



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

Evaluación hospitalaria de factores de riesgo e implementación de políticas para disminución de la incidencia de infección por *Clostridium difficile* en un hospital de tercer nivel

**TESIS**  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:**  
**OCTAVIO AGUILAR NÁJERA**

**TUTOR PRINCIPAL:**  
**Alfonso Gulías Herrero**  
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**ASESORES:**  
**José Sifuentes**  
Director de Medicina. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán  
**Alethse de la Torre**  
Médico Adscrito. Epidemiología Hospitalaria. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# Evaluación hospitalaria de factores de riesgo e implementación de políticas para disminución de la incidencia de infección por *Clostridium difficile* en un hospital de tercer nivel

## Planteamiento del problema.

La Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD) es una de las principales causas de diarrea nosocomial y diarrea asociada a antimicrobianos y conlleva incremento en la morbilidad y mortalidad en los pacientes afectados, así como prolongación de la estancia hospitalaria y aumento los costos asociados. En los últimos años, la incidencia ha ido en incremento por lo que es necesario identificar los factores asociados a este fenómeno y de esta manera implementar nuevas políticas hospitalarias encaminadas a la prevención y a la transmisión de la enfermedad en el ámbito hospitalario.

## Marco Teórico

### Microbiología

*Clostridium difficile* es un bacilo gram positivo, anaerobio, formador de esporas y toxinas que fue descrito por primera vez en 1935 como parte de la flora normal en recién nacidos **(1)**; fuera del colon existe en forma de spora o forma vegetativa. Las esporas son resistentes al calor, al ácido y a los antimicrobianos. Una vez que las esporas llegan al colon, se convierten en la forma funcional productora de toxina llamada vegetativa la cuál es susceptible a los antimicrobianos.

Su papel patógeno fue apreciado por primera vez en los años 70, al observar su toxina en materia fecal de pacientes con colitis pseudomembranosa asociada a antimicrobianos **(2, 3)**. Actualmente este microorganismo es reconocido como causa de colitis pseudomembranosa, así como de diarrea y colitis en pacientes expuestos a antibióticos.

*C. difficile*, es la causa más frecuente de diarrea nosocomial, contribuyendo, aproximadamente a 15 a 30% de los casos de diarrea asociada a antibióticos **(9)**.

### Fisiopatología

La colonización del tracto gastrointestinal ocurre por medio de la vía fecal-oral y es facilitada por alteraciones en la flora intestinal normal como consecuencia del uso de antibióticos. El bacilo es capaz de elaborar exotoxinas que se unen a receptores de las células epiteliales intestinales lo cual conlleva inflamación y diarrea.

## Adquisición y transmisión

*Clostridium difficile* es capaz de formar esporas que le permiten sobrevivir en agua, en el suelo y en ambiente hospitalario **(12)**. Su transmisión es por vía fecal oral y el personal de la salud, los instrumentos médicos y las superficies infectadas son fuentes importantes de infección intrahospitalaria **(12)**.

La colonización por *C. difficile* afecta aproximadamente a 3% de adultos sanos y a un 20-50% de pacientes hospitalizados o en casas de cuidados **(17)**. En un estudio clásico acerca de la adquisición nosocomial de *C. difficile* realizado en 1989, aproximadamente 21% adquirió *C. difficile* durante la hospitalización, de esos un 63% permaneció asintomático y un 37% desarrolló diarrea. Durante dicho estudio, se demostró la transmisión paciente a paciente. Además, se aisló *C. difficile* en las manos de un 59% del personal encargado del cuidado de los pacientes lo que ilustra también el papel del personal de la salud en la transmisión **(18)**.

## Toxinas

*C. difficile* produce dos exotoxinas potentes que causan colitis y diarrea: la toxina A (“enterotoxina”) y la toxina B (“citotoxina”). Una vez que las toxinas se encuentran dentro de la célula, inactivan vías reguladoras que se encuentran involucradas en la estructura citoesquelética y la transducción de señales por GTP. Esta disrupción provoca retracción celular y apoptosis lo cual se manifiesta macroscópicamente como ulceración en la mucosa intestinal **(31)**. La toxina B es esencial para la virulencia de *C. difficile* y es aproximadamente 10 veces más potente que la toxina A para ocasionar daño en la mucosa colónica **(33)**. Una minoría de las cepas de *C. difficile* no son toxigénicas y estas pueden colonizar el tracto gastrointestinal y crecer de manera normal pero no son patógenas **(31)**.

## Cepa hipervirulenta: NAP1/BI/027

Una nueva cepa la NAP1/BI/027 ha sido implicada en algunos brotes de *C. difficile* desde principios de este siglo. Se han observado menores tasas de cura y mayores tasas de recurrencia en los pacientes infectados con esta cepa **(36)**. En un estudio realizado en Canadá en 2005 **(6)**, se demostró mayor severidad de la enfermedad en los pacientes infectados con la cepa NAP1 vs los pacientes infectados con otras cepas, especialmente en pacientes mayores de 60 años **(6)**; aproximadamente un 12% de las infecciones por cepa NAP1 fue severa, en contraste con 6% de infecciones severas por cepas no NAP1 **(6)**. Además, los pacientes con EACD (Enfermedad Asociada a *Clostridium Difficile*) asociada a cuidados de la salud tienen mayor probabilidad de estar infectados con la cepa NAP1 al compararlos con los pacientes que únicamente están colonizados **(19)**.

Esta cepa tiene varias características que contribuyen a un espectro clínico y epidemiológico distinto de las cepas convencionales, ya que produce mayores cantidades de toxina A y B que otras

cepas **(35)**, esto último debido a que tiene delección parcial del gen *tcdC* cuya función es la regulación a la baja de la producción de toxina **(34)**. Además, la cepa epidémica es resistente a las fluoroquinolonas in vitro, lo cual era infrecuente antes del 2001 **(31)**.

## Epidemiología

La diarrea y colitis asociadas a antibióticos se establecieron como entidades clínicas debido al uso cada vez mayor de antimicrobianos en el siglo XX; inicialmente al describirse el papel patógeno de *Clostridium difficile* se atribuían la mayoría de los casos a clindamicina, sin embargo con el paso del tiempo fueron implicándose otras familias de antibióticos como las penicilinas y las cefalosporinas **(4)**. Entre 1989 y 1992, se implicó una cepa altamente resistente a clindamicina en brotes de diarrea en hospitales de Estados Unidos **(5)**. A partir de los años 2003 y 2006, se observó, que las infecciones por *C. difficile* eran cada vez más frecuentes, severas y refractarias al tratamiento **(4)**. Esto último se ha observado en varias regiones como Norte América y Europa y se ha atribuido a la aparición de una nueva cepa llamada NAP/B1/027 que parece ser más virulenta que otras cepas, lo cual parece ser debido a una mayor producción de toxina en comparación con las cepas convencionales **(6)**. El surgimiento de esta nueva cepa se encuentra ligado al uso de fluoroquinolonas **(7)**.

La incidencia reportada de infección por *C. difficile* varía de 1 a 30 casos por 100000 habitantes y la enfermedad complicada en aproximadamente 3% de los casos **(9)**, sin embargo, en los últimos años se ha observado en varios países, un incremento en la incidencia y en la tasa de complicaciones en la infección por *C. difficile*. En Canadá por ejemplo, se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en la región de Quebec que abarcó el período comprendido entre 1991 y 2003 **(8)**. Durante dicho estudio, se observó un incremento en la incidencia de casos de 35 por 100000 habitantes en 1991, a 156 por 100000 habitantes en 2003; además, se observó un incremento en la tasa de casos complicados de 7.1% a 18.2% y en mortalidad de 4.7% a 13.8%. Por otro lado, en Estados Unidos, se documentó duplicación en la incidencia de casos de infección nosocomial por *C. difficile* de 31 por 100000 habitantes en 1996 a 61 por 100000 habitantes en 2003 **(11)**. El incremento en la conciencia del personal de salud acerca de la importancia de la infección por *C. difficile* y la disponibilidad creciente de pruebas de toxina de *Clostridium* en heces probablemente sea un factor que contribuye a la incidencia mayor de casos sin embargo no es la única explicación **(21)**.

En América Latina existe poca información acerca de la enfermedad asociada a *C. difficile* y su epidemiología **(14)**. En Costa Rica en el año 2007, se realizó un estudio de diarrea nosocomial en niños, donde se demostró *C. difficile* en 15% de los casos **(13)**. Por otro lado en Chile en 2012, en un hospital de asistencia pública se notó incremento en la incidencia de casos de infección por *C. difficile* de 4.8 por 10000 días paciente a 16.9 por 100000 días paciente sin embargo las características epidemiológicas y el estudio de los potenciales factores asociados se encuentran pendientes **(15)**.

Finalmente, en México, entre los años 2003 a 2007, se realizó un estudio de casos y controles en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, encontrando una incidencia global de 5 casos por 1000 egresos; sin embargo durante el período de estudio fue identificado un

brote con elevación de la incidencia hasta 14.3 casos por 1000 egresos **(14)**. Asimismo, también en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el año 2010, se realizó un estudio que está por publicarse, donde se encontró una incidencia de infección por *C. difficile* de 15.8 casos por 1000 egresos **(16)**. Estos trabajos, ilustran la incidencia creciente de enfermedad por *C. difficile* ya que fueron realizados en la misma institución en períodos distintos.

Como fue comentado previamente, este incremento en la incidencia de infecciones por *C. difficile* y la tasa de complicaciones en los pacientes afectados, en buena parte podría explicarse por el surgimiento de nuevas cepas virulentas como la NAP/B1/027, sin embargo no todas estas fluctuaciones en la epidemiología y el espectro clínico pueden atribuirse a esto ya que no se ha demostrado de manera consistente la asociación entre severidad de la enfermedad y el ribotipo de *C. difficile* **(10)**. En lo concerniente a México, en este rubro hay muy poca información, únicamente existe un trabajo que está por publicarse donde se estudiaron las características moleculares y fenotípicas de *C. difficile* donde en sus resultados preliminares reportaron la posible existencia de cepas hipervirulentas **(16)**.

### Factores de riesgo

Existen múltiples factores de riesgo para infección por *C. difficile*, algunos de ellos inherentes al paciente como la edad avanzada y enfermedad de base severa **(19)** y otros relacionados con los cuidados de la salud como el uso de antibióticos **(14, 19, 20)**, hospitalización, terapia de supresión ácida gástrica **(21, 22)**, nutrición enteral, quimioterapia **(23)** y cirugía gastrointestinal.

La edad como factor de riesgo de infección por *C. difficile* ha sido ilustrada en varios estudios; en uno realizado en 2002, durante un brote en Quebec **(32)**, se observó que la frecuencia de EACD fue 10 veces mayor en pacientes mayores de 65 años que la observada en adultos de menor edad **(32)**. Concordando con dichos hallazgos, se ha encontrado que por cada año de edad después de los 18 años, el riesgo de EACD asociada a cuidados de la salud incrementa aproximadamente 2% **(19)**. La explicación de esta asociación de EACD con edad avanzada, podría ser multifactorial, donde factores del huésped como respuesta inmune disminuida y mayor número de comorbilidades podrían jugar un papel. Además, los pacientes de edad avanzada, probablemente tengan una mayor exposición a otros factores de riesgo como mayor número de hospitalizaciones y mayor uso de antimicrobianos **(31)**.

La severidad de la enfermedad de base, también ha demostrado en algunos estudios ser un factor de riesgo para infección por *C. difficile* **(31)**. En un estudio de cohorte prospectiva realizado en 2002, se encontró que el OR para EACD fue de 17.6 en los pacientes con enfermedad de base muy severa evaluada mediante el índice de Horn **(37)**.

El haber estado hospitalizado en los últimos 2 meses es un factor de riesgo para colonización por *C. difficile* y es ya conocido que la colonización, precede a la infección por aproximadamente la mitad del tiempo **(19)**.

Los antibióticos, por un lado alteran la flora normal del colon y por otro causan presión selectiva para el crecimiento de cepas resistentes más virulentas **(24)**. Cualquier antibiótico puede

predisponer a colonización por *C. difficile*. Clásicamente, clindamicina y las cefalosporinas eran los antimicrobianos más implicados como factores de riesgo para adquisición de *C. difficile* (25). Sin embargo, en los últimos años las quinolonas han destacado como factor de riesgo predominante en este rubro, especialmente en brotes de cepas hipervirulentas (24).

Se ha observado que la exposición acumulada a antibióticos, definida como mayor dosis, mayor número de antibióticos y más días de exposición, incrementa el riesgo de infección por *C. difficile* (26). Considerando que dicho riesgo no disminuye a cero al suspender la terapia antimicrobiana sino que permanece latente durante los siguientes tres meses aunque es mayor durante el primer mes posterior al término del esquema antibiótico (27), y 90% de los casos ocurren durante las primeras 8 semanas posteriores al tratamiento (21).

Otro factor de riesgo que merece mención es la terapia de supresión ácida que en los últimos años ha sido objeto de investigación. Existe evidencia creciente acerca de esta asociación que incluso llevó a la FDA en 2012 a emitir un comunicado del riesgo de infección por *C. difficile* en pacientes bajo terapia de supresión ácida (30). La disminución de la acidez gástrica parece comprometer la capacidad de aniquilación de los organismos ingeridos y por tanto eleva la tasa de colonización del tubo digestivo alto que bajo condiciones normales es estéril (28). Además, los inhibidores de bomba de protones parecen tener efectos directos sobre la actividad de los leucocitos, lo cual podría repercutir en su función defensora contra *Clostridium* (29). En un meta-análisis realizado en 2012 (21), se encontró que la terapia con inhibidores de bomba de protones se asocia con un incremento en la probabilidad de casos incidentes de *C. difficile* a casi el doble, a incremento en la recurrencia y a interacciones con el tratamiento antimicrobiano, de manera que el riesgo es mayor al combinar dichos tratamientos que al administrarlos por separado (21). Por otro lado, también en el estudio antes citado, se encontró que el uso de inhibidores H2 se asocia con un menor riesgo de infección por *C. difficile*, lo que hace inferir que el grado de supresión ácida es un mediador importante (21). En general, la mayor parte de los estudios han encontrado que el riesgo de enfermedad asociada a *C. difficile* en pacientes con exposición a inhibidores de bomba de protones va de 1.4 a 2.75 veces al compararlo con los pacientes sin dicha exposición (31).

## Justificación

La EACD es un problema de epidemiología hospitalaria, ya que se asocia con incremento en la morbilidad de los pacientes hospitalizados, a incremento en la estancia hospitalaria, así como en los costos de la atención médica. Debido a esto, se requieren medidas para disminuir su incidencia mediante el conocimiento de los factores de riesgo dominantes.

El uso de antibióticos es un factor de riesgo ya conocido, sin embargo, a pesar de que existen otros múltiples factores de riesgo descritos en la literatura mundial, en México no existen muchos estudios que evalúen la presencia de dichos factores en la incidencia de EACD y mediante su conocimiento podrían aplicarse políticas para disminuir su incidencia.

## Objetivos

Describir las características demográficas de la población con EACD en comparación con las características de la población sin EACD.

Identificar la asociación entre diversos factores del huésped y relacionados al cuidado de la salud con la adquisición de EACD.

Describir las características clínicas de EACD en comparación con los pacientes con diarrea por otras causas.



## Material y Métodos

Se realizó un estudio prospectivo de 5 semanas de duración desde el 12 de mayo hasta el 16 de junio de 2013, en el área de Hospitalización del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Mediante un instrumento de recolección de datos, se obtuvo información semanal de los factores demográficos, clínicos y asociados a cuidados de la salud en cada una de las camas de los 14 sectores de hospitalización. El único factor de inclusión fue estar hospitalizado el día de recolección de datos, y sólo se excluyeron las camas que no estaban ocupadas.

### Definiciones

La enfermedad asociada a *Clostridium Difficile* (EACD), se definió como la presencia de más de 3 evacuaciones al día por lo menos en un período de 24 horas con toxina positiva de *C. difficile* en muestra de materia fecal.

Diarrea por otras causas se definió como la presencia de más de 3 evacuaciones al día por lo menos en un período de 24 horas sin lograr demostrar positividad de toxina de *C. difficile* o explicable por otras causas.

### Recolección de datos

Se utilizó un Instrumento de recolección de datos, diseñado para este estudio. La recolección de datos se realizó en 3 partes.

La primera parte, consistió en realizar un cuestionario que incluía edad, lugar de ingreso, presencia de hospitalización en los últimos 3 meses, estancia en unidad de cuidados intensivos, cirugía durante la hospitalización actual, presencia de diarrea, tiempo de duración de la diarrea, número de evacuaciones al día y presencia de moco o sangre en las evacuaciones.

La segunda parte, consistió en obtención de información de las siguientes variables en el expediente de cada uno de los pacientes: Diagnóstico de ingreso a la hospitalización actual, Uso de antimicrobianos durante hospitalización actual, número de antimicrobianos, antimicrobianos utilizados, uso de quimioterapia durante hospitalización actual, uso de terapia de supresión ácida durante hospitalización actual y tipo de fármaco supresor ácido, utilización de terapia inmunosupresora y tipo de inmunosupresor utilizado y presencia o ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal.

La tercera parte consistió en buscar en el sistema de microbiología médica del Hospital (Microclín) si a los pacientes estudiados, se les solicitó toxina de *C. difficile*.

## Variables

La información de las variables obtenida mediante el instrumento de recolección de datos se dividió de la siguiente manera:

1. **Variables demográficas.** Cama, Registro, edad, género, fecha de ingreso, lugar de ingreso.
2. **Variables asociadas a cuidados de la salud:** Hospitalización en los últimos 3 meses, estancia en unidad de cuidados Intensivos, cirugía durante hospitalización actual, quimioterapia durante hospitalización actual, uso de antimicrobianos durante hospitalización actual, número y tipo de antimicrobianos utilizados, uso de terapia supresora ácida durante hospitalización actual, así como número y tipo de fármaco supresor ácido utilizado.
3. **Variables clínicas:** Diagnóstico de ingreso de la hospitalización, Diarrea durante hospitalización actual, número de evacuaciones y presencia de moco o sangre en las mismas y finalmente presencia o ausencia de enfermedad inflamatoria intestinal.

## Análisis estadístico

Los pacientes fueron clasificados en 2 grupos de acuerdo al resultado de la toxina para *C. difficile*:

1. **Casos de EACD.** Pacientes con toxina de *C. difficile* positiva.
2. **Controles.** Resto de pacientes hospitalizados en el momento del estudio, incluyendo a los pacientes con diarrea por otras causas y pacientes a los que les fue solicitada toxina cuyo resultado fue negativo.

Para fines del análisis estadístico, se utilizó IBM SPSS versión 20. El desenlace utilizado para todos los análisis y subanálisis del estudio fue diarrea asociada con *Clostridium difficile*. Asimismo de todas las variables se realizó un análisis por semana del estudio y un análisis que incluyó todos los pacientes estudiados.

## Variables cuantitativas

Se calcularon las medias de edad, número de antimicrobianos, número de evacuaciones de cada uno de los grupos y fueron comparadas con la prueba no paramétrica de U Mann Whitney.

Asimismo, se calcularon los IC para la diferencia de las medias sin asumir varianzas iguales ya que ninguna de las variables tuvo distribución normal.

## Variables cualitativas

Se calcularon las proporciones de género y lugar de ingreso (traslado, urgencias, UTI o externo).

Asimismo, se calcularon las prevalencias de los factores de riesgo que incluyeron: hospitalización en los últimos 3 meses, estancia en unidad de cuidados intensivos, cirugía durante hospitalización actual, quimioterapia durante hospitalización actual, uso de antimicrobianos durante hospitalización actual y terapia de supresión ácida, así como las prevalencias de diarrea nosocomial y de EACD.

Algunas variables fueron subdivididas para fines del análisis:

- La variable lugar de ingreso se subdividió en pacientes que ingresaron de urgencias y pacientes que ingresaron de otras áreas; en pacientes que ingresaron de UTI o urgencias y pacientes que ingresaron de externo o traslado; y finalmente en pacientes que ingresaron de un ambiente hospitalario (urgencias, UTI o traslado) y pacientes que ingresaron desde su domicilio.
- La variable tipo de antimicrobianos se subdividió en categorías de antimicrobianos (antibacterianos, antivirales y antifúngicos); y la categoría de antibacterianos se subdividió en familias (betalactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, glucopéptidos, quinolonas, clindamicina, linezolid y colistina, así como las combinaciones más frecuentes que incluyeron betalactámicos con glucopéptidos y betalactámicos con macrólidos).
- La variable cirugía durante hospitalización se subdividió en cirugía abdominal vs cirugía en otros sitios.

Para la comparación de las proporciones y diferencia de proporciones se utilizó la prueba de Chi Cuadrada y también se calcularon los intervalos de confianza para la diferencia de las proporciones.

## Resultados

Durante las 5 semanas de duración del estudio, se estudiaron un total de 439 pacientes, de los cuáles, se identificaron un total de 14 casos de infección por *C. difficile* con una prevalencia de 3.1%.

Debido a que varios de los pacientes tanto casos como controles estuvieron hospitalizados más de una semana, para fines del análisis, se consideraron como pacientes distintos por lo que se analizaron un total de 729 pacientes de los cuáles 33 fueron casos de clostridium y 696 controles.

La prevalencia semanal de infección por *C. difficile*, se muestra en la **Tabla 1** y las características de los pacientes por grupo en la **Tabla 2**.

**Tabla 1. Prevalencia semanal de infección por *C. difficile***

	Semana 1 N = 148	Semana 2 N = 143	Semana 3 N = 140	Semana 4 N = 145	Semana 5 N = 153
Casos (prevalencia)	6 (4.1 %)	9 (6.3%)	7 (5%)	6 (4.1%)	5 (3.3%)

Tabla 2. Características de los pacientes por grupo

Variable	Pacientes sin EACD N= 696	Pacientes con EACD N = 33
Edad	50.5	47.7
Mujeres (N =419)	409 (58.7%)	10 (30%)
Hombres (N =310)	287 (41.2%)	23 (69.6%)
Ingreso de Traslado (N =14)	12 (1.72%)	1 (3%)
Ingreso de Urgencias (N =365)	342 (49.1%)	23 (69.69%)
Ingreso de UTI (N = 76)	72 (10.9%)	4 (12.12%)
Ingreso de domicilio (N =274)	269 (38.6%)	5 (15.5%)
Hosp. Últimos 3 meses (N = 115)	98 (14%)	17 (51.51%)
Estancia en UTI (N =136)	124 (17.8%)	12 (36.36%)
Cirugía (N =297)	284 (40%)	13 (39.39%)
Quimioterapia (N =66)	59 (8.4%)	7 (21.21%)
Uso de antibióticos (N=435)	405 (38.18%)	30 (90%)
Número de antimicrobianos	1.1	2.1
Supresión ácida (N =341)	321 (46.12%)	20 (60.6%)
IBP (N = 333)	313 (44.9%)	20 (60.6%)
Antagonista H2 (N =9)	9 (1.29%)	0
Terapia inmunosupresora (N = 138 )	134 (19.25%)	4 (12.12%)
Enfermedad Inflamatoria intestinal (N = 7 )	7 (1%)	0
Diarrea con moco o sangre (N = 7)	3	4 (12.12%)

EACD: Diarrea asociada a *C. difficile*.

### Factores de riesgo para enfermedad asociada a *Clostridium Difficile*

El ser hombre, haber ingresado de urgencias, la estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, hospitalización en los últimos 3 meses, el haber recibido tratamiento antimicrobiano y el uso de quimioterapia; fueron factores de riesgo significativos para diarrea asociada a *Clostridium difficile*. Las diferencias pueden ser observadas en la **Tabla 3** y las razones de momios para cada una de estas variables, en la **Tabla 7**.

Por el contrario, la edad, el haber ingresado de otros sitios (consulta externa, UTI o traslado), cirugía durante la hospitalización, la terapia de supresión ácida, el uso de terapia inmunosupresora y la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, no tuvieron relación con diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Tabla 3. Diferencias entre los grupos: casos *C. difficile* vs Controles

Variable	Pacientes sin EACD N= 696	Pacientes con EACD N = 33	IC 95% (diferencia)	P
Edad	50.5	47.7	-10.7 – 5.0	0.45
Mujeres (N =419)	409 (58.7%)	10 (30%)	-8 – -1.9 (%)	<0.01
Hombres (N =310)	287 (41.2%)	23 (69.6%)	1.9 – 8 (%)	<0.01
Lugar de ingreso				<0.05
Urgencias (N=365) vs otros sitios (N=364)	342 (49.1%) / 354 (50.8%)	23 (69.6%) / 10 (30.3%)	0.5 – 6 (%)	<0.05
UTI (N=76) Vs otros sitios (N=653)	72 (10.3%) / 624 (89.6%)	4 (12.1%) / 29 (87.8%)	-4.1 – 5.7 (%)	0.7
Hosp. últimos 3 meses (N = 115)	98 (14%)	17 (51.51%)	8 – 16 (%)	<0.01
Estancia en UTI (N =136)	124 (17.8%)	12 (36.36%)	1.4 – 9.1 (%)	<0.01
Cirugía (N =297)	284 (40%)	13 (39.39%)	-3.3 – 2.8 (%)	0.8
Cx. Abdominal (N=162) VS No Cx. (N=431)	153 (21.9%) 411 (59.1%)	9 (27.27%) 20 (60.6%)	-2.9 – 4.8 (%)	0.6
Cx. Abdominal (N=162) VS Cx. No abd. (N=136)	153 (21.9%) 132 (18.9%)	9 (27.27%) 4 (12.1%)	-2 – 7.2 (%)	0.3
Cx. No abd. (N=136) VS No Cx. (N=431)	132 (18.9%) 411 (59%)	4 (12.1%) 20 (60.6%)	-5.5 – 2.1 (%)	0.4
Quimioterapia (N =66)	59 (8.4%)	7 (21.21%)	1.1 – 11.8 (%)	<0.05
Uso de antibióticos (N=435)	405 (38.18%)	30 (90%)	2.7 – 8.9 (%)	<0.01
Número de antimicrobianos	1.1	2.1	0.64 – 1.50	<0.01
Supresión ácida (N =341)	321 (46.12%)	20 (60.6%)	-0.5 – 5.5 (%)	0.10
IBP (N = 333) VS No IBP	313 (44.9%)	20 (60.6%)	-0.50 – 5.7(%)	
Terapia inmunosupresora (N = 138 )	134 (19.25%)	4 (12.12%)	-5.8 – 1.8 (%)	0.30
Enfermedad inflamatoria intestinal (N = 7 )	7 (1%)	0	-20 – 10 (%)	0.5
Diarrea con moco o sangre (N = 7)	3	4 (12.12%)	8.2 – 15.1 (%)	<0.01

EACD: Diarrea asociada a *C. difficile*.

IC 95% (diferencia en %): Intervalos de confianza al 95% para la diferencia en porcentajes.

## Tratamiento antimicrobiano

El haber recibido tratamiento antimicrobiano fue un factor de riesgo significativo para diarrea asociada a *C. difficile* y a mayor número de antimicrobianos utilizados, mayor el riesgo de EACD (Tabla 8).

Por categoría de antimicrobianos, los antibacterianos y los antifúngicos fueron factores de riesgo significativos para DCAD (Tabla 4) con OR de 3.7 y 36.3 respectivamente (Tabla 9); a diferencia de los antivirales y los antifúngicos que no tuvieron relación (Tabla 4).

En comparación con el grupo de pacientes que no recibieron ningún tipo de tratamiento antimicrobiano; los macrólidos, aminoglucósidos, las quinolonas, el trimetoprim/sulfametoxazol, la daptomicina y la combinación de beta – lactámicos con glucopéptidos estuvieron relacionados con EACD (Tabla 5); de estos, los macrólidos fueron los que más riesgo confirieron para EACD con un OR de 19.8 (Tabla 10).

En contraste, los betalactámicos no combinados, glucopéptidos no combinados, linezolid, colistina, clindamicina y la combinación de betalactámicos con macrólidos, no estuvieron asociados (Tabla 5).

Por otro lado, en comparación con el grupo de pacientes que estaban bajo tratamiento antibacteriano con alguna otra familia, únicamente los macrólidos y los aminoglucósidos estuvieron relacionados con un mayor número de casos de EACD; los beta – lactámicos con un menor número de casos y el resto de las familias no tuvo diferencias entre sí (Tabla 6)

Tabla 4. Antimicrobianos por categoría

Variable	Pacientes sin EACD N= 696	Pacientes con EACD N = 33	IC 95% (diferencia en %)	P
Antibacterianos (N=284)	270 (38.7%)	14 (42.4%)	0.7 – 6.4 (%)	<0.05
Antivirales (N=15)	15 (2.1%)	0	-7.2 – 4.4 (%)	1
Antifúngicos (N=17)	16 (2.2%)	1 (3%)	-1.6 – 10.6(%)	0.25
Antifímicos (N=6)	4 (0.57%)	2 (6%)	20.6 – 43.2(%)	<0.01

Todas las categorías fueron comparadas con el grupo de pacientes que no utilizaron antimicrobianos

EACD: Diarrea asociada a *C. difficile*.

IC 95% (diferencia en %): Intervalos de confianza al 95% para la diferencia en porcentajes.

Tabla 5. Diferencia en casos de *C. difficile* vs controles por familia de antibacterianos en comparación con pacientes que no tenían ningún tipo de tratamiento antimicrobiano

Variable	Pacientes sin EACD N= 696	Pacientes con EACD N = 33	IC 95% (diferencia en %)	P
Betalactámicos (N=251)	245 (35.2%)	6 (18.1%)	-1.2 – 3.2 (%)	0.5
Macrólidos (N=14)	11 (1.58%)	3 (9%)	12 – 28 (%)	<0.01
Aminoglucósidos (N=7)	5 (0.71%)	2 (6%)	16.7 – 37.6 (%)	<0.01
Glucopéptidos (N=4)	4 (0.57%)	0	-12.6 – 9.9 (%)	1
Quinolonas (N=23)	21 (3%)	2 (6%)	1.5 – 13.1 (%)	<0.05
Linezolid (N=3)	3 (0.43%)	0	-14.4 – 11.7 (%)	1
TMP / SMX (N=34)	31 (4.4%)	3 (9%)	2.3 – 12.5 (%)	<0.05
Daptomicina (N=8)	7 (1%)	1 (3%)	2.1 – 20 (%)	<0.05
Colistina (N=11)	11 (1.5%)	0	-8.1 – 5.4 (%)	1
Clindamicina (N=9)	9 (1.2%)	0	-8.9 – 6.2 (%)	1
Betalactámicos + Glucopéptidos (N=80)	74 (10.6%)	6 (18.1%)	2.1 – 10.1 (%)	<0.01
Betalactámicos + Macrólidos (N=13)	12 (1.7%)	1 (3%)	-0.6 – 13.3 (%)	0.1

Todos las familias de antibacterianos fueron comparadas con pacientes que no tenían tratamiento antimicrobiano de ningún tipo

EACD: Diarrea asociada a *C. difficile*.

IC 95% (diferencia en %): Intervalos de confianza al 95% para la diferencia en porcentajes.



Tabla 6. Diferencia en casos de *C. difficile* vs controles por familia de antibacterianos en comparación con pacientes que se encontraban bajo tratamiento antimicrobiano con otras familias

Variable	Pacientes sin EACD N= 696	Pacientes con EACD N = 33	IC 95% (diferencia en %)	P
Betalactámicos (N=251)	245 (35.2%)	6 (18.1%)	-14.9 - -5.4 (%)	<0.01
Macrólidos (N=14)	11 (1.58%)	3 (9%)	1.9 – 28.5 (%)	<0.05
Aminoglucósidos (N=7)	5 (0.71%)	2 (6%)	3.5 – 40.8 (%)	<0.05
Glucopéptidos (N=4)	4 (0.57%)	0	-31.3 – 17.8 (%)	1
Quinolonas (N=23)	21 (3%)	2 (6%)	-8.3 – 12.6 (%)	0.6
Linezolid (N=3)	3 (0.43%)	0	-35 – 21 (%)	1
TMP / SMX (N=34)	31 (4.4%)	3 (9%)	-6.4 – 11 (%)	0.4
Daptomicina (N=8)	7 (1%)	1 (3%)	-11 - 23 (%)	0.4
Colistina (N=11)	11 (1.5%)	0	-21 – 8 (%)	1
Clindamicina (N=9)	9 (1.2%)	0	-23 – 9 (%)	1
Betalactámicos + Glucopéptidos (N=80)	74 (10.6%)	6 (18.1%)	-5 – 7 (%)	0.8
Betalactámicos + Macrólidos (N=13)	12 (1.7%)	1 (3%)	-12 - 14 (%)	0.5

Todas las familias de antibacterianos fueron comparadas con pacientes que se encontraban bajo tratamiento antimicrobiano con algún antibacteriano de otra familia.

EACD: Diarrea asociada a *C. difficile*.

IC 95% (diferencia en %): Intervalos de confianza al 95% para la diferencia en porcentajes.

Tabla 7. Odds Ratios para diarrea asociada con *C. difficile* de acuerdo a las distintas variables estudiadas

Variable	OR (IC 95%)
Género (Mujer/Hombre)	0.30 (0.14 – 0.65)
Hospitalización en los últimos 3 meses	6.4 (3.1 – 13.2)
Estancia en UTI	2.6 (1.2 – 5.4)
Cirugía en hospitalización	0.94 (0.46 – 1.9)
Quimioterapia durante hospitalización	2.9 (1.2 – 6.9)
Uso de antimicrobianos	7.1 (2.1 – 23.7)
Supresión ácida	1.7 (0.88 – 3.6)
Inhibidor de Bomba de protones	1.8 (0.9 – 3.8)
Terapia inmunosupresora	0.57 (0.2 – 1.6)
Presencia de moco o sangre en evacuaciones	31.8 (6.8 – 148.9)
Ingreso de urgencias / Ingreso de otras áreas	2.3 (1.1 – 5)
Ingreso de UTI / Ingreso de otras áreas	1.1 (0.40 – 3.4)

OR: Odds ratio (Razón de Momios)

IC 95%: Intervalos de confianza al 95%

Tabla 8. Odds Ratios para diarrea asociada con *C. difficile* de acuerdo al número de antimicrobianos utilizados

Número de antimicrobianos	OR (IC 95%)
1	3.7 (1.1 – 12.4)
2	3.7 (1.2 – 11.2)
3	5.4 (1.4 – 20.7)
4 o más	22.3 (6.3 – 79.3)

OR: Odds ratio (Razón de Momios)

IC 95%: Intervalos de confianza al 95%

Tabla 9. Odds Ratios para diarrea asociada con *C. difficile* de acuerdo a la categoría de antimicrobianos utilizados

Categoría de antimicrobianos	OR (IC 95%)
Antibacterianos	3.7 (1.2 – 11.6)
Antivirales	1
Antifúngicos	4.5 (0.48 – 43)
Antifímicos	36.37 (5.1 – 259)

OR: Odds ratio (Razón de Momios)

IC 95%: Intervalos de confianza al 95%

Tabla 10. Odds Ratios para diarrea asociada a *C. difficile* de acuerdo a la familia de antibacterianos utilizados

Familia de antibacterianos	OR (IC 95%)
Betalactámicos / No antibióticos	1.7 (0.49 – 6.3)
Betalactámicos / Otras familias	0.17 (0.06 – 0.42)
Macrólidos / No antibióticos	19.8 (3.9 – 99.6)
Macrólidos / Otras familias	4.1 (1.1 – 15.7)
Quinolonas / No antibióticos	6.9 (1.1 – 40)
Quinolonas / Otras familias	1.3 (0.30 – 6)
TMP-SMX / No antibióticos	7 (1.5 – 32.9)
TMP – SMX / Otras familias	1.3 (0.39 – 4.8)
Daptomicina / No antibióticos	10.3 (1.1 – 105.3)
Daptomicina / otras Familias	2.0 (0.24 – 17)
Betalactámicos + glucopéptidos / No antibióticos	5.8 (1.6 – 21.4)
Betalactámicos + glucopéptidos / Otras familias	1.1 (0.45 – 2.9)
Betalactámicos + macrólidos / No antibióticos	6 (0.62 – 58.4)
Betalactámicos + macrólidos / Otras familias	1.17 (0.14 – 9.3)

OR: Odds Ratio (Razón de momios)

IC 95%: Intervalos de confianza al 95%

## Discusión

Este estudio, concuerda en la mayoría de las variables con los estudios previamente realizados de factores de riesgo para diarrea asociada a *C. difficile* (14, 19).

El principal factor de riesgo siempre descrito en la literatura que es el uso de antibióticos, no solamente fue observado en nuestro estudio, sino también se encontró, que conforme se incrementa el número de antimicrobianos utilizados existe mayor riesgo (26).

Llama la atención que a pesar de que en la mayoría de los estudios previos, la clindamicina había jugado un papel importante; en nuestro estudio no fue así, esto probablemente se deba a que el uso de este antibiótico en nuestra Institución se limita a indicaciones específicas. Por otra parte, las quinolonas que en los últimos años se han asociado con EACD y con cepas emergentes, si fueron un factor de riesgo significativo en comparación con los pacientes que no utilizaban tratamiento antimicrobiano (26), sin embargo al compararlas con otras familias de antibacterianos no hubo diferencia, asumimos también dicha diferencia a que al igual que la clindamicina el uso de quinolonas es también muy limitado.

Por otro lado, es bien conocido que la edad avanzada es un factor de riesgo para EACD (19), sin embargo, en nuestro estudio no existió asociación, concordando con el estudio también realizado en el Instituto entre 2003 y 2007, donde la edad <65 años se asoció a EACD. Una explicación para dicho hallazgo observado ya en 2 ocasiones en la misma Institución, sería que la población de nuestro Instituto al ser un centro de referencia es más joven.

La severidad de la enfermedad de base de acuerdo al índice de Horn (27) o el Índice de comorbilidades de Charlson (19), ha sido bien descrita como factor de riesgo para EACD. En nuestro estudio, por cuestiones lógicas, no fue posible aplicar dichas escalas, sin embargo al encontrar que la estancia en UTI fue un factor de riesgo significativo para EACD, indirectamente parece haber cierta asociación, por lo que debería validarse alguna de dichas escalas en nuestra Institución para aplicarla en estudios futuros.

El sitio de ingreso estuvo relacionado con la adquisición de EACD, ya que el haber ingresado de urgencias fue un factor de riesgo significativo, respecto al haber ingresado de alguna otra área. Esto es relevante en la epidemiología del hospital ya que el área de urgencias es una zona con mucha circulación tanto de pacientes como de personal y sería de vital importancia identificar si por un lado los factores de riesgo para *C. difficile* son distintos en dicha área, o bien existen factores adicionales que contribuyen como el hecho de que los pacientes están más cerca entre sí y que el personal tanto médico como paramédico que tiene contacto diariamente con pacientes tanto externos como hospitalizados, es innumerable por lo que probablemente existan violaciones a las precauciones para la transmisibilidad.

En otros estudios, se ha observado, que la cirugía gastrointestinal es un factor de riesgo para EACD (31), sin embargo en nuestro estudio únicamente se tomó en cuenta cirugía sin importar el sitio y a pesar de que en un subanálisis se intentó discriminar cirugía abdominal de cirugía no abdominal; ningún tipo de cirugía fue factor de riesgo significativo. Se intentará en futuras investigaciones,

buscar si específicamente la cirugía gastrointestinal tiene algún tipo de asociación y si esta es por el uso profilaxis perioperatoria o por el procedimiento *per se*.

El uso de quimioterapéuticos, muy probablemente produzca alteraciones tanto de la mucosa como de la flora intestinal ya que algunos de ellos tienen efectos antimicrobianos y de manera concordante en nuestro estudio se encontró asociación entre haber recibido quimioterapia para cáncer y EACD; el estudio no fue diseñado para evaluar a fondo este factor de riesgo, sin embargo en futuros estudios sería interesante buscar si la asociación es únicamente por el hecho de haber recibido quimioterapia o más bien se debe ya sea a la inmunosupresión que produce la quimioterapia, que en ocasiones lleva al uso incrementado de antimicrobianos, o bien que la prevalencia de algunos otros factores de riesgo, sea distinta del resto de los pacientes hospitalizados que no reciben quimioterapéuticos. En este sentido, sería también relevante conocer el tiempo que pasa entre que los pacientes reciben quimioterapia y desarrollan EACD, así como el tipo de quimioterapéuticos más asociados y los cánceres para los cuáles se reciben; ya que ninguno de estos aspectos ha sido adecuadamente estudiado.

Otro rubro que merece mención es que la terapia de supresión ácida no fue un factor de riesgo significativo para el desarrollo de EACD, el cuál se ha observado consistentemente en múltiples estudios previamente realizados **(14, 19, 21, 22)**.

Ya había sido demostrado en otro estudio realizado en nuestro Instituto de 2003 a 2007 **(14)**, que el uso de antagonistas H<sub>2</sub>, estaba relacionado con EACD; sin embargo, en nuestro estudio no pudo ser reproducido dicho hallazgo; probablemente debido a que actualmente, los antagonistas H<sub>2</sub>, únicamente se utilizan cuando no hay disponibilidad de Inhibidores de Bomba de Protones.

Además, se ha observado que el grado de supresión ácida es proporcional al riesgo de adquisición de *C. difficile*, confiriendo los inhibidores de bomba de protones mayor riesgo **(21)**, sin embargo en este estudio tampoco los IBP estuvieron asociados con EACD. Esto último probablemente se deba a que debido a que la terapia de supresión ácida en nuestro Instituto se limita a los usos académicamente descritos.

Finalmente, el uso de terapia inmunosupresora no fue factor de riesgo significativo para EACD en nuestro estudio. La población de pacientes inmunosuprimidos es muy heterogénea e incluye principalmente pacientes transplantados, con enfermedades inmunológicas, cáncer e infección por VIH. Debido a esta heterogeneidad y a que la disfunción inmunológica es distinta en cada subgrupo, deben hacerse estudios futuros donde se discrimine el tipo de fármaco inmunosupresor, su mecanismo de acción, si afecta la inmunidad celular o la humoral y además donde se incluyan pacientes con VIH, ya que no hay mucha información al respecto.

Por otra parte, nuestro estudio tiene varias debilidades. Debido a que únicamente se realizó una observación semanal de los pacientes, existe la posibilidad de que hayan existido pacientes hospitalizados con EACD con estancia menor a una semana y por tanto no captados; además debido a que fue una observación transversal semanal no se estudiaron los desenlaces de los pacientes con EACD y por tanto no es posible saber en este momento si existe un cambio en la severidad de los casos y desconocemos la tasa de recurrencias en nuestra Institución. Asimismo, por cuestiones económicas, no fue posible tipificar las cepas de los pacientes afectados, ya que es

bien sabido por estudios tanto Nacionales como Internacionales, que en los últimos años existe una tendencia a que la cepa NAP1/BI/027 ocupe un papel importante en la patogenicidad de EACD.

Además, nuestro estudio únicamente fue realizado en sectores de hospitalización, que a pesar de ser el área con mayor número de pacientes del Hospital, al excluir urgencias y UTI, algunos pacientes con distintas características pudieron no haber sido captados ya que hay que recordar que el lugar de ingreso que más se asoció a infección por *C. difficile* fue el área de urgencias, sitio donde probablemente la prevalencia de varios factores de riesgo sea distinta.

Otra debilidad a considerar en nuestro estudio fue la duración del mismo ya que estudios previamente realizados (14, 19), tuvieron una duración mayor a un año. Creemos que al extender la duración del estudio hubiera sido posible identificar la presencia de brotes y los factores precedentes a los mismos ya que la prevalencia observada fue similar en las semanas de observación.

Por otro lado, al identificar los principales factores de riesgo para EACD, nuestro estudio contribuirá al establecimiento de políticas para disminución de la incidencia, sin embargo probablemente valga la pena que en futuras investigaciones se estudie también colonización ya que esta última precede al desarrollo de síntomas y además podrían conocerse mejor las principales formas de transmisión en nuestro Instituto.

## Conclusiones

La diarrea asociada a *C. difficile* es un problema de salud pública hospitalaria. Existen múltiples factores de riesgo relacionados, de los cuáles el haber recibido tratamiento antimicrobiano es el principal; además existen muchos otros como el sitio de ingreso, el uso de tratamiento quimioterapéutico y la hospitalización en los últimos 3 meses. Mediante su conocimiento será posible en un futuro, tomar medidas epidemiológicas para disminuir la incidencia de casos, así como estudiar a profundidad varios factores poco estudiados como inmunosupresión y tratamiento quimioterapéutico que merecerían especial atención ya que la población de nuestro Instituto tiene una proporción importante de pacientes que requieren dichos tratamientos.

## Bibliografía

1. Hall, IC, O'Toole, E. Intestinal flora in newborn infants with a description of a new pathogenic anaerobe *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935; 49: 390.
2. Bartlett JG, Moon N, Chang TW, et al. Role of *Clostridium difficile* in antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Gastroenterology* 1978; 75:778.
3. George RH, Symonds JM, Dimock F, et al. Identification of *Clostridium difficile* as a cause of pseudomembranous colitis. *Br Med J* 1978; 1:695.
4. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006; 145:758.
5. Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med* 1999; 341:1645.
6. Miller M, Gravel D, Mulvey M, et al. Health care-associated *Clostridium difficile* infection in Canada: patient age and infecting strain type are highly predictive of severe outcome and mortality. *Clin Infect Dis* 2010; 50:194.
7. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, 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.
8. Pépin J, Valiquette L, Alary ME, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ* 2004; 171:466.
9. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:273.
10. Walk ST, Micic D, Jain R, et al. *Clostridium difficile* ribotype does not predict severe infection. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1661.
11. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:409.
12. Zea JW, Salazar CL. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*: prevalencia y diagnóstico por laboratorio. *Infectio*. 2012; 16 (4): 211-222.
13. Ruiz MA, Altamirano P, Rodríguez E, Gamboa MM. *Clostridium perfringens* y *Clostridium difficile* como agentes etiológicos de diarrea nosocomial asociada a antibióticos en niños costarricenses. *Rev Biomed*. 2007; 18; 81-7 52.
14. Camacho A, Galindo-Fraga A, Macías A, Sifuentes-Osornio J, Ponce de León-Garduño A, et al. Factores asociados con el desarrollo de la enfermedad por *Clostridium difficile* en un hospital de tercer nivel en México: Estudio de casos y controles. *Rev Invest Clin*. 2009; 61: 371-77.
15. Sociedad Chilena de Infectología. Informe: infecciones por *Clostridium difficile* en el hospital de Urgencia Asistencia Pública (HUAP) Dr. Alejandro del Río de Santiago, Chile. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29 (5): 531-538.
16. Mendoza R. Estudio de las características fenotípicas y moleculares de *C. difficile* en un hospital de tercer nivel. Trabajo de Tesis para obtener el Grado de Especialista en Infectología por la Universidad Nacional Autónoma de México.

17. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007; 45:992.
18. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 1989; 320:204.
19. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365:1693.
20. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:1339.
21. Kwok CS, Arthur AK, Anibueze CI, et al. Risk of *Clostridium difficile* infection with acid suppressing drugs and antibiotics: meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1011.
22. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170:784.
23. Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 1993; 17:109.
24. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, 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.
25. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med* 1974; 81:429.
26. Stevens V, Dumyati G, Fine LS, et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53:42.
27. Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:742.
28. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut* 1996; 39: 54 – 9.
29. Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S et al. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med* 2002; 30: 1118 – 22.
30. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm290510.htm> (Enlace verificado en mayo de 2013).
31. La Mont JT. *Clostridium difficile* in adults: Epidemiology, microbiology, and pathophysiology In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
32. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ* 2005; 173:1037.
33. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, et al. *Clostridium difficile* toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. *J Clin Invest* 1995; 95:2004.
34. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353:2433



35. Barbut F, Decré D, Lalande V, et al. Clinical features of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea due to binary toxin (actin-specific ADP-ribosyltransferase)-producing strains. *J Med Microbiol* 2005; 54:181.
36. Petrella LA, Sambol SP, Cheknis A, et al. Decreased cure and increased recurrence rates for *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic *C. difficile* BI strain. *Clin Infect Dis* 2012; 55:351.
37. Kyne L, Sougioultzis S, Mc Farland L, Kelly C. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium Difficile* diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 653-659.