

Predictores de riesgo para desarrollo de infección por *Clostridium difficile*

Mercedes Menéndez*, Noelia Batista†, Andrés Bálsamo‡, Verónica Seija§

Resumen

Clostridium difficile (CD) es el agente responsable de la mayoría de los episodios de diarrea de origen nosocomial. El objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo asociados a la infección por *C. difficile* (ICD) en los pacientes con diarrea de origen nosocomial en el Hospital Universitario Dr. Manuel Quintela. Para ello se llevó adelante un estudio observacional, analítico, de casos y controles no pareados. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años que instalaron diarrea posterior a las 72 horas del ingreso al hospital y en quienes se solicitó investigación de CD durante el período abril a diciembre de 2013. Veintisiete pacientes (18,6%) cumplieron con la definición de caso, 105 (72,4%) cumplieron con la definición de control y 13 (9,0%) se excluyeron por presentar solo la prueba de glutamato deshidrogenasa (GDH) positiva. En relación con la presentación clínica, se destaca la asociación significativa de la ICD con la presencia de fiebre. En el análisis univariado el haber recibido antibióticos por más de 30 días y el uso previo de clindamicina estuvieron significativamente asociados a ICD. En el análisis multivariante solo el uso previo de clindamicina ($p = 0,004$ OR 5,881; IC95% 1,743-19,841) se mantuvo como factor de riesgo independiente. Este hallazgo pone en evidencia que en situación de epidemia la implementación de una política de uso racional de clindamicina es una de las medidas necesarias para disminuir la frecuencia de ICD.

Palabras clave: CLOSTRIDIUM DIFFICILE
FACTORES DE RIESGO

Key words: CLOSTRIDIUM DIFFICILE
RISK FACTORS

* Asistente del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica, orientación Inmunología. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

† Ex Asistente del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica, orientación Bacteriología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

‡ Profesor Adjunto del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica del Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

§ Profesora Agregada del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica, orientación Bacteriología. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Verónica Seija. Copacabana M 875 S 30. Ciudad de la Costa, Canelones, Uruguay. Correo electrónico: veronicaseija@hc.edu.uy

Conflicto de intereses: los autores no tienen conflictos de intereses que declarar.

Recibido: 29/1/16

Aprobado: 16/2/16

Introducción

Clostridium difficile (CD) es el agente responsable de la mayoría de los episodios de diarrea de origen nosocomial y se puede complicar llegando a producir cuadros clínicos graves como colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico⁽¹⁻⁴⁾.

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) se asocia con un incremento en la duración de la estadía en servicios de salud y con una tasa de mortalidad atribuible de 6,9% a 30 días y de 16,7% al año. El costo económico de la ICD se ha estimado en aproximadamente 3.600 dólares por paciente en Estados Unidos⁽⁵⁾. Desde 2003, muchos países han reportado mayor incidencia de ICD y brotes de casos graves de ICD⁽¹⁾.

La ICD se contrae por ruta fecal-oral y el mecanismo de transmisión es por contacto directo o indirecto, el cual es el modo más importante y frecuente de transmisión de infecciones nosocomiales⁽⁶⁾.

Los factores de riesgo para ICD más frecuentemente descritos en la literatura científica son: exposición a antibióticos, hospitalización prolongada, predisposición del huésped, edad avanzada, procedimientos quirúrgicos gastrointestinales, uso de inhibidores de la bomba de protones, alteración de la motilidad intestinal e internación en unidades de cuidados intensivos⁽³⁾. Los antibióticos son el principal factor de riesgo para el desarrollo de ICD debido a la pérdida o alteración de la flora normal endógena que permite que CD, cuando está presente, prolifere e invada⁽²⁾. Los antibióticos más frecuentemente asociados con la infección son los que menos se absorben por vía oral o tienen excreción hepatobiliar, ya que producen mayor alteración de la flora del colon. Antibióticos como ampicilina, amoxicilina, clindamicina y cefalosporinas son los que más se han encontrado asociados. Los que menos se asocian son los aminoglucósidos, bacitracina, teicoplanina y rifampicina, además de los que se emplean para el tratamiento de ICD, como metronidazol y vancomicina⁽³⁾.

El objetivo de este estudio fue identificar los factores de riesgo asociados a ICD en los pacientes con diarrea de origen nosocomial en el Hospital Universitario Dr. Manuel Quintela.

Material y método

Diseño y población: estudio observacional, analítico, de casos y controles no pareados. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años que instalaron diarrea (tres o más deposiciones líquidas o semilíquidas en 24 horas) a partir de las 72 horas desde su ingreso hospitalario (origen nosocomial) y en quienes se solicitó investigación de CD durante el período abril a diciembre de 2013 en el Hospital Universitario Dr. Manuel Quintela.

Solo fue incluida la primera investigación de CD solicitada a cada paciente. Se excluyeron aquellos pacientes cuyas muestras procedían de policlínica o con menos de 72 horas de hospitalización.

La definición operacional de caso fue: todo paciente que presentó las pruebas de glutamato deshidrogenasa (GDH) y toxina A o B de CD en materia fecal positivas. Los controles fueron de base hospitalaria y se definieron como pacientes con diarrea nosocomial en quienes la prueba de GDH en materia fecal fue negativa.

Recolección de datos: se utilizó un cuestionario previamente validado de la siguiente forma, antes de su aplicación se realizó una prueba piloto en cinco casos y cinco controles para determinar si las preguntas que contenía eran entendibles para el contexto y de esta forma realizar modificaciones antes de su aplicación final.

Para llenar este cuestionario se revisaron las boletas de solicitud de investigación de CD y sus resultados, el sistema de información del Laboratorio ModulabTM, el programa de gestión de pacientes del Hospital Universitario (Gestión Salud, intranet) y las historias clínicas. Las variables de estudio fueron: sexo, edad, fecha de ingreso y egreso del hospital, estado al alta (vivo o muerto), diagnóstico al ingreso, fecha de solicitud del estudio, días de hospitalización hasta la aparición de la diarrea, servicio/procedencia, enfermedades intestinales previas, quimioterapia y neutropenia (neutrófilos menores a 1.500/mm³) durante la internación, cirugía digestiva dentro del año previo a la internación, instrumentación digestiva durante la internación, antecedentes de fármacos recibidos en los 15 días previos al ingreso y durante la internación hasta el diagnóstico de diarrea. Los fármacos registrados fueron: corticoides, antiácidos y antibióticos (tipo, dosis, número de días recibidos y vía de administración). Para el caso de los antibióticos, se registró días de uso para cada uno de ellos, los cuales se sumaron para calcular los días de terapia antibiótica (DOT) para cada paciente de acuerdo a lo definido por Polk R y colaboradores⁽⁷⁾. Además se registró la presencia o no de pacientes con ICD en la semana previa en el mismo piso o sala de donde procedía el paciente en quien se solicitó investigación de CD. En relación con la sintomatología que motivó la solicitud de investigación de CD, se registró número de deposiciones en 24 horas, presencia de náuseas, dolor abdominal, fiebre (mayor o igual a 38 °C) en al menos una oportunidad en el lapso de las 24 horas previas al diagnóstico y leucocitosis con recuento mayor a 11.400 leucocitos/mm³ al momento de la solicitud de investigación de CD.

Metodología de laboratorio: la determinación de la presencia de CD se realizó en la Repartición Bacteriología del Departamento de Laboratorio de Patología Clínica. A cada muestra de materia fecal se le realizó los si-

Tabla 1. Características clínicas y evolutivas: casos y controles

	Casos n=27 (%)	Controles n=105 (%)	P
Náuseas	8 (29,6)	30 (28,6)	0,914
Dolor abdominal	12 (44,4)	61 (58,1)	0,203
Fiebre	12 (44,4)	29 (27,6)	0,092
Leucocitosis mayor a 11.400/ul	11 (40,7)	37 (35,2)	0,600
Detección de leucocitos fecales	10 (37,0)	8 (7,6)	<0,001
Detección de lactoferrina fecal	20 (74,1)	26 (24,8)	<0,001
Días de internación hasta aparición de diarrea	27,3 ± 46,5	20,7 ± 22,7	0,261
Días de internación total	52,8 ± 51,6	46,85 ± 28,50	0,996
Mortalidad	6 (22,0)	20 (19,1)	0,711

guientes procedimientos: a) investigación de presencia de leucocitos fecales a través de tinción con azul de metileno de un extendido de la misma; b) test inmunocromatográfico para detección cualitativa de lactoferrina (Lactoferrin, CerTest®); c) test inmunocromatográfico para detección concomitante de GDH y toxinas A y B de CD (*C. DIFF* QUIK CHEK COMPLETE®). A las muestras que presentaron GDH o toxinas positivas se les realizó, además, detección de toxinas A y B mediante test inmunoenzimático Vidas® (BioMerieux).

Ética: para la realización del estudio se contó con el consentimiento institucional y se garantizó en todo momento la confidencialidad de la información

Estadística: los datos se tabularon en Microsoft Excel® (Office 2010). En el análisis estadístico las variables fueron evaluadas en forma univariada para obtener sus porcentajes y distribuciones de acuerdo a la escala de medición de las variables, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentaje para las cualitativas. Se realizaron pruebas estadísticas bivariadas. Debido al diseño del estudio se calcularon odds ratio (OR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%), así como los valores de p.

Resultados

Se incluyeron 145 pacientes, 74 (51,0%) de sexo femenino y 71 (49,0%) masculino. La media de edad fue 60,21 ± 18,05 años, con una mediana de 64,0.

En cuanto a la procedencia de los pacientes: 6 (4,1%) eran de la unidad de cuidados intensivos, 14 (9,7%) de servicios quirúrgicos y 125 (86,2%) de servicios de medicina. La media de días de internación totales fue de 48,64 ± 42,07 días y la media de la internación hasta la

aparición de diarrea fue de 22,7 ± 31,4 días. Los pacientes que recibían antibióticos fueron 115 (79,3%).

Dentro de esta población de pacientes con diarrea de origen nosocomial, 27 (18,6%) cumplieron con la definición de caso, 105 (72,4%) cumplieron con la definición de control y 13 (9,0%) pacientes solo presentaron prueba de GDH positiva, por lo cual fueron excluidos del análisis casos/control. Los casos se distribuyeron por los servicios de la siguiente manera: 24 procedían de servicios de medicina, 2 de cirugía y 1 de la unidad de cuidados intensivos.

En la tabla 1 se puede ver las diferencias en las características clínicas y evolutivas entre los casos y controles. En la tabla 2 se ve el análisis univariado de predictores de riesgo para desarrollo de ICD. Todas las variables con $p < 0,20$ se entraron en análisis multivariante y el único factor de riesgo independiente fue el uso previo de clindamicina ($p = 0,004$; OR 5,881 IC95%: 1,743-19,841).

Discusión

La diarrea de origen nosocomial es un evento frecuente entre los pacientes internados. En un estudio de prevalencia puntual se encontró que 12% de 485 pacientes hospitalizados tenían diarrea de origen nosocomial y la prevalencia ascendía a 27% cuando los pacientes habían estado hospitalizados por tres o más semanas⁽⁸⁾. CD es la causa infecciosa más frecuente de diarrea nosocomial^(9,10). En nuestro estudio la frecuencia de CD como causa de diarrea nosocomial fue de 18,6%. Sin embargo, las cifras de prevalencia reportadas son muy variables entre los centros de salud, con cifras tan bajas como 5% en Canadá⁽¹¹⁾, cifras moderadas de alrededor de 10% en países asiáticos^(12,13) y cifras de hasta 30% en Costa Rica⁽¹⁴⁾. Estas cifras tan diferentes seguramente reflejan distintas situa-

Tabla 2. Análisis univariado de factores de riesgo para ICD

	Casos n=27 (%)	Controles n=105(%)	P
Sexo masculino	15 (55,6%)	51 (48,6%)	0,517
Edad	61,0 ± 17,4	60,0 ± 18,3	0,766
Edad >65 años	15 (55,6%)	49 (46,7%)	0,410
Internación misma sala	7 (25,9%)	16 (15,2%)	0,192
Internación mismo piso	11 (40,7%)	24 (22,9%)	0,060
Enfermedad intestinal previa	4 (14,8)	11 (10,5)	0,526
Quimioterapia	4 (14,8)	9 (8,6)	0,332
Inmunodeficiencia	10 (37,0)	41 (39,0)	0,848
Corticoides	4 (14,8)	18 (17,1)	0,772
Neutropenia	6 (22,2)	13 (12,4)	0,194
Cirugía intestinal previa	3 (11,1)	12 (11,4)	
Instrumentación digestiva previa	3 (11,1)	26 (24,8)	0,127
Antiácidos	22 (81,5)	92 (87,6)	0,407
Antibióticos previos	23 (85,2)	82 (78,1)	0,415
Mayor de 30 DOT	11 (40,7)	22 (21,0)	0,034
Beta lactámicos previos	23 (85,2)	77 (73,3)	0,200
Cefalosporinas previas	8 (29,6)	26 (24,8)	0,600
Aminoglucósidos previos	4 (14,8)	6 (5,7)	0,121
Fluoroquinolonas previas	5 (18,5)	13 (13,3)	0,494
Clindamicina previa	7 (25,9)	6 (5,7)	0,002
Trimetropin/sulfametoazol previo	4 (14,8)	13 (12,4)	0,736
Vancomicina previa	5 (18,5)	14 (13,3)	0,494

ICD: infección por *Clostridium difficile*; DOT: días de terapia antibiótica.

ciones desde el punto de vista epidemiológico. Nuestro estudio incluyó algunos de los casos que luego se consideraron los primeros que formaron parte del brote que sufrió nuestro hospital en 2014⁽¹⁵⁾, por lo cual nuestra cifra de prevalencia podría no ser la habitual para una situación de endemia hospitalaria. En relación con la situación de CD en Uruguay, un estudio de Grille y colaboradores⁽¹⁶⁾ investigó la presencia de toxina A de CD en muestras de materia fecal provenientes de una unidad de cuidados intensivos durante 2003 y encontró una prevalencia de 26% entre los pacientes que desarrollaron diarrea en esa unidad. Esto pone en evidencia la circulación de este germen en Uruguay desde hace muchos años. En 2012, el sistema de vigilancia del Ministerio de Salud

Pública de nuestro país registró 153 casos de ICD en nueve hospitales centinela con una incidencia de 3 casos cada 10.000 días/paciente⁽⁴⁾.

En nuestro estudio otras causas de diarrea nosocomial no fueron investigadas y estas podrían abarcar causas infecciosas: *Clostridium perfringens*, *Klebsiella oxytoca*, Norovirus y otros agentes en pacientes inmunocomprometidos. Dentro de las causas no infecciosas estaría la diarrea inducida por drogas, la asociada a la alimentación enteral y otras causas asociadas a condiciones predisponentes del paciente⁽¹⁷⁾.

En relación con la presentación clínica se destaca la asociación significativa de la ICD con la presencia de fiebre. Otros síntomas no tuvieron una frecuencia diferente

entre pacientes con ICD y controles. La fiebre es un síntoma que frecuentemente se reporta asociado a ICD^(11,18). En los elementos que apoyan el diagnóstico de ICD, se destaca que 74% de los casos cursaron con presencia de lactoferrina fecal. Este es un marcador de inflamación⁽¹⁹⁾ que en nuestro trabajo fue significativamente más frecuente en pacientes con ICD. Un resultado positivo de lactoferrina se debe interpretar en el contexto clínico del paciente dado que otras causas de inflamación intestinal pueden dar resultado positivo. Existen autores que plantean que la presencia de GDH y lactoferrina fecal positivas con búsqueda de toxina A y B de CD negativa por técnicas inmunoenzimáticas podría ser altamente sugestivo de presencia de ICD. Esto sería indicador de repetir la búsqueda de toxinas⁽²⁰⁾. Otros autores realizaron la cuantificación de lactoferrina fecal demostrando su utilidad como marcador de gravedad y peor evolución⁽²¹⁾.

Los principales factores de riesgo para ICD reportados por la literatura son: exposición a antibióticos, hospitalización y edad avanzada⁽²²⁾. En nuestro estudio todos los pacientes estaban hospitalizados y la mayor edad no se detectó como factor de riesgo. La edad media de los pacientes con ICD en el presente estudio fue menor a la reportada en otros trabajos⁽⁸⁻¹⁰⁾. Sin embargo, de todas maneras, la población con diarrea de origen nosocomial tuvo una mediana de edad de 64 años. Es probable que la edad hubiera surgido como factor de riesgo significativo para ICD si hubiéramos utilizado una población control sin diarrea.

En relación con la exposición previa a antimicrobianos, en el análisis univariado el haber recibido antibióticos durante más de 30 días estuvo significativamente asociado a ICD. Esta asociación ya fue demostrada por Stevens y colaboradores⁽²³⁾, quienes observaron que haber recibido antibióticos por más de 18 días aumentó el riesgo de ICD en casi ocho veces. En nuestro estudio el uso previo de clindamicina fue el único factor de riesgo que se mantuvo significativo en el análisis multivariado. Casi todos los antibióticos se han reportado asociados a ICD, pero ciertas clases, como cefalosporinas, clindamicina y fluoroquinolonas, aumentan el riesgo de ICD^(24,25). Esto parece estar relacionado a que estos antibióticos son capaces de alterar la flora normal intestinal, lo cual crea un nicho para la germinación y multiplicación de CD⁽²⁵⁾.

En un metaanálisis reciente se demostró que la clindamicina continúa siendo un antibiótico con fuerte asociación con el desarrollo de ICD⁽²⁶⁾. Nuestra investigación no encontró asociación de ICD con el uso previo de cefalosporinas y fluoroquinolonas. Encontramos tres estudios que utilizaron, de manera similar al nuestro, como población control a pacientes con diarrea nosocomial sin ICD^(9,27,28). En el estudio de Vesta y colaboradores⁽²⁷⁾ no se encontró asociación con uso de antibióticos previos y solo se encon-

tró asociación de ICD con la severidad del paciente. Este factor no fue evaluado en nuestro trabajo. En los otros dos estudios se encontró a las cefalosporinas como importantes predictoras de riesgo para ICD^(9,28). En el estudio de Hensgens y colaboradores, 56% de los pacientes con ICD habían recibido cefalosporinas en comparación con 29% en los pacientes con diarrea sin ICD⁽²⁸⁾. En nuestro trabajo el uso de cefalosporinas fue menor. Varios estudios locales han demostrado asociación del uso de cefalosporinas de tercera generación con el desarrollo de infecciones/colonizaciones con gérmenes multirresistentes^(29,30), lo cual ha llevado a varias experiencias de restricción de su uso con buenos resultados^(31,32). Esta podría ser una de las causas que provocaría un uso controlado de estos antibióticos y tal vez su menor impacto como factor de riesgo para ICD. En relación con las fluoroquinolonas, también ha habido experiencias de restricción de su uso en nuestro país⁽³¹⁾. Sin embargo, es importante destacar que la asociación de ICD con el uso previo de fluoroquinolonas está más relacionada con infecciones epidémicas causadas por la cepa de alta virulencia (B1/NAP1/027) resistente a fluoroquinolonas⁽³³⁾. La circulación o no de cepas de alta virulencia en nuestro país no se ha podido demostrar dado que aún no se han realizado los estudios moleculares correspondientes.

El estar internado en el mismo piso donde la semana previa se diagnosticaron casos de ICD no alcanzó una asociación estadísticamente significativa en relación con los casos, pero estuvo cercana al nivel de significación. En relación con este factor se debe llamar la atención acerca del hecho de que en nuestro hospital es frecuente que funcione un baño para hombres y otro para mujeres que es compartido por pacientes del mismo piso. El baño podría ser una fuente de infección dado que las esporas de CD son capaces de sobrevivir largos períodos de tiempo y para su eliminación se requieren procedimientos especiales y uso de desinfectantes con acción específica sobre las esporas⁽³⁴⁾.

En suma: pudimos demostrar que el predictor de riesgo independiente para desarrollo de ICD entre pacientes con diarrea de origen nosocomial fue el uso previo de clindamicina. Este hallazgo pone en evidencia que en situación de epidemia la implementación de una política de uso racional de clindamicina es una de las medidas necesarias para disminuir la frecuencia de ICD. La restricción en el uso de clindamicina ha demostrado ser importante para disminuir los casos de ICD^(35,36). Sin embargo, no podemos dejar de destacar que los programas más exitosos para disminuir los casos de ICD continúan siendo aquellos que incluyen políticas de uso racional de antibióticos sumado a programas de control de infecciones que incluya los servicios de limpieza hospitalaria^(34,37,38).

Abstract

Clostridium difficile (CD) is the agent responsible for most nosocomial diarrhea episodes. The study aims to identify risk factors for the development of CD infection (CDI) in patients with nosocomial diarrhea at the “Dr. Manuel Quintela” University Hospital. To that end, an observational, analytical study of cases and non-paired controls was conducted. All patients older than 18 years old who developed diarrhea after 72 hours in hospital and who were requested a CD search from April to December, 2013 were included in the study.

Twenty seven patients (18.6%) complied with the case definition and 105 (72.4%) complied with the control definition and 13 (9.0%) were excluded, as they only evidenced a glutamate dehydrogenase (GLDH) positive test. As to the clinical presentation, the significant association of CDI with fever is pointed out.

The single variable analysis revealed that having received antibiotics for over 30 days and the previous use of clindamycin were significantly associated to CDI. In the multivariable analysis, the mere use of clindamycin ($p=0.004$ OR 5.881 IC95% 1.743-19.841) persisted as an independent risk factor. The latter proves that, upon an endemic situation, the implementation of a policy for the rational use of clindamycin is one of the measures needed to reduce the frequency of CDI.

Resumo

O *Clostridium difficile* (CD) é o agente responsável pela maioria dos episódios de diarreia nosocomial.

O objetivo deste estudo foi identificar os fatores de risco associados à infecção por CD (ICD) em pacientes com diarreia nosocomial no Hospital Universitário Dr. Manuel Quintela. Realizou-se um estudo observacional, analítico, de casos e controles não pareados.

Foram incluídos todos os pacientes com mais de 18 anos que tiveram diarreia depois de 72 horas do ingresso ao hospital e para os quais foi solicitada pesquisa de CD no período abril a dezembro de 2013.

Vinte e sete pacientes (18,6%) cumpriam com a definição de caso, 105 (72,4%) com a de controle e 13 (9,0%) foram excluídos por apresentar resultados positivos somente na prova de glutamato desidrogenase (GDH).

Com relação a apresentação clínica, destaca-se a associação significativa de ICD com a presença de febre. A análise univariada mostrou uma associação significativa entre ICD e haver tomado antibióticos por mais de 30 dias e uso prévio de clindamicina. A análise multivariada mostrou que somente o uso prévio de clindamicina ($p = 0,004$ OR 5,881; IC95% 1,743-19,841) se manteve como fator de risco independente.

Este achado mostra que, em circunstância endêmica, a implementação de uma política de uso racional de clindamicina é uma das medidas necessárias para diminuir a frequência de ICD.

Bibliografía

1. **Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P; ESCMID Study Group for Clostridium difficile; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control.** Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(Suppl 6):2-18.
2. **Bartlett JG.** Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992; 15(4):573-81.
3. **Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, 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(5):431-55.
4. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública.** Infecciones por *Clostridium difficile* en hospitales centinela. Uruguay 2012. Disponible en: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/Informe_ICD_2012.pdf [Consulta: 20 noviembre 2015].
5. **Kyne L, Hamel MB, Polavaran R, Kelly CP.** Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2002; 34(3):346-53.
6. **Forster AJ, Taljaard M, Oake N, Wilson K, Roth V, van Walraven C.** The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital. *CMAJ* 2012; 184(1):37-42.
7. **Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C.** Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis* 2007; 44(5):664-70.
8. **Garey KW, Graham G, Gerard L, Dao T, Jiang ZD, Price M, et al.** Prevalence of diarrhea at a university hospital and association with modifiable risk factors. *Ann Pharmacother* 2006; 40(6):1030-4.
9. **Garey KW, Asha NJ, Tompkins D, Wilcox MH.** Comparative analysis of prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of antibiotic-associated diarrhea due to *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, and *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2006; 44(8):2785-91.
10. **Heimesaat MM, Granzow K, Leidinger H, Liesenfeld O.** Prevalence of *Clostridium difficile* toxins A and B and *Clostridium perfringens* enterotoxin A in stool samples of patients with antibiotic-associated diarrhea. *Infection* 2005; 33(5-6): 340-4.
11. **Beaulieu C, Dionne LL, Julien AS, Longtin Y.** Clinical characteristics and outcome of patients with *Clostridium difficile* infection diagnosed by PCR versus a three-step algorithm. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(10):1067-73.
12. **Siti Asma H, Norlela O, Fauziah MI, Zaidah AR, Nurahan M, Rosliza AR, Chan GT, et al.** Prevalence of *Clostridium difficile* toxin in diarrhoeal stool samples of patients

- from a tertiary hospital in North Eastern Peninsular Malaysia. *Med J Malaysia* 2012; 67(4):402-5.
13. **Lai CC, Lin SH, Tan CK, Liao CH, Huang YT, Hsueh PR.** Clinical manifestations of *Clostridium difficile* infection in a medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2014; 47(6):491-6.
 14. **Zumbado Salas R, Gamboa Coronado M, Rodríguez Cavallini E, Chaves Olarte E.** *Clostridium difficile* in adult patients with nosocomial diarrhea in a Costa Rican hospital. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 79(2):164-5.
 15. **Balsamo A, Paciel D, Palacio R, Hernández N, Moreira M, Datti J, et al.** Brote de *Clostridium difficile* en Hospital de Clínicas: descripción, manejo y control. En: XVII Congreso Panamericano de Infectología: API 2015. Quito, Ecuador 15-19 de mayo de 2015.
 16. **Grille P, Olano E, Bertullo H, Bagnulo H.** Estudio sobre diarrea en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica. *Rev Méd Urug* 2006; 22(2):136-42.
 17. Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial diarrhea: evaluation and treatment of causes other than *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis* 2012; 55(7):982-9.
 18. **Becerra MG, Ospina S, Atehortúa SL, Berbesi DY.** Factores de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*. *Infectio* 2011; 15(4):220-26.
 19. **Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, et al.** Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6):1309-14.
 20. **Wren MW, Kinson R, Sivapalan M, Schemko M, Shetty NR.** Detection of *Clostridium difficile* infection: a suggested laboratory diagnostic algorithm. *Br J Biomed Sci* 2009; 66(4):175-9.
 21. **El Feghaly RE, Stauber JL, Deych E, Gonzalez C, Tarr PI, Haslam DB.** Markers of intestinal inflammation, not bacterial burden, correlate with clinical outcomes in *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2013; 56(12):1713-21.
 22. **Bartlett JG.** Narrative review: The new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006; 145(10):758-64.
 23. **Stevens V, Dumyati G, Fine LS, Fisher SG, van Wijngaarden E.** Cumulative Antibiotic Exposures Over Time and the Risk of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53(1):42-8.
 24. **Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Autier 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(9):1254-60.
 25. **Owens RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA.** Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46(Suppl 1):S19-31.
 26. **Slimings C, Riley TV.** Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection: update of systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69(4):881-91.
 27. **Vesta KM, Wells PS, Gentry CA, Stipek WJ.** Specific risk factors for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a prospective, multicenter, case control evaluation. *Am J Infect Control* 2005; 33(8):469-72.
 28. **Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper ED.** Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(3):742-8.
 29. **Vignoli R, Calvelo E, Cordeiro NF, Lucero R, Ingold E, Quintana A, et al.** Association of broad-spectrum antibiotic use with faecal carriage of oxyiminocephalosporin-resistant Enterobacteriaceae in an intensive care unit. *J Hosp Infect* 2006; 63(3):306-15.
 30. **Medina J, Formento C, Pontet J, Curbelo A, Bazet C, Gérez J, et al.** Prospective study of risk factors for ventilator-associated pneumonia caused by *Acinetobacter* species. *J Crit Care* 2007; 22(1):18-26.
 31. **Medina Presentado JC, Paciel López D, Berro Castiglione M, Gérez J.** Ceftriaxone and ciprofloxacin restriction in an intensive care unit: less incidence of *Acinetobacter spp.* and improved susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa*. *Rev Panam Salud Pública* 2011; 30(6):603-9.
 32. **Seija V, Pontet J, Soca A, Gabrielli A, Arregui P, Noveri S, Bentancourt S.** Impacto de la restricción de ceftriaxona sobre la ecología bacteriana de una unidad de cuidado intensivo. En: VIII Congreso Panamericano de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Punta del Este, Uruguay 18-21 de noviembre de 2007.
 33. **Vardakas KZ, Konstantelias AA, Loizidis Rafailidis PI, Falagas ME.** Risk factors for development of *Clostridium difficile* infection due to BI/NAP1/027 strain: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2012; 16(11):e768-73.
 34. **Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology.** Guide to preventing *Clostridium difficile* infections. Washington, DC: APIC, 2013. Disponible en: http://apic.org/Resource/_EliminationGuide-Form/59397fc6-3f90-43d1-9325-e8be75d86888/File/2013CDiffFinal.pdf. [Consulta: 20 noviembre 2015].
 35. **Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Galgiani JN.** Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restricting clindamycin use. *Ann Intern Med* 1994; 120(4):272-7.
 36. **Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM.** Hospital-wide restriction of clindamycin: effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med.* 1998; 128(12 Pt 1):989-95.
 37. **Muto CA, Blank MK, Marsh JW, Vergis EN, O'Leary MM, Shutt KA, et al.** Control of an outbreak of infection with the hypervirulent *Clostridium difficile* BI strain in a university hospital using a comprehensive "bundle" approach. *Clin Infect Dis* 2007; 45(10):1266-73.
 38. **Valiquette L, Cossette B, Garant MP, Diab H, Pépin J.** Impact of a reduction in the use of high-risk antibiotics on the course of an epidemic of *Clostridium difficile*-associated disease caused by the hypervirulent NAP1/027 strain. *Clin Infect Dis* 2007; 45(Suppl 2):S112-21.