



Revista de Calidad Asistencial

www.elsevier.es/calasis



ORIGINAL

Clostridium difficile, ¿están todos los que son?



P. Alonso-Fernández^{a,*}, T.I. Wu Lai^a, M. García-Salmones^a, B. Saavedra-Cervera^b,
C. García-Salguero^b y P. Merino^b

^a Servicio de Geriátria, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 9 de octubre de 2014; aceptado el 20 de enero de 2015

Disponible en Internet el 3 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Clostridium difficile;
Comorbilidad;
Hospitalización;
Diagnóstico clínico

Resumen

Antecedentes: Una ajustada correlación entre el diagnóstico clínico y el microbiológico de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) es fundamental para identificar la gravedad de este problema sanitario y realizar un correcto abordaje a nivel individual y poblacional.

Objetivos: a) Evaluar si existía una correlación entre los diagnósticos microbiológico y clínico en la ICD; y b) conocer si una posible discordancia entre los diagnósticos clínico y microbiológico se asociaba a características clínicas de los pacientes, actitud terapéutica y evolución diferentes. **Pacientes y métodos:** Estudio retrospectivo (datos clínicos y epidemiológicos) de los pacientes con diagnóstico microbiológico de ICD en 2013 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, según se hubiese incluido este diagnóstico en el informe de alta.

Resultados: De las 33.317 altas de 2013 se detectaron microbiológicamente 204 casos de ICD. De estos, solo el 51,5% incluían este diagnóstico en su informe de alta. Los pacientes que incluían este diagnóstico al alta fueron pacientes más añosos y con mayor dependencia funcional ($p < 0,05$). El grupo que tenía diagnóstico clínico recibió tratamiento para la ICD más frecuentemente ($p < 0,001$). Una menor tasa de tratamiento de la ICD se asoció a mayor mortalidad ($p = 0,032$).

Conclusiones: Casi la mitad de los pacientes con diagnóstico microbiológico de ICD no incluyen este diagnóstico en su informe de alta. Los pacientes sin diagnóstico clínico son más jóvenes, con menor deterioro funcional y reciben menos frecuentemente el tratamiento correspondiente. No recibir la antibioterapia específica para el tratamiento de la ICD se asocia a una mayor mortalidad

© 2014 SECA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: patriciaafdez@yahoo.es, palonsof@salud.madrid.org (P. Alonso-Fernández).

KEYWORDS

Clostridium difficile;
Comorbidity;
Hospitalization;
Diagnosis

Clostridium difficile*, are all our patients diagnosed?*Abstract**

Background: A close correlation between clinical and microbiological diagnosis in *Clostridium difficile* infection (CDI) is very important to identify how severe is this health problem, and to approach its correct management of it, individually and as a population problem.

Objetives: a) To evaluate if there is an adequate correlation between the microbiological and clinical diagnosis in CDI patients; b) to determine if the discordance between the microbiological and clinical diagnosis could be associated with different clinical patient characteristics, therapeutic attitudes, and outcomes.

Patients and methods: A retrospective study was conducted, using clinical and epidemiologic data, on inpatients with a microbiological diagnosis of CDI in 2013 in the Hospital Clínico San Carlos in Madrid (Spain), depending on whether their clinical ICD diagnosis was included.

Results: From a total of 33,317 discharged patients, 204 patients had a CDI diagnosis. Only 51.5% patients had this diagnosis stated in their discharge report. Patients on whom the clinical diagnosis was included, were older, had higher level of dependence ($P < .05$), and received treatment for CDI more frequently ($P < .001$) than patients who did not have the clinical diagnosis included. A lower treatment rate was associated with a higher mortality ($P = .032$)

Conclusions: Nearly half of patients with a microbiological diagnosis of CDI did not have the clinical diagnosis included in their clinical report. Patients without the clinical diagnosis were younger, had less disability, and received specific antibiotics for CDI less frequently. Not receiving specific antibiotics for CDI was associated with higher mortality.

© 2014 SECA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Durante años se ha pensado en la infección por *Clostridium difficile* (ICD) más como un problema económico que como un problema clínico o terapéutico^{1,2} por lo que, en ocasiones, no se ha considerado una enfermedad propiamente dicha y se han infravalorado sus consecuencias clínicas e implicaciones terapéuticas. Sin embargo, la aparición en la última década de cepas hipervirulentas y resistentes a los antibióticos, el incremento en la incidencia y recurrencias de ICD³, la aparición de casos adquiridos en la comunidad⁴ y el hecho de que afecte especialmente a individuos ancianos con elevada comorbilidad y riesgo de complicaciones^{5,6}, hace que la preocupación por las ICD se haya convertido en un tema prioritario.

Todos estos factores, asociados al hecho de que en la actualidad la ICD sea la principal causa de enfermedad infecciosa de origen nosocomial⁷, junto a los elevados costes atribuibles a la ICD (incremento de entre un 33-54% respecto a un paciente similar que no desarrolla esta enfermedad)³ han provocado un interés creciente no solo por desarrollar nuevos protocolos diagnósticos y fármacos para el tratamiento de la misma, sino por desarrollar estrategias con el fin de reducir la incidencia y evitar las desastrosas consecuencias de la diseminación de esta^{8,9}.

Desde el punto de vista diagnóstico los test microbiológicos siguen siendo la base principal, y aunque se han producido cambios importantes a lo largo de la última década, el mejor método diagnóstico sigue sin establecerse. El cultivo continúa siendo el método más sensible, y la demostración de la citotoxicidad de la toxina B el más específico, pero ambos exigen varios días hasta los resultados, por lo que la detección de las toxinas por ELISA ha sido un

método diagnóstico habitual, si bien parece que la detección de la glutamato deshidrogenasa podría ofrecer una sensibilidad superior, con un valor predictivo negativo (VPN) de hasta el 95%.

Pese a todos estos esfuerzos en mejorar los procedimientos diagnósticos, resulta llamativo que en un reciente estudio español se evidencie que un elevado número (76,6%) de casos de ICD queden infradiagnosticados, la mayoría por falta de sospecha clínica (47,6%) y casi un 20% por fracaso en las técnicas diagnósticas habituales¹⁰. Aun así, el número de diagnósticos clínicos y microbiológicos sigue aumentando¹¹.

En España se han realizado diferentes estudios para determinar la magnitud del problema de la ICD. Con información proveniente del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) se estimó una incidencia promedio de 41,2 casos por 100.000 altas para el periodo 1997-2005 con tendencia creciente¹¹. Sin embargo, es posible que la verdadera incidencia de la ICD esté infraestimada, dado que la sensibilidad del CMBD en nuestro país es desconocida y presumiblemente no elevada.

Conociendo estos datos, se ha considerado de interés analizar si, como consecuencia de la mayor trascendencia de este problema creciente y el esfuerzo por incrementar la fiabilidad de las técnicas diagnósticas, estos cambios se han acompañado de una mayor sensibilización por parte de los profesionales a la hora de identificar de manera adecuada a los pacientes con ICD.

El objetivo principal de este estudio fue conocer: el grado de exactitud con que el diagnóstico clínico reflejado en el CMBD (de acuerdo a la codificación en el informe de alta) reflejaba la realidad microbiológica de los pacientes con ICD. Como objetivo secundario se planteó si una posible discordancia entre el diagnóstico clínico y el microbiológico se

asociaba a características clínicas, actitud terapéutica y un perfil evolutivo diferente.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo observacional de todos los pacientes con diagnóstico microbiológico de ICD en el año 2013 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Estos datos fueron aportados por el servicio de microbiología del hospital.

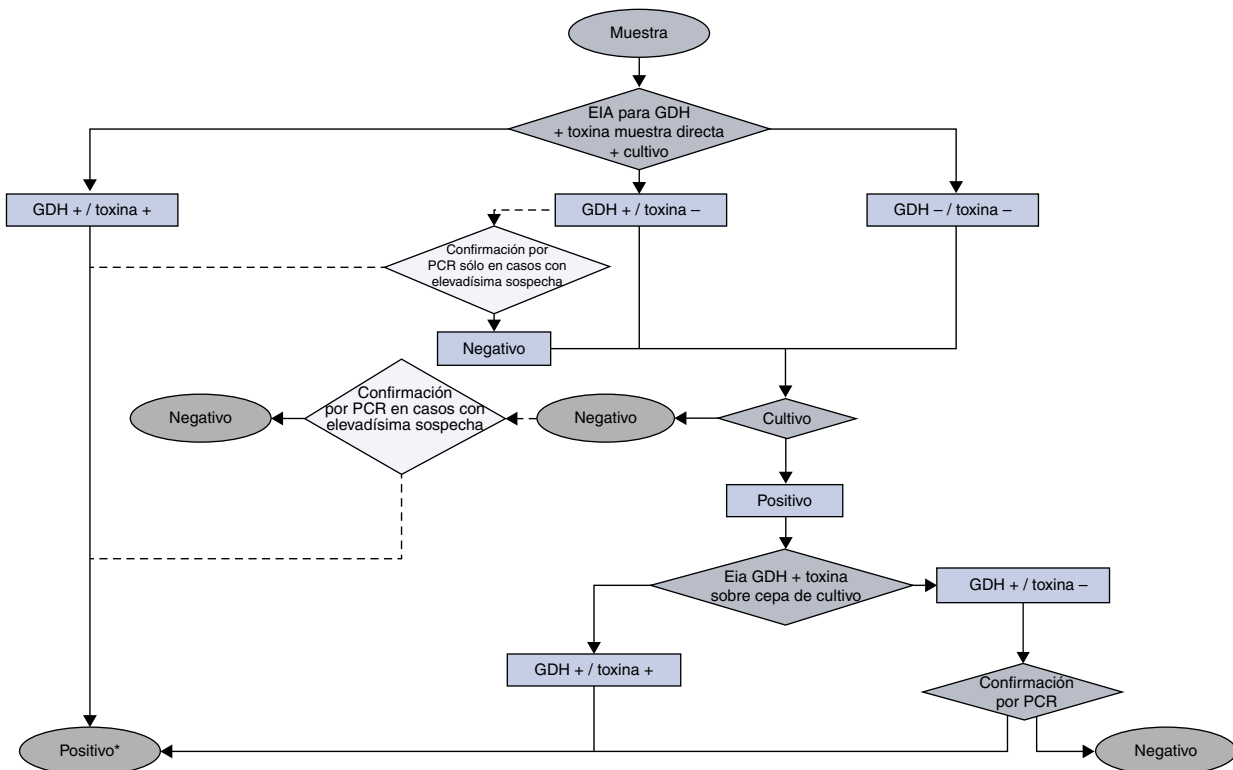
El diagnóstico microbiológico de ICD se realizó mediante un algoritmo en 3 pasos¹² *C. DIFF QUIK CHEK COMPLETE*[®]: EIA que detectaba simultáneamente el antígeno del glutamato deshidrogenasa (GDH) y las toxinas A y B de *C. difficile* para confirmar la presencia de la variedad toxigénica de *C. difficile*. Así mismo, las muestras se sembraron en medio selectivo para *C. difficile* (CLO), durante 48 h en anaerobiosis y en los casos positivos se realizó de nuevo el test con una dilución a partir del cultivo (determinación de cultivo toxigénico). En el caso de que el resultado de la toxina siguiese siendo negativo: se realiza una PCR de toxina B sobre muestra directa (GenomEra *C. difficile* assay kit. ABA-CUS Diagnostica). Los casos de *C. difficile* toxigénicos se guardaron en cepario (fig. 1).

La información clínica se recogió tras revisar las historias clínicas de los pacientes con el diagnóstico microbiológico positivo. Se consideró que los pacientes con diagnóstico

microbiológico de ICD tenían además diagnóstico clínico si se había incluido el código 008.45 de CIE-9 en su informe de alta (información procedente del CMBD, datos aportados por el servicio de admisión). Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, servicio de procedencia, estancia hospitalaria, comorbilidad (índice de Charlson), causa de ingreso (infecciosa, cardiológica, quirúrgica u otros), tipo de infección presente (respiratoria, urinaria, intraabdominal u otras), situación funcional basal en los pacientes ingresados en geriatría (índice de Barthel), número de ciclos antibióticos previos, antibióticos utilizados (beta-lactámicos, macrólidos, carbapenemes, aminoglucósidos, quinolonas, polipéptidos, glucopéptidos, sulfonamidas, tetraciclinas, otros), tratamiento empleado para tratar la ICD (vancomicina, metronidazol, fidaxomicina o nada), número de fármacos que el paciente tomaba al ingreso, número de fármacos que tomaba al alta y si se producía el fallecimiento del paciente.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron mediante su frecuencia absoluta y relativa y las variables cuantitativas a través de su media y desviación estándar (DE), o mediana y rango intercuartílico (RIQ) en caso de presentar asimetría o elevada dispersión.



EIA: Enzimoimmunoanálisis para detección de antígeno del glutamato deshidrogenasa (GDH) y de toxinas A y B (sobre muestra directa o sobre cepa cultivada) para confirmar la presencia de variedad toxigénica de *C. difficile*

PCR: Detección mediante reacción en cadena de la polimerasa de toxina B sobre muestra directa

* Todos las muestras toxigénicas se guardan en cepario

Figura 1 Algoritmo de diagnóstico microbiológico para identificación de la infección por *Clostridium difficile*.

Tabla 1 Características de los pacientes con diagnóstico microbiológico de infección por *Clostridium difficile* (n = 204)

Característica	Pacientes con diagnóstico microbiológico
Edad media (DE), años	74,6 (15,7)
Sexo femenino (%)	61,3
Estancia media (DE), días	28,5 (26,3)
Índice de Charlson (DE)	3,2 (2,1)
Más de 5 fármacos al ingreso (%)	71,6
Más de 5 fármacos al alta (%)	75,8
Índice de Barthel ^a (DE), puntos	72,9 (36,9)
Número de ciclos antibióticos previos (DE)	2,1 (1,4)
Más de un ciclo antibiótico (%)	62,6%
Fallecimientos (%)	17,2
Tratamiento utilizado en el primer ciclo	81,6% (metronidazol)
Tratamiento utilizado en el segundo ciclo	47,6% (vancomicina)

^a El índice de Barthel se recogió sólo en los pacientes de geriatría (n = 29).

Se utilizó el test Chi cuadrado para evaluar la asociación entre variables cualitativas, o la prueba exacta de Fisher en caso de que las frecuencias esperadas fueran inferiores a 5. Para el estudio de la asociación entre el diagnóstico de *C. difficile* y las distintas variables cuantitativas se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann Whitney, con ajuste de riesgos cuando ha sido necesario.

En todas las pruebas se consideró como nivel de significación un 5%. El análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete estadístico STATA 12.0.

Resultados

De las 33.317 altas codificadas en 2013 encontramos 204 pacientes con muestra de heces positiva para *C. difficile* (6,12 casos por cada 1.000 ingresos). Sin embargo, de estos solo 105 casos (51,5%) incluían este diagnóstico (código

008.45 de CIE-9) en el informe de alta (3,15 casos por cada 1.000 ingresos).

Las características de este grupo de pacientes se muestran en la [tabla 1](#). Tenían una edad media elevada (74,6 años), con elevada comorbilidad (índice de Charlson medio de 3,18) y más del 70% recibían más de 5 fármacos al ingreso y al alta. La mayoría procedían de servicios médicos (84,8%), siendo medicina interna (37,7%) el más frecuente. Las infecciones fueron la causa de ingreso más frecuente en estos pacientes (48%), siendo la infección urinaria la más común (43,1%).

En cuanto a los antibióticos asociados al desarrollo de la ICD, los pacientes habían seguido una media de 2,1 ciclos antibióticos previos al diagnóstico. Un 7,4% de los casos no había seguido ningún tratamiento antibiótico, mientras que en el 62,6% se había administrado al menos 2 ciclos; más frecuentemente betalactámicos (56,3%), carbapenemes (44,1%) y quinolonas (29,3%).

En relación con el tratamiento pautado para la ICD, el 81,6% fueron tratados con metronidazol, 3,1% con vancomicina, un paciente recibió fidaxomicina (0,5%) y un 14,7% no recibió tratamiento. Un 10,3% de los pacientes siguió un segundo ciclo antibiótico para el tratamiento de la ICD. De estos el 47,6% lo hizo con vancomicina, el 38% con metronidazol y un 14,3% con fidaxomicina.

Al realizar el análisis de los pacientes según se hubiese o no incluido el diagnóstico de diarrea por *C. difficile* (código 008.45 de CIE-9) en el informe de alta ([tabla 2](#)), se objetivó que los pacientes en los que no se incluyó este diagnóstico eran más jóvenes (76 años frente a 82 años, $p = 0,023$), con menor grado de dependencia funcional ($p = 0,017$) y siguieron tratamiento para la ICD menos frecuentemente (72,7% frente a 99%, $p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al sexo, la causa de ingreso, mortalidad, estancia media ni la comorbilidad. Tampoco en cuanto al número ni al tipo de antibióticos utilizados previamente, aunque sí se evidenció que los pacientes en los que no se incluyó el diagnóstico habían seguido más frecuentemente 2 o más ciclos antibióticos previos ($p = 0,025$).

Con el fin de analizar si había especialidades más proclives a obviar este diagnóstico, se analizaron los 2 subgrupos (ICD con y sin diagnóstico al alta) según el servicio

Tabla 2 Características de los pacientes con diagnóstico microbiológico de infección por *Clostridium difficile* según se haya incluido o no este diagnóstico en el informe de alta (n = 204)

Característica	Con diagnóstico al alta (n = 105)	Sin diagnóstico al alta (n = 99)	Significación estadística (p)
Edad (mediana, RIQ), años	82 (72-87)	76 (65-83)	0,023
Sexo femenino (%)	66,7	55,6	0,103
Estancia media (mediana, RIQ), días	22 (12-37)	20 (8-36)	0,183
Índice de Charlson (mediana, RIQ)	3 (2-4)	3 (1,5-4)	0,619
Índice de Barthel ^a (mediana, RIQ)	57,5 (10-97,5)	100 (90-100)	0,017
Número de ciclos antibióticos (mediana)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,102
Pacientes que siguieron más de un ciclo antibiótico (%)	55,8	70,2	0,025
Pacientes que habían seguido tratamiento para la ICD (%)	99	72,7	0,000

^a El índice de Barthel se recogió solo en los pacientes de geriatría (n = 29), 17 en el grupo sin diagnóstico y 12 en el grupo con diagnóstico clínico.

Tabla 3 Comparación de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* según evolución (n = 204)

Característica	Vivos (N = 169)	Fallecidos (N = 35)	Significación estadística (p)
Edad (mediana, RIQ), años	77 (69-86)	81 (72-89)	0,103
Estancia total (mediana, RIQ), días	20 (10-34)	31 (17-61)	0,005
Índice de Charlson (mediana, RIQ)	3 (1-4)	4 (2-6)	0,003
Número de ciclos antibióticos previos (mediana, RIQ)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,090
Recibieron tratamiento para la ICD (%)	88,8	74,3	0,032

Tabla 4 Comparación de los grupos con infección por *Clostridium difficile* (ICD) según hubiesen o no seguido tratamiento para la ICD (n = 204)

Característica	Pacientes con ICD tratados (n = 176)	Pacientes con ICD no tratados (n = 28)	Significación estadística (p)
Edad (mediana, RIQ), años	78 (70-86)	77 (71-87)	0,996
Estancia (mediana, RIQ), días	22 (10-39)	14 (10-29)	0,261
Índice de Charlson (mediana, RIQ)	3 (2-4)	3 (1-4)	0,943
Número de ciclos antibióticos seguidos (mediana, RIQ)	2 (1-3)	3 (1-4)	0,798
Número de fármacos al ingreso (mediana, RIQ)	2 (1-2)	2 (1-2)	0,894
Número de fármacos al alta (mediana, RIQ)	2 (2-2)	2 (1-2)	0,530
Exitus (%)	14,8	32,1	0,032

de procedencia, objetivándose un origen por servicios diferente según hubiesen o no incluido el diagnóstico al alta ($p < 0,001$). No había incluido el diagnóstico al alta hasta en un 40% de los casos en todos los servicios analizados (medicina interna, urgencias, oncología, otros servicios médicos, cirugía general y otros servicios quirúrgicos) excepto en el caso de geriatría, que dejó sin incluir el diagnóstico en el 16,13% de los casos ($p < 0,01$ frente al resto de servicios).

Fallecieron un 17,2% de los pacientes con ICD (n = 35). Los pacientes fallecidos presentaron una mayor estancia media ($p = 0,005$), mayor comorbilidad ($p = 0,003$) y habían recibido tratamiento para la ICD con menor frecuencia ($p = 0,032$) (tabla 3).

Ante estos resultados, y con el fin de valorar la posible influencia del tratamiento de la ICD sobre el pronóstico vital de los pacientes, se comparó la evolución de estos según hubiesen o no seguido tratamiento para la ICD. Pudo comprobarse que aquellos pacientes con ICD que no habían recibido tratamiento para la misma habían fallecido con más frecuencia ($p = 0,032$) que aquellos que sí habían sido tratados, pese a que entre ambos grupos no habían observado diferencias en cuanto a la edad, estancia, comorbilidad, el número de ciclos antibióticos seguidos o el número de fármacos al ingreso o al alta (tabla 4). Estas diferencias se mantenían tras ajustar por las variables edad, sexo y comorbilidad, siendo 2,91 veces más frecuente fallecer (*odds ratio*, IC 95%: 1,12-7,51) si el paciente no había seguido tratamiento para la ICD que si lo había seguido.

Discusión

La ICD es un problema de importancia creciente por el incremento en su incidencia, que prácticamente se ha duplicado en la última década, su importante asociación

con el medio sanitario y su impacto fundamental sobre individuos ancianos⁵, en los que provoca una elevada morbimortalidad.

Este problema es especialmente relevante en centros hospitalarios de alta complejidad, como el Hospital Clínico San Carlos, en el que el número de pacientes afectados (6,12 por cada 1.000 ingresos) está muy por encima de los valores habituales en nuestro entorno^{10,13,14}. Aun así, las llamativas cifras de nuestro centro no son una novedad, existiendo ya estudios que describen la elevada incidencia de ICD en servicios de elevada complejidad, como consecuencia de la especial susceptibilidad de sus pacientes^{6,15}.

Sin embargo, y de acuerdo a los datos de nuestro estudio, los datos publicados en nuestro entorno podrían estar infravalorados. Factores que pueden contribuir a ello serían tanto la falta de sospecha clínica, y por tanto ausencia de peticiones diagnósticas, aspecto reflejado en estudios previos¹⁰, como la falta de un registro minucioso de los casos que permita, además de la adecuada identificación de estos, un seguimiento y una alerta en caso de reingreso.

La falta de rigurosidad a la hora de reflejar este diagnóstico en el informe de alta evidenciada en nuestro estudio (casi un 50% de los casos en nuestro centro) contribuye a infravalorar el problema, lo que contribuye a que sea difícil conocer la realidad de un problema de importancia creciente. El hecho de que el diagnóstico de ICD se asocie a un incremento de hasta 2 semanas en la estancia media hospitalaria¹⁶, y un incremento en la mortalidad de hasta 5 veces en los pacientes mayores de 65 años con ICD¹⁷, aspectos que guardan relación con una peor evolución clínica de los pacientes con ICD y que se traducen en un incremento de entre un 33% y un 54% del coste sanitario de los pacientes que desarrollan ICD³, ponen de especial relevancia la importancia de conocer la incidencia real de este problema clínico.

Por otra parte, la importancia de que el diagnóstico microbiológico se acompañe de un diagnóstico clínico no solo resulta importante desde el punto de vista epidemiológico, sino que parece un problema de seguridad relevante por su posible influencia a la hora de iniciar el tratamiento específico para el mismo¹⁸. Los datos que se desprenden de nuestro estudio muestran que, pese a la elevada sospecha clínica inicial, responsable de la petición del estudio de la ICD en las heces, los resultados microbiológicos no siempre se acompañan de una correcta identificación del proceso infeccioso. Esto queda reflejado no solo en la falta de inclusión del diagnóstico al alta (hasta en un 50% de los pacientes), sino además en la menor proporción de pacientes a los que se inicia el tratamiento antibiótico correspondiente para dicho proceso.

Así mismo, puede apreciarse cómo la falta de tratamiento específico para la ICD triplica el riesgo de mortalidad de los pacientes con ICD tras ajustar por edad, sexo y comorbilidad. Estos datos nos deberían alertar sobre la necesidad de asegurar una adecuada comunicación entre los diferentes profesionales implicados en el diagnóstico y el tratamiento de la ICD, dado que la pérdida de dicha información conlleva consecuencias clínicas graves.

Para los autores todos estos hallazgos deberían justificar la necesidad de adoptar medidas especiales para mejorar la calidad de los cuidados de nuestros pacientes. Estas deberían incluir no solo la sensibilización de los profesionales y la mejora de las herramientas diagnósticas, sino la necesidad de integrar los equipos multidisciplinares implicados en este problema sanitario creciente, para evitar su infradiagnóstico, su infratratamiento y las consecuencias derivadas de los mismos.

La detección precoz de los casos y la coordinación entre los profesionales permitiría incidir más sobre la necesidad de protocolización de programas de control de uso racional de antibióticos¹⁹⁻²¹, e iniciar estrategias para prevenir la diseminación de la enfermedad a otros pacientes, reduciendo así su transmisión en las instituciones sanitarias^{8,9,17,18,22}, beneficios que ya han sido demostrados en unidades clínicas con gran incidencia de ICD, como geriatría¹⁵.

Entre las limitaciones de nuestro estudio se encuentra el hecho de que, al no tratarse de un estudio enfocado a determinar la mortalidad atribuible a la ICD, no se han analizado otros posibles factores clínicos que pudieran ser los responsables del incremento en la mortalidad y morbilidad en los grupos de estudio.

Conocer la situación de nuestros centros es fundamental para poder valorar la repercusión de las intervenciones dirigidas hacia este problema. Mejorar la recogida exhaustiva de datos clínicos y la integración entre los diferentes profesionales sanitarios debe de ser un objetivo sanitario de primer orden, si queremos que dichos esfuerzos redunden en una mejor asistencia. Solo desde el conocimiento de la realidad de nuestros centros podremos poner en marcha protocolos que permitan reducir la magnitud de este problema, herramientas de prevención y control de la infección, así como una optimización de aquellos recursos que permitan diagnósticos y decisiones terapéuticas de la forma más rápida y adecuada, minimizando las consecuencias del impacto de las ICD en nuestra población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Náyade del Prado González, de la Unidad de Metodología de la Investigación y Epidemiología Clínica de la Fundación para la investigación Biomédica del Hospital Clínico San Carlos, por su ayuda en el análisis estadístico del estudio.

Bibliografía

1. Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;8:17-26.
2. Pop-Vicas A, Neill MA. *Clostridium difficile*: The increasingly difficult pathogen. *Crit Care*. 2008;12:114.
3. Dubberke ER, Wertheimer AI. Review of current literature on the economic burden of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009;30:57-66.
4. Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Baddour LM. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:89-95.
5. Janka J, O'Grady NP. *Clostridium difficile* infection: Current perspectives. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15:149-53.
6. Pareja-Sierra T. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el anciano: nuevas perspectivas. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:188-93.
7. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:387-90.
8. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:478-98.
9. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1067-79.
10. Alcalá L, Martín A, Marín M, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, et al. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: Where is the problem? *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:E204-13.
11. 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.
12. 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.
13. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007. *Euro Surveill*. 2008;13, pii=18943.
14. Alcalá L, Marín M, Martín A, Sánchez-Somolinos M, Catalán P, Peláez T, et al. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile*

- infection in Spain: A population-based survey. J Hosp Infect. 2011;79:13–7.
15. Fernandez de la Puente E, Gomez Pavon J, Bermejo Boixareu C, Rodriguez Salazar J, Cortes Bohorquez R, Ruiperez Cantera I. Resultados de la aplicación del protocolo de prevención de la infección por *Clostridium difficile* en una unidad geriátrica de agudos. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2008;43:125–6.
 16. Monge D, Morosini M, Millan I, Pérez Canosa C, Manso M, Guzmán MF, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. Med Clin (Barc). 2011;137:575–80.
 17. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol Rev. 2010;23:529–49.
 18. Rodriguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31:254–63.
 19. Asensio A, Monge D. Epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30:333–7.
 20. 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.
 21. Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile—more difficult than ever. N Engl J Med. 2008;359:1932–40.
 22. Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, Aliyu SH. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. BMJ. 2010;340:1296.