepas, así como resistencia a las fluoroquinolonas, la cepa NAP1/BI/027. En el 2008 se reportó una extensión global de esta cepa<sup>1,6</sup>.

La infección por CD se considera de origen comunitario cuando los síntomas se inician en la comunidad o en las primeras 48 h posterior al ingreso hospitalario. El factor de riesgo principal por excelencia para infección por CD es el uso previo de antibióticos; sin embargo, hasta en el 65% de los casos comunitarios no existe ese antecedente<sup>7,8</sup>.

El diagnóstico de la diarrea por CD se basa en estudio de las heces diarreicas, por detección de sus toxinas A y B mediante inmunoanálisis enzimáticos, con una sensibilidad del 63-94% y una especificidad del 75-100%; o mediante métodos de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) con una sensibilidad del 86-93% y una especificidad del 98%. El Colegio Americano de Gastroenterología recomienda esta última como la prueba de diagnóstico estándar<sup>1,9,10</sup>. No se recomienda realizar endoscopia ante la sospecha de infección, por su baja sensibilidad al inicio de la enfermedad. La lesión característica por infección por CD es la colitis pseudomembranosa, presente en el 40-60% de los casos<sup>11</sup>, sin embargo puede existir infección por CD con aspecto endoscópico normal, o en casos leves, observarse mínimo eritema, edema o erosiones inespecíficas. La presentación de pseudomembranas también se ha descrito en infecciones por otras bacterias, virus o incluso amebiasis<sup>12-18</sup>.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y endoscópicas de pacientes con diarrea asociada a CD con la cepa hipervirulenta NAP027, así como los factores de riesgo asociados, en un hospital de tercer nivel.

## Material y métodos

Cohorte prospectiva que incluyó a pacientes con diagnóstico de diarrea hospitalaria asociada a infección por CD ingresados al Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, de marzo del 2015 a diciembre del 2015.

La división de infecciones nosocomiales, del servicio de Infectología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, captó a los pacientes con diarrea hospitalaria, se realizó prueba de PCR para CD en heces diarreicas (Bristol 6-7); a aquellos que se reportaron positivos y cumplieron los factores de inclusión se les realizó estudio endoscópico con colonoscopia Olympus Exera 150, todos los procedimientos fueron hechos con sedación intravenosa, administrada por médico anestesiólogo. Los pacientes se prepararon para el estudio con polietilenglicol con electrolitos.

La prueba de PCR que se utilizó fue la prueba «Xpert C. Difficile/Epi», para la detección rápida in vitro de secuencias del gen regulador de la toxina B y la identificación presuntiva de cepa hipervirulenta O27/NAP1/BI, mediante la detección de secuencias del gen regulador de la toxina binaria (CDT) y la eliminación de un solo par de bases en el nucleótido 117 del gen tcd.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de diarrea hospitalaria por CD hospitalizados en el Hospital Civil Fray Antonio Alcalde. Se excluyeron: pacientes embarazadas, menores de 18 años de edad, y quienes no aceptaran firmar el consentimiento informado para la realización del estudio endoscópico. Se eliminaron pacientes con megacolon tóxico, íleo prolongado o sospecha de perforación colónica, inestabilidad hemodinámica y/o respiratoria, pacientes que decidieron abandonar el estudio, y los que fueron egresados por el servicio tratante antes de poder realizar la colonoscopia. Las variables a registrar fueron edad, género, antecedente de consumo de inhibidores de bomba de protones (IBP), de cirugía abdominal, comorbilidades como diabetes y enfermedad renal crónica; estancia intrahospitalaria, signos y sintomatología, características de las heces (moco, sangre, etc.), resultados de laboratorio como leucocitosis, leucocitos en heces, identificación de la cepa hipervirulenta NAP027, albúmina sérica, procalcitonina y reactantes de fase aguda.

## Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva de la población estudiada, reportando las variables categóricas como número total y porcentaje y las numéricas como mediana y rango intercuartílico (RIQ), en base a la distribución anormal identificada por la prueba de Shapiro-Wilk. La asociación de variables categóricas se realizó mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson o exacta de Fisher como correspondiera, reportándose la medida de asociación con riesgo relativo (RR). Para identificar diferencias entre variables continuas distribuidas entre 2 grupos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Se construyó una curva ROC de los niveles séricos de albúmina para predicción de severidad, determinando la significación de su área bajo la curva, con la prueba de Hanley-McNeil y se calculó el punto de corte óptimo que equilibró la mayor sensibilidad y especificidad, mediante el índice de Youden. Se realizó análisis de regresión lineal con la prueba de

correlación de Spearman, para corroborar relación entre las variables continuas. Para todas las pruebas el valor de p calculado fue a 2 colas y se consideró un valor menor a 0.05 como estadísticamente significativo. El análisis estadístico y las gráficas se elaboraron con el paquete estadístico SPSS, versión 20. El comité de ética institucional aprobó el estudio y se obtuvo consentimiento informado para el mismo, acatando los lineamientos de investigación en humanos de la declaración de Helsinki.

## Resultados

### Hallazgos demográficos

Se recolectaron 127 pacientes con diarrea hospitalaria asociada a CD, se excluyeron a 97, ya que el 16% no aceptaron el procedimiento, el 11% presentó megacolon tóxico o íleo metabólico o perforación intestinal, el 10% presentó inestabilidad hemodinámica o respiratoria y el 31% fue egresado por médicos de sus servicios tratantes sin proponerles el estudio endoscópico (fig. 1). Quedaron un total de 39 pacientes que cumplieron nuestros criterios de inclusión. La edad promedio fue de 48.9 años (DE  $\pm$  17), el 67% fueron hombres. El 20.5% eran mayores de 64 años.

### Factores de riesgo y comorbilidades

Como antecedentes de importancia, un 36% tuvieron cirugía previa, cirugía abdominal un 7%, enfermedad renal crónica un 31%, diabetes mellitus un 43%, hipertensión arterial un 33%, neumonía un 5%, pancreatitis un solo paciente, hepatopatía crónica 2 pacientes, 2 pacientes con CUCI, leucemia un paciente, linfoma 2 pacientes y un caso de tumor sólido. Tres pacientes estaban en estado de inmunosupresión, de los cuales 2 estaban recibiendo quimioterapia. La utilización previa de antibiótico se reportó en un 62%, siendo la ceftriaxona el más común con un 26%, seguido por la rifampicina y clindamicina-meropenem (tabla 1). El consumo de IBP fue reportado en el 80% de los pacientes.

### Presentación clínica y hallazgos de laboratorio

El 49% presentó dolor abdominal, el 41% moco en las heces, el 10% sangre en las heces, la cepa hipervirulenta NAP027 se

**Tabla 1** Frecuencia de antibióticos utilizados

Antibiótico	Frecuencia n (%)
Tigeciclina	1 (2.6)
Clindamicina	6 (15.4)
Metronidazol	5 (12.8)
Ceftriaxona	10 (25.6)
Meropenem	6 (15.4)
TMP/SMX	1 (2.6)
Fluconazol	2 (5.1)
Levofloxacin	1 (2.6)
Ciprofloxacino	1 (2.6)
Rifampicina	8 (20.5)
Piperacilina/Tazobactam	3 (7.7)
Linezolid	5 (12.8)
Amikacina	4 (10.3)

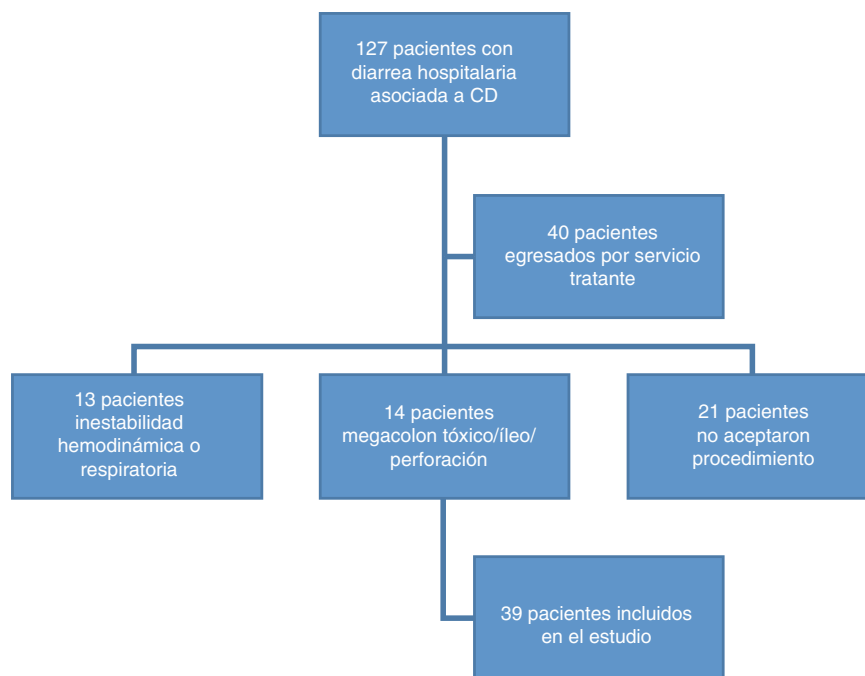


Figura 1 Flujograma de selección de pacientes.

presentó en el 54%, el 49% tuvo leucocitosis y el 61% leucocitos en heces. El 67% presentó hipoalbuminemia, con una albúmina promedio de 2.3 g/dL ( $DE \pm 0.85$ ). La procalcitonina se reportó con una mediana de 1.2 ng/mL (RIQ: 0.47-3), la velocidad de sedimentación globular (VSG) con una media de 52 mm/h ( $DE \pm 45$ ) y proteína c reactiva de 51 mg/L (RIQ: 2-9), sin embargo cabe señalar que la VSG y la proteína C reactiva solo se obtuvieron en el 38% de los pacientes.

Se reportó una mediana de estancia intrahospitalaria de 4 días (RIQ: 2-9), con una estancia intrahospitalaria prolongada del 36%. Solo se presentó una muerte de la población estudiada.

### Hallazgos endoscópicos

En cuanto a la colonoscopia, se realizó en tiempo con una mediana de 7 días (RIQ: 5-11.5). Se encontró colonoscopia anormal (colitis) en el 87% de los pacientes, y de estos el 38% presentó colitis pseudomembranosa, de los cuales un 53% ( $n = 8$ ) presentó las pseudomembranas en el colon izquierdo, el 33% ( $n = 5$ ) afectación de todo el colon y el 13% ( $n = 2$ ) afectación solo en colon derecho, tal tendencia de afectación no alcanzó significación estadística ( $p = 0.16$ ) (fig. 2).

Asimismo, la presencia de pseudomembranas no presentó ninguna asociación significativa con la severidad de la enfermedad, y no se encontró ningún otro factor de riesgo independiente para la presencia de estas (tabla 2).

En esta serie de pacientes no se encontró ninguna asociación significativa entre el uso de IBP y la presencia de diarrea asociada a CD. Tampoco se asoció su uso a la presencia de colitis pseudomembranosa en la endoscopia ( $p = 0.94$ ). La única variable significativa encontrada con el uso de estos medicamentos fue el número de evacuaciones por día, siendo de 6/día vs. 4/día en pacientes con y sin uso de IBP respectivamente ( $p = 0.04$ ).

Con relación a la cepa hipervirulenta NAP027 (tabla 3), se demostró que la única variable con asociación significativa con tal cepa fue la presencia de moco, con un RR de 3.4 (62 vs. 16%  $p = 0.02$ ). La presencia de leucocitos en heces mostró una tendencia de aumento a relacionarse con NAP027, aunque no significativa (66 vs. 55%) (RR: 1.28,  $p = 0.46$ ). Aunque la procalcitonina se encontró al doble en los pacientes con la cepa NAP027, se presentó anormal en ambos grupos, y la diferencia no fue significativa (6.4 ng/mL vs. 3.1 ng/mL,  $p = 0.52$ ). Respecto a los antibióticos, solo se observó cierta tendencia de mayor riesgo con la rifampicina (28 vs. 11%) aunque no significativa ( $p = 0.25$ ). La colonoscopia se

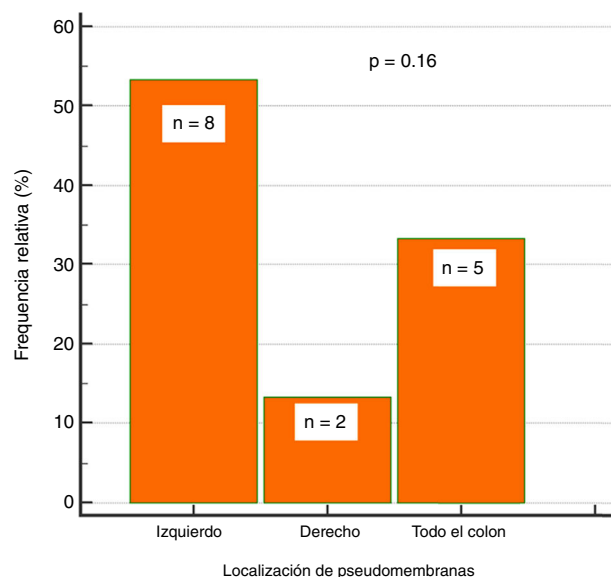


Figura 2 Frecuencia de pseudomembranas en colonoscopia.

**Tabla 2** Asociación entre colitis pseudomembranosa y factores de riesgo

	Con pseudomembranas (n = 15)	Sin pseudomembranas (n = 24)	RR	p
IRC, n (%)	3 (20)	9 (37)	0.74	0.21
Leucocitos en heces, n (%)	9 (60)	15 (62)	0.96	0.87
Qx previa, n (%)	7 (47)	7 (29)	1.36	0.30
Diabetes, n (%)	6 (40)	11 (49)	0.91	0.71
Hipertensión, n (%)	4 (27)	9 (37)	0.83	0.46
Qx abdominal, n (%)	2 (13)	7 (29)	0.72	0.18
Uso de antibióticos, n (%)	11 (73)	13 (54)	1.35	0.21
> 1 antibiótico, n (%)	4 (36)	3 (23)	1.37	0.51
Edad, mediana (RIQ)	45 (25-56)	55 (46-61)	—	0.11
Albúmina, mediana (RIQ)	2.3 (1.6-2.9)	2.3 (1.9-2.8)	—	0.85

**Tabla 3** Análisis bivariado entre cepa hipervirulenta NAP027 y cepas no-027

	Cepa 027 (n=21)	No-027 (n=18)	RR	p
Edad (mediana)	45	53	—	0.16
Sexo (H, %)	12 (57)	14 (77)	0.57	0.21
Procalcitonina (mediana)	6.4	3.1	—	0.52
VSG (mediana)	69	25	—	0.09
PC reactiva (mediana)	96	83	—	0.82
Albúmina (mediana)	2.5	2.1	—	0.13
> 6 evacuaciones, n (%)	7 (33)	3 (16)	1.7	0.29
Vómito, n (%)	6 (28)	2 (11)	2	0.25
Distensión abdominal, n (%)	10 (47)	7 (39)	1.21	0.58
Dolor abdominal, n (%)	8 (38)	11 (61)	0.60	0.16
Moco en heces, n (%)	13 (62)	3 (16)	3.4	0.02
Sangre en heces, n (%)	2 (9)	2 (11)	0.91	0.86
Fiebre, n (%)	5 (24)	7 (39)	0.69	0.28
Leucocitosis, n (%)	10 (47)	9 (50)	0.95	0.88
Leucocitos en heces, n (%)	14 (66)	10 (55)	1.28	0.46
Infección asociada, n (%)	9 (43)	7 (39)	1.09	0.80
> 64 años, n (%)	3 (14)	5 (28)	0.67	0.24
Cirugía previa, n (%)	8 (38)	6 (33)	1.12	0.76
Diabetes mellitus, n (%)	9 (43)	8 (44)	0.96	0.92
Hipertensión arterial, n (%)	7 (33)	6 (33)	1	1
Neumonía, n (%)	4 (19)	2 (11)	1.45	0.53
Pancreatitis, n (%)	0 (0)	1 (5)	0.44	0.46
Cirrosis, n (%)	1 (5)	1 (5)	0.66	0.36
Cirugía abdominal, n (%)	5 (24)	4 (22)	1	0.90
Uso de antibióticos, n (%)	15 (71)	9 (50)	1.6	0.16
Días de estancia hospitalaria (mediana)	6.8	10	—	0.41
Días de antibiótico (mediana)	12.6	7.5	—	0.39
Número de antibióticos (mediana)	2.4	3	—	0.44
Hospitalización > 7 días, n (%)	8 (38)	6 (33)	1.12	0.76

reportó anormal en la mayoría de ambos grupos, y la colitis pseudomembranosa tuvo cierta tendencia a presentarse más frecuentemente con la cepa hipervirulenta (47 vs. 28%) pero sin significación estadística (RR: 1.62,  $p=0.23$ ). La severidad fue similar en ambos grupos, así como el tiempo de realización de colonoscopia (mediana de 7 días).

En el análisis de severidad de la presentación clínica, la única variable que presentó significación estadística fue el nivel sérico de albúmina ( $p=0.02$ ) (tabla 4, fig. 3). A la construcción de la curva ROC y cálculo del índice de Youden, se determinó un área bajo la curva significativa de 0.81 ( $p=0.0017$ ) y un punto de corte de  $\leq 3.3$  g/dL

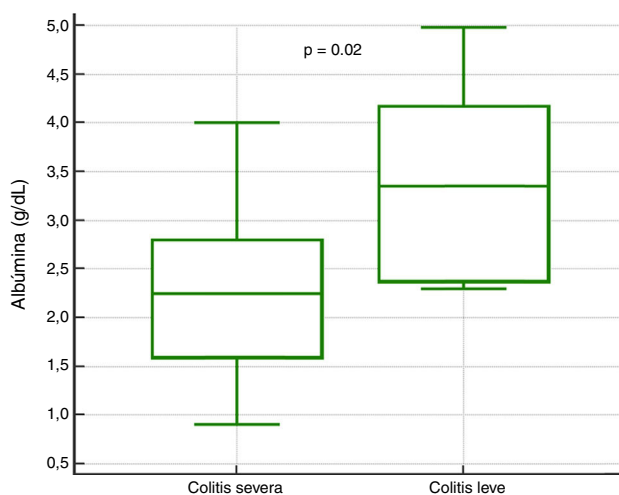
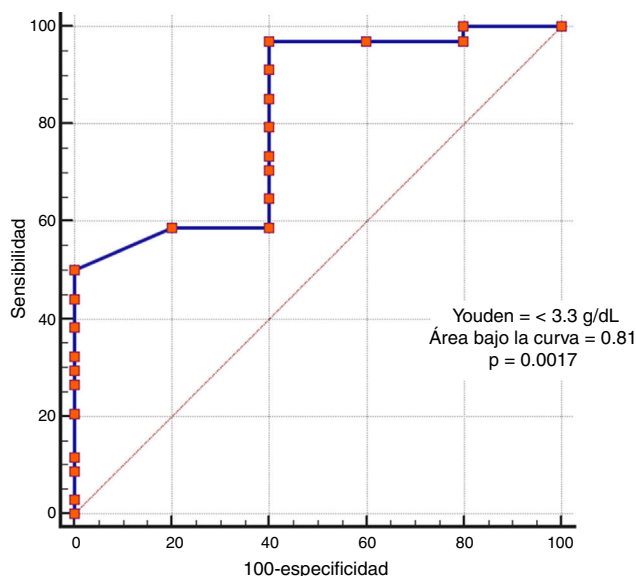
para predicción de cuadro severo/complicado (fig. 4), calculándose un RR de 8.2 ( $p=0.008$ ), con sensibilidad del 97% y especificidad del 60%, así como valor predictivo positivo del 52% y valor predictivo negativo del 82%.

## Discusión

Las características clínicas de nuestros pacientes difieren un poco de las reportadas a nivel mundial<sup>1,7,9</sup>, ya que la edad media de presentación fue de 49 años, a pesar de que quienes presentan mayor riesgo son los mayores de 65 años; en nuestro estudio solo un 20% fue mayor de esa edad. Solo el

**Tabla 4** Severidad de la diarrea

	Severa/complicada (n = 34)	Leve/moderada (n = 5)	RR	p
IRC, n (%)	11 (32)	1 (20)	1.7	0.58
Leucocitos en heces, n (%)	21 (62)	3 (60)	1	0.93
Cirugía previa, n (%)	11 (32)	3 (60)	0.37	0.24
Diabetes, n (%)	13 (38)	4 (80)	0.19	0.12
Hipertensión, n (%)	11 (32)	2 (40)	0.75	0.73
Cirugía abdominal, n (%)	7 (20)	2 (40)	0.45	0.33
Uso de antibióticos, n (%)	21 (62)	3 (60)	1	0.93
> 1 antibiótico, n (%)	7 (33)	0	3.1	0.43
Edad, mediana (IQR)	48 (33-61)	57 (45-60)	—	0.64
Albúmina, mediana (IQR)	2.2 (1.6-2.8)	3.3 (2.3-4.1)	—	0.02

**Figura 3** Severidad y niveles séricos de albúmina.**Figura 4** Curva ROC. Cálculo de índice de Youden para encontrar el mejor punto de corte de albúmina como predictor de severidad.

36% presentó estancia intrahospitalaria prolongada (mayor de 15 días). El 30-40% de nuestra población presentó antecedentes de enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica).

La frecuencia de los síntomas, así como la de leucocitosis sistémica (49%) y de leucocitos en heces (61%) coinciden con la literatura mundial<sup>2-4</sup>. En cuanto a marcadores de inflamación se encontró la procalcitonina elevada en la mayoría de los pacientes (90%) con una mediana de 1.2 ng/mL, la VSG con una media de 52 mm/h y la proteína C reactiva con una mediana de 51 mg/L. Sin embargo, estas últimas se reportaron en un porcentaje bajo de nuestra muestra.

El uso previo de antibióticos se reportó en el 62% de los pacientes, concordante con la literatura actual<sup>4,9,10</sup>. Una tercera parte de los pacientes no contaron con antecedentes de uso de antibiótico, lo cual se intenta explicar con 2 teorías: la primera, el uso de otros fármacos, como los IBP que aumentan el riesgo de infección por CD; y la segunda, el contacto con algún compañero (paciente) de cuarto o piso que haya recibido antibióticos de amplio espectro<sup>19</sup>. Cabe señalar que las fluoroquinolonas solo se reportaron en un 6%, esto debido a que nuestro centro es hospital hiperendémico para CD, y una de las medidas del servicio de infecciones nosocomiales fue restringir el uso de fluoroquinolonas desde hace 3 años, en especial por su asociación con la cepa hipervirulenta.

Actualmente existe controversia en cuanto al uso previo de IBP y el riesgo de infección por CD; en nuestro estudio se reporta en aproximadamente un 80% de los pacientes, sin embargo no se demostró riesgo de asociación. La explicación más factible es el tamaño de muestra relativamente pequeño y el criterio de inclusión tan específico que se utilizó para el estudio (PCR positiva). De cualquier forma, la evidencia reciente indica que el continuar con el uso de IBP posterior a un primer cuadro de diarrea por CD aumenta el riesgo de recaída, y se sugiere interrumpir su uso si no existe alguna indicación precisa<sup>20-22</sup>.

Solo se presentó una muerte en nuestra población estudiada. Este número está claramente sesgado, ya que para nuestro estudio se excluyeron los pacientes en estado de mayor gravedad. Sin embargo, la mortalidad en nuestro hospital por esta entidad, recientemente publicada por el servicio de infecciones nosocomiales, es del 5%<sup>23</sup>.

En cuanto a los hallazgos endoscópicos, la colonoscopia fue anormal en la gran mayoría de los pacientes, con

hallazgos normales solo en el 13%; esto concuerda con algunos estudios en los que se reporta normalidad en el 6-31% de los pacientes<sup>11,12</sup>.

Entre los pacientes con colitis pseudomembranosa predominó la afección en colon izquierdo en más de la mitad, y menos comúnmente aislada a colon derecho. Ya que la diferencia en la frecuencia de localización no fue significativa, nuestro estudio no apoya la idea de realizar solo rectosigmoidoscopia, como se ha hecho en algunos estudios<sup>12</sup>, pues aunque la frecuencia es baja, se pueden presentar las lesiones solo en el colon derecho, con una incidencia reportada en un 16%<sup>11,24</sup>. Además estudios previos refieren una sensibilidad del 91% con sigmoidoscopia flexible para el diagnóstico de colitis pseudomembranosa, y del 100% con colonoscopia<sup>25</sup>.

La colonoscopia no está exenta de riesgos debido a la posibilidad de una perforación, por lo que se recomienda realizarla con una mínima insuflación de aire y evitando la formación de asas con el endoscopio, y ante la duda de poder producir una complicación, suspender la exploración<sup>11,18</sup>. Nuestra recomendación es la realización de estudio endoscópico completo, con revisión de colon derecho en la medida de lo posible; sin embargo, de presentar lesiones clásicas (pseudomembranas) en colon izquierdo, tomar muestras y dar por terminado el estudio.

Cabe hacer mención que debido al objetivo primario del estudio la colonoscopia se realizó en todos los pacientes incluidos solo con fines de investigación, pues se sabe que ante un resultado de PCR positivo, el procedimiento no es indispensable a menos que no haya respuesta al tratamiento<sup>12,18</sup>.

En el análisis extendido de riesgo para pseudomembranas no se encontró asociación con la severidad, sin embargo, observamos una tendencia no significativa a presentar pseudomembranas en aquellos pacientes que utilizaron más de un antibiótico (RR: 1.37,  $p=0.51$ ) y aquellos con cirugía previa (RR: 1.36  $p=0.30$ ).

La única variable que presentó significación estadística para severidad fue un nivel de albúmina sérica  $\leq 3.3$  g/dL, lo que nos permite realizar 2 hipótesis, la primera es que los pacientes con hipoalbuminemia asociada a otros estados patológicos (desnutridos, colitis severa con enteropatía perdedora de proteínas) presentarán cuadros severos de la enfermedad en caso de adquirir esta infección; y la segunda es que la albúmina, al ser un reactante de fase aguda negativo, disminuye sus niveles como respuesta al cuadro inflamatorio. En base a estos resultados, la utilidad de los niveles de albúmina radica en la capacidad de predicción de severidad, aunque se requerirán estudios aleatorizados y con seguimiento de la tendencia de los niveles a lo largo de la enfermedad, para establecer con certeza este dato.

Una de las fortalezas principales del presente estudio es que se analizó una variable no reportada previamente en México, a saber, las características endoscópicas de la afección por CD; además de a que todos los pacientes incluidos se les realizó el diagnóstico por método de PCR e identificación de la cepa hipervirulenta NAP027, lo que agrega confiabilidad a la asociación de dichas lesiones con el patógeno estudiado. Las limitaciones incluyen el tamaño de muestra limitado, lo que impide aceptar conclusiones sólidas respecto a comparaciones entre grupos, sin embargo, la mayoría de los reportes que abordan este tema en específico consisten de número limitado de pacientes incluidos<sup>12,25</sup>.

## Conclusión

La colonoscopia no está indicada en todos los pacientes con diarrea hospitalaria asociada a infección por CD, sin embargo en los pacientes que lo ameritan, debe preferirse este método en lugar de solo rectosigmoidoscopia. Nuestro estudio muestra que un nivel de albúmina sérica  $< 3.3$  g/dL es un factor que podría predecir los cuadros de severidad en este grupo específico de pacientes.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Los autores declaran que no se recibió ningún tipo de financiamiento para este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tiene ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478–98.
2. Pant C, Sferra TJ, Deshpande A, et al. Clinical approach to severe *Clostridium difficile* infection: Update for the hospital practitioner. *Eur J Intern Med*. 2011;22:561–8.
3. Khan FY, Elzouki AN. *Clostridium difficile* infection: A review of the literature. *Asian Pac J Trop Med*. 2014;7S1:S6–13.
4. Kutty PK, Woods CW, Sena AC, et al. Risk factors for and estimated incidence of community-associated *Clostridium difficile* infection, North Carolina, USA. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:197–204.
5. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new born infants: With a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child*. 1935;49:390–402.
6. Pérez M, Hurtado AI, Couto I, et al. Multidisciplinary approach of *Clostridium difficile* infection. *Rev Chilena Infectol*. 2013;30:165–85.
7. Greenstein AJ, Byrn JC, Zhang LP, et al. Risk factors for the development of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surgery*. 2008;143:623–9.
8. Girotra M, Kumar V, Khan JM, et al. Clinical predictors of fulminant colitis in patients with *Clostridium difficile* infection. *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18:133–9.

9. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:431–55.
10. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: A systematic review. *JAMA*. 2015;313:398–408.
11. Shawhan R, Steele SR. Role of endoscopy in the assessment and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Semin Colon Rectal Surg*. 2014;25:128–33.
12. Burkart NE, Kwaan MR, Shepela C, et al. Indications and relative utility of lower endoscopy in the management of *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:626582.
13. Younus F, Steigbigel RT. Images in clinical medicine. Nodular *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med*. 2004;350:e9.
14. Sweetser S, Schroeder KW, Pardi DS. Pseudomembranous colitis secondary to *Klebsiella oxytoca*. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2366–8.
15. Kendrick JB, Risbano M, Groshong SD, et al. A rare presentation of ischemic pseudomembranous colitis due to *Escherichia coli* O157:H7. *Clin Infect Dis*. 2007;45:217–9.
16. Kelber M, Ament ME. *Shigella dysenteriae* I: A forgotten cause of pseudomembranous colitis. *J Pediatr*. 1976;89:595–6.
17. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, et al. Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis*. 2010;4:194–8.
18. Johal SS, Hammond J, Solomon K, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhoea in hospitalised patients: Onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. *Gut*. 2004;53:673–7.
19. Brown K, Valenta K, Fishman D, et al. Hospital ward antibiotic prescribing and the risks of *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med*. 2015;175:626–33.
20. Cunningham R, Dale B, Undy B, et al. Proton pump inhibitors as a risk factor for *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Hosp Infect*. 2003;54:243–5.
21. McDonald EG, Milligan J, Frenette C, et al. Continuous proton pump inhibitor therapy and the associated risk of recurrent *Clostridium difficile* infection. *JAMA Intern Med*. 2015;175:784–91.
22. Janarthanan S, Ditah I, Adler DG, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1001–10.
23. Morfin-Otero R, Garza-Gonzalez E, Aguirre-Diaz SA. *Clostridium difficile* outbreak caused by NAP1/BI/027 strain and non-027 strains in a Mexican hospital. *Braz J Infect Dis*. 2016;20:8–13.
24. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, et al. Pseudomembranous colitis. *Dis Mon*. 2015;61:181–206.
25. Price AB, Davies DR. Pseudomembranous colitis. *J Clin Pathol*. 1977;30:1–12.