

Carrera de Posgrado
Especialidad en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas U.N.R



“Análisis de pacientes con infección por Clostridium Difficile en un nosocomio de segundo nivel de atención de la ciudad de Rosario”

Alumno:

Capello Gardenal, María Celeste

E-mail: mccapello gardenal@hotmail.com.ar

Tutores:

María Celia Jaimet

Médica.

Especialista en Clínica Médica y Terapia intensiva.

Maestría en Gestión y Servicios de Salud.

Staff del servicio de Clínica Médica del Hospital. I. Carrasco

Romina Nieto

Médica.

Especialista en Clínica Médica, Terapia intensiva y Reumatología

Staff del servicio de Clínica Médica del Hospital. I. Carrasco

Estadística: Lic. Guillermina Harvey

Índice:

Resumen.....	3y4
Introducción	5 y 6
Objetivos	6
Materiales y métodos	6 y 7
Variables analizadas	8, 9, 10 y 11
Definiciones.....	12
Análisis estadístico	13, 14, 15, 16, 17, 18,19 y 20
Discusión.....	21 y 22
Conclusión.....	23
Anexos.....	24, 25 y 26
Bibliografía.....	27 y 28

“Análisis de pacientes con infección por Clostridium Difficile en un nosocomio de segundo nivel de atención de la ciudad de Rosario”

Resumen:

Introducción:

La incidencia de infección por C. Difficile ha ido aumentando y actualmente se considera la primera causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados, con grandes dificultades para su erradicación del medio hospitalario. Si bien los dos principales factores de riesgo de infección por C. Difficile son la exposición a antibióticos, especialmente antibióticos de amplio espectro, y exposición al organismo, generalmente a través del ingreso a un establecimiento de atención médica, hay otros factores en los estudios epidemiológicos que aumentan el riesgo de infección. Las infecciones por C. Difficile están despertando un gran interés en los últimos años debido al incremento en su incidencia, cambios en su presentación clínica, epidemiológica e impacto en la morbi-mortalidad.

Objetivos: Este nuevo trabajo tiene como objetivo analizar las características clínico-epidemiológicas, severidad y mortalidad de los pacientes con Infección por C. Difficile en nuestro medio.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo-analítico, realizado durante el período de 01 enero de 2011 al 31 de diciembre 2017, en las salas de internación del servicio de Clínica Médica del Hospital Intendente Carrasco (HIC). Se recolectaron los datos de los pacientes, a partir de la búsqueda de los registros de laboratorio de las determinaciones de “Toxina para C. Difficile”, evaluando solamente aquellas en quienes su resultado fue “Detectable” y, análisis de Historias Clínicas.

Resultados: De la totalidad de pacientes analizados (n 50) el 46% (23) fueron hombres. Edad promedio 49 años (18-86 años). El 62 % (31) presentaron una estadía hospitalaria por un período ≥ 10 días. El mayor porcentaje de casos 78% (39) se presentaron como “Infección asociada a centros de salud” Los motivos de internación más frecuentes fueron los de “enfermedades infecciosas” 42% (21), seguido por “enfermedades respiratorias” 26% (13). Las comorbilidades más frecuentes fueron: “enfermedades cardiovasculares” 34% (17), “enfermedades respiratorias” 30 % (15) y “enfermedades endocrinológicas” 28% (14). El factor de riesgo que más frecuentemente se asocia es el “Uso de antibióticos previo a ICD” 82%(41) seguido por, “Hipoalbuminemia” 76%(38) y “Presencia de > 1 comorbilidad” 66%(33). El antibiótico más frecuentemente asociado, fue “ampicilina” con un 30% de los casos (15), seguido por “Sulfonamidas” 6 (12%) y “Quinolonas” 6 (12%). Las más frecuentemente asociadas en orden de frecuencia fueron: “Diarrea” 100% de los casos (50) y “Dolor abdominal” 88%(44). No se presentaron casos con “sangrado digestivo” o “manifestaciones extra-intestinales”. El mayor porcentaje de casos analizados presentó Infección por C.difficile “Leve-moderado” 78%(39) seguido por, “Infección por C.difficile Severa” 20%(10) y “Infección por C.difficile severa-complicada” 2%(1).

Las complicaciones asociadas más frecuentes fueron: “Hipoalbuminemia” 78% de los casos (39), seguidas por, “Deshidratación” y “trastorno hidroelectrolítico” 58% (29). No se presentaron casos de “perforación intestinal”. El 94%(47) de los casos se usó como terapia antibiótica de

primera línea “Metronidazol” vía oral. Sólo en el 6% (3) de los casos se usó “Vancomicina” ev. El 92%(46) de los pacientes realizó ≤ 14 días de tratamiento.

El 90%(45) tuvieron “evolución clínica favorable”, presentado “falla terapéutica” un 14% (7). Se obtuvo un 6% (3) de mortalidad hospitalaria durante la estadía.

Se analizó la relación entre “complicaciones asociadas” y “días de internación”, para evaluar si podrían prolongar estadía hospitalaria, obteniéndose en el estudio: deshidratación (p 0,243), trastorno hidroelectrolítico (p 0,243), hipoalbuminemia (p 0.131), sepsis (p 0,184), insuficiencia renal aguda (p 0,082) e hipotensión (p 0,305) Se observó que dentro de las “complicaciones”, la “insuficiencia renal aguda” (p 0,082) sería la más tendiente a prolongar estadía hospitalaria, a pesar de no presentar significancia estadística.

Se analizó la relación entre “factores de riesgo asociados” y el “grado de severidad” del cuadro de “Infección por C. Difficile”, donde se observó que la presencia de > 1 de comorbilidad determina la aparición de Infección por C. Difficile tanto “Leve”72,73% (27) como “moderada-severa”27,27% (9) (p0.060).

Se analizó la relación entre “Complicaciones asociadas” y “grado de severidad” del cuadro de infección por C. Difficile, obteniéndose: deshidratación (p 0.0018), trastorno hidroelectrolítico (p 0.0018), hipoalbuminemia (p 0.0810), sepsis (p < 0.0001), insuficiencia renal aguda (p < 0.0001) e hipotensión (p < 0.0001). Por lo tanto, la presencia de complicaciones asociadas podría relacionarse con la gravedad del cuadro de Infección por C. Difficile.

Por último, se analizó la relación entre “factores de riesgo asociados” y “estadía hospitalaria”, obteniéndose en el estudio de variables: > 1 comorbilidad (p 0.7772), “Hipoalbuminemia” (p 0.1708), antibioticoterapia previa (p 0.2729), enfermedades crónicas (p 0.7708), uso de inhibidor de bomba de protones previo (IBP) (p 0.9442), HIV (p 0.2729).

En cuanto al análisis de mortalidad, se observó una mortalidad hospitalaria del 6%.

Introducción:

Clostridium difficile (C. Difficile) es un bacilo gram positivo formador de esporas, anaerobio estricto, descrito por primera vez en 1935.¹ Desde entonces, la incidencia de infección por C. Difficile ha ido aumentando y actualmente se considera la primera causa de diarrea nosocomial en los países desarrollados, con grandes dificultades para su erradicación del medio hospitalario.² Forma parte de la flora fecal normal en el 1-3% de los residentes de la comunidad y en más del 20% de los adultos hospitalizados². Se transmite vía fecal-oral, frecuentemente por contacto con personas infectadas sintomáticas/asintomáticas como así también en las instalaciones de atención de la salud principalmente por contaminación ambiental, de superficies y, transporte manual por parte del personal.³ Cuando estas formas vegetativas llegan al ambiente anaerobio del colon, en un hospedero susceptible, proliferan, colonizan la mucosa y producen dos toxinas cromosómicas: TcdA y TcdB (enterotóxica/citotóxica), que resultan nocivas para la mucosa intestinal, induciendo una reacción inflamatoria aguda. Puede producir un amplio abanico de manifestaciones clínicas, desde portadores asintomáticos hasta diarrea leve-moderada, colitis pseudomembranosa e incluso megacolon tóxico y perforación colónica, aumentando la tasa de mortalidad.⁴ Es una entidad que es diagnosticada clínicamente y confirmada por identificación de toxina A o B de C. Difficile en las heces diarreicas por métodos de laboratorio.

La infección por C. Difficile genera un promedio de 3-6 días más de internación en los pacientes afectados y la tasa de mortalidad es superior al 30% en pacientes no tratados o con retraso en la terapia. Por lo dicho, el diagnóstico certero y oportuno de la diarrea por C. Difficile es imprescindible para la eficiente atención y tratamiento de los pacientes, mejorando así su pronóstico y disminuyendo su mortalidad.^{5,6}

Los dos principales factores de riesgo de infección por C. Difficile son la exposición a antibióticos, especialmente antibióticos de amplio espectro, y al organismo, generalmente a través del ingreso a un establecimiento de atención médica. Otros factores en los estudios epidemiológicos que aumentan el riesgo de infección entre ellos: edad avanzada (>65 años), número de comorbilidades, enfermedades crónicas severas (renales, cardiovasculares, respiratorias), pacientes inmunocomprometidos (pacientes con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana, trasplantados de órganos sólido, enfermedad maligna activa, tratamiento con agentes antineoplásicos, tratamiento corticoide a altas dosis y prolongado) duración de hospitalización, hospitalización en la misma sala que paciente con infección por C. Difficile, alimentación por vía enteral, infección previa por C. Difficile, desnutrición, enfermedad inflamatoria del colon, cirugía digestiva previa, uso de inhibidores de bomba de protones.^{7 8 9 10 11} Las infecciones por C. Difficile están despertando un gran interés en los últimos años debido al incremento en su incidencia, cambios en su presentación clínica, epidemiológica e impacto en la morbi-mortalidad. Desde la década de 1980, los brotes se han reportado en aumento. En Argentina los datos sobre la frecuencia y el impacto de las Infecciones por C. Difficile son escasos. Dentro de los estudios realizados, se encuentra un estudio observacional, retrospectivo en 20 Hospitales del GCABA durante el lustro 2011- 2015 con el objetivo de evaluar la incidencia de diarrea por C. Difficile por cada 10.000 pacientes internados en forma global y por Centro, obteniéndose un resultado de 26/10.000 de pacientes, con un aumento de las cifras en los últimos años.¹² En nuestro Hospital, se realizó un estudio descriptivo,

retrospectivo, en el cual se revisaron todos los casos de diarrea por *C. Difficile* que se presentaron durante el período comprendido entre los meses de enero-diciembre año 2005, obteniéndose una incidencia registrada de 1,72 casos cada 100 egresos ubicándonos como efector con alta incidencia con respecto a la media descripta¹³. Éste nuevo trabajo tiene como objetivo analizar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con Infección por *C. Difficile* en nuestro medio. Podría utilizarse en un futuro como una herramienta útil para tomar una actitud terapéutica precoz, modificar el curso de la enfermedad, logrando una menor tasa de complicaciones y mortalidad hospitalaria. Conocer su incidencia nos permitiría generar un marcador referencial que facilite la observación de casos emergentes con la consiguiente toma de conductas apropiadas.

Objetivos:

Primarios: Describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con Infección por *C. Difficile* y su severidad, internados en la sala de Clínica del Hospital Intendente Carrasco durante el período comprendido entre 01 enero de 2011 al 31 de diciembre de 2017.

Secundarios:

- Analizar la relación entre complicaciones asociadas y estadía hospitalaria
- Analizar la relación entre factores de riesgo y grado de severidad
- Analizar la relación entre factores de riesgo y días de internación
- Analizar la relación entre complicaciones asociadas y grado de severidad
- Analizar mortalidad hospitalaria

Materiales y métodos:

Diseño metodológico: Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo-analítico

Período: 01 enero de 2011 al 31 de diciembre 2017.

Área de estudio:

El estudio se realizó en el Hospital Intendente Carrasco (HIC), en las salas de internación del servicio de Clínica Médica que integra el segundo nivel de complejidad dentro de la red de Salud Pública de la Municipalidad de Rosario. Se localiza en la zona oeste de la ciudad, en la calle Bv. Avellaneda 1402, siendo centro de referencia de 23 Centros de Salud municipales ubicados en las zonas centro, oeste y noroeste de la ciudad de Rosario. Cuenta con una capacidad total de 56 camas de internación a cargo de médicos del Servicio de Clínica Médica y otras especialidades tanto médicas como no médicas, distribuidas en las salas I, II y III.

Población: Adultos mayores de 18 años de ambos sexos que presenten que cumplan los criterios de inclusión más adelante expuestos

Criterios de inclusión:

Mayores de 18 años

Diarrea aguda

Toxina para C. Difficile detectable en métodos diagnósticos de laboratorio

Pacientes con “definición de caso de infección por C. Difficile”

Criterios de exclusión:

Menores de 18 años

Toxina para C. Difficile no detectable en métodos diagnósticos de laboratorio

Recolección de la información:

Se recolectaron los datos de los pacientes, a partir de la búsqueda de los registros de laboratorio de las determinaciones de “Toxina para C. Difficile”, evaluando solamente aquellas en quienes su resultado fue “Detectable” y, análisis de Historias Clínicas durante el período establecido, fueron sistematizados mediante una ficha de recolección de datos de Microsoft Excel.

No se solicitó consentimiento informado ya que el estudio fue de carácter retrospectivo, siendo los datos tomados en una ficha que resguarda la privacidad de los pacientes.

La realización del estudio fue avalada por el Comité de Docencia e Investigación del HIC.

En el análisis se estudiaron las características clínico-epidemiológicas de los pacientes, entre ellas, edad, sexo, días de internación, comorbilidades, factores de riesgo asociados con mayor incidencia de infección por C. Difficile (edad > 65 años, número y tipo de comorbilidad, duración de hospitalización, presencia de “Hipoalbuminemia”, alimentación por vía enteral mediante uso de sonda nasogástrica/yeyunal, infección previa por C. Difficile presencia de enfermedad inflamatorio colónica, cirugía digestiva previa, tratamiento con IBP (Inhibidores de bomba de protones), hospitalización en misma habitación que paciente con Infección activa por C. Difficile, antibioticoterapia previa al comienzo del cuadro de diarrea asociada a C. Difficile), manifestaciones clínicas, datos de laboratorio, clasificación de infección según severidad (estadios leve-moderado/severo/severo-complicado), presencia de complicaciones asociadas, evolución y mortalidad hospitalaria.

Bacteriología:

Se interpretó como diagnóstico de certeza a la confirmación infección por medio de identificación “PCR” para Toxina B de C. Difficile “Detectable” (Ver descripción del método más adelante).

Definiciones

La Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA) recomiendan diferenciar para vigilancia epidemiológica los casos de infección por C. Difficile³:

Definición de caso: Diarrea: > de una deposición líquida en 12 hs o > de 3 deposiciones líquidas en 24hs, en quien se obtenga detección de C. Difficile.

Definición de infección por C. Difficile:

El diagnóstico debe estar basado en una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio.

La presencia de diarrea, definida como 3 evacuaciones o más de heces no formadas en 24 horas consecutivas o menos

Una prueba de heces con resultado positivo para la presencia de C. Difficile o sus toxinas o hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que demuestren colitis pseudomembranosa.

Asociada a centros de salud: paciente que desarrolla diarrea 48 horas posterior al ingreso al hospital hasta el alta o dentro de las cuatro semanas posterior al alta.

Comunitaria: infección por C. Difficile que ocurre en la comunidad o en las primeras 48 horas de hospitalización, sin hospitalización en un período mayor a 12 semanas.

Métodos para la detección de la infección por C. Difficile:

La infección por C. Difficile es una entidad que es diagnosticada clínicamente y confirmada por hallazgos de laboratorio.

En el laboratorio del Hospital Intendente Carrasco se realiza como método de detección: "PCR" para Toxina B de C. Difficile, información obtenida por Bioq. Viviana Ballerini, Jefa de Servicio de Microbiología.

Descripción de método:

Amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de un fragmento de ADN del gen que codifica para la toxina B de C. Difficile presente en materia fecal de pacientes infectados. Revelado por electroforesis en gel de agarosa con sybrsafe y transiluminación en UV. La mayoría de las cepas son productoras de toxina B por lo cual los cebadores están dirigidos al fragmento de ADN que codifica esa toxina. Se procesa contra testigo positivo y negativo. El producto de PCR se corre en gel de agarosa y el tamaño de banda esperado es de 202 pares de bases.

Variables analizadas:

1. **EDAD:** < o ≥ de 65 años
2. **SEXO:** Categorizado como: Hombre/Mujer.
3. **DÍAS DE INTERNACIÓN:** < o ≥ de 10 días de estadía hospitalaria.
4. **MOTIVO DE INTERNACIÓN:**

“enfermedades infecciosas” (Gastroenterocolitis aguda/Neutropenia febril/Tuberculosis pulmonar/HIV + complicaciones SIDA/Osteomielitis aguda/Peritonitis bacteriana espontánea/Infección urinaria/Absceso retroperitoneal) “enfermedades respiratorias” (Neumonía adquirida de la comunidad/Neumonía intrahospitalaria/exacerbación EPOC) “enfermedades neurológicas” (Rehabilitación fisiokinésica integral/) “renales”(Falla renal aguda/ reagudización de Insuficiencia renal crónica) “Otros motivos de internación” (síndrome ascítico edematoso/encefalopatía hepática/“enfermedades cardiovasculares” (Insuficiencia cardiaca descompensada))

5. COMORBILIDADES:

“enfermedades cardiovasculares” (Dislipemia/HTA/Insuficiencia cardiaca crónica/ Isquemia arterial/Cardiopatía isquémica) seguidas por, “enfermedades respiratorias” (EPOC/Hipertensión pulmonar/Asma/Tabaquismo de jerarquía), “enfermedades endocrinológicas” (DBT/Hipotiroidismo/insuficiencia suprarrenal), “enfermedades neurológicas” (ACV/Secular), “HIV-SIDA” “Otras enfermedades infectológicas” osteomielitis crónica/virus hepatitis C/Chagas/múltiples infecciones hospitalarias previas), “Cirrosis hepática y complicaciones” “Neoplásicas” “Otras” (megacolon adquirido crónico de causa no filiada, anemia x2, depresión, demencia, TBC pulmonar, Inmunológicas(Artritis reumatoide/LES), Enfermedad renal crónica, Sin comorbilidades)

6. FACTORES DE RIESGO DE LA APARICIÓN DE DIARREA ASOCIADA A CLOSTRIDIUM DIFFICILE

- ✓ Edad >65 años
- ✓ Comorbilidades: enfermedades crónicas severas (renales, cardiovasculares, respiratorias, endocrinológicas) y pacientes inmunocomprometidos (pacientes con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana, trasplantados de órganos sólido, enfermedad maligna activa, tratamiento con agentes antineoplásicos, tratamiento corticoide a altas dosis y prolongado)
- ✓ Duración de hospitalización: ya descripta
- ✓ Niveles de albúmina al ingreso.
- ✓ Alimentación por vía enteral mediante uso de sonda nasogástrica/yeyunal
- ✓ Infección previa por C. Difficile.
- ✓ Enfermedad inflamatoria del colon.
- ✓ Cirugía digestiva previa.
- ✓ Uso de IBP (inhibidores de bomba de protones)
- ✓ Hospitalización en la misma habitación que paciente con C. Difficile
- ✓ Antibioticoterapia previa.

7. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Se valoró la presencia de las siguientes manifestaciones:

- ✓ Diarrea
- ✓ Fiebre
- ✓ Dolor abdominal
- ✓ Náuseas
- ✓ Hemorragia digestiva (rectorragia/hematoquecia)
- ✓ Manifestaciones extraintestinales. (bacteriemia/artritis)

8. CLASIFICACIÓN SEGÚN SEVERIDAD DE LA INFECCIÓN POR C. DIFFICILE³

- **Leve - moderado:** < 6 deposiciones/día + Leucocitosis <15.000/mm³
Nivel de creatinina en suero < 1,5 veces el nivel premórbido
- **Severo:** Diarrea profusa (>6 deposiciones diarias) + Leucocitosis (>15.000/mm³)
Dolor abdominal

Hipoalbuminemia (<3g/dl)

Nivel de creatinina en suero ≥1,5 veces el nivel premórbido

- **Severo-complicado:** Severa +Ingreso a UCI
 - Hipotensión con o sin drogas vasoactivas
 - Fiebre >38.5°
 - Íleo
 - Compromiso de la conciencia
 - Leucocitos >35.000/mm³ o <2000/mm³
 - Lactato >2.2 mmol/l
 - Evidencia de falla orgánica

Laboratorio: Leucocitos/ albúmina/ niveles de creatinina. No se realiza la determinación de lactato sérico en nuestro Hospital por lo cual ésta variable se comportará como una limitante en mi trabajo de investigación.

9. PRESENCIA DE COMPLICACIONES:

- ✓ **Deshidratación²⁹:** según registrado en historias clínicas.
- ✓ **Trastornos electrolíticos:** Hiponatremia (Na< 130meq/l) /Hipokalemia< 3.5 meq/l) /HCO₃⁻(24 ± 2 mEq/L) /Alcalosis metabólica/
- ✓ **Hipoalbuminemia:** expresada en gramos/decilitro (gr/dl). Se clasifica según valores en: Normal (3.5gr/dl) / Leve (2.8-3.5 gr/dl) /Moderada-Severa(<2.8gr/dl)²⁸
- ✓ **Megacolon tóxico:** dilatación del colon mayor a 6 cm en radiografía junto con síntomas de colitis aguda y sistémicos de toxicidad³⁰
- ✓ **Perforación intestinal**
- ✓ **Hipotensión:** cifras tensionales <90/60 mmhg.³¹

✓ **Insuficiencia renal aguda:**

Según la KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomesgroup) IRA (insuficiencia renal aguda) se define según uno de los siguientes criterios:

-Incremento de la creatinina sérica ≥ 0.3 mg/dl dentro de las 48hs de iniciado el cuadro.

-Incremento de la creatinina sérica $> 1,5$ veces del valor basal dentro de los primeros 7 días iniciado el cuadro.

-Diuresis < 0.5 ml/kg/hora en menos de 6 horas.³²

✓ **Sepsis:**

Se evalúa según presencia de “CriteriosqSOFA”:

-Frecuencia respiratoria ≥ 22 /min

-Alteración del estado mental (Escala de Glasgow < 15)

-Presión sistólica ≤ 100 mm Hg

Análisis de mortalidad hospitalaria.

10. TRATAMIENTO:especificando antibiótico utilizado y días de tratamiento.

Metronidazol vía oral o endovenoso

Vancomicina vía oral o endovenosa

11. EVOLUCIÓN:

- ✓ Evolución clínica favorable: Se interpreta como el cese de diarrea (tiempo promedio de resolución de la diarrea es de 2-6 días).
- ✓ Falla terapéutica: persistencia de síntomas más allá del 6° día de tratamiento antibiótico.
- ✓ Presencia de complicaciones
- ✓ Fallecimiento

Análisis estadístico:

Se presentan las frecuencias junto con los porcentajes, para describir las variables categóricas. Se utilizó el Test Chi-cuadrado de independencia o bien el Test de Fisher para comparar las proporciones entre grupos, según correspondiera. Los resultados con una probabilidad asociada (p) menor que 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los test de hipótesis se realizaron mediante el software R Core Team (2018).

RESULTADOS

En el período comprendido entre 01 enero de 2011 al 31 de diciembre de 2017 se solicitaron 488 PCR para *C. Difficile*, de las cuales fueron positivas 50, originando una proporción de casos solicitados/ positivos del 10,2%.

Tabla I – Características generales de los pacientes con Infección por *C. Difficile* analizados (n=50)

Edad	<65 años: 35 (70%)
	≥65 años: 15 (30%)
Sexo	Hombres: 23 (46%)
	Mujeres: 27 (54%)
Días de internación	<10 días:19(38%)
	≥10 días:31(62%)
Infección por <i>C. Difficile</i>	
Asociada a centros de salud	39 (78%)
Comunitaria	11 (22%)
Motivos de internación:	
Infecciosas	21(42%)
Respiratorios	13 (26%)
Neurológicos	9 (18%)
Renales	4 (8%)
Otros	3(6%)

De la totalidad de pacientes analizados (n 50) el 46% (23) fueron hombres.

Edad promedio 49 años (18-86 años).

El 62 % (31) presentaron una estadía hospitalaria por un período ≥ 10 días.

El mayor porcentaje de casos 78% (39) se presentaron como “Infección asociada a centros de salud”

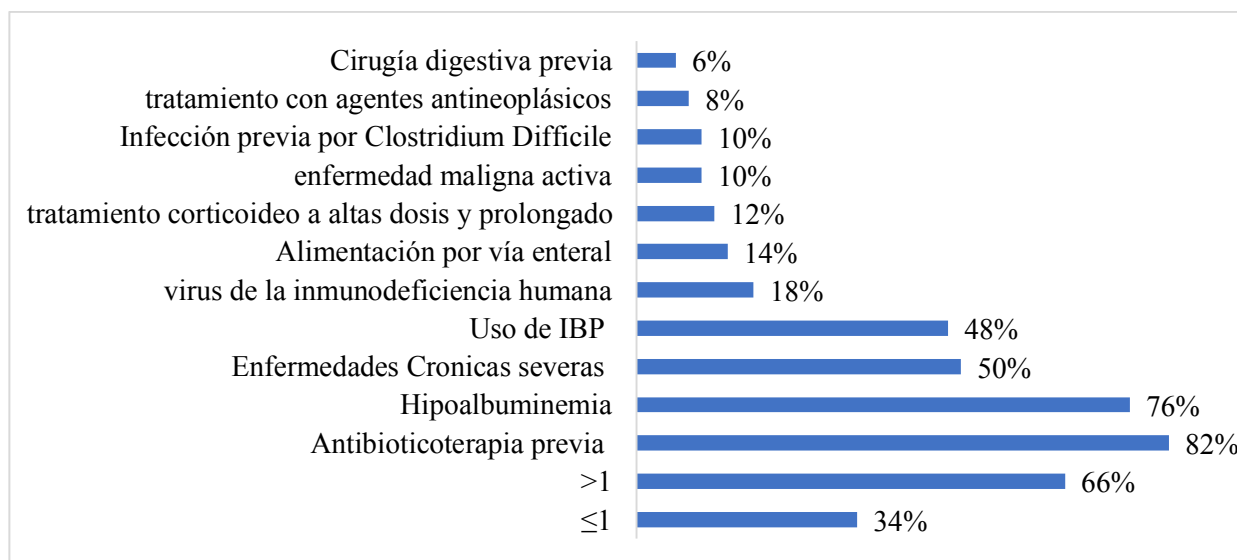
Los motivos de internación más frecuentes fueron los de “enfermedades infecciosas” 42% (21), seguido por “enfermedades respiratorias” 26% (13). (Tabla I)

Tabla II – Comorbilidades de los pacientes analizados

Comorbilidades	
Enfermedad cardiovascular	17 (34%)
Pulmonares	15 (30%)
Endocrinológicas	14 (28%)
Enfermedades Neurológicas	13 (26%)
HIV-SIDA	9 (18%)
Otras infectológicas	9 (18%)
Cirrosis hepática y complicaciones	6 (12%)
Neoplásicas	5 (10%)
Otras	14 (28%)

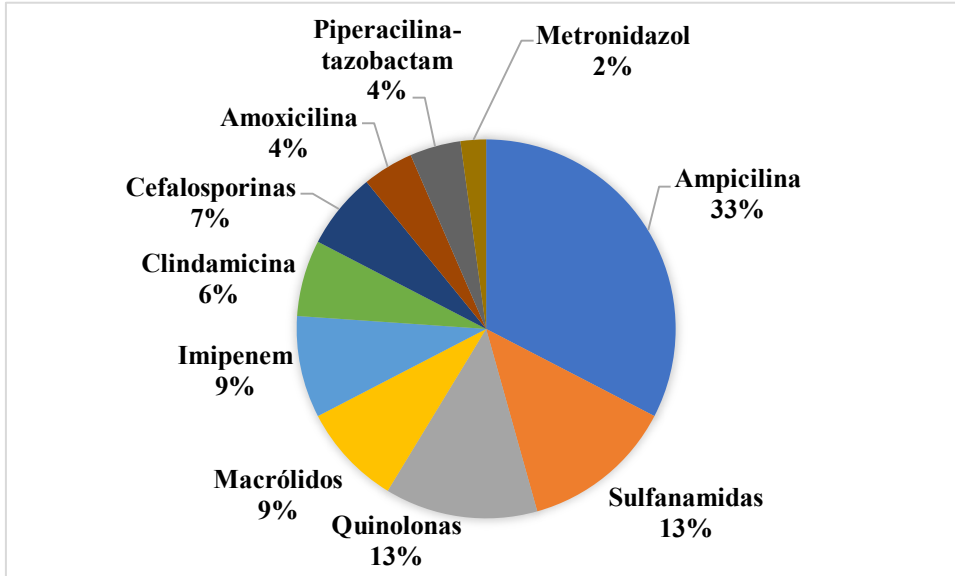
Las comorbilidades más frecuentes fueron: “enfermedades cardiovasculares” 34% (17), “enfermedades respiratorias” 30 % (15) y “enfermedades endocrinológicas” 28% (14). (Tabla II).

Gráfico I- Factores de riesgo asociados con “infección por C. Difficile”



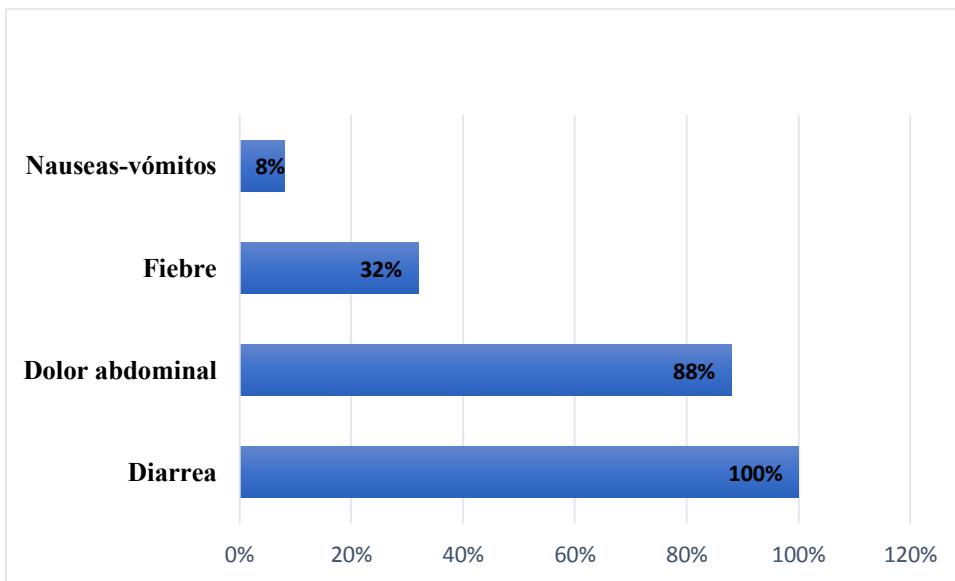
El factor de riesgo que más frecuentemente se asocia es el “Uso de antibióticos previo a Infección por C. Difficile” 82%(41) seguido por “Hipoalbuminemia” 76%(38) y “Presencia de > 1 comorbilidad” 66%(33). (Gráfico I).

-Gráfico II- Antibióticos utilizados previo a “Infección por C. Difficile”:



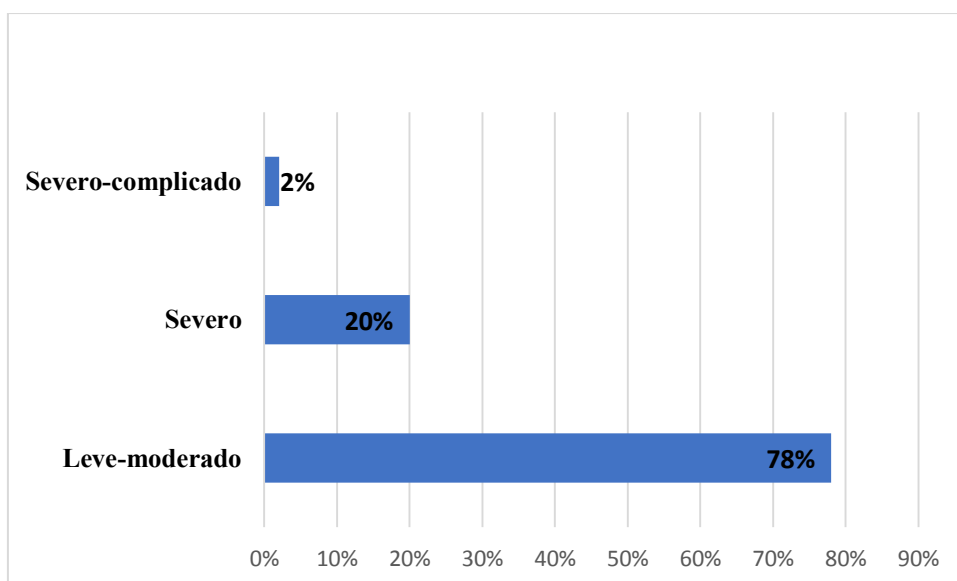
El antibiótico más frecuentemente asociado, fue “ampicilina” con un 30% de los casos (15), seguido por “Sulfonamidas” 6 (12%) y “Quinolonas” 6 (12%). (Gráfico II).

-Gráfico III- Manifestaciones clínicas de los pacientes con Infección por C. Difficile:



Las manifestaciones clínicas en orden de frecuencia fueron: “Diarrea” 100% de los casos (50) y “Dolor abdominal” 88%(44). No se presentaron casos con “sangrado digestivo” o “manifestaciones extra-intestinales” (Gráfico III).

-Gráfico IV- Clasificación según severidad de “Infección por C. Difficile”:



El mayor porcentaje de casos analizados presentó Infección por C. Difficile “Leve-moderado” 78%(39) seguido por, “Severa” 20%(10) y “severa-complicada” 2%(1). (Gráfico VI).

-Tabla III- Complicaciones asociadas:

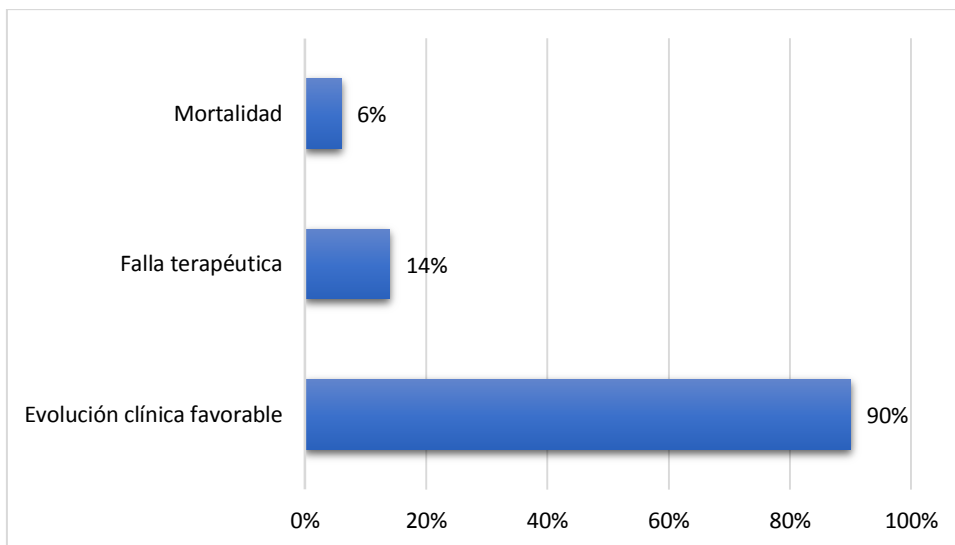
Complicaciones asociadas:	
Deshidratación	29(58%)
Trastorno electrolítico	29(58%)
Hipoalbuminemia	
-Déficit leve	21(42%)
-Déficit moderado-severo	18(36%)
Insuficiencia renal	14(28%)
Hipotensión	7(14%)
Sepsis (qSOFA)	6(12%)
Megacolon tóxico	1(2%)

Las complicaciones asociadas más frecuentes fueron: “Hipoalbuminemia” 78% de los casos (39), seguidas por, “Deshidratación” y “trastorno hidroelectrolítico” 58% (29). No se presentaron casos de “perforación intestinal”. (Tabla III).

-Tabla IV- Tratamiento antibiótico realizado:

Tratamiento ATB empírico inicial		Evolución clínica favorable	Falla terapéutica
Metronidazol VO	47(94%)	42 (84%)	5 (10%)
Vancomicina EV	3 (6%)	1 (2%)	2 (4%)

-Gráfico V- Evolución de pacientes con “Infección por C. Difficile”:



El 94%(47) de los casos se usó como terapia antibiótica de primera línea “Metronidazol” vía oral. Sólo en el 6% (3) de los casos se usó “Vancomicina” ev.

El 92%(46) de los pacientes realizó ≤ 14 días de tratamiento.

El 90%(45) tuvieron “evolución clínica favorable”, presentado “falla terapéutica” un 14% (7).

Se obtuvo un 6% (3) de mortalidad hospitalaria durante la estadía. (Tabla IV).

-Tabla V- Relación entre “Complicaciones” y “estadía hospitalaria”:

Variables	Días de internación		P
	<10 días	≥10 días	
Deshidratación	13 (44,83%)	16 (55,17%)	0,243
Trastorno electrolítico	13 (44,83%)	16 (55,17%)	0,243
Hipoalbuminemia			0,131
-Leve	7 (33,33%)	14 (66,67%)	
-Moderado-Severo	5 (66,67%)	13 (72,22%)	
Sepsis	4 (66,67%)	2 (33,33%)	0,184
Insuficiencia renal aguda	8 (57,14%)	6 (42,86%)	0,082
Hipotensión	3 (42,86%)	4 (57,14%)	0,305

No se obtuvo relación estadísticamente significativa entre las complicaciones asociadas y estadía hospitalaria, sin embargo, se observa que la presencia de “insuficiencia renal aguda” tendría mayor tendencia a prolongar estadía hospitalaria. (Tabla V).

-Tabla VI- Relación entre “factores de riesgo asociados” y el grado de severidad del cuadro de “Infección por C. Difficile”:

	Clasificación según severidad			P
	Leve	Moderado-severo	Severo-Complicado	
>1 comorbilidad	24 (72,73%)	9 (27,27%)	0 (0%)	0,060
Nivel de albuminemia	28 (73,68%)	9 (23,68%)	1 (2,63%)	0,555
ATB previo	31 (75,61%)	9 (21,95%)	1 (2,44%)	0,724
Enfermedades crónicas	17 (68%)	7 (28%)	1 (4%)	0,171
Uso de ibp previo	17 (70,83%)	6 (25%)	1 (4,17%)	0,382
HIV	8 (88,89%)	1 (11,11%)	0 (0%)	0,724

No se obtuvo relación estadísticamente significativa entre “factores de riesgo asociados” y el grado de severidad del cuadro de “Infección por C. Difficile”.

-Tabla VII- Relación entre “complicaciones asociadas” y “severidad de cuadro de Infección por C. Difficile”:

Variables	Clasificación según severidad			P
	Leve	Moderado-Severo	Severo-Complicado	
Deshidratación	18 (62,07%)	10 (34,48)	1 (3,45)	0.0018
Trastorno electrolítico	18 (62,07%)	10 (34,48)	1 (3,45)	0.0018
Hipoalbuminemia				0.0810
-Leve	18 (85,71%)	2 (9,52%)	1 (4,76%)	
-Moderado-Severo	11 (61,11%)	7 (38,89%)	0 (0,00%)	
Sepsis	0 (0,00%)	5 (83,33%)	1 (16,67%)	<0.0001
Insuficiencia renal aguda	6 (42,86%)	7 (50%)	1 (7,14%)	<0.0001
Hipotensión	0 (0,00%)	6 (85,71%)	1 (14,29%)	<0.0001

Se podría inferir que la presencia de complicaciones asociadas podría relacionarse con la gravedad del cuadro de Infección por C. Difficile.

-Tabla VIII- Relación entre “factores de riesgo asociados” y “estadía hospitalaria”:

Variables:	Días de internación		Valor de probabilidad asociada
	<10 días	≥10 días	
>1 comorbilidad	13 (39,39%)	11 (64,71%)	p= 0.7772
Nivel de albuminemia	12 (31,58%)	26 (68,42%)	p= 0.1708
ATB previo	14 (34,15%)	27 (65,85%)	p= 0.2729
Enfermedades crónicas	9 (36%)	16 (64%)	p= 0.7708
Uso de ibp previo	9 (37,50%)	15 (62,50%)	p= 0.9442
HIV	5 (55,56%)	4 (44,44%)	p= 0.2729

No se obtuvo relación estadísticamente significativa entre “factores de riesgo asociados” y “estadía hospitalaria”.

-Tabla IX- Relación entre antibióticos utilizados y mortalidad hospitalaria.

	Mortalidad	P
Ampicilina	0 (0%)	p= 0.5420
Macrólidos	0 (0%)	p= 0.7880
Sulfonamidas	1 (14.29%)	p= 0.3704
Quinolonas	1 (14.29%)	p= 0.3704
Clindamicina	0 (0%)	p= 0.7980
Imipenem	1 (25%)	p= 0.2255

No se obtuvo una relación estadísticamente significativa entre las variables analizadas.

DISCUSIÓN:

En éste trabajo se analizaron los pacientes mayores de 18 años que requirieron internación en la sala de clínica médica del Hospital Intendente Carrasco con diagnóstico de diarrea aguda asociada a “PCR Toxina b para C. Difficile detectable” en métodos diagnósticos de laboratorio, tomando en cuenta tanto los casos “asociados a centros de salud” como “comunitarios”. Un total de 50 pacientes fueron ingresados en el período de evaluación, entre los cuales se puede observar un predominio en sexo masculino con 54%. Este dato coincide con otros estudios, uno de ellos, realizado por el Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia en el período febrero de 2010-2012, donde el 60% fueron hombres.³⁴ La incidencia de infección por C. Difficile ha ido aumentando y actualmente se considera la primera causa de diarrea nosocomial, con grandes dificultades para su erradicación del medio hospitalario.² En Argentina los datos sobre la frecuencia y el impacto de las Infecciones por C. Difficile son escasos. Dentro de los estudios realizados, se encuentra un estudio observacional, retrospectivo en 20 Hospitales del GCABA durante el período 2011- 2015 con el objetivo de evaluar la incidencia de diarrea por C. Difficile por cada 10.000 pacientes internados en forma global y por Centro, obteniéndose un resultado de 26/10.000 de pacientes, con un aumento de las cifras en los últimos años.¹² En nuestro trabajo, se obtuvo proporción de casos solicitados/positivos de 10,2% de casos de Infección asociada a C. Difficile.

La mayoría de las Infecciones por C. Difficile son las “asociadas a centros de salud”, pero en la última década la infección adquirida en la comunidad ha aumentado notablemente.³ En nuestro trabajo, el mayor porcentaje de casos se presentaron como “Infección asociada a centros de salud” con un 78%, siendo mucho menor el porcentaje de casos de “infección comunitaria” 22%. Coincidentemente con un estudio de base poblacional realizado en Minnesota en el período 1991-2005 donde de la totalidad de casos analizados (N 385) el 59% fueron “infecciones por C. Difficile” asociadas a centros de salud” vs el 41% de casos de “infección de la comunidad”.³⁵ La “infección por C. Difficile”, representa el 20% - 30% de los casos de diarrea asociada a los antibióticos y es la causa más frecuente reconocida de diarrea infecciosa en torno a la atención médica.³

Todos los antibióticos pueden conducir a la “infección por C. Difficile”. Aproximadamente el 80% de los pacientes con ICD reciben antibióticos un mes antes del diagnóstico¹⁹. Los antibióticos que con más frecuencia la producen son: “Ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas, clindamicina y fluoroquinolonas. En el análisis se observó predominancia de “ampicilina” 30% de los casos. En contraposición a un trabajo realizado en el servicio de Medicina y Cirugía del Hospital Nacional Cayetano Heredia, Perú, entre septiembre del año 2005 a mayo del año 2006 donde los antibióticos más frecuentemente usados fueron: clindamicina (38/50, 76%), ciprofloxacina (52%) ceftazidima (38%) y ceftriaxona (36%).³⁷

En nuestro trabajo, en el 100% de los casos presentaron “Diarrea”, 88% “Dolor abdominal” y 32% “Fiebre”. No se presentaron casos de sangrado digestivo. Coincidente con la bibliografía, donde se describen las características clínicas típicas, incluyendo diarrea acuosa, dolor abdominal inferior y síntomas sistémicos como fiebre, anorexia, náuseas y malestar general.¹³

Según la “clasificación de severidad del cuadro de Infección por “C. Difficile” se observó que presentó Infección por C. Difficile “Leve-moderado” el 78% de los pacientes (39) seguido por, “Severa” 20%(10) y “severa-complicada” 2%(1), coincidiendo con la bibliografía “Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA)”³, que informa que la “Infección por C. Difficile severa – complicada” ocurre en 3-10% de los pacientes, siendo predominantes los casos “leve-moderado y severo”³.

Los fármacos de primera línea para el tratamiento del C. Difficile son metronidazol y vancomicina. “Metronidazol” es la droga de elección para el episodio inicial cuando el cuadro es leve a moderado. Por otro lado, “Vancomicina” se utiliza como droga de elección para el episodio inicial si es grave o ante ausencia de mejoría en el 3º-4º día. Ambos tienen similar grado de eficacia, con tasas de respuesta en torno al 90-97%. La duración del tratamiento antibiótico (metronidazol o vancomicina) recomendada es de 10-14 días.³

Un trabajo realizado en Universidad de Illinois en Chicago, en octubre de 1994-junio de 2002, analizó un total de 150 pacientes, se los estratificó según enfermedad leve o grave y se le asignó al azar para recibir metronidazol oral o vancomicina oral durante 10 días, concluyendo que el metronidazol y la vancomicina son igualmente efectivos para el tratamiento de la Infección por C. difficile leve, siendo la vancomicina superior para el tratamiento de pacientes con Infección grave.³⁸

En el análisis se puede apreciar que en el 94% de los casos se usó como terapia antibiótica de primera línea “Metronidazol” vía oral y, sólo en el 3% de los casos se usó “Vancomicina” ev. De la totalidad de pacientes tratados, el 86%(43) tuvieron “evolución clínica favorable”, presentado “falla terapéutica” un 14%.

Dentro de las complicaciones asociadas al cuadro de Infección por C. Difficile, se puede observar que el “nivel de albuminemia” (Déficit leve: 42%(21) / Déficit moderado-severo: 36%(18) fue el más frecuentemente asociado con un porcentaje del 64% de los casos (39), lo cual enfatiza la necesidad de valoración nutricional adecuada y oportuna en todos los pacientes. Se consideró “Nivel de albuminemia al ingreso” como parámetro nutricional. Según lo expuesto en el trabajo de investigación “Evaluación nutricional en tuberculosis”, se determinó que el valor de albúmina constituye un buen marcador de evaluación nutricional.²⁸

Se analizó la relación entre “complicaciones asociadas” y “días de internación”, para evaluar si estas prolongan estadía hospitalaria, no se obtuvo una relación estadísticamente significativa, sin embargo, se observó que la “insuficiencia renal aguda” podría prolongar estadía hospitalaria. ($p=0,082$). No se encontró estudio que analice la relación entre éstas dos variables. Sin embargo, un estudio realizado en hospital universitario de tercer nivel de Madrid, durante el periodo de febrero a julio de año 2006, concluye que la infección por C. Difficile per-se tiene importantes consecuencias sobre el alargamiento de la estancia hospitalaria y, por tanto, sobre los costes sanitarios.³⁹

En cuanto a la relación entre “factores de riesgo asociados” y el “grado de severidad” del cuadro de “Infección por C. Difficile, si bien no se obtuvo una relación estadísticamente significativa, se observó que la presencia de > 1 de comorbilidad tendería a la aparición de Infección por C. Difficile tanto “Leve” 72,73% como “moderada-severa” 27,27% $p=0,060$.

Además, se evaluó la relación entre “Complicaciones asociadas y grado de severidad del cuadro, donde se obtuvo relación estadísticamente significativa. Por lo tanto, se podría inferir que la presencia de complicaciones asociadas podría relacionarse con la gravedad del cuadro de Infección por *C. Difficile*.

Si bien, éstos últimos datos no pudieron ser evaluados con otros trabajos, nos pareció interesante tenerlos en cuenta como un puntapié inicial para nuevas investigaciones.

Por último, se estudió la relación entre “factores de riesgo asociados” y “estadía hospitalaria” donde no se obtuvo una relación estadísticamente significativa. Sin embargo, se encontró un estudio realizado en Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España, año 2011, donde se analizaron “factores de riesgo” y “estadía hospitalaria”, concluyendo que ésta última es inversamente proporcional a la cantidad de factores de riesgo presentes. Siendo los principales: uso de inhibidores de la bomba de protones, antibioticoterapia previa y desnutrición.⁴⁰

La infección por *C. Difficile* es la causa más importante de enfermedad gastrointestinal relacionada con el sistema hospitalario que conlleva alta morbi-mortalidad y costos. En revisión bibliográfica la mortalidad relacionada con la infección es del 5% y la mortalidad global es del 15- 20%. En nuestro trabajo se observó una mortalidad hospitalaria del 6%^{3, 12}. En comparación con otros estudios realizados, uno de ellos, realizado en Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, entre febrero de 2010 y febrero de 2012, con un total de 123 pacientes, obtuvo 13% de mortalidad hospitalaria.⁴¹ Otro estudio, realizado en el Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, con un total de 66 pacientes, se obtuvo mortalidad de 9,1% .⁴²

En nuestro Hospital, se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en el cual se revisaron todos los casos de diarrea por *C. Difficile* que se presentaron durante el período comprendido entre los meses de enero-diciembre año 2005. Se solicitaron 53 PCR para *C. Difficile*, de las cuales fueron positivas 27, originando una proporción de casos solicitados/ positivos de 1,9%¹³. En contraposición, en éste trabajo se obtuvo proporción de casos solicitados/ positivos de 10,2% de casos de Infección asociada a *C. Difficile*. Del total de 27 pacientes, 81,5% eran de sexo masculino, con una edad promedio de 65,8 años, al igual que en éste trabajo. Además, se analizaron los factores de riesgo asociados a Infección por *C. Difficile*, donde al igual que en éste trabajo, se obtuvo que la mayoría de los pacientes (25,9%) habían sido tratados con antibióticos previo al inicio del cuadro; siendo Cefalosporinas (40,7%) y ciprofloxacina (29,6%), los utilizados con mayor frecuencia, a diferencia de nuestro trabajo donde se observó predominancia de “ampicilina” 30% de los casos. Éste cambio hallado en los ATB utilizados pudo deberse al tipo de infecciones más prevalentes y resistencia antibiótica.

LIMITACIONES:

- Diseño retrospectivo, produce pérdida de información y de contacto con el paciente, así como también una falta de seguimiento a corto y largo plazo.
- Tamaño muestral
- Unicéntrico
- Fuente indirecta (según registro de historias clínicas), los datos debieron ser considerados fidedignos, no pudiendo inferir sobre dicha información.
- Imposibilidad de análisis en laboratorio de determinaciones como “ácido láctico”.
- Escasa información acerca del estado nutricional.

CONCLUSIÓN:

Las infecciones por *C. Difficile* están despertando un gran interés en los últimos años debido al incremento en su incidencia, cambios en su presentación clínica, epidemiológica e impacto en la morbi-mortalidad.

C. Difficile representa el 82% de los casos de diarrea asociada a los antibióticos en nuestro efector, yes la causa más frecuente reconocida de diarrea infecciosa en entornos a la atención médica. Por lo cual, el uso racional del tratamiento antibiótico puede ser una medida efectiva para prevenir la aparición de la enfermedad, así como la identificación de los pacientes de riesgo y el diagnóstico precoz de la enfermedad. La contaminación ambiental también tiene un papel importante en la transmisión de *C. Difficile* en entornos de la atención médica.

Este estudio fue el segundo realizado en el Hospital Intendente Carrasco acerca de ésta problemática, nos permitió conocer las diferentes características de la población de referencia, evidenciando una permanencia en la proporción de casos solicitados/ positivos de Infección por *C. Difficile*.

Sería de utilidad la realización de estudios clínicos prospectivos locales que analicen “Infección por *C. Difficile*” tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio, para poder así aplicar intervenciones costo-efectivas en beneficio de nuestra población.

ANEXO 1

FICHA DE INVESTIGACIÓN

“Análisis de pacientes con infección por C. Difficile durante su hospitalización en un nosocomio de segundo nivel de atención de la ciudad de Rosario”

Nombre y apellido:

DNI:

Sexo: M F

Edad:

Fecha de ingreso:

Fecha de alta:

Días de internación total:

Comorbilidades:

Factores de riesgo asociados a la aparición de diarrea asociada a Clostridiumdifficile:

Factores de riesgo		SI	NO
Edad	>65 años		
	<65 años		
Número de comorbilidades >1			
Inmunocompromiso:	enfermedades crónicas severas (renales, cardiovasculares, respiratorias, endocrinológicas)		
	virus de la inmunodeficiencia humana		
	enfermedad maligna activa		
	trasplantados de órganos sólido		
	tratamiento con agentes antineoplásicos		
	tratamiento corticoideo a altas dosis y prolongado		
Niveles de albúmina bajos al ingreso			
Alimentación por vía enteral			
Infección previa por ClostridiumDifficile			
Enfermedad inflamatoria del colon			
Cirugía digestiva previa.			

Uso de IBP (inhibidores de bomba de protones)			
Hospitalización en la misma habitación que paciente con ClostridiumDifficile			
Antibioticoterapia previa al comienzo del cuadro de diarrea asociada a Clostridiumdifficile			

ANTIBIÓTICOS:

	SI	NO
Ampicilina		
Amoxicilina		
Clindamicina		
Cefalosporinas		
Tetraciclinas		
Macrólidos		
Sulfanamidas		
Quinolonas		
Metronidazol		
Vancomicina		

Manifestaciones clínicas:

		SI	NO
Diarrea			
Fiebre			
Dolor abdominal			
Nauseas			
Rectorragia			
Hematoquecia			
Manifestaciones Extraintestinales	Artritis		
	Bacteriemia		

Clasificación según severidad:

	SI	NO
Leve-Moderado		
Severo		
Severo-Complicado		

Complicaciones:

		SI	NO
Deshidratación			
Trastorno en electrolitos			
Hipoalbuminemia	Leve		
	Moderado-Severo		
Megacolon tóxico			
Perforación intestinal			
Hipotensión (<90/60mmhg)			
Insuficiencia renal			
Sepsis (qSOFA)			
Muerte			

Tratamiento:

	Vía oral	Vía endovenosa	Días de tratamiento
METRONIDAZOL			
VANCOMICINA			

Evolución:

	SI	NO
Evolución clínica favorable		
Falla terapéutica		
Presencia de complicaciones		
Fallecimiento		

BIBLIOGRAFÍA

1. Hall IC, O'Toole E. La flora intestinal en recién nacidos con una descripción de un nuevo anaerobio patógeno, *Bacillusdifficilis*. *Am J DisChild* 1935; 49: 390-3.
2. Knobel H, Salvado M, Pals E. Brote epidémico nosocomial de diarrea por *Clostridium difficile*. *Med Clin (Barc)*. 1994;102:165-8.
3. Cohen S 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).
4. *Clostridium difficile* in a general hospital in Buenos Aires, Argentina. Goorhuis AI, Legaria MC, van den Berg RJ, Harmanus C, Klaassen CH, Brazier JS, Lumelsky G, Kuijper EJ.*ClinMicrobiol Infect*. 2009
5. Shannon-Lowe J, Matheson NJ, Cooke FJ, Aliyu SH. Prevention and medical management of *Clostridium difficile* infection. *BMJ*. 2010;340:c1296
6. Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *ClinMicrobiol Rev*. 2010;23:529–49.
7. Voth DE, Ballard JD. Action and Role in Disease *Clostridium difficile* Toxins: Mechanism of Action and Role in Disease. *ClinMicrobiol. Rev*. 2005, 18(2):247-63
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. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2013>.
9. Issa M, Ananthakrishnan AN, Binion DG. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *InflamBowelDis*2008;**14**:1432–1442
10. Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG *et al*. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *J Clin Pharm Ther*2000;**25**:101–109.
11. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *ClinGastroenterolHepatol*2012;10:225–233
12. Aspectos epidemiológicos de la infección por *Clostridiumdifficile* en Hospitales del GCABA durante el lustro 2011-2015. XXIII Congreso Latinoamericano de Microbiología. XIV Congreso Argentino de Microbiología. Rosario, 26 al 30 de septiembre 2016. Rollet, R; Kaufman, S; Flaibani, M;Meo, A; Badia, M; Brotto, C; Schijman, M; Alfonso, C; Garbasz, C; Stupka, J; Perrone, M del C; Pereda, R; Sokol, M; Manganello, S; Bucca, R; Cervetto, M; Chavez, ML; Gallego, MJ; Minervini, P; Rossetti, S y Grupo de Trabajo.
13. Diarrea Intrahospitalaria por *ClostridiumDifficile* en el Hospital Intendente Carrasco. Estudio descriptivo.Servicio Clínica Médica - Hospital I. Carrasco. Secretaría de Salud Pública - Municipalidad de Rosario. Chapelet, A; Yacono, A; García Lodi, L; Scheitlin, B; Kuzmicz, G; Sayago, G; Fonaroff, E; Turletti, C; Chorzepa, C; Mathurin, S
14. Vestcinsdottir I, Gudlaugsdottir S, Einarsdottir R *et al*. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive diarrhea: a population-based prospective case-control study. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis* 2012
15. O'Donoghue C, Kyne L. Update on *Clostridium difficile*Infection. *CurrOpinGastroenterol*. 2011; 27(1):38-47.

16. Clostridium difficile: a pathogen of the nineties. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998 Mar;17(3):137-41.
17. Boletín Integrado de Vigilancia. Secretaria de promoción y programas sanitarios. Año 2014
18. Burnham, C. A. and K. C. Carroll (2013). "Diagnosis of Clostridium difficile infection: an ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories." *ClinMicrobiolRev*26(3): 604-30.
19. Le Guern, R., S. Herwegh, R. Courcol and F. Wallet (2013). "Molecular methods in the diagnosis of Clostridium difficile infections: an update." *ExpertRev Mol Diagn*13(7): 681-92.
20. Planche, T. D., K. A. Davies, P. G. Coen, J. M. Finney, I. M. Monahan, K. A. Morris, L. O'Connor, S. J. Oakley, C. F. Pope, M. W. Wren, N. P. Shetty, D. W. Crook and M. H. Wilcox (2013). "Differences in outcome according to Clostridium difficile testing method: a prospective multicentre diagnostic validation study of C difficile infection." *LancetInfectDis*13(11): 936-45.
21. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. Clostridium difficile infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7:526–36
22. Carroll KC, Bartlett JG. Biology of Clostridium difficile: implications for epidemiology and diagnosis. *AnnuRevMicrobiol*. 2011;65:501–21.
23. Shetty N, Wren MW, Coen PG. The role of glutamate dehydrogenase for the detection of Clostridium difficile in faecal samples: a meta-analysis. *J Hosp Infect*.2011;77:1–6.
24. Schmidt ML, Gilligan PH. Clostridium difficile testing algorithms: what is practical and feasible. *Anaerobe*. 2009;15:270–3.
25. Owens Jr RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors
26. Rodríguez-Pardo et al / *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2013;31(4):254–263
27. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). *ClinMicrobiolInfect*. 2009;15:1067–79.
28. "Evaluación nutricional en tuberculosis" Trabajo Final de Carrera de Posgrado Especialización en Clínica Médica Universidad Nacional de Rosario (UNR) 2016 Autora: Melisa Baldomá
29. Dorland. *Dorland's illustrated medical dictionary*. Philadelphia, W.B. Saunders, 2007.
30. www.aegastro.es/Megacolon congénito y adquirido. Miguel Bixquert Jiménez. Servicio de Digestivo. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia
31. Federación Argentina de Cardiología.
32. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Año 2012.
33. Survivin Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *CritCareMed*. 2013;
34. Perfil clínico y demográfico y factores de riesgo frente a la infección por Clostridium difficile. Carlos Carvajal, Carlos Pacheco, Fabián Jaimes. Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Año 2017.
35. Epidemiología de la infección por Clostridium difficile adquirida en la comunidad: un estudio de base poblacional
36. Sahil Khanna , MBBS, 1 Darrell S. Pardi , MD, MS, 1 Scott L. Aronson , MD, 1, 5 Patricia P. Kammer , CCRP, 1 Robert Orenstein , DO, 2 Jennifer L. St. Sauver , PhD, 3 W. Scott

- Harmsen , MS, 4 y Alan R. Zinsmeister , PhD 4.Soy J Gastroenterol. 2012 enero; 107 (1): 89-95.
37. Clostridium difficile-Associated Diarrhea: Clinical and Epidemiological Features. Coralith García Apac, Frine Samalvides Cubas. Hospital Nacional Cayetano Heredia (HNCH) Acta Med Per 25(2) 2008.
 38. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Zar FA1, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. University of Illinois at Chicago, Chicago. Clin Infect Dis. 2007 Aug 1;45(3):302-7.
 39. Efecto de la infección por *Clostridium difficile* sobre la estancia hospitalaria. Estudio de cohortes. Diana Monge^a, Isabel Millán^b, Alba González-Escalada^c, Ángel Asensio. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(10):660–664
 40. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España. Vol. 137. Núm. 13. Noviembre 2011. páginas 575-622
 41. Efecto de la infección por *Clostridium difficile* sobre la estancia hospitalaria. Estudio de cohortes. Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España. Vol. 31. Núm. 10. Diciembre 2013. páginas 639-706
 42. Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diarrea asociada a infección por *Clostridium difficile*. Revista de Gastroenterología de México Volume 77, Issue 2, April–June 2012, Pages 60-65 open access