



INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM* *DIFFICILE*: PREVALENCIA, INCIDENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Máster Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional

Curso 2015-2016

Trabajo Fin de Máster

Autor: Zaida García Rey

Tutor académico: Sergio Padilla Urrea

RESUMEN

Objetivos: La infección por *C.difficile* es actualmente la primera causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados. Su epidemiología ha sufrido importantes cambios recientemente, con un incremento del número y severidad de los casos, peor respuesta a tratamientos convencionales y mayor porcentaje de recaídas. Conocer la prevalencia en nuestro entorno y el cumplimiento de las normas preventivas una vez detectada la infección son claves para combatir el problema.

Material y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes hospitalizados en Hospital General Universitario de Castellón en el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2013 al 31 de Diciembre de 2015, con detección positiva para *C.difficile* en heces.

Resultados: Se identificaron 65 pacientes de un total de 21.658 ingresos en el periodo de estudio con una tasa de frecuencia de 10,54 casos por 10.000 pacientes hospitalizados y una incidencia de 8.14 por 10.000 pacientes en 2013, 9.80 en 2014 y 13.72 en 2015.

Los factores que se encontraron asociados a recidiva y muerte fueron la edad avanzada y la estancia hospitalaria prolongada y las comorbilidades más frecuentes la hipertensión arterial, la insuficiencia renal crónica y la presencia de alguna neoplasia.

Palabras clave: *Clostridium difficile*, factores de riesgo, infección nosocomial, diarrea asociada al cuidado de la salud

ABSTRACT:

Objectives: *C. difficile* infection is currently the leading cause of nosocomial diarrhea in developed countries. Its epidemiology has recently undergone significant changes with an increase in the number and severity of cases, poorer response to conventional treatments and higher relapse rate. Knowing the prevalence in our environment and compliance with preventive rules after detecting the infection are key to combat the problem.

Materials and methods: Retrospective cohort study of patients hospitalized at Hospital General Universitario de Castellón in the period from January 1, 2013 to December 31, 2015, with positive test for *C. difficile* in dregs.

Results: 65 patients with a total of 21,658 revenue identified in the study period with a frequency of 10.54 cases per 10,000 hospitalized patients and an incidence of 8.14 per 10,000 patients in 2013, 9.80 in 2014 and 13.72 in 2015.

The most commonly found associated factors were advanced age and prolonged hospital stay and the most frequent comorbidities hypertension, chronic renal failure and the presence of any malignancy.

Keywords: *Clostridium difficile* infection, risk factors, nosocomial infection, diarrhea associated with health care

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1.- Introducción..... | 5 |
| 2.- Justificación..... | 9 |
| 3.- Objetivos..... | 10 |
| 4.- Fuentes de información y ámbito de estudio..... | 10 |
| 5.- Metodología..... | 11 |
| 6.- Resultados..... | 14 |
| 7.- Discusión..... | 26 |
| 8.- Conclusiones..... | 28 |
| 9.- Bibliografía..... | 29 |



1.- INTRODUCCIÓN:

El *C.difficile* es un bacilo gram positivo esporulado, anaerobio estricto, que forma parte de la flora fecal normal en el 1-3% de los adultos sanos de la comunidad y en más del 20% de los adultos hospitalizados.^{1, 2, 3}

Su transmisión es fecal-oral y el contagio se produce a partir de esporas que persisten en el ambiente durante largo periodos de tiempo y son resistentes a un gran número de desinfectantes y que son vehiculizadas por las manos del personal sanitario.

Es la primera causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados y uno de los principales agentes etiológicos de la diarrea de adquisición comunitaria.⁴

Según datos del informe del último EPINE⁵ publicado el 22 de Junio de 2015, tras el análisis de 276 hospitales y 57.142 pacientes, el *C.difficile* ocupa la décima posición de microorganismos aislados de un total de 9.814, con un total de 186 aislamientos (un 1.90% del total), responsable de un 3.09 % de infecciones nosocomiales y un 0.96% en el ámbito comunitario.

La epidemiología de la infección por *C.difficile* (ICD) ha sufrido importantes cambios recientemente, tanto en Europa como en Estados Unidos, con un incremento del número y severidad de los casos, peor respuesta a tratamientos convencionales y mayor porcentaje de recaídas.

Estos cambios fueron atribuidos a la aparición y diseminación de la cepa epidémica B1/NAP/027 en Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Bélgica, Alemania y Holanda.^{1-3,6-8}

De todos modos, el incremento de la ICD no puede atribuirse únicamente a esta cepa y en Europa se han descrito brotes causantes por otros ribotipos como el 001, 053, 106 ó 078.

La ICD puede cursar con diversas manifestaciones clínicas de que oscilan desde una diarrea leve o moderada hasta cuadros más severos de colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico y muerte.

Clasificación de la gravedad de la enfermedad (adaptado de Badagasarian et al., JAMA 2015):⁴

| Categoría de la ICD | Signos clínicos y de laboratorio | Factores de riesgo asociados |
|--------------------------|--|---|
| Leve a moderada | Diarrea sin signos sistémicos de infección, recuentos leucocitarios de < 15.000/ μ l, creatinina sérica <1,5 veces el nivel basal | Uso de antibióticos, hospitalización previa, prolongada estancia hospitalaria, uso de inhibidores de la bomba de protones, quimioterapia, enfermedad renal crónica, sonda alimentación |
| Grave | Signos sistémicos de infección y/o recuentos leucocitarios de \geq 15.000/ μ l o creatinina sérica \geq 1,5 veces el nivel basal | Edad avanzada, infección por la cepa BI/NAP1/027 |
| Grave, complicada | Signos sistémicos de infección incluyendo hipotensión, íleo o megacolon | Todos los anteriores más cirugía reciente, historia de enfermedad inflamatoria intestinal y tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas |
| Recurrente | Recurrencia en las 8 semanas siguientes tras haber completado el tratamiento para ICD correctamente | Paciente de \geq 65 años, uso concomitante de antibióticos, presencia de comorbilidades significativas, uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones, mayor gravedad del episodio inicial, alta carga de <i>C. difficile</i> en muestra de heces |

Todas las cepas de *C.difficile* toxigénico poseen un locus de patogenicidad (PaLoc), cuyos genes son capaces de codificar exotoxinas, toxinas A, B y binaria, causantes de la patogenicidad de la bacteria al producir daño tisular en el epitelio colónico y la consecuente pérdida en la barrera intestinal y colitis neutrofílica.

Como factores de riesgo para el desarrollo de ICD, destacan la edad superior a 65 años, la estancia hospitalaria prolongada, la mayor severidad de la enfermedad de base del paciente, el uso de nutrición enteral mediante sonda nasogástrica, la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la quimioterapia o el haber presentado un episodio previo.^{2,3,6}

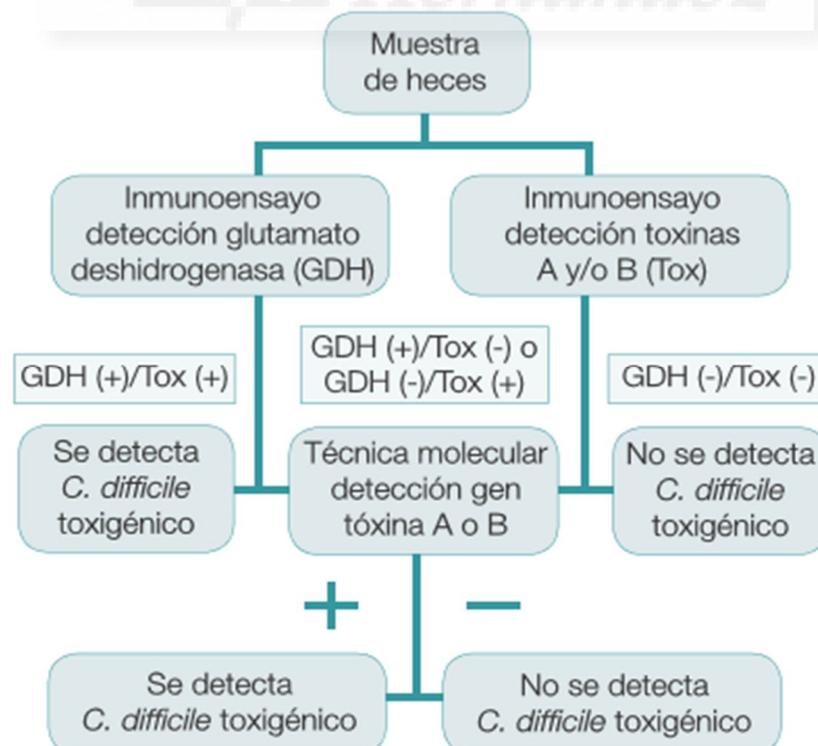
La infección suele ocurrir tras la administración de antibióticos en un 90% de los casos.^{1,9} La clindamicina, la ampicilina y las cefalosporinas son los antibióticos más frecuentemente relacionados con la ICD, pero todos los antibióticos, especialmente los de mayor espectro anaerobio, pueden desencadenarla. El riesgo se incrementa cuando se combinan diferentes antibióticos y de modo prolongado.^{3,10}

Las pruebas de laboratorio para la detección de *C.difficile* no permiten diferenciar entre colonización asintomática e infección clínica, por ello para el diagnóstico

de ICD deben cumplirse al menos dos criterios: por un lado la detección de toxina y/o aislamiento de *C. difficile* toxigénico en heces en ausencia de otra causa para la diarrea o evidencia colonoscópica o histopatológica de colitis pseudomembranosa y por otro la presencia de diarrea (> 3 deposiciones no formes en 24 horas) o bien evidencia de íleo o megacolon tóxico en técnicas de imagen.⁴

Actualmente se utilizan para el diagnóstico de ICD, algoritmos multipaso que detectan simultáneamente glutamato deshidrogenasa (GDH) y toxina A y/o B mediante inmunoensayo combinados con técnicas moleculares. La GDH es una enzima presente en la pared celular de cepas tanto toxigénicas como en las que no lo son, por lo que un resultado positivo ha de confirmarse mediante la detección de toxinas con lo que se incrementa la sensibilidad y la especificidad de la técnica.

Los algoritmos, incluidos los propuestos por la Sociedad Americana de Epidemiología Hospitalaria (SHEA)¹¹ y la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (ESCMID)¹², sugieren realizar el diagnóstico mediante algoritmos multipaso, como se muestra en la figura adjunta.⁴



El portador asintomático no requiere tratamiento y no está indicado realizar pruebas diagnósticas en individuos asintomáticos salvo con fines epidemiológicos.

Siempre que sea posible, se recomienda la supresión del antibiótico causante del cuadro o su sustitución por otro con menor espectro anaerobicida.

C.difficile es sensible *in vitro* al Metronidazol y la Vancomicina. Destaca la creciente resistencia a fluoroquinolonas, tanto en cepas hipervirulentas epidémicas como en las que no lo son.¹¹⁻¹⁵

El tratamiento indicado dependerá de la severidad de la infección con una duración de entre 10 y 14 días.

Uno de los esquemas terapéuticos más usado sería el siguiente¹⁵:

- Primer episodio:
 - ❖ Infección leve o moderada: Metronidazol 500 mg 3 veces al día por vía oral durante 10 días.
 - ❖ Infección grave: Vancomicina 125-500 mg 4 veces al día por vía oral durante 14 días o Fidaxomicina 200 mg 2 veces al día por vía oral durante 10 días.
 - ❖ Infección grave y complicada: Vancomicina 125-500 mg 4 veces al día por vía oral o por SNG o 500ml de SF 4 veces al día con enema rectal si íleo junto con Metronidazol 500 mg 3 veces al día por vía oral durante 14 días
- Primera recurrencia: Mismo esquema que el 1º episodio, estratificando al paciente según severidad del episodio.
- Segunda recurrencia: Vancomicina 125 mg 4 veces al día por vía oral durante 14 días, seguidos de 125 mg 2 veces al día por vía oral durante 7 días, seguido de 125 mg 2 veces al día cada 48 horas durante 7 días, seguido de 125 mg cada 72 horas durante 14 días ó Vancomicina 125 mg 4 veces al día por vía oral durante 10 días seguidos de pulsos de Vancomicina 125mg cada 3 días/10 veces
- Tercera o más recurrencia: Transplante de microbiota fecal.

El riesgo de recurrencia oscila entre un 20% tras la infección inicial hasta un 60% tras múltiples recurrencias, siendo la tasa de recurrencia similar en la infección nosocomial o adquirida en la comunidad.⁴ Los factores de riesgo para recurrencia incluyen la edad superior a 65 años, un episodio inicial de ICD grave, el uso concomitante de antibióticos y una carga elevada de la bacteria en heces.⁴

La mortalidad atribuida a ICD ha alcanzado el 6.9% en los brotes epidémicos recientes y se incrementa de forma progresiva con la edad. Es prácticamente nula en pacientes con sintomatología leve y se incrementa en los casos que precisan cirugía.⁶

No se recomienda la confirmación microbiológica de curación en individuos asintomáticos tratados pues la persistencia de la toxina no se relaciona con la reaparición de la enfermedad.¹¹⁻¹⁵

Los mecanismos de prevención están dirigidos a evitar el contagio y el desarrollo de enfermedad en los pacientes infectados. La detección precoz de los casos, el establecimiento del aislamiento de contacto hasta la resolución de la clínica, la higiene de manos con agua y jabón (las soluciones alcohólicas no eliminan las esporas) y una política racional sobre el uso de antibióticos, son las herramientas clave para evitar la enfermedad y su transmisión en centros sanitarios.¹⁶

2.- JUSTIFICACIÓN:

Como se menciona en el apartado anterior del presente documento, la infección por *C.difficile* es actualmente la primera causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados, pero debido a que no es una enfermedad de declaración obligatoria en nuestro país, no existen datos oficiales acerca de la incidencia de esta infección en España, aunque se estima que se producen anualmente 30.000 casos con un gasto asociado de más de 100 millones de euros.⁴

La justificación del presente estudio es conocer la prevalencia de la infección en nuestro entorno así como el grado de cumplimiento de las normas preventivas para disminuir la transmisión del *C.difficile*.

3.- OBJETIVOS:

3.1 Objetivo general:

Determinar la prevalencia de infección por *C.difficile* en pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario General de Castellón en el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2013 y el 31 de Diciembre de 2015, así como determinar las variables clínicas y socio-demográficas de los pacientes.

3.2 Objetivos específicos:

3.2.1 Determinar la prevalencia e incidencia de infección por *C.difficile* en los pacientes seleccionados y el periodo de tiempo mencionado.

3.2.2 Analizar las variables clínicas y socio-demográficas en los pacientes con infección por *C.difficile*.

3.2.3 Analizar los factores predictores de recidiva definida como la aparición de sintomatología a las 8 semanas del episodio inicial tras tratamiento erradicador correcto con nueva determinación de toxina en heces positiva.

3.2.4 Analizar los factores predictores de muerte por cualquier causa en los estos pacientes durante el episodio de hospitalización estudiado.

3.2.5 Analizar el cumplimiento de las medidas preventivas recomendadas para evitar la transmisión de la infección a nivel hospitalario.

4.- FUENTES DE INFORMACIÓN Y ÁMBITO DE ESTUDIO:

El Hospital General Universitario de Castellón es un centro hospitalario que cubre el área sanitaria de la ciudad de Castellón y el área metropolitana de Castellón con 316.364 habitantes (INE 2011).

Las fuentes de información del estudio serán la historia clínica de los pacientes (tanto en formato físico como electrónico a través de los sistemas de gestión de la historia clínica electrónica Mizar y Orion Clinic) y datos microbiológicos obtenidos del sistema de gestión de laboratorio (GestLab®) con el que opera el Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario de Castellón.

Durante todo el periodo de estudio la toma de muestras, su transporte y conservación y el procesamiento de la mismas así como los métodos diagnósticos empleados, se realizaron siguiendo las recomendaciones generales de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en su documento “Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*”.⁴

En este estudio queda garantizada la disociación de los datos personales de los pacientes, de modo que la información obtenida no pueda vincularse a los mismos. Existe el compromiso de respetar la confidencialidad de los datos de los pacientes y velar por el cumplimiento de lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Igualmente, el presente estudio cuenta con la aprobación de la Unidad de Documentación Clínica y Admisión y por la Comisión de Ética e Investigación Científica del Hospital General Universitario de Castellón.

5.- METODOLOGÍA:

5.1. Diseño:

5.1.1 Tipo de estudio:

Estudio de cohortes retrospectivo.

5.1.2 Definición de población:

Pacientes hospitalizados en el Hospital General Universitario de Castellón con detección positiva para *C.difficile* en heces. Se obtuvo mediante muestreo consecutivo no probabilístico.

5.1.3 Periodo de observación:

Pacientes hospitalizados durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2013 y el 31 de Diciembre de 2015.

5.1.4 Cálculo de la precisión del estudio:

Para calcular la precisión absoluta del estudio, se ha utilizado el programa EPIDAT 4.1. Considerando nuestra población de 61.658 pacientes

hospitalizados en el periodo observado, una proporción esperada del 1% de ICD según bibliografía consultada y nuestro tamaño muestral de 65 pacientes, nuestro estudio tendría una precisión absoluta del 2.42% para la estimación de la proporción de pacientes ingresados que desarrollan ICD.

5. 2. Variables:

5. 2.1 Variable principal:

Infección por *C.difficile*.

5.2.2 Variables secundarias:

Obtenidas según datos registrados en las historias clínicas consultadas:

- Edad, sexo, nacionalidad.
- Enfermedades concomitantes: Diabetes mellitus 2, Hipertensión arterial, Insuficiencia renal crónica, Cardiopatía isquémica, Anemia, Hipotiroidismo, Infección, Neoplasia.
- Motivo de ingreso y diagnóstico principal codificado al alta.
- Servicio a cargo del paciente, días de estancia hospitalaria y días de estancia hospitalaria hasta documentación microbiológica de infección.
- Hospitalización en las seis semanas previas.
- Intervención quirúrgica del tubo gastrointestinal en los seis meses previos.
- Tratamiento previo (inmunosupresor, inhibidores de la bomba de protones, antibióticos).
- Antibioterapia recibida durante el ingreso por cualquier motivo.
- Realización de fibrocolonoscopia durante ingreso.
- Tratamiento erradicador recibido: Metronidazol, Vancomicina o tratamiento combinado o secuencial.
- Cumplimentación de las medidas de aislamiento preventivas.
- Recidiva.
- Evolución: alta hospitalaria a domicilio, al servicio de hospitalización domiciliar (UHD), a centro de convalecencia (Hospital La Magdalena) o muerte durante el episodio de hospitalización estudiado.

5. 3. Análisis estadístico:

La prevalencia de *C.difficile* en el periodo observado se ha calculado mediante la siguiente fórmula:
$$\frac{\text{pacientes ingresados con C.difficile en heces en periodo de estudio}}{\text{ingresos totales en periodo de estudio}}$$
.

Respecto a la incidencia anual, se utiliza la siguiente fórmula para su cálculo:
$$\frac{\text{pacientes ingresados con C.difficile en heces en un año}}{\text{ingresos totales en ese año}}$$
.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se ha realizado con el programa estadístico SPSS versión 21. Los análisis realizados incluyen un análisis descriptivo de la muestra, en la que se muestran las frecuencias para las variables categóricas y la media y la desviación típica para las variables cuantitativas (Tablas 1-7). Para el análisis de las variables asociadas a recidiva/*exitus* y el riesgo relativo para ambos eventos se ha utilizado el test de χ^2 y el test exacto de Fisher. Se ha usado regresión logística binaria para identificar predictores independientes de recidiva o muerte.(Tabla 10).Se estableció un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo para todos los análisis realizados.

5. 4. Dificultades y limitaciones:

La primera limitación es el hecho de encontrarnos ante un estudio retrospectivo, de modo que el registro de ciertas variables del estudio como puedan ser motivos de consulta y diagnósticos al alta se ha realizado a partir de los datos reflejados en las historias clínicas por los clínicos responsables de la asistencia, con gran variabilidad y ausencia de protocolización en la cumplimentación de las mismas. El estudio puede no representar todos los casos de ICD de nuestro hospital en el periodo en estudio pues al ser de carácter retrospectivo sólo se han recogido las ICD que sospecharon y acabaron diagnosticando pudiendo existir una carga mayor de enfermedad que por la metodología del estudio somos incapaces de identificar.

Otra limitación es la falta de estratificación del nivel de infección (leve, moderada o grave) en los diagnósticos registrados en las historias clínicas. Aunque conocemos la prevalencia de la infección, no se puede determinar la gravedad

de la misma, puesto que no se especifica en el diagnóstico al alta y no se puede estratificar *a posteriori*.

6.- RESULTADOS:

6.1 Muestras recibidas y distribución por resultado y servicio:

En el periodo de estudio se recibieron en el laboratorio de Microbiología del Hospital General Universitario de Castellón 1.667 muestras correspondientes a 1.240 pacientes.

Un total de 130 (7.79%) muestras fueron remitidas desde Atención Primaria y 1.537 (92.21%) procedían de los distintos servicios del Hospital General Universitario de Castellón. Los servicios que mayor número de muestras remitieron fueron Medicina Digestiva con 309 muestras (20.10%), Medicina Interna con 256 muestras (16.65%), Hematología 164 muestras (10.67%), Medicina Intensiva 106 muestras (6.89%) y Cirugía General y Digestiva en último lugar con 37 muestras (2.40%).

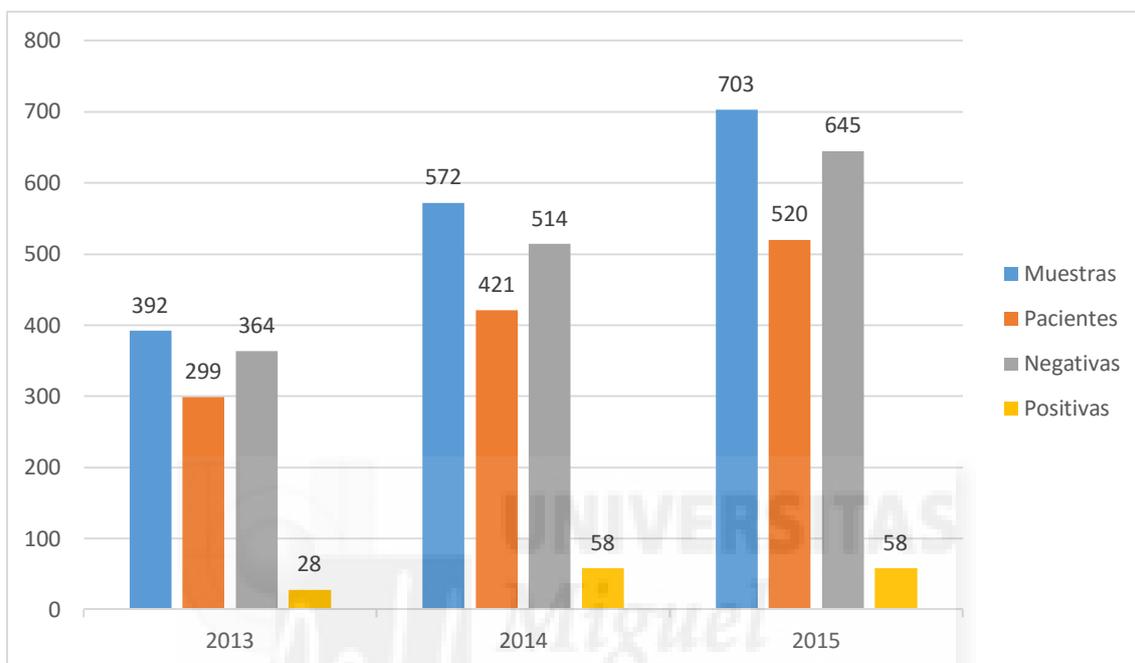
Del total de muestras recibidas, 144 (8.53%) resultaron positivas y las 1.523 (91.47%) restantes obtuvieron un resultado negativo. Las 144 muestras positivas obtenidas correspondieron a 65 pacientes, todos ellos hospitalizados en el momento en que se remitió la primera muestra con determinación positiva. Las 1.523 muestras negativas correspondieron a 1.175 pacientes, 1.077 hospitalizados y 98 ambulatorios.

En 19 de los 65 pacientes con toxina positiva, se constató una última determinación negativa dentro del periodo de estudio, en 16 la última determinación en el periodo de observación siguió siendo positiva y 14 en no se solicitó control microbiológico determinación positiva inicial.

La distribución por años fue de 392 muestras recibidas en 2013 (28 positivas y 364 negativas), 572 en 2014 (58 positivas y 514 negativas) y 703 en 2015 (58 positivas y 645 negativas).

Estas muestras correspondieron a 299 pacientes en 2013, 421 en 2014 y 520 en 2015 con 17 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en 2013, 20 en 2014 y 28 en 2015.

La distribución por años y según positividad y negatividad se refleja en el gráfico adjunto:



6.2 Número de ingresos y estancia hospitalaria media:

Según datos proporcionados por la Unidad de Documentación Clínica y Admisión, hubo un total de 20.866 ingresos en el año 2013 con una estancia media de 6.13 días, 20.388 en el año 2014 con una estancia hospitalaria media de 5.96 días y 20.404 en el 2015 con una estancia hospitalaria media de 6.15 días.

El número total de camas de hospitalización funcionantes fue de 555 en el año 2013 de un total de 580 camas de hospitalización instaladas (550/580), en el año 2014 fue de 552/580 y en el año 2015 de 549/574.

6.3 Prevalencia e incidencia:

La prevalencia fue de 0.00154 que equivale a una tasa de frecuencia de 10,54 casos por cada 10.000 pacientes hospitalizados.

La tasa de incidencia fue de 8.14 casos por cada 10.000 pacientes hospitalizados en el año 2013, 9.80 casos por cada 10.000 pacientes hospitalizados en el año 2014 y 13.72 casos por 10.000 pacientes hospitalizados en el año 2015.

6.4 Análisis descriptivo de los datos obtenidos:

6.4.1 Datos demográficos:

De los 65 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio, un 50.8% fueron mujeres y un 49.2% varones. La edad media fue de 68.32 años (DT 16,47) con un porcentaje del 64.6% de pacientes por encima de los 65 años y la nacionalidad predominante fue la española con un 95.4% del total equivalente a 62 pacientes.

6.4.2 Comorbilidades:

Respecto a las enfermedades concomitantes de la población de estudio, las más frecuentemente encontrada fue la hipertensión arterial con más de la mitad de los pacientes afectados (55.4%) seguido en segundo lugar por la insuficiencia renal crónica con un 32.3% del total. La presencia de alguna neoplasia se objetivó en un 30.8% de los pacientes, con las neoplasias de estirpe hematológica y concretamente el mieloma múltiple a la cabeza con 9.2% del total de los procesos oncológicos.

6.4.3 Motivo de consulta, diagnóstico al alta, servicio y estancia hospitalaria media:

Entre los motivos de consulta más comúnmente registrados por los clínicos en las historias clínicas revisadas, destaca el dolor abdominal, la fiebre y la diarrea con un 61.5% seguida de malestar general con un 18.5%.

Los diagnósticos registrados al alta hospitalaria por aparatos o sistemas, se dividieron del siguiente modo: 50.76% aparato digestivo, 15.38% de afecciones hematológicas y un 13.85% aparato cardio-respiratorio.

De modo detallado, el diagnóstico principal codificado al alta hospitalaria predominante fue la infección por *C.difficile* presente en un 22.9% de los registros. Le siguen en orden de frecuencia con igual porcentaje del 6.2% la neumonía y la leucemia mieloide aguda.

La estancia hospitalaria media fue de 34.39 días (DT 30.48) y la distribución por servicios fue de un 33.8% de ingresos en Digestivo, un 20% en Medicina Interna, un 13.8% en Hematología y un 6.2% en UCI. La media de días hasta el aislamiento microbiológico del *C.difficile* fue de 12.23 días (DT 16.43).

6.4.4 Antecedentes:

Un 21.5% de los pacientes estudiados, presentó un ingreso dentro de las seis semanas previas episodio estudiado. A un 6.2% de los pacientes se les había sometido a una intervención quirúrgica del tracto gastrointestinal en los 6 meses previos al episodio estudiado, mayoritariamente colecistectomía por colelitiasis en 3 de los 4 pacientes de dicho grupo.

Un 70.77% de los pacientes recibieron tratamiento previo al episodio estudiado.

Los inhibidores de la bomba de protones se encontraron en un 56.9% de los pacientes. El IBP mayoritariamente empleado fue el Omeprazol con un 52.3% del total de las prescripciones dentro de este grupo. Un 21.5% de los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previo y un 16.9% tratamiento con algún tipo de inmunosupresor. De la antibioterapia previa recibida, el porcentaje mayor (6.2%) pertenece al grupo de fármacos betalactámicos asociados a inhibidores de las betalactamasas, seguidos en frecuencia por las cefalosporinas y las quinolonas con idéntico porcentaje (4.6%). El tratamiento inmunosupresor más comúnmente empleado fueron con idéntica proporción (4.6%) la corticoterapia mediante el uso de prednisona y la quimioterapia.

6.4.5 Antibioterapia durante el ingreso:

El porcentaje de pacientes que recibieron antibioterapia durante el ingreso fue de un 61.5%. El esquema terapéutico más frecuentemente empleado fue una combinación de tres o más antibióticos, seguido de betalactámicos+inhibidores de las betalactamasas con un 12.3% de los pacientes. Un 9.2% de los pacientes recibieron tratamiento con carbapenems y cefalosporinas en idéntica proporción.

6.4.6 Manejo del episodio de ICD:

El tratamiento erradicador empleado con una gran diferencia respecto al resto fue el Metronidazol con un 75.4% del total.

6.4.7 FCS:

A un 23.1% de los pacientes estudiados se les realizó una fibrocolonoscopia (FCS) durante el ingreso.

6.4.8 Diagnóstico de laboratorio:

El diagnóstico microbiológico se realizó mediante el uso de un kit rápido de detección de GDH y toxina A y/B (Techlab® C.diff Quick Check Complete®) y mediante detección de ácidos nucleicos (PCR) con el sistema Xpert® *C.difficile* Cepheid GenXpert, según lo el algoritmo diagnóstico mencionado en el apartado 1 del presente documento. Según datos reflejados en el programa de Gestión de Laboratorio (GestLab®) se precisó realizar por resultados indeterminados en la determinación combinada de toxina A y/o B y GDH, 12 PCR en los tres años de estudio, 5 en el año 2013, 1 en 2014 y 6 en 2015.

6.4.9 Medidas de aislamiento preventivas:

En 63 pacientes del estudio se adoptaron medidas de aislamiento para el control de la diseminación de la infección. En los 2 casos que no se realizó se debió a que la notificación se realizó tras el fallecimiento de los pacientes.

6.4.10 Evolución:

6.4.10.1 Recidiva:

Se encontró una recidiva un 15.4% del total de pacientes.

La media de edad en este grupo fue de 77.5 años (DT 9.51) y el 21.4% de los pacientes que la padecieron eran mayores de 65 años. Respecto a la distribución por sexos, correspondió a un 60% de hombres y 40% de mujeres.

Las comorbilidades más frecuentes en este grupo fueron la HTA (80%) y la IRC y la presencia de una neoplasia con un 50% en ambos grupos.

El diagnóstico codificado al alta en estos pacientes fue mayoritariamente (60%) la ICD. El servicio a cargo de los pacientes predominante fue Digestivo con la mitad de los ingresos con una estancia hospitalaria media de 21.5 días (DT 25.84).

Respecto al tratamiento previo, un 87.5% de los pacientes de este grupo estaban en tratamiento con IBP, un 37.5% con inmunosupresores y un 25% habían recibido tratamiento antibiótico previo al ingreso.

El tratamiento antibiótico durante el ingreso se objetivó en un 40% de los pacientes (50% carbapenems, 25% cefalosporinas y un 25% combinación de 3 o más antibióticos).

6.4.10.2 Muerte:

El 13.8% de los pacientes fallecieron durante el episodio estudiado.

La edad media en este grupo fue de 68.44 años (*DT* 18.19), con un 44.44 % de hombres frente a un 55.56 % de mujeres.

Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA en un 55.56% y la presencia de una neoplasia en un 33.33%.

El servicio a cargo del paciente predominante en este grupo fue la UCI y la estancia hospitalaria media fue de 34.33 días (*DT* 32.71).

Un 83.3% de pacientes recibieron previo con IBP.

Un 88.89% de los pacientes que fallecieron recibieron tratamiento antibiótico durante su hospitalización, que fue de modo mayoritario (62.5%) la combinación de 3 o más antibióticos.

Tabla 1.

| Datos demográficos (n=65) | |
|----------------------------------|-------------------|
| Sexo | |
| Femenino | 33 (50.8%) |
| Masculino | 32 (49.2%) |
| Edad, media (DT) | |
| < 65 años | 23 (35.4%) |
| > 65 años | 42 (64.6%) |
| Nacionalidad | |
| Española | 62 (95.4%) |
| Otras | 3 (4.5%) |

Tabla 2.

| Enfermedades Concomitantes (n=65) | |
|--|-------------------|
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 13 (20.0%) |
| Insuficiencia renal crónica | 21 (32.3%) |
| Hipertensión arterial | 36 (55.4%) |
| CI | 7 (10.8%) |
| EEl | 3 (4.6%) |
| Anemia | 16 (24.6%) |
| Hipotiroidismo | 4 (6.2%) |
| Neoplasia | 20 (30.8%) |
| Infección | 2 (3.1%) |

Tabla 3.

| Motivo de consulta (n=65) | |
|----------------------------------|-------------------|
| Dolor abdominal+fiebre+diarrea | 40 (61.5%) |
| Malestar general | 12 (18.5%) |
| Sincope | 4 (6.2%) |
| Anemia | 2 (3.1%) |
| Otros | 7 (10.7%) |

Tabla 4.

| Diagnóstico principal por localización (n=65) | |
|--|--------------------|
| Digestivo | 33 (50.76%) |
| Hematología | 10 (13.85%) |
| Cardio-respiratorio | 9 (13.85%) |
| Otros | 13 (20.01%) |

Tabla 5.

| Servicio (n=65) | |
|------------------------|-------------------|
| Digestivo | 22 (33.8%) |
| Medicina Interna | 13 (20.0%) |
| Hematología | 9 (13.8%) |
| Neurología | 3 (4.6%) |
| UCI | 4 (6.2%) |
| Otros | 14 (21.6%) |

Tabla 6.

| Antecedentes y hospitalización (n=65) | |
|--|----------------------|
| IQTB | 4 (6,2%) |
| Tratamiento Previo | 46 (70.77%) |
| IBP | 37 (56.9%) |
| Omeprazol | 34 (52.3%) |
| Pantoprazol | 2 (3.1%) |
| Lansoprazol | 1 (1.5%) |
| IS | 11 (16.9%) |
| Prednisona | 3 (4.6%) |
| Quimioterapia | 3 (4.6%) |
| Otros | 5 (7.7%) |
| Antibioterapia | 14 (21.5%) |
| Betalact+inh betalactamasas | 4 (6.2%) |
| Carbapenem | 1 (1.5%) |
| Cefalosporina | 3 (4.6%) |
| Quinolona | 3 (4.6%) |
| Cotrimoxazol | 2 (3.1%) |
| 3 o más antibióticos | 1 (1.5%) |
| Hospitalización | |
| Ingreso previo | 14 (21.5%) |
| Días ingreso, media (DT) | 34,39 (30,48) |
| Días hasta aislamiento, media (DT) | 12,23 (16,43) |

Tabla 7.

| Tratamiento y evolución (n=65) | |
|--|--------------------|
| Antibioterapia durante el ingreso | 40 (61.5%) |
| Betalac.+inhb.betalactam. | 8 (12.3%) |
| Carbapenem | 6 (9.2%) |
| Cefalosporinas | 6 (9.2%) |
| Quinolona | 4 (6.2%) |
| Cotrimoxazol | 1 (1.5%) |
| 3 o más antibióticos | 15 (23.1%) |
| Tratamiento erradicador | 63 (96.92%) |
| Metronidazol | 49 (75.4%) |
| Vancomicina | 8 (12.3%) |
| Metronidazol+Vancomicina | 8 (12.3%) |
| FCS | 15 (23.1%) |
| Aislamiento preventivo | 63 (96.92%) |
| Recidiva | 10 (15.4%) |
| < 65 años | 1 (10%) |
| > 65 años | 9 (90%) |
| Evolución | |
| Alta | 47 (72.3%) |
| UHD | 5 (7.7%) |
| Hospital La Magdalena | 4 (6.2%) |
| <i>Exitus:</i> | 9 (13.9%) |
| < 65 años | 4 (44.44%) |
| > 65 años | 5 (55.56%) |

6.5 Comparación grupos recidiva vs no recidiva y *exitus* vs no *exitus*:

Del análisis comparativo entre ambos grupos, destacamos que la edad media fue superior en el grupo que experimentó la recidiva (77,5 vs 66.64 días).

Respecto a las comorbilidades, predominan la HTA, la IRC y la presencia de alguna neoplasia en ambos grupos.

La ICD fue el diagnóstico mayoritario codificado al alta (60%) y la mitad de los ingresos a cargo del servicio de Digestivo.

El tratamiento previo más usado fueron los IBP, el Metronidazol el más comúnmente usado para la erradicación y la evolución fue favorable de modo mayoritario en ambos grupos.

Aunque el riesgo de recidiva fue ligeramente superior en mujeres, en mayores de 65 años y en pacientes con DM2, anemia, hipotiroidismo y con un proceso infeccioso y en pacientes con ingreso hospitalario previo, esta relación no fue estadísticamente significativa.

Tabla 8.

| | Recidiva (n=10) | No Recidiva (n=55) |
|------------------------------------|-----------------|--------------------|
| Edad media (años) | 77.5 (DT 9.51) | 66.64 (DT 16,96) |
| Sexo | | |
| Femenino | 4 (40%) | 29 (52.72%) |
| Masculino | 6 (60%) | 26 (47.28%) |
| Comorbilidades | | |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 4 (40%) | 9 (16.36%) |
| Insuficiencia renal crónica | 6 (60%) | 15 (27.27%) |
| Hipertensión arterial | 8 (80%) | 28 (50.90%) |
| CI | 3 (30%) | 4 (7.27%) |
| EEl | 1 (10%) | 2 (3.63%) |
| Anemia | 4 (40%) | 12 (21.81%) |
| Hipotiroidismo | 0 (0.00%) | 4 (7.27%) |
| Neoplasia | 5 (50%) | 15 (27.27%) |
| Infección | 0 (0.00%) | 2 (3.63%) |
| Ingreso previo | 3 (30%) | 44 (80%) |
| Estancia hospitalaria media (días) | 21,5 (DT 25,84) | 36,72 (DT 30,87) |
| Tratamiento previo | | |
| IBP | 8 (80%) | 38 (69.09%) |
| IS | 7 (87.5%) | 30 (78.95%) |
| Antibioterapia | 3 (37.5%) | 8 (21.05%) |
| Antibioterapia ingreso | 2 (25%) | 12 (31.58%) |
| Betalact+inh.betalactamasas | 4 (40%) | 35 (63.63%) |
| Carbapenems | 0 (0,00%) | 8 (22.86%) |
| Cefalosporinas | 2 (50%) | 3 (8.57%) |
| Quinolonas | 1 (25%) | 5 (14.28%) |
| Cotrimoxazol | 0 (0.00%) | 4 (11.43%) |
| 3 o más antibióticos | 0 (0.00%) | 1 (2.86%) |
| Evolución | | |
| Alta a domicilio | 1 (25%) | 14 (40.00%) |
| UHD/La Magdalena | 8 (80%) | 39 (70.90%) |
| Exitus | 2 (20%) | 7 (12.73%) |
| | 0 (0.00%) | 9 (16.37%) |

Tabla 9.

| | Exitus (n=9) | No Exitus (n=56) |
|---|------------------|------------------|
| Edad media (años) | 68,44 (DT 18,19) | 68,30 (DT 16,35) |
| Sexo | | |
| Femenino | 4 (44.44%) | 29 (51.79%) |
| Masculino | 5 (55.56%) | 27 (48.21%) |
| Comorbilidades | | |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 0 (0.00%) | 13 (23.21%) |
| Insuficiencia renal crónica | 3 (33.33%) | 18 (32.14%) |
| Hipertensión arterial | 5 (55.56%) | 31 (55.36%) |
| CI | 0 (0,00%) | 7 (12.5%) |
| EEL | 1 (11.11%) | 2 (3.57%) |
| Anemia | 1 (11.11%) | 15 (26.78%) |
| Hipotiroidismo | 0 (0.00%) | 4 (7.14%) |
| Neoplasia | 3 (33.33%) | 17 (30.36%) |
| Infección | 0 (0.00%) | 2 (3.57%) |
| Ingreso previo | 1 (11.11%) | 13 (23.21%) |
| Estancia hospitalaria media (días) | 34.33 (DT 32,71) | 34.39 (DT 30,42) |
| Tratamiento previo | 6 (66.67%) | 40 (71.43%) |
| IBP | 5 (83.3%) | 32 (80%) |
| IS | 1 (16.67%) | 10 (25%) |
| Antibioterapia | 1 (16.67%) | 13 (32.5%) |
| Antibioterapia ingreso | 8 (88.89%) | 31 (55.36%) |
| Betalact+inh.betalactamasas | 1 (12.5%) | 7 (22.58%) |
| Carbapenems | 1 (12.5%) | 4 (12.90%) |
| Cefalosporinas | 0 (0.00%) | 6 (19.35%) |
| Quinolonas | 1 (12.5%) | 3 (9.68%) |
| Cotrimoxazol | 0 (0.00%) | 1 (3.23%) |
| 3 o más antibióticos | 5 (62.5%) | 10 (32.26%) |

La edad media y la estancia hospitalaria media fueron similares en el grupo de pacientes que fallecieron y en los que no (68.44 vs 68,30 y 34.33 vs 34.39 respectivamente).

Al comparar el grupo de *exitus* vs no *exitus*, también observamos una distribución similar respecto a las comorbilidades predominantes en ambos grupos (HTA, IRC y la presencia de alguna neoplasia) y el tratamiento previo con IBP y la erradicación con Metronidazol.

Los pacientes que murieron recibieron en mayor porcentaje tratamiento antibiótico durante el ingreso respecto a los que no murieron, siendo el esquema

terapéutico predominante en este grupo la combinación de tres o más antibióticos. El servicio a cargo del ingreso fue la UCI en 4 de los 9 pacientes de este grupo.

Respecto a la mortalidad durante el episodio estudiado, parece menor la probabilidad de *exitus* entre las mujeres en nuestra cohorte, en población menor de 65 años, en pacientes con anemia y en aquellos con hospitalización previa, pero esta relación tampoco fue estadísticamente significativa.

Al relacionar las variables con el evento combinado (recidiva/*exitus*) tal y como se muestra en la tabla 10, tampoco se encuentran asociaciones estadísticamente significativas, por lo tanto, los análisis estadísticos realizados no permiten determinar de modo fehaciente ni factores predictores de recidiva ni de mortalidad entre las variables seleccionadas en la cohorte estudiada.

Tabla 10.

| | χ^2 | RR recidiva | RR <i>exitus</i> | <i>p</i> | OR | IC (95%) |
|--------------------------------|----------|----------------|---------------------|----------|-------|--------------|
| Sexo (0=Mujer) | 0,167 | 1,042 | 0,776 | NS | 1,343 | 0,326;5,529 |
| Edad (0=<65 años) | 0,375 | 0,938 | 1,461 | NS | 0,642 | 0,154;2,673 |
| Comorbilidades | | | | | | |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | 2,612 | 0,827 | NA | NS | NA | NA |
| Insuficiencia renal crónica | 0,005 | 1,008 | 0,955 | NS | 1,056 | 0,327;4,707 |
| Hipertensión arterial | <0,001 | 1,001 | 0,933 | NS | 1,008 | 0,245;4,156 |
| CI | 1,261 | 0,845 | NA | NS | NA | NA |
| EEl | 1,001 | 1,306 | 0,387 | NS | 3,375 | 0,274;41,640 |
| Anemia | 1,027 | 0,893 | 2,162 | NS | 0,342 | 0,039;2,967 |
| Hipotiroidismo | 0,685 | 0,852 | NA | NS | NA | NA |
| Neoplasia | 0,032 | 1,020 | 0,889 | NS | 1,147 | 0,256;5,133 |
| Infección | 0,332 | 0,857 | NA | NS | NA | NA |
| Ingreso previo | 0,672 | 0,908 | 2,196 | NS | 0,413 | 0,047;3,619 |
| Tratamiento previo | | | | | | |
| IBP | 0,008 | 0,991 | 1,057 | NS | 0,938 | 0,227;3,868 |
| IS | 0,251 | 0,937 | 1,630 | NS | 0,575 | 0,064;5,130 |
| Antibioterapia | 0,672 | 0,908 | 2,196 | NS | 0,413 | 0,047;3,619 |
| Tratamiento erradicador | | | | | | |
| Metronidazol | 0,428 | 0,926 | 1,531 | NS | 0,605 | 0,132;2,760 |
| Vancomicina | 0,014 | 0,982 | 1,123 | NS | 0,875 | 0,095;8,094 |
| Metrodinazol+Vancomicina | 0,951 | 1,170 | 0,491 | NS | 2,381 | 0,399;14,191 |

NA Not available/ NS No significativo

7.- DISCUSIÓN:

El resultado obtenido tras el análisis de la población estudiada coincide con lo publicado hasta el momento en la literatura científica revisada para este trabajo.

La incidencia creciente observada en nuestro estudio concuerda con la encontrada en estudios previos. Se objetivó un incremento progresivo en los pacientes con aislamiento positivo para *C.difficile* en el periodo observado, de 17 pacientes en 2013 a 28 en 2015. Aunque esto puede que no represente ninguna tendencia.

Mayoritariamente los pacientes estudiados superaban los 65 años y presentaron una estancia hospitalaria superior a los 30 días y hasta en un 21% de los casos un ingreso hospitalario previo.

Las comorbilidades presentes en mayor porcentaje fueron enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la insuficiencia renal crónica y la diabetes mellitus, como era de esperar en pacientes en este grupo etario.

Destacar en nuestra serie, la importancia de las enfermedades hematológicas, con un nada desdeñable 9.2% correspondiente al diagnóstico de mieloma múltiple.

El motivo de consulta más comúnmente encontrado fue triada sintomática compuesta por diarrea, la fiebre y el dolor abdominal.

El diagnóstico registrado al alta de modo mayoritario fue la propia ICD.

En nuestra cohorte, una mayoría de pacientes (56.9%) había recibido tratamiento previo con inhibidores de la bomba de protones, más comúnmente con Omeprazol.

La antibioterapia previa relacionada ampliamente en la bibliografía, se encuentra en 21.5% de los pacientes estudiados, siendo el grupo de fármacos más comúnmente empleados en nuestra serie los betalactámicos asociados a inhibidores de las betalactamasas.

En el diagnóstico multipaso empleado se requirió el uso de 12 PCR en los tres años estudiados.

El tratamiento erradicador empleado con una gran diferencia respecto al resto fue el Metronidazol con un 75.4% del total, con lo que se puede decir que el Hospital General Universitario de Castellón sigue las recomendaciones terapéuticas publicadas hasta la actualidad, que sitúan al Metronidazol como antibiótico de primera línea para la erradicación de la ICD.

Mayoritariamente los pacientes evolucionaron de modo favorable, encontrándose la recidiva de modo más frecuente en la población mayor de 65 años, hecho coincidente con lo indicado por la bibliografía consultada.

En todos los casos se llevaron a cabo las medidas de aislamiento y control de la infección nosocomial, salvo en dos pacientes en que la comunicación de los resultados fue posterior a la defunción, lo que demuestra la fluida relación entre el Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario de Castellón con los clínicos responsables de la asistencia a los que se les comunica de inmediato el resultado positivo y el Servicio de Medicina Preventiva y Enfermería que adoptan las medidas preventivas necesarias.

No se pueden establecer los factores predictores de recidiva y exitus ni del evento combinado, al no encontrarse los resultados del análisis multivariante realizado estadísticamente significativos.

La edad media fue superior en el grupo de pacientes que experimentaron una recidiva durante el periodo de estudio, pero la distribución por edades, las comorbilidades, el tratamiento recibido previamente así como la antibioterapia durante el ingreso no mostraron diferencias al comparar la población de pacientes con recidiva y defunción respecto a los que no lo hicieron.

8.- CONCLUSIONES:

La infección por *C.difficile* supone un problema de impacto creciente en la actualidad, tanto a nivel sanitario como por los costes económicos derivados.

Es la primera causa de diarrea debida al consumo de antibióticos y de diarrea nosocomial en los países desarrollados.

Es un indicador del mantenimiento en los centros sanitarios de una adecuada política antibiótica y de un correcto funcionamiento de los programas de control y vigilancia de la infección nosocomial.

La prevención es la herramienta clave para reducir la incidencia de ICD en el ámbito hospitalario.

El aislamiento de contacto del paciente infectado y el correcto lavado de manos del personal implicado en el cuidado sanitario son fundamentales para evitar la transmisión de *C.difficile*.

La celeridad en la adopción de las medidas preventivas pasa por un diagnóstico rápido tras la sospecha clínica del episodio y el uso de técnicas de laboratorio rápidas, eficaces y fiables acompañadas de una fluida comunicación entre los facultativos del Servicio de Microbiología, los médicos responsables de la asistencia del paciente, el Servicio de Preventiva y el personal de enfermería.

9.- BIBLIOGRAFÍA:

1. Rodríguez- Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enf. Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(4):254-263.
2. Suneshine RH, McDonald LC. *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from a established pathogen. *Cleve Clin J Med*.2006; 73: 187-197.
3. Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, Aliyu SH. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ*. 2010; 340: c1296.
4. Alcalá L, Marín M, Mena A, Niubó J. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile*. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*. 2016. <http://www.seimc.org>.
5. Estudio EPINE-EPSS 2015. <http://hws.vhebron.net/epine>.
6. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhies B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010; 23: 529-549.
7. Alcalá L, Reigadans E, Marín M, Martín A, Catalán P, Bouza E, on behalf on the Spanish *Clostridium difficile* Study Group. Impact of clinical awareness and diagnostic test son the underdiagnosis of *Clostridium difficile* infections. *Eur J Clin : Microbiol Infect Dis*. 2015. Apr; 34 (4): DOI: 10.1007/s10096-015-2380-3.
8. Clements AC, Magalhaes RJ, Tatem AJ, Paterson DL, Riley TV. *Clostridium difficile* PCR ribotype 027: assessing the risks of further worlwide spread. *Lancet Infect Dis*. 2010;10: 395-404.
9. Asensio A, Monge D. Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España. . *Enf. Infecc Microbiol Clin*.2012; 30(6):333-337
10. Owens Jr 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.
11. 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 of healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31: 431-455.

12. Crobach EM.J. T, Dekkers OM, Wilcok MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases (ESCMID): Data review and recommendations for diagnosis *Clostridium difficile infection* (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 1053-1066

13. 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: 1254-1260.

14. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infection Diseases (ESCMID): Treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15: 1067-1079.

15. Lital S, Ricardo A, Rodrigo P. Infección por *Clostridium difficile*: Epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2014; 25(3):473-484.

16. Becerra MG, Ospina S, Aterhortúa SL, et al. Factores de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*. *Infectio.* 2011; 15(4): 220-226

17. O'Horo JC, Jones A, Stemke N, Harper C, Safdar N. Molecular techniques for diagnosis of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87: 643-651.

18. Planche T, Davies KA, Coen PG, Finney JM, Monahan IM, Morris KA, et al. Differences in outcome according to *Clostridium difficile* testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of *Clostridium difficile* infection. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13: 936-945.

19. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 247-263.

20. Zea JW, Salazar CL. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*: prevalencia y diagnóstico por laboratorio. *Infectio.* 2012; 16(4): 211-222.