



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

## Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España

Angel Asensio<sup>a,\*</sup> y Diana Monge<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Epidemiología, Subdirección General de Prevención y Promoción de la Salud, Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de septiembre de 2011

Aceptado el 22 de septiembre de 2011

On-line el 2 de diciembre de 2011

#### Palabras clave:

*Clostridium difficile*

Epidemiología

Factores de riesgo

### R E S U M E N

Las infecciones por *Clostridium difficile* (ICD) han despertado un gran interés debido a su asociación con los cuidados sanitarios y a su impacto en la morbilidad y mortalidad en los ancianos. En los últimos años ha habido un creciente incremento en el número de estudios publicados sobre la incidencia, los cambios en la presentación clínica y la epidemiología con la descripción de nuevos factores de riesgo. La frecuencia de la ICD en España no está suficientemente caracterizada, pero los datos disponibles indican que la incidencia está dentro del rango de los países de nuestro entorno, aunque en aumento. Además, la elevada y creciente utilización de los antibióticos de amplio espectro, tanto en nuestros hospitales como en la comunidad, son factores que favorecen el crecimiento de esta enfermedad. El ribotipo hipervirulento 027 no se ha extendido en nuestros hospitales. Necesitamos conocer con mayor validez y precisión la incidencia de ICD comunitaria y asociada a los cuidados sanitarios, mejorar la información sobre brotes, la afectación de determinados grupos de población, la caracterización de los tipos circulantes, y los efectos que produce sobre la mortalidad y el coste sanitario. Es necesaria la puesta en marcha de programas de mejora en el uso de los antibióticos. Asimismo, es necesario elevar el conocimiento y la realización de las precauciones estándar, especialmente de la higiene de las manos, y de las medidas específicas para limitar la diseminación de *C. difficile* en las instituciones sanitarias.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Epidemiology of *Clostridium difficile* infection in Spain

#### A B S T R A C T

There has been increasing interest in *Clostridium difficile* infection (CDI) due its association with health-care and its impact on morbidity and mortality in the elderly. During the last few years there has been a growing increase in the number of published studies on the incidence, changes on the clinical presentation and on the epidemiology, with the description of new risk factors. The frequency of CDI in Spain is not sufficiently characterised. The available data indicates that incidence is within the range of that of surrounding countries but increasing. Furthermore, the high and growing use of broad spectrum antibiotics, both in our hospitals and in the community setting, are factors that favour the increase of the disease. The hyper-virulent ribotype 027 has not spread in our hospitals. We need to know with enhanced validity and accuracy the incidence of CDI, both community and healthcare-associated, the information on outbreaks, the incidence on certain population groups, the characterisation of circulating ribotypes and the impact of the disease in terms of mortality and health costs. We need to implement programs for the improvement of antibiotic therapy in the hospital, as well as in the community. Furthermore, the knowledge and the performance of standard precautions need to be improved, particularly hand hygiene, and the specific measures to limit the transmission of *C. difficile* among the healthcare institutions.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

*Clostridium difficile*

Epidemiology

Risk factors

### Introducción

Las infecciones por *Clostridium difficile* han despertado recientemente un gran interés, debido a su asociación con los cuidados sanitarios y a su impacto en la morbilidad y mortalidad en los ancianos. En los últimos años ha habido un creciente incremento en el número de estudios publicados sobre la incidencia, los cambios

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aasensio.hpth@salud.madrid.org (A. Asensio).

en la presentación clínica y la epidemiología con la descripción de nuevos factores de riesgo.

*C. difficile* fue descrito inicialmente como un componente de la flora intestinal normal de los neonatos. Sin embargo, no fue hasta 1978 cuando se le identificó como una importante causa de colitis pseudomembranosa asociada al uso de clindamicina, y desde entonces la mayor parte de los casos de colitis pseudomembranosa asociada a los antibióticos, con una etiología conocida, han sido asociados a *C. difficile*<sup>1</sup>. Este agente es responsable de un espectro de enfermedades denominado infección por *Clostridium difficile* (ICD), que va desde un cuadro de diarrea no complicada y colitis pseudomembranosa hasta el megacolon tóxico y, en ocasiones, sepsis e incluso muerte. Aunque la ICD está asociada sobre todo al uso de los antibióticos, su epidemiología ha cambiado en las tres últimas décadas. Durante los años 2002 a 2005 se identificó en la provincia de Quebec (Canadá) una epidemia de ICD. Mediante métodos de tipificación moleculares se identificó el organismo causal como una cepa variante de *C. difficile*, que fue clasificada como la cepa BI/NAP1/027. Desde entonces en numerosos países se han comunicado brotes regionales de ICD, de colitis grave e incluso de muerte, causados por esta cepa<sup>2</sup>. Además, estas infecciones se están empezando a identificar en poblaciones previamente no consideradas en riesgo, tales como sujetos sin contacto reciente con el sistema de atención sanitaria<sup>3</sup>, embarazadas<sup>2</sup>, niños<sup>4</sup> y pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal<sup>5</sup>.

La transmisión de *C. difficile* en el ambiente hospitalario se cree debida principalmente a la ingestión de este microorganismo en su forma esporulada, dada su capacidad para resistir en el ambiente y su facilidad para transmitirse indirectamente por los objetos inanimados contaminados del medio, o directamente a través de las manos de los trabajadores sanitarios. Los animales y la comida podrían ser fuentes potenciales de *C. difficile*. Se ha encontrado en el agua del mar y de los ríos, pero también en el de piscinas e incluso en el agua corriente. Asimismo, se ha encontrado en el 1% de heces de animales de granja, en perros (10%) y en gatos (2%), sin embargo, los ribotipos encontrados en animales son mucho menos diversos que los encontrados en el humano, y muchos de ellos son comunes a varias especies lo que hace posible la transmisión entre ellas. Aunque también se han recuperado esporas de *C. difficile* en carne y ensaladas preparadas, no existen evidencias concluyentes de que la contaminación de los alimentos haya dado lugar a casos de ICD en las personas. Ni tampoco se han descrito brotes vehiculados por alimentos<sup>2</sup>.

## Factores de riesgo

El principal factor de riesgo intrínseco es la edad. La incidencia de ICD en mayores de 65 años es hasta 20 veces superior a las de individuos más jóvenes. También se ha observado que padecer comorbilidades, parcialmente debido a que implica un mayor contacto con la atención sanitaria y una mayor necesidad de hospitalización, y la inmunidad del huésped juegan un papel relevante<sup>6</sup>. Entre los factores de riesgo extrínsecos el principal es la exposición previa a antibióticos, bien por la presión selectiva de las cepas de *C. difficile* bien por la inducción de producción de toxinas<sup>2</sup>. Aunque inicialmente se asoció especialmente al uso de antibióticos de amplio espectro como clindamicina, cefalosporinas y amoxicilina, en los últimos años también se ha observado que fluorquinolonas, la duración del tratamiento antibiótico y la utilización de múltiples antibióticos aumentan el riesgo de ICD<sup>7</sup>. Además del tratamiento con antibióticos, otros tratamientos se han visto asociados a un mayor riesgo de ICD. Entre ellos destacan los inhibidores de la acidez gástrica y especialmente el uso de los inhibidores de la bomba de protones que podrían disminuir la barrera a la colonización gástrica al aumentar el pH. Una revisión sistemática encontró la

asociación tanto de los antihistamínicos anti H<sub>2</sub> como de los inhibidores de la bomba de protones con un mayor riesgo de desarrollar ICD (OR 1,48 y 2,05, respectivamente)<sup>8</sup>. Otras terapias, como las inmunosupresoras, el trasplante de órgano sólido, la quimioterapia, o enfermedades como la enfermedad inflamatoria intestinal también se han encontrado asociadas a un mayor riesgo de ICD<sup>9</sup>.

La estancia hospitalaria prolongada, el número de ingresos al hospital, y el ser atendido en residencias geriátricas son otras de las características frecuentes de los pacientes que desarrollan ICD. Esto puede deberse simplemente al mayor riesgo de exposición a la bacteria durante esos contactos con el sistema de atención sanitaria, bien a través de las manos contaminadas del personal sanitario o bien por medio del ambiente contaminado.

## Cambio en la epidemiología

Algunos estudios recientes sugieren que la epidemiología de la ICD en pacientes considerados hasta ahora de bajo riesgo está cambiando. Se ha observado un incremento de las tasas de infección en mujeres en el periodo alrededor del parto y en pacientes de la comunidad<sup>9</sup>. En la población pediátrica se ha observado un aumento, aunque la verdadera incidencia en esta población aún se debate debido a la elevada posibilidad de tratarse de portadores asintomáticos de *C. difficile*<sup>10</sup>. Asimismo, el aumento de los viajes y del transporte de los pacientes podría introducir nuevos ribotipos que pudieran reemplazar a los antiguos o causar nuevos brotes. Durante mucho tiempo se ha creído que el desarrollo de la ICD ocurría casi exclusivamente durante o al poco tiempo del ingreso de los pacientes en los hospitales. La alta tasa de incidencia de ICD en las instituciones sanitarias, comparada con la de la comunidad, proviene presumiblemente de la alta densidad de pacientes de alto riesgo para desarrollar ICD, clásicamente ancianos con comorbilidades que pueden actuar como reservorio para la amplificación de la diseminación<sup>2</sup>. Un grupo de trabajo para la vigilancia de la ICD<sup>11,12</sup> recomendó diferenciar la ICD asociada a los cuidados sanitarios (ACS) de la asociada a la comunidad (AC). Esta última se define como la que ocurre en pacientes fuera del hospital, o durante las primeras 48 horas tras el ingreso, para un paciente que no ha sido dado de alta hospitalaria en las 12 semanas anteriores. Si hubiera sido dado de alta entre las 4-12 semanas previas se define como de origen indeterminado. Otros impedimentos para el cálculo de la incidencia de la ICD en la comunidad son: la dificultad para seleccionar a los pacientes, para estimar la población de la que provienen esos casos (el tamaño del denominador) estudiados, sumado a la imperfecta sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas que pueden infra o sobreestimar los datos. La incidencia en la comunidad parece estar aumentando. Si esto fuera así, y no debido a un aumento de la alerta sobre la enfermedad, cabría preguntarse cuál es el origen de estos casos. Aunque puede pensarse que la presión de los casos en los hospitales puede trasladarse a la comunidad, en algunos estudios no se ha podido comprobar al no haber concordancia entre los ribotipos de ambos compartimentos<sup>13</sup> aunque en otros estudios sí se encontró dicha concordancia<sup>14,15</sup>.

## Coste

Aunque las estimaciones sobre el coste atribuible a la ICD son dispares, un hallazgo consistente en todas ellas es que el coste sanitario en los pacientes hospitalizados que desarrollan ICD se incrementa en un 33-54% respecto al coste de un paciente similar que no desarrolla la enfermedad<sup>16</sup>. Kyne et al. lo estimaron en 3.669 dólares US por paciente infectado<sup>17</sup>. Recientemente en nuestro país se observó durante un brote un exceso de estancia de los pacientes con ICD de 16 días, aunque esta comparación no está ajustada<sup>18</sup>.

## La epidemiología de *C. difficile* en Europa

Varios factores han dificultado la comprensión de la epidemiología de la ICD. En primer lugar, aunque ha habido una mejora en la vigilancia de la ICD derivada de la identificación de infecciones graves y brotes epidémicos, la medición de su frecuencia es aún variable y ello dificulta la obtención de indicadores fiables para los países y para las comparaciones entre ellos. Además, como ha aumentado el interés por la enfermedad probablemente haya crecido la identificación de los casos sobrestimándose el incremento debido a la mejora en el diagnóstico<sup>2</sup>. Otro factor se debe a la gran variabilidad que existe en el diagnóstico de laboratorio de la ICD, y a que la prueba de diagnóstico más frecuentemente utilizada tiene una sensibilidad y especificidad subóptima<sup>19</sup>.

Los primeros datos de la incidencia de ICD en Europa estuvieron disponibles tras una encuesta a 212 hospitales realizada en el año 2002 por el Grupo Europeo para el estudio de *C. difficile*. En él se encontró una incidencia media de 2,45 casos por 10.000 días-paciente (rango 0,13-7,1 casos por 10.000 días-paciente)<sup>20</sup>. Durante los años 2003-4 tuvo lugar el primer gran brote conocido en Reino Unido causado por el ribotipo 027<sup>21</sup>. Este ribotipo se ha asociado a una mortalidad 1,9 veces superior al de otros<sup>22</sup>. Este mismo ribotipo se identificó posteriormente en otros brotes en 2004-2005 en Holanda, en 2005 en Bélgica, y en 2008 se había extendido ya a 16 países europeos<sup>2</sup>. En España una paciente trasladada desde Reino Unido a un hospital de Madrid ingresó con una ICD grave<sup>23</sup>. La cepa no se diseminó por el hospital, sin embargo, una técnica de laboratorio desarrolló ICD<sup>24</sup>.

En 2008, al efecto de determinar la epidemiología de ICD en Europa, el Centro para el Control de Enfermedades en Europa (ECDC) patrocinó una encuesta prospectiva de incidencia en pacientes hospitalizados durante noviembre del 2008 con los objetivos de determinar la incidencia de ICD comunitaria y nosocomial, los ribotipos causantes, los factores de riesgo y su desenlace, y establecer una red de 106 laboratorios capaces de aislar cepas de *C. difficile* en 34 países europeos. La incidencia media por hospitales había aumentado desde el 2005 hasta 5,5 casos por 10.000 días-paciente (rango 0-36,3 casos por 10.000; y por países 0-19,1). Se identificaron 64 serotipos diferentes de los cuales los más frecuentes fueron 014/020 (15%), 001 (10%), 078 (8%), y 027 (5%). El perfil era el de un paciente de edad avanzada, con comorbilidades y que había recibido recientemente tratamiento antibiótico. La mortalidad estimada fue del 22% y para el 40% de estos casos la ICD habría tenido algún papel en este desenlace<sup>25</sup>.

## Incidencia y prevalencia en España

En nuestro país se han realizado diferentes estudios para estimar la magnitud de la ICD. Tomando como fuente de información el conjunto mínimo básico de datos CMBD se observó una incidencia de ICD promedio de 41,2 casos por 100.000 altas para el periodo 1997-2005 con una tendencia creciente. Las tasas fueron 2,5 veces superiores en los pacientes mayores de 65 años que en el resto, con una incidencia estacional superior en el invierno<sup>26</sup>. Estos datos posiblemente infraestimen la verdadera incidencia de la ICD dado que la sensibilidad del CMBD en nuestro país es desconocida y presumiblemente no elevada<sup>27</sup>.

Para el periodo 1999-2007 la prevalencia de ICD por 100.000 pacientes hospitalizados aumentó desde 39 hasta 122 casos con un incremento anual del 9%<sup>28</sup>. En el año 2007 se realizó un estudio multicéntrico en el que se comprobó que el 99% de los hospitales utiliza para el diagnóstico la detección de toxina en heces y el 95% lo realiza por EIA. La incidencia observada de ICD fue de 171 casos por 100.000 ingresos y de 13,4 casos por 100.000 habitantes<sup>29</sup>, aunque en este estudio el número de hospitales mayores de 500 camas, en los que la

frecuencia de enfermedad es superior, está sobrerrepresentado<sup>28</sup>. Por otro lado, y dado que el diagnóstico se realiza principalmente por EIA para toxina en heces, cuya sensibilidad oscila entre el 63-94%<sup>19</sup>, los hospitales estarían infradiagnosticando la enfermedad. En un estudio de un único hospital, Guzmán et al. encontraron que tras la implementación de un programa para incrementar el diagnóstico de ICD, duplicaron la incidencia observada pasando de 15 casos (9 nosocomiales) a 31 (18 nosocomiales) casos por 100.000 ingresos, por lo que proponen la vigilancia activa de los pacientes con diarrea (más de dos heces blandas durante al menos dos días o en pacientes recibiendo antibióticos en las dos semanas anteriores) para evitar el infradiagnóstico<sup>30</sup>.

El incremento de la frecuencia de ICD en los últimos años en España no ha podido atribuirse a la circulación de la cepa epidémica toxinotipo III ribotipo 027<sup>31</sup>. Este crecimiento de casos de ICD se ha encontrado correlacionado con la prevalencia de uso de antibióticos, el envejecimiento y el aumento de las comorbilidades de la población hospitalizada<sup>28</sup>. Además, el uso de antibióticos, expresado en DDD, en el ámbito extrahospitalario ha estado aumentando hasta el año 2009 y especialmente los grupos antibióticos de fluorquinolonas y penicilinas con inhibidores de betalactamasas (principalmente amoxicilina con ácido clavulánico)<sup>32</sup>. En el ámbito hospitalario desde 1999 hasta el año 2010, la prevalencia de uso de las fluorquinolonas (pacientes que reciben antibiótico por cada 100 pacientes hospitalizados) también ha aumentado significativamente pasando del 5,8 al 10,2%<sup>33</sup>.

En determinadas subpoblaciones hospitalarias se han encontrado incidencias superiores al promedio. Un reciente estudio multicéntrico en UCI encontró una incidencia de 3,3 casos por 1.000 pacientes<sup>34</sup>, y en una unidad de pacientes geriátricos se observó una incidencia de 24,3 casos por 1.000 pacientes<sup>35</sup>, que disminuyó hasta 11,5 casos por 1.000 pacientes tras la puesta en marcha de un programa de prevención. La incidencia de ICD de origen comunitario no está bien caracterizada. En la cohorte basada en el CMBD los casos de primer diagnóstico (comunitario) representaron el 26% del total frente al 36% encontrado en el estudio de prevalencia EPINE 2001-2010 y el 42% tras un programa de vigilancia activa en un único hospital<sup>26,30</sup>.

La mortalidad por ICD en España para el periodo 1999-2006, basada en datos del registro de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística, aumentó de 0,1 hasta 0,69 defunciones por millón de habitantes, y se observó que en los mayores de 65 años fue cinco veces superior al promedio. El 92,4% de los pacientes fueron mayores de 65 años y la edad mediana de los fallecidos fue de 83 años<sup>36</sup>. En pacientes hospitalizados, y para el periodo 1997-2005, se estimó en el 12,3%<sup>26</sup>. Datos de diferentes hospitales encontraron tasas de mortalidad en los pacientes con ICD del 31% (IC 95% 18-48%), frente a 6,6% de los controles sin la enfermedad<sup>18</sup>, y del 14,4%<sup>37</sup>. Sin embargo, no existen estudios controlados que estimen la mortalidad atribuible a la ICD.

La información de la cual disponemos sobre brotes hospitalarios en España también es escasa<sup>38-41</sup>, comparada con la existente en otros países<sup>42,43</sup>. Asimismo son escasos, aunque concordantes con estudios realizados fuera del país, los estudios sobre factores de riesgo<sup>18,40,44</sup>.

## Medidas de control de la infección

Los pacientes infectados pueden excretar una gran cantidad de esporas que pueden sobrevivir durante meses en el ambiente, no son destruidas por la desinfección de manos estándar mediante la fricción por alcohol, y persisten en el ambiente resistiendo a la acción de los agentes de limpieza habituales. Todos estos factores incrementan el riesgo de transmisión. En cuanto un paciente es diagnosticado de ICD deben ponerse en marcha las medidas de

control de la infección adecuadas, con objeto de limitar la posterior diseminación por el hospital. Debería revisarse el tratamiento antibiótico que recibe el paciente para minimizar la presión selectiva para la ICD. Las acciones deberían incluir el uso adecuado de las precauciones de aislamiento, la higiene de las manos, las prendas de protección, la limpieza ambiental y del equipamiento médico, el uso apropiado de los antibióticos y las medidas específicas durante los brotes<sup>45</sup>.

Dada la importancia de las manos en la transmisión hospitalaria de las esporas de *C. difficile*, la práctica de la higiene de las manos es un importante aspecto para el control. Sin embargo, las esporas muestran resistencia a numerosos desinfectantes incluyendo al alcohol<sup>46</sup>. Las recomendaciones de la OMS para la higiene de las manos<sup>47</sup> enfatizan que de forma rutinaria se utilicen preferentemente las soluciones alcohólicas mediante fricción de las manos, salvo que estas estén visiblemente sucias o si se sospecha la exposición a algún microorganismo esporulado, donde la utilización del agua y el jabón para el arrastre de las esporas es de elección. Por lo tanto, cuando se sospeche o se tenga la confirmación de ICD, lo apropiado es realizar la higiene de las manos mediante lavado con agua y jabón antiséptico antes y después de atender a estos pacientes. Los jabones antisépticos con clorhexidina son excelentes alternativas al uso del alcohol en estos casos. Además, es importante la utilización de equipos de protección personal que incluyan el uso de bata y guantes antes de entrar a la habitación de estos pacientes. También es muy importante no olvidar que el uso de los guantes de protección deber ser precedido y seguido de la antisepsia de las manos, en este caso con agua y jabón desinfectante. Todos los pacientes sospechosos de padecer ICD deberían ser alojados en una habitación individual. Se deben utilizar equipos de protección personal que incluyan el uso de la bata y los guantes antes de entrar a la habitación, y este aislamiento debería continuar al menos hasta dos días después de cesar la diarrea o al menos hasta que las heces del paciente adquieran una consistencia normal<sup>45,46,48</sup>. Con objeto de facilitar el diagnóstico precoz y reducir las tasas de contagio, se ha sugerido que sea la enfermera la que solicite la realización de las pruebas iniciales de diagnóstico en aquellos pacientes hospitalizados que desarrollan diarrea<sup>48</sup>. No debe olvidarse la importancia de la descontaminación de todo el equipamiento compartido por los pacientes, incluyendo los termómetros, manguitos de presión, mesillas, etc. Los desinfectantes clorados (p.e. la lejía a concentraciones de al menos 1.000 p.p.m.) son los preferidos, aunque no exclusivos, para la descontaminación ambiental de las superficies en contacto con *C. difficile*<sup>45,46,48</sup>.

Los programas de control del uso de antibióticos han demostrado disminuir la presión selectiva que facilita la aparición de microorganismos resistentes y del *C. difficile*. El desarrollo de políticas en el hospital para limitar el número y la duración del tratamiento antibiótico han mostrado ser útiles para reducir la incidencia de ICD<sup>45</sup>. En el caso de los brotes hospitalarios cada vez son más las publicaciones que enfatizan la importancia de intervenciones multimodales, tales como programas de mejora del uso de los antimicrobianos, y de las normas de control de la infección para un control eficaz de estos<sup>2</sup>.

En resumen, la frecuencia de la ICD en España no está suficientemente caracterizada, pero los datos disponibles indican que la incidencia está dentro del rango de los países de nuestro entorno. Sin embargo, esta incidencia parece estar aumentando. Además, la elevada y creciente utilización de los antibióticos de amplio espectro, tanto en nuestros hospitales como en la comunidad, son factores que aumentan el riesgo de un crecimiento en la frecuencia de esta enfermedad. Afortunadamente el ribotipo hipervirulento 027 no se ha extendido en nuestros hospitales. Existe la necesidad de nuevos estudios bien diseñados en cada área de investigación de la epidemiología de la ICD. Necesitamos conocer con mayor validez y precisión la incidencia de ICD comunitaria y asociada a los

cuidados sanitarios, mejorar la información sobre brotes, la afectación de determinados grupos de población, especialmente de los ancianos, la caracterización de los tipos circulantes, y los efectos que produce sobre la mortalidad y el coste sanitario. Dado el gran uso de los antibióticos en nuestro país, y especialmente de las fluorquinolonas, es necesaria la puesta en marcha de programas de mejora en el uso de los antibióticos tanto en el hospital como fuera de él. Asimismo, es necesario elevar el conocimiento y la realización de las precauciones estándar, especialmente de la higiene de las manos, y de las medidas específicas para limitar la diseminación de *C. difficile* en las instituciones sanitarias.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl. 1:S4–11.
- Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol.* 2010;23:529–49.
- Pituch H. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33 Suppl. 1:S42–5.
- Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001–2006. *Pediatrics.* 2008;122:1266–70.
- Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2009;38:711–28.
- Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:17–26.
- 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.
- Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:2047–56.
- Centers for Disease Control, Prevention. Severe *Clostridium difficile* associated disease in populations previously at low risk—four states, 2005. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:1201–5.
- Larson HE, Barclay FE, Honour P, Hill ID. Epidemiology of *Clostridium difficile* in infants. *J Infect Dis.* 1982;146:727–33.
- Kuijper EJ, Coignard B, Tull P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:2–18.
- McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kuty PK, and the Ad Hoc *Clostridium difficile* Surveillance Working Group. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:140–5.
- Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1087–92.
- Norén T, Akerlund T, Bäck E, Sjöberg L, Persson I, Alriksson I, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired *Clostridium difficile* infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3635–43.
- Svenungsson B, Burman LG, Jalakas-Pörnüll K, Lagergren A, Struwe J, Akerlund T. Epidemiology and molecular characterization of *Clostridium difficile* strains from patients with diarrhea: low disease incidence and evidence of limited cross-infection in a Swedish teaching hospital. *J Clin Microbiol.* 2003;41:4021–37.
- Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:57–66.
- Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis.* 2002;34:346–53.
- Monge D, Morosini M, Millán I, Pérez-Canosa C, Manso M, Guzman MF, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc).* 2011;137:575–80.
- Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:1053–66.
- Barbut F, Delmée M, Brazier JS, Petit JC, Poxton IR, Rupnik M, et al. A European survey of diagnostic methods and testing protocols for *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect.* 2003;9:989–96.
- Smith A. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypotoxin-producing strains in Canada and the US.

- Euro Surveill 205;10(6):E050630.2 [consultado Jul 2011]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050630asp#2>.
22. Health Protection Agency. *Clostridium difficile* Ribotyping Network for England and Northern Ireland: 2008/09 report. London, United Kingdom: Health Protection Agency; 2009 [consultado Jul 2011]. Disponible en: [http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1258560554236](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1258560554236)
  23. Kuijper EJ, Barbut F, Brazier JS, Kleinkauf N, Eckmanns T, Lambert ML, et al. Update of *Clostridium difficile* infection due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill.* 2008;13:pii.18942 [consultado Jul 2011]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId.18942>.
  24. Bouza E, Martín A, Van den Berg RJ, Kuijper EJ. Laboratory-acquired *Clostridium difficile* polymerase chain reaction ribotype 027: a new risk for laboratory workers? *Clin Infect Dis.* 2008;47:1493–4.
  25. Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BHB, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet.* 2011;377:63–73.
  26. Soler P, Nogareda F, Cano R. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997–2005. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29:887–9.
  27. Dubberke ER, Reske KA, McDonald LC, Fraser VJ. ICD-9 codes and surveillance for *Clostridium difficile*-associated disease. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:1576–9.
  28. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al., EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999–2007. *Euro Surveill.* 2008;13:350–3.
  29. Alcalá L, Marín M, Martín A, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez MT, et al, on behalf of the Spanish *Clostridium difficile* Study Group. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection in Spain: a population-based survey. *J Hosp Infect.* 2011;79:13–7.
  30. Guzmán A, Del Mar Portillo M, López-Cerero L, García-Ortega L, Lupión C, González C, et al. A comprehensive surveillance, control and management programme for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2010;74:91–3.
  31. Arteaga A, Santa-Olalla P, Sierra MJ, Limia A, Corte y M, Amela C. Riesgo epidémico de la enfermedad asociada a una nueva cepa de *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:278–84.
  32. Lázaro E, De Abajo FJ, Montero D. Uso de antibióticos en España. Agencia Española del medicamento (AGEMED). 2010. [Acceso Jul 2011]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/antibioticos.pdf>.
  33. Asensio A, Alvarez-Espejo T, Fernandez-Crehuet J, Ramos A, Vaque-Rafart J, Bishopberger C, et al. Trends in yearly prevalence of third-generation cephalosporin and fluoroquinolone resistant Enterobacteriaceae infections and antimicrobial use in Spanish hospitals Spain, 1999 to 2010. *Euro Surveill.* 2011;16:12–20.
  34. Izaguirre-Guerricogoitia L, Truchuelo Aragón A, Grupo de Investigación de Prevalencia de Diarrea. Prevalence of diarrhea in critical patients units in Spain: a multicenter study. *Enferm Intensiva.* 2011;22:65–73.
  35. Fernández de la Puente E, Gómez Pavón J, Bermejo Boixareu C, Rodríguez S, Cortés Bohórquez R, Ruipérez Cantera I. Results of the application of a prevention protocol for *Clostridium difficile* infection in an acute geriatric unit. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2008;43:125–6.
  36. Nogareda F, Soler P, LLácer A. Increases in *Clostridium difficile*-related mortality rates in Spain (1999–2006). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27:484–5.
  37. Sánchez-Somolinos M, Alcalá L, Peláez T, Marín M, Martín A, Catalán P, et al. High levels of resistance to fluoroquinolones among *Clostridium difficile* isolates in a Spanish hospital. *Clin Infect Dis.* 2008;47:818–22.
  38. Ramos A, Gazapo T, Murillas J, Portero JL, Valle A, Martín F. Brote de diarrea nosocomial por *Clostridium difficile* en un servicio de medicina interna. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1998;16:66–9.
  39. Bustinza A, Solana MJ, Padilla B, López-Herce J, Santiago MJ, Marín M. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease in a pediatric intensive care unit in Madrid. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:199–201.
  40. Pazos R, Isusi A, Fernández R, Barbeito L, Bravo A, Cantón I, et al. Nosocomial diarrhea outbreak due to *Clostridium difficile* in a vascular surgery department. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:237–41.
  41. Monge D, Vicente M, Sánchez I, Pérez C, Pérez I, Asensio A. Brote hospitalario de enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). *Med Prev.* 2008;14:15–21.
  42. McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996–2003. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:409–15.
  43. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1254–60.
  44. Selva A, Yuste M, Armadansa L, Almirante B, San José A, Vilardell M. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc).* 2000;115:499–500.
  45. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14 Suppl. 5:2–20.
  46. Gerding DN, Muto CA, Wens Jr RC. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl. 1:S43–9.
  47. Pittet D, Allegranzi B, Boyce J. The World Health Organization guidelines on hand hygiene in health care and their consensus recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2009;30:611–22.
  48. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:431–55.