ARTÍCULO ORIGINAL

Infectología

PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN DOS UNIDADES DE CUIDADOS INTENSIVOS DE REFERENCIA DE LA CIUDAD DE PEREIRA, COLOMBIA

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA
ISSN 2618-4311
Buenos Aires
Pedroza Mosquera CA, Muñoz León HA, Arias Mira DE. Prevalencia de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados en dos unidades de cuidados intensivos de referencia de la ciudad de Pereira, Colombia. *Rev Arg Med* 2022;10(3):155-60
ARK CAICYT: http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s26184311/o7ztwgv53

Recibido: 6 de mayo de 2022.
Aceptado: 19 de julio de 2022.

[1] Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia.
[2] Médico general, Unidad de Cuidados Intensivos, IPS Universitaria, Medellín, Colombia.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA
David Esteban Arias Mira. Correo electrónico: mdavidarias@hotmail.com. Móvil: (+5732) 0653-4649. Avenida 40 #51-110. Medellín, Colombia.

PREVALENCE OF INFECTION FOR CLOSTRIDIUM DIFFICILE IN HOSPITALIZED PATIENTS IN TWO REFERENCE INTENSIVE CARE UNITS OF PEREIRA CITY, COLOMBIA

Carlos Alfredo Pedroza Mosquera,[1] Henry Andrés Muñoz León,[1] David Esteban Arias Mira[2]

Resumen

Introducción. *Clostridium difficile* es un bacilo grampositivo anaerobio, formador de esporas y es la principal causa de diarrea asociada al cuidado de la salud. La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es un importante problema de salud pública en los países desarrollados. Algunos pacientes permanecen asintomáticos después de la exposición a *C. difficile*, mientras que en otros los síntomas de la enfermedad pueden variar de diarrea leve a colitis fulminante. A veces los médicos no sospechan ICD en pacientes con diarrea en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y muchos laboratorios de microbiología aplican técnicas de diagnóstico subóptimas que no utilizan los algoritmos propuestos por las sociedades científicas. **Métodos.** Se llevó a cabo un estudio observacional, prospectivo, no intervencionista, en dos unidades de cuidados intensivos e intermedios de la ciudad de Pereira entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2018. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la prevalencia de ICD en pacientes gravemente enfermos con diarrea que cumplieran con los criterios clínicos. Los objetivos secundarios fueron describir la presentación clínica y los factores de riesgo para la aparición de ICD más prevalentes en UCI. Los Comités de Ética de la Universidad Tecnológica de Pereira y del Hospital Universitario San Jorge de Pereira (HUSJ) aprobaron el protocolo y el consentimiento informado de cada paciente (o de su pariente más cercano). Se incluyeron pacientes con diarrea en quienes se realizó la prueba de GDH (glutamato deshidrogenasa) + toxinas A/B o la prueba molecular para *Clostridium difficile*. **Resultados.** De 1868 pacientes internados en las unidades de cuidados intensivos e intermedios, el 5,46% presentó diarrea y reunió los criterios de inclusión del estudio; en 12 pacientes esto se asoció a ICD. Para una prevalencia general de 0,6% y 11,3% de los pacientes con diarrea, la media de edad fue de 61 ± 16,2 años, con una mediana de 67 años (rango: 29-77 años), y la relación mujer-hombre, de 1:3. Los factores de riesgo identificados en los pacientes con ICD fueron la utilización de inhibidores de la bomba de protones (100%) y el uso de antibióticos en los tres meses previos; la combinación piperacilina-tazobactam, las cefalosporinas y los carbapenémicos fueron los antimicrobianos más prescritos. Los factores relacionados con una mayor frecuencia del evento incluyen la necesidad de cirugía urgente al ingreso (razón de probabilidades [OR]: 4,3; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,2-15,0; $p = 0,015$), el uso previo de penicilina (OR: 5,6; IC del 95%: 1,1-27,7; $p = 0,019$) y de cefalosporinas (OR: 3,5; IC del 95%: 0,998-12,775; $p = 0,040$). En la regresión de Poisson, se obtuvo que el factor asociado a mayor ICD fue el antecedente de enfermedad por VIH (IRR = 6,46; IC del 95%: 1,75-23,88). **Conclusiones.** Los datos obtenidos evidencian que la mayoría de las infecciones se presentaron en hombres mayores de 65 años, a diferencia de otros reportes nacionales, donde predominan mujeres y pacientes de menor edad. Considerando los factores propios del paciente agudamente enfermo, esta infección deberá tenerse presente en aquellos con cuadro diarreico con o sin disentería, en especial quienes hayan recibido tratamiento médico con IBP y antibióticos. El antecedente de VIH debe contemplarse en todo momento pues parece aumentar el riesgo de infección.

Palabras clave. Infección por *Clostridium difficile*, unidad de cuidados intensivos. pacientes hospitalizados.

Abstract.

Introduction. Clostridium difficile *is a gram-positive, anaerobic, spore-forming rod and the leading cause of healthcare-associated diarrhea.* Clostridium difficile *infection (CDI) is a major public health problem in developed countries. Some patients remain asymptomatic after exposure to* C. difficile*, while in others, symptoms of the disease can range from mild diarrhea to fulminant colitis. Doctors sometimes do not suspect CDI in patients with diarrhea in the intensive care unit (ICU), and many microbiology laboratories apply suboptimal diagnostic techniques since they do not use the algorithms proposed by scientific societies.* ***Methods.*** *An observational, prospective, non-interventional study was conducted in two intensive and intermediate care units in the city of Pereira between January 1 and June 30, 2018. The main objective of this study was to evaluate the prevalence of CDI in critically ill patients with diarrhea meeting clinical criteria. The secondary objectives were to describe clinical presentation, the most prevalent ICU risk factors for the development of CDI. The protocol and the informed consent of each patient (or next of kin) were approved by the Ethics Committees of the Technological University of Pereira and the San Jorge de Pereira University Hospital. Patients with diarrhea were included who had GDH + toxin A/B testing or molecular testing for* Clostridium difficile*.* **Results.** *Of 1868 patients admitted to intensive and intermediate care units, 5.46% had diarrhea and met the inclusion criteria for the study; 12 patients were associated with CDI, for a general prevalence of 0.6% and 11.3% of patients with diarrhea. The mean age was 61 ± 16.2 years with a median of 67 years (range: 29-77 years), and the female-male ratio was 1:3. The risk factors identified in patients with CDI were the use of proton pump inhibitors (100%), and the use of antibiotics within the previous three months, piperacillin-tazobactam combination, cephalosporins and carbapenems being the most prescribed antimicrobials. Factors related to a higher frequency of the event include the need for urgent surgery on admission (odds ratio [OR]: 4.3; 95% confidence interval [CI]: 1.2-15.0; p = 0.015), previous use of penicillin (OR: 5.6; 95% CI: 1.1-27.7; p = 0.019) and cephalosporins (OR: 3.5; 95% CI: 0.998-12.775; p = 0.040). In the Poisson regression, it was found that the factor associated with a higher CDI was a history of HIV disease (IRR = 6.46; 95% CI: 1.75-23.88).* **Conclusions.** *The data obtained show that most of the infections occurred in men over 65 years of age, unlike other national reports, where women and younger patients predominate. Considering the factors inherent to the acutely ill patient, this infection should be taken into account in those with diarrhea with or without dysentery, especially those having received medical treatment with PPI's and antibiotics. A history of HIV should be considered at all times as it seems to increase the risk of infection.*

Key words. *Clostridium difficile infections, intensive care unit, hospitalized patients.*

Introducción

Clostridium difficile (C. difficile) es un bacilo grampositivo anaerobio, formador de esporas y es la principal causa de diarrea asociada al cuidado de la salud (1). La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es un importante problema de salud pública en los países desarrollados (2). Algunos pacientes permanecen asintomáticos después de la exposición a *C. difficile*; mientras que, en otros, los síntomas de la enfermedad pueden variar de diarrea leve a colitis fulminante (3). A veces los médicos no sospechan ICD en pacientes con diarrea en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y muchos laboratorios de microbiología aplican técnicas de diagnóstico subóptimas, ya que no utilizan los algoritmos propuestos por las sociedades científicas (4).

La mayor parte del conocimiento sobre ICD en el ámbito de la UCI deriva de estudios retrospectivos sin un diagnóstico predefinido o de estudios realizados durante los brotes (5). El objetivo principal de este estudio es evaluar la prevalencia de ICD en pacientes gravemente enfermos con diarrea, que cumplen los criterios clínicos. Los objetivos específicos son describir la presentación clínica y determinar los factores de riesgo para el desarrollo de ICD prevalentes en UCI.

En el paciente en estado crítico, independientemente del motivo por el cual ingresó a la unidad de cuidados intensivos (UCI), la diarrea representa una de las principales complicaciones gastrointestinales, con una prevalencia del 15% al 38%, y con una incidencia global del 5% al 63% (6-9).

El hallazgo de deposiciones líquidas en este tipo de pacientes no debe considerarse como una manifestación banal aislada, sino como un factor de mal pronóstico puesto que impide la adecuada entrega de nutrientes por vía enteral. Esto prolonga el tiempo de hospitalización hasta en 24 días tras el diagnóstico, según algunos autores, y presenta morbilidad importante, como estado de choque circulatorio, disfunción multiorgánica y trastornos electrolíticos de leves a severos, lo cual genera costos adicionales en el cuidado (10).

La diarrea en los pacientes en estado crítico tiene una etiología multifactorial; se ha asociado a la administración de nutrición enteral, fármacos, alteración de la motilidad intestinal, infecciones —especialmente por *Clostridium difficile*— y la propia patología o motivo de ingreso a la unidad (7).

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es una de las causas más importantes de diarrea asociada a los cuidados de la salud, y ha venido presentando un aumento exponencial (11). Por ejemplo, en los Estados Unidos presenta un comportamiento en el que tiende a duplicarse: de 261 casos por 100.000 en 1993 a 546 por 100.000 en 2003 (12). Igualmente, cabe destacar que la infección adquirida en la comunidad por el mismo germen se encuentra en crecimiento (13). Para el diagnóstico de ICD se requiere alta sospecha clínica, de acuerdo con la presencia de factores de riesgo y antecedentes personales, junto con ayudas diagnósticas para su confirmación (14).

La principal manifestación clínica de la infección por *Clostridium difficile* es la diarrea asociada a múltiples síntomas inespecíficos, lo cual dificulta su diagnóstico y hace que se requiera de ayudas diagnósticas para su confirmación (15). La transmisión de la infección puede ser por contacto directo entre enfermos o cuidadores, personal sanitario, instrumental contaminado, fómites contaminados o la presencia de colonización intestinal asintomática (16,17).

Entendiendo las diversas razones culturales, técnicas y económicas que caracterizan a las UCI en países pobres y en países en vías de desarrollo, en la aparición de diarrea por *C. difficile* en pacientes críticos, los factores de riesgo pueden variar de un lugar a otro. Se hace necesario conocer la epidemiología local de esta entidad e identificar tempranamente estos factores asociados, a fin de modificarlos con anticipación, evitar la aparición de la enfermedad y, de esa forma, tratar de minimizar los costos sanitarios y las cifras de mortalidad atribuidas cada año.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo prospectivo, de tipo transversal, con el fin de conocer la prevalencia, la morbilidad y la mortalidad asociadas a infección por *Clostridium difficile*, así como los factores relacionados. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de la infección por *Clostridium difficile* en pacientes de 18 o más años de edad hospitalizados en la UCI del Hospital Universitario San Jorge y Clínica los Rosales durante el período comprendido entre el 1 de enero y 30 de junio de 2018, así como caracterizar las variables clínicas, demográficas y biopsicosociales, y los factores de riesgo de los pacientes objeto de esta investigación.

La población de estudio comprendió hombres y mujeres mayores de 18 años de edad admitidos en el servicio de cuidados intensivos e intermedios del Hospital Universitario San Jorge y de la Clínica Los Rosales de la ciudad de Pereira entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2018. La unidad de análisis fueron los individuos con diarrea con diagnóstico confirmado de ICD durante la estancia en UCI.

Se incluyeron los pacientes hospitalizados en las unidades de cuidados intensivos objeto de estudio en la ciudad de Pereira, Colombia, con diarrea y en quienes se haya realizado prueba de GDH + toxinas A/B o prueba molecular para detectar *Clostridium difficile*. La muestra se calculó con la herramienta *online* OpenEpi, versión 3, con una probabilidad de error α de 0,05 (nivel de confianza del 95%), teniendo en cuenta que la prevalencia de infección por *Clostridium difficile* en los pacientes con diarrea hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos en los estudios internacionales es del 6%.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes ≥18 años de edad, hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos e intermedios de las instituciones participantes, con diarrea (como se definió anteriormente), haber aceptado participar en la investigación mediante la firma (del paciente o familiar) del consentimiento informado, haber realizado la prueba GDH, toxinas A y B o prueba molecular (panel FilmArray GI®). Los criterios de exclusión fueron los siguientes: pacientes derivados a otras instituciones durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, pacientes que procedan de otro servicio de la institución o de otra institución con diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*, o que estén recibiendo tratamiento previo al ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS Statistics, versión 24.0 para Windows (IBM, EE. UU.). Se realizó un análisis descriptivo con frecuencias y proporciones para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Se compararon las variables categóricas mediante la prueba χ^2. Se realizaron modelos de regresión logística binaria usando como variable dependiente la infección por *Clostridium difficile*, y, como covariables, las que se asociaron significativamente a estas en los análisis bivariados. Se determinó como nivel de significación estadística p <0,05.

En un período de estudio de seis meses, se encontró que 1868 pacientes fueron admitidos a las UCI y UCIM del Hospital Universitario San Jorge y de la Clínica Los Rosales, de Pereira. Se halló que 102 de estos pacientes presentaron más de tres episodios de diarrea al día durante la estancia hospitalaria, por lo que se clasificaron como casos con sospecha de ICD (Fig. 1).

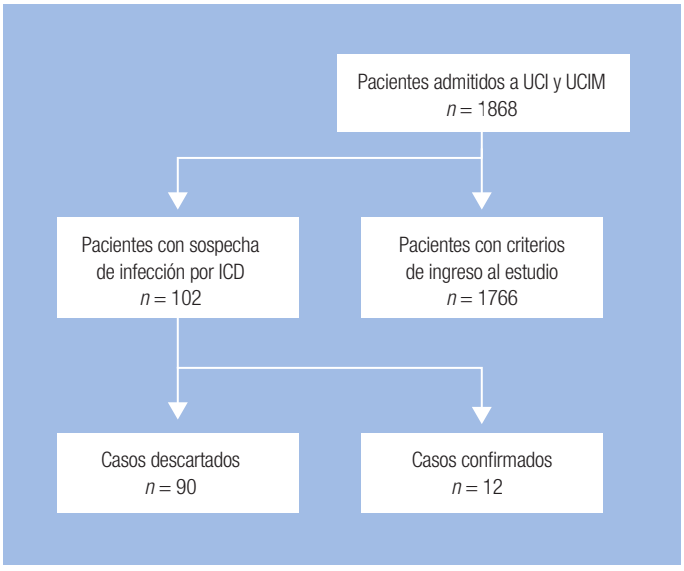

Figura 1. Diagrama de pacientes atendidos en las dos entidades.

La mediana de la edad de estos pacientes fue de 64 años, y el 51% correspondió a mujeres. En el APACHE II, la mediana fue de 17 (rango: 5-33) y se registró una importante carga de comorbilidades. En las tablas 1 y 2 se describen las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con sospecha de la infección y de aquellos con diagnóstico confirmado.

TABLA 1. CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LOS PACIENTES CON DIARREA ATENDIDOS EN DOS CENTROS DE REFERENCIA DE PEREIRA, COLOMBIA

Variables	Población general		Con *C. difficile*		Sin *C. difficile*	
	n = 102	%	*n* = 12	%	*n* = 90	%
Edad, mediana (rango: años)	64 (18-92)		67 (29-77)		62,5 (18-80)	
Hombre/mujer	50/52	49/51	9/3	75/25	41/49	45,6/54,4
Procedencia						
Municipios de Risaralda	84	82,3	9	75	75	83,3
Otros municipios	18	17,6	3	25	15	16,7
Institución de atención						
Hospital Universitario San Jorge	60	58,8	7	58,3	53	58,9
Clínica Los Rosales	42	41,2	5	41,7	37	41,1
Servicio de atención						
UCI	58	56,9	7	58,3	51	56,7
UCIM	44	43,1	5	41,7	39	43,3
Diagnóstico de ingreso						
Médico	57	55,9	5	41,7	52	57,8
Quirúrgico	23	22,5	4	33,3	19	21,1
Traumático	11	10,8	3	25	8	8,9
Coronario	11	10,8	0	0	11	12,2

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON DIARREA ATENDIDOS EN DOS CENTROS DE REFERENCIA DE PEREIRA, COLOMBIA

Variables	Población general		Con *C. difficile*		Sin *C. difficile*	
	n = 102	%	*n* = 12	%	*n* = 90	%
Manifestaciones clínicas						
Dolor abdominal	67	65,7	11	91,7	56	62,2
Disnea	18	17,6	7	58,2	11	12,2
Náuseas	48	47,1	5	41,7	42	46,7
Diarrea disentérica	16	15,7	4	33,3	12	13,3
Fiebre	32	31,4	4	33,3	28	31,1
Emesis	23	22,5	3	25	20	22,2
Complicaciones						
Alteración electrolítica	54	52,9	4	33,3	50	55,6
Colitis pseudomembranosa	3	2,9	3	25	0	0
Ninguna	45	44,1	5	41,7	40	44,4

De 102 pacientes con diarrea que ingresaron a las UCI y UCIM del Hospital Universitario San Jorge y de la Clínica Los Rosales de Pereira, el 11,76% (*n* = 12) presentaron infección por *Clostridium difficile* entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2018. La media de edad fue de 61 ± 16,2 años, con una mediana de 67 años (rango: 29-77 años), y el 75% (*n* = 9) de los pacientes correspondió a hombres, a diferencia de los pacientes que no presentaron ICD, grupo en el cual predominaron las mujeres (54,4%). La relación mujer-hombre en los casos fue de 1:3. En la tabla 1, se muestran las variables sociodemográficas de los pacientes con diarrea.

En el APACHE II al ingreso de los pacientes con ICD, la mediana fue de 19 puntos (rango: 14-24), mientras que en el SOFA la media fue de 5,5 ± 4,1 puntos (rango: 4-13). En los pacientes sin ICD, se observaron ligeras diferencias: en el APACHE II la mediana fue de 16,5 puntos (rango: 5-33) y en el SOFA la media fue 6 ± 3,6. La estancia hospitalaria, antes del primer episodio de diarrea, fue de 6,50 ± 5,8 días (rango: 0-20), con un promedio de 4,91 ± 1,5 deposiciones (rango: 2-8) en 24 horas previo a la toma del estudio diagnóstico, con un tiempo de evolución al momento de la toma de la muestra de 3,36 ± 2 días (rango: 1-16). El diagnóstico se realizó, principalmente, por medio de la prueba GDH en el 83,3% de los casos.

La duración de la diarrea fue de 6,92 ± 5,1 días (rango: 2-19), fue disentérica en 33,3% de los pacientes con ICD y estuvo principalmente asociada a dolor abdominal en el 91,7% de los casos. Todos los pacientes tenían dispositivos invasivos –sonda urinaria (100%) y catéter venoso central (91,7%)–, mientras que los pacientes sin ICD presentaron estos aditamentos en una menor proporción. Las variables clínicas de los pacientes incluidos en el estudio se presentan en la tabla 2.

Los factores de riesgo identificados en los pacientes con ICD fueron, principalmente, la prescripción de inhibidores de la bomba de protones (100%) y el uso previo de antibióticos en los últimos tres meses.

En la tabla 3 se describen todos los factores de riesgo identificados en el estudio. Con relación al uso de antibióticos, se encontró un promedio de uso de 2,17 ± 1,03 medicamentos (rango: 1-4), donde la piperacilina-tazobactam, las cefalosporinas y los carbapenémicos fueron los antimicrobianos más prescritos (tabla 4). La mayoría de los pacientes presentaron una infección leve (58,3%), y las principales complicaciones fueron alteraciones electrolíticas (33,3%) y colitis pseudomembranosa (25%). El tratamiento se realizó con metronidazol (75%) y vancomicina oral (8,3%); se informó una muerte relacionada con la infección por *Clostridium difficile*.

TABLA 3. FACTORES DE RIESGO IDENTIFICADOS EN LOS PACIENTES CON DIARREA ATENDIDOS EN DOS CENTROS DE REFERENCIA DE PEREIRA, COLOMBIA

Factores de riesgo	Con *C. difficile*		Sin *C. difficile*	
	n = 12	%	*n* = 90	%
IBP	12	100	82	91,1
Uso de antibióticos en los últimos 3 meses	11	91,7	64	71,1
Opioides IV	7	58,3	54	60
Cirugía de urgencia	7	58,3	22	24,4
Edad >64 años	6	50	41	45,6
Nutrición enteral	6	50	50	55,6
Uso reciente de esteroides	6	50	24	26,7
Ventilación mecánica	5	41,7	35	38,9
VIH	3	25	2	2,2
Nutrición parenteral	2	16,7	4	4,4

TABLA 4. ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS PREVIAMENTE EN LOS PACIENTES CON DIARREA ATENDIDOS EN DOS CENTROS DE REFERENCIA DE PEREIRA, COLOMBIA

Antibióticos	Con *C. difficile*		Sin *C. difficile*	
	n = 12	%	*n* = 90	%
Piperacilina/ tazobactam	5	41,7	32	35,6
Cefalosporinas	5	41,7	15	16,7
Carbapenémicos	5	41,7	29	32,2
Vancomicina	4	33,3	28	31,1
Penicilina	3	25	5	5,6
Metronidazol	2	16,7	4	4,4
Clindamicina	1	8,3	4	4,4
Nitrofurantoína	1	8,3	13	14,4
Fluoroquinolonas	0	0	5	5,6

Conclusiones

Los hallazgos de este estudio concuerdan con los datos epidemiológicos mundiales de pacientes con ICD en las unidades de cuidados intensivos. Se documentó una baja prevalencia de la infección (11,76%) en pacientes con diagnóstico de enfermedad diarreica aguda; por lo tanto, el tamizaje se debe enfocar en pacientes con factores de riesgo para dicha infección: el tratamiento previo con inhibidores de la bomba de protones (100% de los pacientes), el uso de antibióticos en los tres meses previos al evento, el tratamiento con opioides intravenosos (58,3%) y la necesidad de cirugía urgente (58,3%).

Las características de edad (promedio de 61 años) y sexo (75% hombres) son similares a las reportadas en otras unidades. De igual forma, los síntomas predominantes son típicos de un paciente con patología gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, fiebre, disentería).

Entre los métodos convencionales para el diagnóstico de ICD, se encuentran el cultivo toxigénico y el ensayo de toxicidad directa. En la actualidad existen nuevas técnicas fáciles y rápidas de realizar. Una de ellas es la detección de GDH y toxinas A y B, método empleado en la confirmación de la mayoría de casos de nuestro estudio (83,3%).

Respecto de la asociación con antibióticos, es ampliamente reconocido que estos representan el factor de riesgo más importante. El 91,7% de los pacientes que presentaron ICD habían recibido tratamiento antibiótico dentro de los tres meses previos a la admisión o a la aparición de los síntomas.

Los medicamentos más implicados en esta serie de pacientes fueron piperacilina/tazobactam, cefalosporinas, carbapenémicos y vancomicina; mientras que, en menor proporción, se halló exposición a metronidazol, y sólo en un paciente se reportó clindamicina. RAM

Referencias bibliográficas

1. Bobo LD, Dubberke ER, Kollef M. *Clostridium difficile* in the ICU: the struggle continues. Chest 2011;140(6):1643-53
2. Dubberke ER, Olsen MA. Burden of *Clostridium difficile* on the healthcare system. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2012;55(2):S88-92
3. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2018;66(7):e1-e48
4. Alcalá L, Martin A, Marin M, et al. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: where is the problem? *Clinical Microbiology and Infection* 2012;18(7):E204-E13
5. Marin JA. Factores asociados a infección para *Clostrodium difficile* en un hospital universitario de Bogotá [Especialización]: Universidad del Rosario; 2014
6. Grille P, Olano E, Bertullo H, Bagnulo H. Estudio sobre diarrea en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica. *Revista Médica del Uruguay* 2006;22:136-42
7. Izaguirre Guerricagoitia L, Truchuelo Aragón A. Prevalencia de diarrea en las unidades de pacientes en estado crítico de España: estudio multicéntrico. *Enfermería Intensiva* 2011;22(2):65-73
8. Zahar J-R, Schwebel C, Adrie C, et al. Outcome of ICU patients with *Clostridium difficile* infection. *Critical Care* 2012;16(6):1-10
9. Karanika S, Paudel S, Zervou FN, et al. Prevalence and clinical outcomes of *Clostridium difficile* Infection in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2016;3(1):ofv186
10. Salva S, Duran N, Rodriguez V, et al. *Clostridium difficile* in the ICU: Study of the incidence, recurrence, clinical characteristics and complications in a University Hospital. *Medicina Intensiva* 2014;38(3):140-5
11. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *Jama* 2015;313(4):398-408
12. Banaei N, Anikst V, Schroeder LF. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *The New England Journal of Medicine* 2015;372(24):2368-9
13. Chitnis AS, Holzbauer SM, Belflower RM, et al. Epidemiology of Community-Associated *Clostridium difficile* Infection, 2009 Through 2011. *JAMA Internal Medicine* 2013;173(14):1359-67
14. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* Infection. *New England Journal of Medicine* 2015;372(16):1539-48
15. Alcalá-Hernández L, Mena-Ribas A, Niubó-Bosh J, Marín-Arriaza M. Diagnóstico microbiológico de la infección por *Clostridium difficile. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2016 34(9):595-602
16. Donskey CJ, Kundrapu S, Deshpande A. Colonization versus carriage of *Clostridium difficile. Infectious disease clinics of North America* 2015;29(1):13-28
17. Loo VG. Environmental interventions to control *Clostridium difficile. Infectious Disease Clinics of North America* 2015;29(1):83-91