

Factores de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*

Risk factors for *Clostridium difficile* infection

María Gabriela Becerra¹, Sigifredo Ospina¹, Santiago León Atehortúa¹, Dedsy Yajaira Berbesi²

Resumen

Introducción. *Clostridium difficile* es un bacilo Gram positivo, anaerobio estricto y formador de esporas, capaz de persistir bajo condiciones adversas durante mucho tiempo. Es una de las causas más frecuentes de infección asociada a la atención en salud, cuyas manifestaciones clínicas van desde diarrea sin complicaciones hasta sepsis e, incluso, la muerte.

El propósito de este estudio fue determinar los factores de riesgo para infección por *C. difficile* en un hospital universitario.

Materiales y métodos. Se llevó a cabo un estudio de casos y controles de pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que presentaron diarrea durante su hospitalización en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación y a quienes se les realizó la prueba para la detección de las toxinas A y B de *C. difficile*, entre septiembre de 2009 y diciembre de 2010. A partir de esta población se seleccionaron 22 casos y 44 controles.

Resultados. Los factores de riesgo que se encontraron asociados fueron: edad mayor de 65 años (OR=3,4; IC_{95%} 1,1-10,1; p=0,05), la estancia en unidad de cuidados intensivos (OR=4,0; IC_{95%} 1,3-12,2; p=0,02) y el uso de inhibidores de la bomba de protones (OR=5,15; IC_{95%} 1,6-15,9; p<0,05).

Conclusiones. En este estudio se identificaron como factores asociados con la infección por *C. difficile*, aquéllos más frecuentemente descritos en la literatura científica. A pesar de que no se demostró asociación con el uso previo de antibióticos en el análisis multivariado, sí se observó una asociación con el uso previo de cefalosporinas de tercera generación en el análisis bivariado.

Palabra clave: *Clostridium difficile*, factores de riesgo, infección asociada al cuidado de la salud.

Abstract

Introduction: *Clostridium difficile* is a Gram positive strict anaerobic spore-forming bacillus, so it is able to persist under adverse conditions for long time. This microorganism is a the most common cause of health care associated infection, with clinical manifestations ranging from uncomplicated diarrhea to sepsis and even death. The purpose of this study was to determine the risk factors for *C. difficile* infection in a teaching hospital.

Materials and methods: We conducted a case control study in patients over 18 years, of both gender, who had developed diarrhea during their hospitalization in teaching Hospital of San Vicente Fundación and who underwent the toxin test for *C. difficile*, between September 2009 and December 2010. From this population we selected 22 cases and 44 controls.

Results: The risk factors that were found associated were: age over 65 years (OR = 3.4 95% CI 1.1 to 10.1, P = 0.05), stay in ICU (OR = 4.0, 95% CI 1.3 to 12.2, P = 0.02) and the use of the proton pump inhibitors (OR = 5.15, 95% CI 1.6 to 15.9, p <0.05).

Conclusions: This study identified factors associated with infection by *C. difficile*, according with those most frequently described in literature. Although no association was found with prior use of antibiotics in multivariate analysis, there was an association with previous use of third-generation cephalosporins in the bivariate analysis.

Key words: Risk factors, Infection associated with health care, *Clostridium difficile*.

Introducción

Clostridium difficile es un bacilo Gram positivo, anaerobio estricto y formador de esporas, capaz de persistir bajo condiciones adversas durante mucho tiempo. Este microorganismo es una de las causas más frecuentes de infección asociada a la atención en salud, cuyas manifestaciones clínicas van desde diarrea sin complicaciones hasta sepsis e, incluso, la muerte⁽¹⁻³⁾.

Clostridium difficile es uno de los patógenos entéricos más comunes en los pacientes hospitalizados y es la principal causa de diarrea de origen hospitalario en adultos. La transmisión de *C. difficile* de un paciente a otro puede ocurrir por contacto directo con un paciente infectado, indirectamente mediante las manos de los trabajadores de la salud, o por contacto con instrumental clínico contaminado o con los elementos de las habitaciones donde haya estado hospitalizado un enfermo infectado⁽³⁻⁸⁾.

1 Hospital Universitario de San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

2 Universidad CES, Medellín, Colombia

Recibido: 30/06/2011; Aceptado: 09/11/2011

Correspondencia: Sigifredo Ospina, Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Calle 64 con carrera 51D, Bloque 16, tercer piso, Medellín, Colombia. Teléfono: 516-7432. Dirección electrónica: soox@elhospital.org.co

Los síntomas más comunes de la infección por *C. difficile* son diarrea con moco o sangre, fiebre, dolor y distensión abdominal. Por lo general, los síntomas comienzan poco después de la colonización, con un tiempo medio de aparición de 2 a 3 días ^(8,9).

En estudios recientes se ha descrito un incremento del número de casos de infección por este microorganismo y de su gravedad, en ciertas zonas geográficas como Canadá, Estados Unidos y el oeste de Europa. En Estados Unidos se reportó un incremento anual de 23 % en el número de casos entre 2000 y 2005, atribuible al uso masivo y la duración del tratamiento con antibióticos de amplio espectro, lo que ha puesto en alerta a la comunidad sanitaria ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

La mayor seriedad de la infección se atribuye, en gran medida, a la aparición de una nueva cepa muy virulenta que se ha caracterizado como de tipo toxigénico III, ribotipo 027, por reacción en cadena de la polimerasa. Esta cepa tiene gran capacidad patógena, mayor capacidad de diseminación y perfil característico de resistencia a los antibióticos, lo que le confiere un importante potencial epidémico en el ámbito hospitalario y aun en la comunidad ^(10,11,13).

Los factores de riesgo para infección por *C. difficile* más frecuentemente descritos en la literatura científica son: la exposición a antibióticos, la hospitalización prolongada, la predisposición del huésped, la edad avanzada, los procedimientos quirúrgicos gastrointestinales, el uso de inhibidores de la bomba de protones, la alteración de la motilidad intestinal y la estancia en unidades de cuidados intensivos. El 96 % de los casos de infección por *C. difficile* se asocia al consumo previo de antibióticos ⁽⁹⁾.

Los antibióticos más frecuentemente asociados con la infección son los que menos se absorben por vía oral o tienen excreción hepato-biliar, ya que producen mayor alteración de la flora del colon. Los antibióticos como la ampicilina, la amoxicilina, la clindamicina y las cefalosporinas, son los que más se han encontrado asociados ^(8,14).

La edad mayor de 65 años se ha descrito por varios autores como un factor de riesgo para la infección por *C. difficile*; sin embargo, debe tenerse cuidado al interpretar este hallazgo, ya que en muchos de los casos el riesgo puede estar relacionado más con la enfermedad subyacente y la inmunosupresión relacionada con el envejecimiento que con la edad propiamente dicha ⁽¹⁵⁾.

El uso de inhibidores de la bomba de protones parece aumentar el riesgo de infección por *C. difficile*. En una revisión sistemática de Leonard *et al.*, se identificaron 11 estudios con 126.999 pacientes, en la cual el uso de inhibidores de la bomba de protones resultó estar asociado con un aumento en el riesgo de infección (OR=2,05; IC_{95%}: 1,47-2,85) ⁽¹⁶⁾. Los inhibidores de la bomba de protones inhiben la secreción de ácido gástrico y facilitan la supervivencia de bacterias en el tubo digestivo superior; sin embargo, dado que las esporas de *C. difficile* son resistentes al ácido gástrico, es probable que éstas representen la principal forma de adquisición de la infección, sin que el pH juegue un papel importante; por lo tanto, la asociación con inhibidores de la bomba de protones aún permanece poco clara ⁽¹⁷⁾.

Uno de los grandes objetivos de los programas de vigilancia epidemiológica debe ser la identificación y el control de los principales factores de riesgo para la infección, con el fin de evitar su diseminación y la generación de brotes y epidemias ^(8,14).

El propósito de este estudio fue determinar los factores de riesgo para la infección por *C. difficile* en un hospital universitario, como un primer acercamiento a la caracterización de este problema en nuestro medio.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles no pareado, en pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos, que presentaron diarrea durante su hospitalización en el Hospital Universitario de San Vicente Fundación de Medellín y a quie-

nes se les hizo la prueba para la detección de toxina para *C. difficile* (VIDAS®, *C. difficile* Toxin A & B, Biomerieux), en el periodo comprendido entre septiembre de 2009 y diciembre de 2010. A partir de esta población se seleccionaron 22 casos y 44 controles. La muestra se calculó teniendo en cuenta los siguientes parámetros: proporción de exposición de los casos al factor de riesgo "uso previo de antibióticos" de 60 %, una proporción de exposición al factor de riesgo de los controles de 25 %, una razón de disparidad esperada de 4,5, dos controles por cada caso, y nivel de confianza de 95 %.

Se consideró como "caso" al paciente hospitalizado, mayor de 18 años, que desarrolló diarrea durante su hospitalización y tuvo un resultado positivo para la toxina A o B de *C. difficile*, y en el cual el médico tratante consideró a este microorganismo como el agente causal de la diarrea del paciente.

Se consideró como "control" al paciente hospitalizado, mayor de 18 años que desarrolló diarrea durante su hospitalización y tuvo un resultado negativo para la toxina A o B de *C. difficile*, y en el cual el médico tratante no consideró a este microorganismo como el agente causal de la diarrea del paciente.

Los casos se seleccionaron de manera consecutiva en el tiempo, a partir del resultado positivo de la prueba de toxina para *C. difficile*. Los controles se seleccionaron también de manera consecutiva en el mismo periodo, a partir del resultado negativo de la prueba de toxina para *C. difficile*, y se seleccionaron dos controles por cada caso.

Se excluyeron aquellos pacientes con resultado indeterminado para la prueba de toxina, con resultado negativo de la prueba pero en el cual el médico tratante consideró que *C. difficile* era el causante de la infección y en los que no se tuvo acceso a la información de las variables objeto del estudio.

La información de las variables se tomó de fuentes secundarias a partir de la historia clínica del paciente y de los registros de la Unidad de Microbiología del laboratorio clínico del Hospital Universitario de San Vicente Fundación, para lo cual se utilizó un formulario previamente diseñado con las variables objeto del estudio.

La información consignada en los formularios de recolección de datos se ingresó en el programa Excel®, y luego se exportó a los paquetes estadísticos Stata 10® y SPSS 16®, a partir de los cuales se generaron listados de frecuencias, tablas y gráficos para su análisis.

Para la descripción de las características generales de la población estudiada, se utilizó la distribución de frecuencias absolutas y relativas de cada una de las categorías de las variables cualitativas. Para el análisis de las variables cuantitativas, se utilizó la mediana con el rango intercuartílico (percentil 25-75 %) o la media con la desviación estándar. Se tomó la mediana o la media de acuerdo con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

Para la exploración de los factores que podrían estar asociadas con la probabilidad de adquirir una infección por *C. difficile*, se construyeron tablas de contingencia y se estimó la razón de disparidad con su correspondiente intervalo de confianza. El nivel de significancia se definió considerando el valor de $p < 0,05$ de las pruebas de ji al cuadrado de independencia o el test exacto de Fisher. Para comparar las variables cuantitativas, se empleó la prueba U de Mann-Whitney o la t de Student.

Para determinar las variables que se asociaban con la probabilidad de adquirir una infección por *C. difficile*, ajustando por otras variables, se hizo una regresión logística utilizando el paquete estadístico SPSS 16®. Las variables que se incluyeron en el modelo fueron todas aquellas que en el análisis bivariado tuvieron un valor de

$p < 0,25$. Los resultados del análisis multivariado se expresaron con la razón de disparidad, con sus respectivos intervalos de confianza.

Para la realización del estudio se contó con el permiso institucional y se garantizó en todo momento la confidencialidad de la información.

Resultados

Se estudiaron 66 pacientes, 22 casos y 44 controles. En la tabla 1 se presentan las características demográficas de los casos y de los controles. Al comparar los síntomas entre los casos y los controles, se encontró una diferencia significativa para la presencia de fiebre y diarrea mucosa, a favor de los casos. El dolor abdominal tuvo una tendencia hacia la asociación; el vómito presentó asociación significativa a favor de los controles (tabla 2).

Tabla 1. Características demográficas de los casos y de los controles

Característica	Casos (n=22)	Controles (n=44)	p
Sexo (%)			
Femenino	17 (77,3)	28 (63,6)	0,69 ¹
Edad, mediana (RIQ) (años)	64,5 (46-73)	50 (37-62)	0,05 ²

¹ Mantel-Haenszel

² U-Mann Whitney

RIQ: rango intercuartílico

Se encontraron asociados como factores de riesgo para la infección por *C. difficile* en el análisis bivariado: la edad mayor de 65 años, la estancia en la unidad de cuidados intensivos en las últimas seis semanas antes de la infección, el uso previo de inhibidores de la bomba de protones y el uso previo de cefalosporinas de tercera generación (tabla 3).

En el análisis multivariado se mantuvieron asociadas las variables edad mayor de 65 años, estancia en la unidad de cuidados intensivos en las últimas seis semanas antes de la infección y el uso de inhibidores de la bomba de protones (tabla 4).

De acuerdo con el valor de p de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow (0,62), se evidenció que el modelo era adecuado y se ajustó a los datos. El coeficiente de determinación indicó que tener 65 años o más, una estancia en la unidad de cuidados intensivos durante la hospitalización y el estar en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, explicaban el 49 % de la probabilidad de adquirir una infección por *C. difficile*; el porcentaje restante se podría explicar por otras variables que no estaban incluidas en el modelo o que no lo estaban en el estudio.

Discusión

Diferentes estudios han explorado los factores de riesgo para adquirir infección intrahospitalaria por *C. difficile* y han encontrado algunos factores comunes; sin embargo, no todos son constantes en sus hallazgos^(15,18,19).

La asociación significativa de diarrea mucosa y fiebre con los casos de infección por *C. difficile* encontrada en este estudio, está en concordancia con lo descrito en la literatura científica para este tipo de infección, y pudiera tener un alto valor pronóstico positivo en conjunto con otros factores como la edad avanzada, y el uso previo de antibióticos. En un estudio llevado a cabo

Tabla 2. Signos y síntomas de los casos y de los controles

Síntomas	Casos n (%)	Controles n (%)	p
Dolor abdominal	18 (81,8)	19 (43,2)	0,07 ¹
Fiebre	14 (63,6)	9 (20,5)	0,02 ¹
Distensión abdominal	11 (50)	16 (36,4)	0,43 ¹
Náuseas	5 (22,7)	7 (15,9)	0,51 ²
Vómito	1 (4,5)	10 (22,7)	0,08 ²
Características de la diarrea			
Líquida	19 (86,4)	34 (77,3)	0,52 ²
Blanda	1 (4,5)	8 (18,2)	0,25 ²
Sanguinolenta	3 (14,3)	2 (4,8)	0,32 ²
Mucosa	9 (42,9)	1 (2,4)	0,002 ²
Lientérica	0	0	-

¹ Mantel-Haenszel

² Test exacto de Fisher

Tabla 3. Factores de riesgo estudiados para infección por *Clostridium difficile*

Factor de riesgo	Casos n=22 %	Controles n=44 %	OR	IC 95 %	p
Sexo					
• Femenino	77,3	63,6	1,94	0,6-6,3	0,40 ¹
• Masculino	22,7	36,4			
Edad >65 años	50	22,7	3,4	1,1-10,1	0,05 ¹
Estancia en UCI en las últimas seis semanas antes de la infección	54,5	22,7	4,0	1,3-12,2	0,02 ¹
Días en UCI, media (DE)	24,2 (22,6)	23,6 (9,2)	-	-	0,94 ⁴
Días entre el ingreso a UCI y el inicio de la diarrea, media (DE)	23,3 (24,8)	16,5 (9,8)	-	-	0,28 ⁴
Días entre el ingreso al hospital y el inicio de la diarrea, mediana (RIQ)	16,5 (7-52)	20 (8-30)	-	-	0,87 ³
Enfermedades concomitantes					
• Diabetes	54,6	29,5	2,10	0,7-5,9	0,26 ¹
• Insuficiencia renal crónica	40,9	29,5	1,65	0,6-4,8	0,52 ¹
• Hipertensión arterial	27,3	36,4	0,66	0,2-2,0	0,65 ¹
• Enfermedad coronaria	27,3	9,1	3,75	0,9-15,1	0,72 ²
• Anemia	22,7	34,1	0,57	0,2-1,8	0,51 ¹
• Infecciones del sistema genitourinario	13,6	9,1	1	0,2-4,4	1,00 ²
• Hipotiroidismo	13,6	11,4	1,23	0,3-5,7	1,00 ²
• Sepsis	13,6	6,8	2,16	0,4-11,7	0,39 ²
• Cáncer	9,1	11,4	0,78	0,1-4,3	1,00 ²
• Infecciones óseas	9,1	4,5	2,10	0,3-16	0,60 ²
• Insuficiencia renal aguda	4,5	4,5	1	0,1-11,7	1,00 ²
Intervención quirúrgica del tubo gastrointestinal en los últimos seis meses antes de la infección	18,2	13,6	1,41	0,3-5,6	0,72 ²
Compañeros de habitación con diarrea	12,5	22,2	0,5	0,03-6,8	1,00 ²
Hospitalización en las últimas seis semanas antes de la infección	22,7	19,5	0,7	0,2-2,3	0,77 ¹
Tratamientos					
• Inmunosupresores	4,5	13,6	0,30	0,03-2,7	0,41 ²
• Inhibidores de la bomba de protones	72,7	31,1	5,15	1,6-15,9	0,007 ¹
• Antibióticos	100	90,9	-	-	-
Antibióticos					
• Carbapenémicos	45,5	25	2,5	0,8-7,4	0,16 ¹
• Penicilina	22,7	15,9	1,55	0,4-5,6	0,51 ²
• Penicilina e inhibidores de betalactamasa	31,8	47,7	0,51	0,2-1,5	0,34 ¹
• Cefalosporina de primera generación	22,7	15,9	1,55	0,4-5,6	0,51 ²
• Cefalosporina de tercera generación	31,8	9,1	4,67	1,2-18,2	0,03 ²
• Cefepime	4,5	2,3	2,05	0,1-34,4	1,00 ²
• Clindamicina	13,6	4,5	3,32	0,5-21,5	0,32 ²
• Trimetoprim-sulfametoxazol	4,5	2,3	2,04	0,1-34,4	1,00 ²
• Aminoglucósidos	0	11,4	-	-	-
• Macrólidos	4,5	11,4	0,37	0,04-3,4	0,65 ²
• Fluoroquinolona	27,3	22,7	1,27	0,4-4,1	0,92 ¹
• Vancomicina	22,7	22,7	1,0	0,3-3,4	1,00 ¹
• Tigeciclina	4,5	2,3	2,05	0,1-34,3	1,00 ¹

UCI: unidad de cuidados intensivos

¹ Mantel-Haenszel² Test exacto de Fisher³ U-Mann Whitney⁴ t de Student

Tabla 4. Análisis multivariado, factores asociados con infección por *C. difficile*

Variable	P	OR	IC 95 %
Inhibidores de la bomba de protones	0,018	4,385	1,285-14,958
Estancia en UCI	0,011	5,363	1,465-19,629
Edad >65 años	0,043	3,862	1,043-14,958
Constante	0,000	0,075	

UCI: unidad de cuidados intensivos

Valor de p del test de Hosmer-Lemeshow: 0,62; coeficiente de determinación: 0,49

en la Universidad Católica de Chile, se observó que, en pacientes hospitalizados, la presencia de diarrea mucosa, el uso de antibióticos en las últimas seis semanas, la edad mayor de 60 años y la temperatura por encima de 37,8 °C en las últimas 24 horas, tienen una probabilidad de 81,5 % de que la diarrea esté asociada a *C. difficile* (7).

En este estudio, la edad mayor de 65 años se encontró como factor asociado para adquirir la infección, lo cual es concordante con lo hallado por otros autores, situación que podría explicarse por el mayor riesgo y vulnerabilidad del paciente adulto mayor de padecer infecciones gastrointestinales. Esto, a su vez, está probablemente relacionado con alteraciones asociadas con el proceso de envejecimiento, como malnutrición proteico-calórica, enfermedades como enfermedad obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y neoplasias, y a la administración de múltiples medicamentos como antibióticos y antiácidos, entre otros factores (7,18,20).

La estancia en la unidad de cuidados intensivos se encontró en este estudio como una de las variables asociadas. Otros autores, como Gasperino, *et al.*, en New York, han descrito hallazgos similares sobre una asociación entre la infección por *C. difficile* y la estancia en la unidad de cuidados intensivos, en el análisis bivariado (21). Estos hallazgos pueden estar en relación con los factores propios de estos pacientes, como son las múltiples enfermedades concomitantes y el uso de antibióticos de amplio espectro, que han

demostrado un aumento en la mortalidad en esta población (1,21-23).

Los inhibidores de la bomba de protones se han descrito como un factor de riesgo para adquirir infección por *C. difficile* en diferentes estudios. Los mismos estudios plantean que estos medicamentos inhiben la secreción de ácido gástrico y facilitan la supervivencia de bacterias en el tubo digestivo superior; sin embargo, las esporas de *C. difficile* son resistentes al ácido gástrico y evolucionan a las formas vegetativas horas después de la ingestión, y es probable que las esporas representen la principal forma de adquirir la infección, por lo cual algunos investigadores cuestionan esta asociación. En una revisión sistemática llevada a cabo por Leonard *et al.*, se identificaron 11 estudios con 126.999 pacientes en quienes el uso de inhibidores de la bomba de protones resultó estar asociado con un aumento en el riesgo de infección por *C. difficile* (OR=2,05; IC_{95%}: 1,47-2,85)], pero se concluyó que hacen falta estudios prospectivos para establecer asociación de causalidad (17,21,24).

El uso previo de antibióticos se ha encontrado constantemente como un factor asociado a infección por este microorganismo, y dicha asociación está más relacionada con unos antibióticos específicos, como clindamicina, cefalosporinas de segunda y tercera generación y fluoroquinolonas. En este estudio, en el análisis bivariado se encontró una asociación con el uso previo de cefalosporinas de tercera generación, la cual no se mantuvo en el análisis multivariado, probablemente debido al poco número de pacientes expuestos a este factor (17,20,25).

En un estudio de Johnson, *et al.*, se revela que el riesgo de infección por *C. difficile* es directamente proporcional al tiempo de estancia hospitalaria, pasando de un 1 %, en los pacientes con un tiempo de estancia inferior a una semana, a un 30 %, en pacientes que permanecen en el hospital más de cuatro semanas (23). En el presente estudio no se demostró dicha asociación.

En conclusión, los factores definitivamente asociados con la infección por *C. difficile* en los pacientes estudiados, coinciden con los descritos en otros centros, excepto el uso previo de antibióticos, el cual no se mantuvo en el análisis multivariado para el caso de las cefalosporinas de tercera generación. Las instituciones prestadoras de servicios de salud deben implementar estrategias de prevención y control orientadas a este tipo de población, especialmente durante la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.

Las limitaciones de este estudio fueron: la sensibilidad de la prueba diagnóstica, que no permite afirmar con toda certeza que algunos de los controles no corresponda realmente a un caso; las definiciones de caso y control y el tipo de población estudiada sólo permiten extrapolar los resultados a ésta; y el tamaño de la muestra, la cual pudo afectar la magnitud de la asociación y la precisión de los intervalos de confianza.

Referencias

- Freeman J, Bauer M, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23:529-49.
- McFarland L, Mulligan M, Kwok R, Stamm W. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 1989;320:204-10.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly C. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med*. 2000;342:390-7.
- Herrera P, Cotera A, Fica A, Galdo T, Alvo M. Alta incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes nefrológicos. *Rev Méd Chile*. 2003;131:397-403.
- San Martín M. Método *bundle* para el control de un brote de *Clostridium difficile* cepa BI. *Rev Chil Infectol*. 2008;25:136.
- DuPont HL, Garey K, Caeiro JP, Jiang, ZD. New advances in *Clostridium difficile* infection: Changing epidemiology, diagnosis, treatment and control. *Current Opinion in Internal Medicine*. 2008;7:591-8.
- Álvarez M, González R, Briseño I, Cofre C, Labarca L, Vial P, et al. Diagnóstico de diarrea por *Clostridium difficile*: en busca de un enfoque clínico más eficiente. *Rev Méd Chile*. 2001;129:620-5.
- Cohen S, Gerding D, Johnson S, Ciaran K, Loo V, McDonald C, 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.
- Chernak E, Johnson CC, McDonald LC, Wiggs L, Killgore G. Severe *Clostridium difficile* associated disease in populations previously at low risk—four states. *MMWR*. 2005;54:1201-5.
- Arteaga A, Santa P, Sierra M, Limia A, Cortés M, Amela C. Riesgo epidémico de la enfermedad asociada a una nueva cepa de *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:278-84.
- Camacho A, Ponce de León A, Sifuentes J. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en América Latina. *Gac Méd Méx*. 2009;145:223-9.
- Bujanda L, Cosmeb A. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:48-56.
- Sánchez B. *Clostridium difficile*: nuevos problemas. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva*. 2005;5(12). Fecha de consulta: 20 de enero de 2011. Disponible en: <http://remi.uninet.edu/2005/12/RE-MIA034i.html>.
- Lasala MB, Maris S, Tosello C. Prevención de la infección en geriatría. En: Malagón G, Álvarez CA, editores. *Infecciones hospitalarias*. Tercera edición. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 509-11.
- Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis*. 2009 March. Fecha de consulta: 29 de abril de 2010. Disponible en: <http://www.cdc.gov/EID/content/15/3/415.htm>.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):2047-56.
- Dial S, Alrasadi K, Manoukian Ch, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: Cohort and case-control studies. *CMAJ*. 2004;171:33-8.
- Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1990;11:283-90.
- Grille P, Olano E, Bertullo H, Bagnulo H. Estudio sobre diarrea en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica. *Rev Med Urug*. 2006;22:136-42.
- Marcon A, Antar M, Amaral L. Nosocomial diarrhea in the intensive care unit. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2006;10:384-9.
- Gasperino J, Maya G, Cohen H, Kvetan V, Currie B. Investigation of critical care unit utilization and mortality in patients infected with *Clostridium difficile*. *Journal of Critical Care*. 2010;25:282-6.
- Cadena J, Thompson GR, Patterson JE, Nakashima B, Owens A, Echevarria K, et al. Clinical predictors and risk factors for relapsing *Clostridium difficile* infection. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2010;334:350-5.
- Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerding D. Nosocomial *Clostridium difficile* colonization and disease. *Lancet*. 1990;336:97-100.
- Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: A cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1254-60.
- Thomas C, Stevenson M, Thomas R. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: A systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:1339-50.