



ORIGINAL

Metronidazol en la prevención de diarrea asociada a antibióticos e infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados de alto riesgo



Marco Tobar-Marcillo^{a,*}, María Guerrero-Duran^a, Ariana Avecillas-Segovia^a, Lillana Pacchiano-Aleman^a, Roberto Basante-Díaz^a, Hiram Vela-Vizcaino^a, Eduardo Espinosa-Aznar^a, Pedro Castorena García^a, Ricardo Santiago-Ramírez^a e Ixel Rivas-Bucio^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México, México

^b Servicio de Nefrología, Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad de México, México

Recibido el 2 de febrero de 2018; aceptado el 5 de abril de 2018

Disponible en Internet el 11 de mayo de 2018

PALABRAS CLAVE

Diarrea asociada a antibióticos;
Infección por *Clostridium difficile*;
Quimioprofilaxis;
Metronidazol

Resumen

Antecedentes: La aparición de diarrea intrahospitalaria supone un evento de alto impacto en la morbimortalidad de pacientes hospitalizados, la quimioprofilaxis con antibióticos en pacientes seleccionados podría resultar en una herramienta costo-efectiva para su prevención.

Método: Se realizó un estudio prospectivo, randomizado, abierto, en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México, seleccionando pacientes con alto riesgo de adquirir diarrea intrahospitalaria, se asignó pacientes a un grupo de metronidazol 500 mg vía oral cada 8 h durante 7 días y un grupo de observación. El resultado primario fue determinar la presencia de diarrea asociada a antibióticos e infección por *Clostridium difficile* (*C. difficile*) durante los 7 días de evaluación. Aprobado por el comité de ética institucional. Número de registro (11.2017) del 14 de marzo de 2017.

Resultados: De 116 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, 96 fueron analizados, 41 en el grupo de intervención y 55 en el grupo de observación, la diarrea asociada a antibióticos se presentó en un 4,9% de pacientes en el grupo de intervención y en un 16,4% en el grupo de observación (odds ratio [OR] 0,26 (0,05-1,29) p = 0,109). La infección por *C. difficile* se presentó en el 0% de los pacientes en el primer grupo y en el 9,1% en el segundo grupo (odds ratio [OR] 0,91 (0,84-0,99) p = 0,069).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcotobar1@hotmail.com (M. Tobar-Marcillo).

Conclusiones: El uso de metronidazol para prevención de diarrea asociada a antibióticos no se relacionó con disminución en su aparición, mientras que para infección por *C. difficile* podría resultar en una alternativa efectiva en seleccionados pacientes de alto riesgo. Éste es el primer estudio prospectivo diseñado para este fin. Se requieren a futuro nuevos estudios que involucren mayor número de pacientes.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Antibiotic-associated diarrhoea;
Clostridium difficile infection;
Chemoprophylaxis;
Metronidazole

Metronidazole in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* infection in high-risk hospitalised patients

Abstract

Background: In-hospital diarrhoea has a high impact on morbidity and mortality rates among hospitalised patients. Chemoprophylaxis with antibiotics in selected patients could be a cost-effective tool for prevention.

Methods: A prospective randomised, open-label study was conducted in a tertiary hospital in Mexico City, selecting patients at high risk of acquiring in-hospital diarrhoea and assigning them to a group taking metronidazole 500 mg orally every eight hours for seven days or an observation group. The primary endpoint was the presence of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* (*C. difficile*) infection during the seven days of evaluation. The study was approved by the institutional ethics committee. Registration number (11.2017) of 14 March 2017.

Results: Of the 116 patients who met the inclusion criteria, 96 were analysed, 41 in the intervention group and 55 in the observation group: 4.9% of patients in the intervention group and 16.4% in the observation group developed antibiotic-associated diarrhoea (odds ratio [OR] 0.26 (0.05-1.29); $p = .109$). 0% of patients in the intervention group and 9.1% in the observation group developed *C. difficile* infection (odds ratio [OR] 0.91 (0.84-0.99); $p = .069$).

Conclusions: Metronidazole prophylaxis did not result in a reduction in antibiotic-associated diarrhoea. It could, however, be an effective measure for preventing *C. difficile* infection in selected high-risk patients. This was the first prospective study designed for this purpose. New studies that involve a larger number of patients are required in the future.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La aparición de diarrea intrahospitalaria (DIH) supone un evento con alto impacto en la mortalidad y morbilidad, que incrementa costos y días de estancia hospitalaria; uno de los factores que favorecen su aparición es el uso de antibióticos de amplio espectro¹. La diarrea asociada a antibióticos (DAA) es una patología frecuente en pacientes hospitalizados cuyo principal mecanismo es la disrupción de la flora intestinal con subsecuentes cambios en el metabolismo de hidratos de carbono, ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares², usualmente es una enfermedad leve y autolimitada pero el 15 a 39% de los casos son causados por infección por *Clostridium difficile* (*C. difficile*) –ICD– cuyo curso clínico es más agresivo con alta mortalidad³.

En 1978 se describieron los primeros casos de ICD⁴, desde entonces esta patología presenta un marcado aumento en su incidencia con aparición de nuevas cepas como la NAP1 / BI / 027, con mayor virulencia y complicaciones⁵, los factores de riesgo más asociados a su aparición en pacientes hospitalizados son la edad >65 años, uso de antibióticos (cefalosporinas, clindamicina, B-lactámicos y fluoroquinolonas) y el padecimiento de enfermedades graves⁶, otros

factores adicionales incluyen supresión del ácido gástrico, alimentación enteral, cirugía gastrointestinal, obesidad, quimioterapia, trasplante de células madre hematopoyéticas y enfermedad inflamatoria intestinal⁷⁻⁹.

Se han investigado diversas medidas para evitar su aparición, como la restricción en la prescripción de antibióticos, particularmente: clindamicina, fluoroquinolonas y cefalosporinas¹⁰, el lavado de manos con agua y jabón sobre productos desinfectantes a base de alcohol el cual se asocia a mayor probabilidad de erradicación de *C. difficile*¹¹, principalmente jabones a base de clorhexidina¹². Se han realizado estudios con probióticos que incluyen combinación de *Lactobacillus* con resultados variables que dependen del tipo y la formulación usada^{13,14}. Recientemente un estudio evaluó el uso de actoxumab y bezlotoxumab que son anticuerpos monoclonales humanos contra las toxinas A y B de *C. difficile*, respectivamente, mostrando que el bezlotoxumab se asoció con una disminución en la tasa de recurrencia de la enfermedad frente al placebo, no así en el caso de actoxumab¹⁵.

La quimioprofilaxis con fármacos usualmente empleados en el tratamiento de la enfermedad supone una opción razonable de bajo costo para prevenir la aparición de la

enfermedad en pacientes seleccionados de alto riesgo, Van Hise et al.¹⁶, realizaron un estudio retrospectivo con el uso de vancomicina oral para prevenir la recurrencia de ICD, encontrado que la ICD recurrente se presentó en el 4% de los que recibieron profilaxis frente al 27% de los que no la recibieron. Con respecto al metronidazol Rodríguez et al.¹⁷, describieron retrospectivamente la eficacia en prevención primaria de este medicamento en pacientes adultos de alto riesgo (definido como edad mayor a 55 años, uso de inhibidor de bomba de protones y antibióticos de amplio espectro) encontrando que la incidencia en el grupo de pacientes que recibieron metronidazol por causas diferentes a la ICD fue del 1,4% y en el grupo que no recibieron fue del 6,5%, concluyendo que el recibir metronidazol reduce la incidencia de diarrea intrahospitalaria asociada a *C. difficile* en un 80%.

No se cuenta con estudios prospectivos que evalúen la efectividad de estos fármacos como prevención primaria para aparición de DAA e ICD en pacientes de alto riesgo; en la plataforma de Clinical Trials se registró un ensayo clínico con aplicación de metronidazol o placebo a pacientes con alto riesgo de ICD, estudio que no se concluyó porque los pacientes no siguieron las instrucciones¹⁸. El objetivo del presente estudio es evaluar el papel del metronidazol en la prevención de DAA e ICD en pacientes hospitalizados de alto riesgo.

Materiales y métodos

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, abierto, aprobado por el comité de ética institucional con número de registro (11.2017) del 14 de marzo de 2017, en el que se incluyó pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos de la ciudad de México desde el 1 de mayo al 30 de septiembre 2017, que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: edad entre 55 años y 75 años (se excluyeron pacientes mayores de 75 años por el riesgo de potenciar posibles efectos adversos relacionados con el uso de otros medicamentos)^{19,20}, uso de inhibidor de bomba de protones, uso de antibióticos de amplio espectro que incluyera uno de los siguientes (cefalosporinas de tercera generación, levofloxacin y/o clindamicina), por ser los de mayor uso en la institución y estancia hospitalaria menor a 72 h antes de la intervención. Se excluyeron pacientes que presentaran diarrea al ingreso, infección por *C. difficile* documentada en los 6 meses previos, estado mental alterado, uso de metronidazol para el tratamiento de una patología concomitante durante la hospitalización, consumo de medicamentos con interacciones mayores con metronidazol²¹, embarazadas y pacientes que refieran consumo de alcohol al menos 48 h antes de la intervención²². Todos los pacientes seleccionables fueron invitados a participar por medio de consentimiento informado; se eliminaron pacientes que no aceptaran participar, que durante la intervención presentaran intolerancia a la vía oral o se negaran a continuar la toma del medicamento y que fallecieran por causas no relacionadas con la aparición de diarrea.

Aleatorización

Los pacientes elegidos fueron aleatorizados por medio de una herramienta del programa EXCEL de paquete OFFICE 2013, a ingresar al grupo de intervención con metronidazol 500 mg vía oral cada 8 h por 7 días o al grupo de observación.

Procedimientos

Durante los siguientes 7 días posteriores a la inclusión los pacientes fueron seguidos para identificar la presencia de DIH, la cual se definió como la aparición de tres o más deposiciones de consistencia disminuida (consistencia 5-7 en escala de Bristol)²³ en 24 h; el end point se definía por la presencia de DIH por lo cual al presentarse esta se terminaba la observación y los pacientes eran tratados de acuerdo a las guías de práctica clínica institucionales; en caso de presentar DIH se recolectaban las muestras correspondientes y se enviaban a análisis de toxinas A y B para *C. difficile*. Si los pacientes eran egresados antes de completar los 7 días de observación se entregaban recetas por dosis faltantes de metronidazol al grupo de intervención y se realizaba un seguimiento por vía telefónica a ambos grupos interrogando sobre la presencia o no de diarrea, en caso de presentarla se citaban de urgencia para toma de muestras y valoración.

Análisis estadístico

El ensayo fue inicialmente diseñado con un muestreo calculado con la fórmula de diferencia de para un total de 454 pacientes, 227 en cada grupo, con un error alfa de 0,05 y un poder 80%, para detectar un 80% por ciento de diferencia en la aparición de DAA en ambos grupos con base en el estudio de Rodríguez et al.¹⁷, por cuestiones de logística institucional no se alcanzó la muestra deseada incluyendo finalmente 41 pacientes en el grupo de intervención y 55 en el grupo de observación. Los datos fueron exportados desde la base de datos del estudio y analizados con el uso de Software SPSS (versión 24). La variable de sexo fue analizada mediante U-Mann Withney, la edad presentó distribución normal y se analizó mediante t de Student, las variables de comorbilidades, causas de hospitalización, hospitalización previa y el uso de antibióticos utilizados en la hospitalización fueron analizados mediante χ^2 cuadrado, el punto primario de evaluación que era la aparición de DAA e ICD se analizaron con prueba exacta de Fisher y cálculo de riesgo a través de tablas de contingencia.

Resultados

El reclutamiento de pacientes se realizó desde mayo a septiembre de 2017, 116 pacientes cumplían con criterios de inclusión, se aleatorizaron y 59 pacientes fueron asignados al grupo de intervención de los cuales 9 no aceptaron participar por temor a presentar efectos adversos previamente conocidos o experimentados con el fármaco y otros 9 fueron excluidos, 2 por muerte, 6 por presentar efectos adversos de predominio gastrointestinal cefalea y vértigo, por último uno se excluyó por indicaciones médica de ayuno, finalmente fueron analizados 41 pacientes. Cincuenta y siete

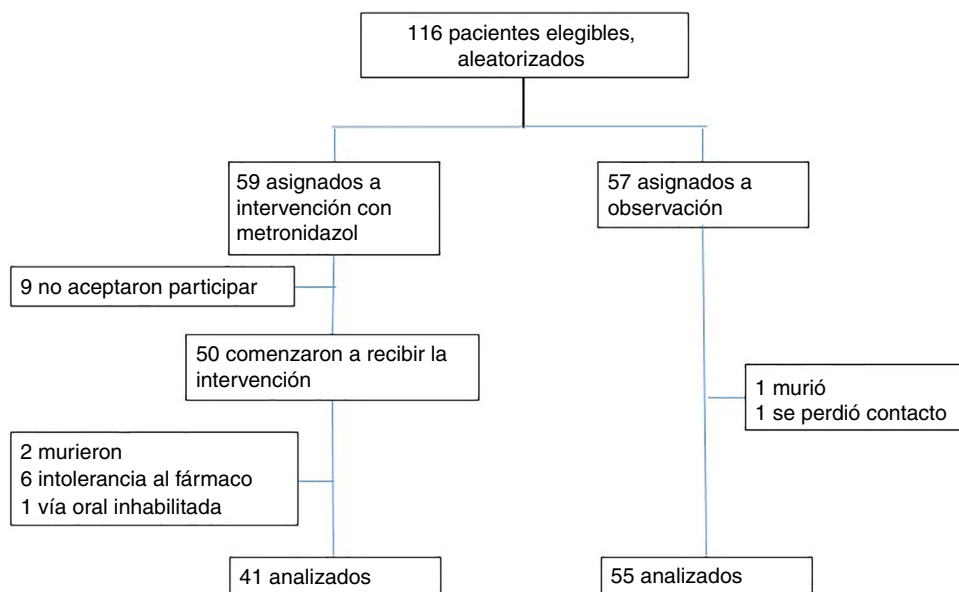


Figura 1 Perfil del estudio.

pacientes fueron asignados al grupo de observación donde un paciente se excluyó por muerte y otro por pérdida de contacto después del alta antes del séptimo día, finalmente se analizaron 55 pacientes (fig. 1).

Los pacientes incluidos en el grupo de intervención tenían una edad de $65,71 \pm 5,15$ y el 51,2% eran hombres, mientras que en el grupo de observación la edad fue de $63,55 \pm 6,03$ y el 52,7% eran hombres; las comorbilidades evaluadas fueron los antecedentes de diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, enfermedad renal crónica (ERC) en terapia sustitutiva de la función renal mediante cualquier modalidad y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), presentes en un porcentaje importante de pacientes y distribuidos de forma equitativa en ambos grupos a excepción de la EPOC presente en un 36,6% de pacientes en el grupo de intervención y solo en el 14,5% de pacientes en el grupo control ($p 0,016$). Dentro de las causas de hospitalización se incluyeron infecciones respiratorias, infecciones del tracto urinario, infección de tejidos blandos, peritonitis asociada a diálisis peritoneal, infección del sistema nervioso central que fueron distribuidas en ambos grupos de manera equitativa, se agruparon como otras causas las patologías infecciosas infrecuentes o patologías en las que no se documenta foco infeccioso y los pacientes recibieron tratamiento antibiótico sin indicación clara como falla cardíaca, trastornos hidroelectrolíticos entre otros, el 23,6% de los pacientes en el grupo de observación, mientras que ningún paciente del grupo de intervención fueron asignados a esta categoría (tabla 1). Los antibióticos más utilizados en los pacientes evaluados fueron en orden de frecuencia cefalosporinas de tercera generación, levofloxacino y clindamicina, dependiendo de la indicación médica eran administrados por separado y en un porcentaje importante de pacientes 31,7% para el grupo de intervención y 21,8% para el grupo de observación se administraron de forma conjunta, sin encontrar en análisis de regresión logística relación con un mayor número de pacientes con DAA e ICD (tabla 2).

El resultado primario del estudio encontró que el 16,4% de los pacientes presentó DAA en el grupo de observación y 4,9% en el grupo de intervención con P de 0,109 y un OR de 0,26 (0,05-1,29), sin que se pueda establecer relación entre la administración de metronidazol y un menor número de pacientes con DAA. Respecto a la ICD se presentaron 5 casos positivos mediante análisis de toxinas A y B en el grupo de observación y ningún caso en el grupo de intervención con una P de 0,069 y OR de 0,91 (0,84-0,99) (tabla 3), sugiriendo sin alcanzar la significación estadística que el uso de metronidazol se asocia con menor número de pacientes con ICD (fig. 2).

Discusión

La quimioprofilaxis con fármacos empleados usualmente para el tratamiento de la ICD, representaba en estudios retrospectivos una medida costo-efectiva prometedora para pacientes de alto riesgo; el presente constituye el primer estudio prospectivo que evaluó la efectividad de estos fármacos, usualmente empleados en el tratamiento de ICD, como medida de prevención en pacientes seleccionados, encontrando que el recibir metronidazol no previene la aparición de DAA de forma significativa, mientras que podría sugerirse su uso como medida de prevención de ICD; es importante destacar que este es un medicamento de bajo costo, fácil acceso y amplio uso en múltiples infecciones, sus efectos adversos son múltiples y ampliamente conocidos por los pacientes, lo cual limitó el número de participantes incluidos en el grupo de intervención puesto que el 15,2% de los seleccionados no aceptaron ingresar, sumado a esto el 12% de los que iniciaron la toma del medicamento no la completaron por presentar efectos adversos principalmente gastrointestinales, siendo un fármaco muy poco tolerado. Aunado a esto desconocemos el efecto del fármaco sobre la microbiota intestinal y la generación de resistencias

Tabla 1 Características basales de la población

Variables	Grupo de intervención N=41 (%)	Grupo de observación N=55 (%)	Valor de P
<i>Sexo</i>			
Mujer	20 (48,8)	26 (47,3)	0,884 ^c
Hombre	21(51,2)	29 (52,7)	
Edad	65,71± 5,15	63,55 ±6,03	0,263 ^a
<i>Comorbilidades</i>			
Diabetes mellitus	26(63,4)	29 (52,7)	0,307 ^b
ERC terminal	12(29,2)	19(34,5)	0,662 ^b
EPOC	15 (36,6)	8(14,5)	0,016 ^b
Anemia	16 (39,0)	28 (50,9)	0,302 ^b
<i>Hospitalización previa</i>	7(17,1)	12(21,8)	0,614 ^b
<i>Motivo de hospitalización</i>			
Infección respiratoria	14(34,1)	17(30,9)	0,737 ^b
Infección urinaria	8(19,5)	14 (25,5)	0,523 ^b
Infección de tejidos blandos	10(24,4)	4(7,3)	0,109 ^b
Peritonitis asociada a catéter de diálisis peritoneal	7(17,1)	6(10,9)	0,599 ^b
Infección SNC	2(4,9)	1(1,8)	0,48 ^b
Otras	0(0)	13(23,6)	0,001 ^b
Uso de omeprazol previo	41(100)	55 (100)	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica.

^a Establecida mediante t de Student.

^b Establecida mediante chi cuadrado.

^c Establecida mediante U-Mann withney.

Tabla 2 Terapia antibiótica por clase y grupo de tratamiento

Variables	Grupo de intervención N=41 (%)	Grupo de observación N=55 (%)	Valor de P
<i>Clase de antibiótico</i>			
Clindamicina	8(19,5)	6(10,9)	0,258 ^a
Cefalosporinas de 3.ª generación	30(73,2)	44(80)	0,469 ^a
Levofloxacino	16(39)	17(30,9)	0,515 ^a
<i>Combinación de terapia antibiótica</i>			
Tratamiento 1 antibiótico	28(68,3)	43 (78,2)	0,348 ^a
Tratamiento 2 antibióticos o más	13(31,7)	12(21,8)	0,348 ^a

^a Establecida mediante chi cuadrado.

Tabla 3 Diarrea asociada a antibióticos e infección por *Clostridium difficile*

Variables	Grupo de intervención N=41 (%)	Grupo de observación N=55 (%)	OR (IC 95%)	Valor de P
Diarrea asociada a antibióticos	2(4,9)	9(16,4)	0,26 (0,05-1,29)	0,109*
Diarrea asociada a infección por <i>Clostridium difficile</i>	0(0)	5(9,1%)	0,91 (0,84-0,99)	0,069*

* Establecida mediante prueba exacta de Fisher.

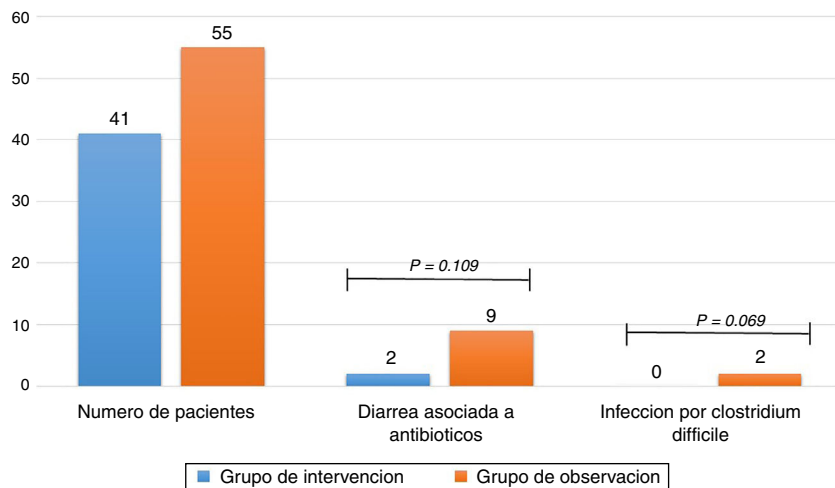


Figura 2 Diarrea asociada a antibióticos e infección por *Clostridium difficile*.

bacterianas derivadas de su uso, y que posiblemente interfiera en su eficacia como tratamiento de primera línea en caso de presentarse ICD.

Es importante resaltar que la población atendida en nuestro centro presenta una alta tasa de comorbilidades en especial ERC en diálisis peritoneal presente en cerca de un tercio y diabetes mellitus presente en más de la mitad de los pacientes seleccionados, disparando de forma importante el número de casos de diarreas no infecciosas; por ser esta una manifestación propia de las enfermedades de base, sin encontrar en análisis de regresión logística que estos antecedentes impacten de forma significativa en la aparición de DAA e ICD.

Este estudio presenta importantes limitaciones como el ser un estudio abierto, el número limitado de pacientes incluidos, el alto porcentaje de pacientes perdidos en el grupo intervención, el diagnóstico de ICD fue basado en la detección de toxinas A y B de *C. difficile*, las cuales presentan alta especificidad cercana al 100% pero baja sensibilidad²⁴, lo cual pudo infravalorar el número real de pacientes afectados de ICD, tanto en el grupo de intervención como en el de observación, y al tratarse de grupos con un número tan limitado de pacientes, pequeñas modificaciones transforman de forma importante el análisis de los datos.

Conclusiones

La ICD constituye una patología con alto impacto en mortalidad, morbilidad y costes de atención médica, este estudio prospectivo evaluó el uso de metronidazol en la prevención tanto de DAA como de ICD, sin encontrar una relación significativa entre su administración y menor incidencia de DAA, para el caso de ICD la p se encuentra cercana a la significación estadística con intervalos que pueden sugerir su uso, sin embargo para su diagnóstico se utilizaron pruebas con baja sensibilidad, encontrando además que fue un fármaco muy poco tolerado. Se requieren nuevos estudios con mayor número de pacientes, doble ciego y que usen pruebas diagnósticas más eficaces.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la realización de este estudio, el metronidazol fue otorgado por el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos, ISSSTE, la recolección y el análisis estadístico de los datos se realizaron con recursos propios de los autores.

Bibliografía

- Bartlett J. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002;346:334-9.
- Antunes LC, Han J, Ferreira RB, Lolic P, Borches CH, Finlay BB. Effect of antibiotic treatment on the intestinal metabolome. *Antimicrob. Agents Chemoter*. 2011;55:1494-503.
- Badger VO, Ledebor NA, Graham MB, Edmiston CE Jr. *Clostridium difficile*: epidemiology, pathogenesis, management, and prevention of a recalcitrant healthcare-associated pathogen. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:645-62.
- Bartlett JG, Moon N, Chang TW, Taylor N, Onderdonk AB. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology*. 1978;75:778.
- Miller M, Gravel D, Mulvey M, Taylor G, Boyd D, Simor A, et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: Patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis*. 2010;50:194-201.
- Loo V, Bourgault A, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med*. 2011;365:1693-703.
- Bliss D. Acquisition of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients receiving tube feeding. *Ann Intern Med*. 1998;129:1012.
- Kamthan AG, Bruckner HW, Hirschman SZ, Agus SG. *Clostridium difficile* diarrhea induced by cancer chemotherapy. *Arch Intern Med*. 1992;152:1715.
- Singh H, Nugent Z, Yu B, Lix L, Targownik L, Bernstein C. Higher incidence of *Clostridium difficile* infection among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153:430-8.e2.
- Davey P, Brown E, Charani E, Fenelon L, Gould I, Holmes A, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.

11. Kundrapu S, Sunkesula V, Jury I, Deshpande A, Donskey C. A randomized trial of soap and water hand wash versus alcohol hand rub for removal of *Clostridium difficile* spores from hands of patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:204–6.
12. Ellingson K, McDonald C. Commentary: Reexamining methods and messaging for hand hygiene in the era of increasing *Clostridium difficile* colonization and infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:571–3.
13. Goldenberg J, Ma S, Saxton J, Martzen M, Vandvik P, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
14. Gao X, Mubasher M, Fang C, Reifer C, Miller L. Dose–response efficacy of a proprietary probiotic formula of *Lactobacillus acidophilus* CL1285 and *Lactobacillus casei* LBC80R for antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile*-associated diarrhea prophylaxis in adult patients. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1636–41.
15. Wilcox M, Gerding D, Poxton I, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376:305–17.
16. Van Hise N, Bryant A, Hennessey E, Crannage A, Khoury J, Manian F. Efficacy of oral vancomycin in preventing recurrent *Clostridium difficile* infection in patients treated with systemic antimicrobial agents: Table 1. *Clin Infect Dis*. 2016;63:651–3.
17. Rodriguez S, Hernandez M, Tarchini G, Zaleski M, Vatanchi M, Cardona L, et al. Risk of *Clostridium difficile* Infection in Hospitalized Patients Receiving Metronidazole for a Non-*C difficile* Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:1856–61.
18. Efficacy of metronidazole prophylaxis against *Clostridium Difficile*-associated diarrhea in high risk adult patients - full text view - Clinical Trials.gov [Internet]. [consultado 9 Mar 2017]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02200328>
19. Ludwig E, Csiba A, Magyar T, Szöcs G, Graber H. Age-associated pharmacokinetic changes of metronidazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1983;21:87–91.
20. Metronidazole (Oral Route) Before Using - Mayo Clinic [Internet]. *Mayoclinic.org*. 2018. [consultado 16 Ene 2018]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/metronidazole-oral-route/before-using/drg-20064745>
21. Metronidazole Drug Interactions - Drugs.com [Internet]. *Drugs.com*. 2018. [consultado 19 Ene 2018]. Disponible en: <https://www.drugs.com/drug-interactions/metronidazole.html>
22. Visapää J, Tillonen J, Kaihovaara P, Salaspuro M. Lack of disulfiram-like reaction with metronidazole and ethanol. *Ann Pharmacother*. 2002;36:971–4.
23. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:920–4.
24. Surawicz C, Brandt L, Binion D, Ananthakrishnan A, Curry S, Gilligan P, et al. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478–98.