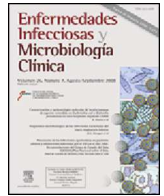


Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Efecto de la infección por *Clostridium difficile* sobre la estancia hospitalaria. Estudio de cohortes

Diana Monge^a, Isabel Millán^b, Alba González-Escalada^c y Ángel Asensio^{d,*}

^a Facultad de Medicina, Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, Madrid, España

^b Servicio de Bioestadística, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^c Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

^d Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de octubre de 2012

Aceptado el 7 de noviembre de 2012

On-line el 16 de enero de 2013

Palabras clave:

Clostridium difficile

Estancia hospitalaria

Estudio de cohortes

R E S U M E N

Introducción: *Clostridium difficile* es responsable de un espectro de enfermedades denominado «infección por *Clostridium difficile*» (ICD). Actualmente es la primera causa de diarrea de origen hospitalario en los países desarrollados. Esta infección se ha visto asociada tanto a un aumento de la estancia hospitalaria y de la mortalidad, como a una mayor probabilidad de reingreso. En nuestro país estos efectos indeseables no han sido aún caracterizados. Nuestro objetivo fue cuantificar el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección por *C. difficile*.

Métodos: Estudio retrospectivo de cohortes emparejadas, por edad, sexo y fecha de ingreso, realizado en un hospital universitario de tercer nivel, en el contexto de un brote de transmisión hospitalaria de ICD.

Resultados: La cohorte de infectados incluyó a 38 pacientes y la de no infectados, a 76. Los pacientes que sufrieron ICD presentaron mayor desnutrición al ingreso (OR = 10,3; 3,6-29,6), estuvieron expuestos a una mayor variedad de antibióticos (diferencia de medias = 1,5; 0,7-2,2), presentaron una mayor mortalidad (31,6% frente a 6,6% de los controles; $p < 0,001$) y una mayor estancia hospitalaria (31,5 días de mediana frente a 5,5 días de los controles; $p < 0,001$). Una vez ajustado el análisis, la infección por *C. difficile* se asoció a un exceso de estancia de 4 días ($p < 0,001$).

Conclusiones: La infección por *C. difficile* tiene importantes consecuencias sobre el alargamiento de la estancia hospitalaria y, por tanto, sobre los costes sanitarios.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The effect of *Clostridium difficile* infection on length of hospital stay. A cohort study

A B S T R A C T

Keywords:

Clostridium difficile

Length of stay

Cohort studies

Introduction: *Clostridium difficile* is responsible for a spectrum of diseases known as “*Clostridium difficile* infection” (CDI). It is currently the leading cause of nosocomial diarrhea in developed countries. This infection has been associated with both increased hospital stay and mortality, and to a greater likelihood of readmission. In our country these undesirable effects have not yet been characterized. Our objective was to quantify the increase in hospital stay attributable to infection by *C. difficile*.

Methods: A retrospective cohort study matched by age, sex and admission date, was conducted in a tertiary care university hospital during an outbreak of nosocomial transmission of CDI.

Results: The cohort study included 38 infected, and 76 non-infected patients. Patients who developed CDI showed a higher proportion of malnutrition at admission (OR = 10.3; 3.6 to 29.6), were exposed to a wider range of antibiotics (mean difference = 1.5; 0.7-2.2), had a higher mortality (31.6% vs. 6.6% of controls, $P < .001$), and a longer hospital stay (median 31.5 days versus 5.5 days for controls, $P < .001$). After adjustment, infection by *C. difficile* was associated with an increase in hospital stay of 4 days ($P < .001$).

Conclusions: *C. difficile* infection has important consequences on the length of hospital stay, and therefore on health costs.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aaensio.hpth@salud.madrid.org (Á. Asensio).

Introducción

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es en los últimos tiempos la causa más frecuente de diarrea nosocomial en países desarrollados, incluido España¹. El principal factor de riesgo para desarrollar una ICD es la exposición a ciertos grupos de antibióticos mayoritariamente de amplio espectro^{2,3}. Su epidemiología ha cambiado en las últimas décadas, en parte debido a la aparición de una nueva cepa variante de *C. difficile*, que fue clasificada como la cepa BI/NAP1/027, asociada a una mayor epidemidad y virulencia. El incremento de la frecuencia de ICD en los últimos años en España no ha podido atribuirse a la circulación de dicha cepa epidémica 027⁴. Sin embargo, este incremento en la frecuencia de ICD se ha encontrado correlacionado con el incremento en la prevalencia de uso de antibióticos, el envejecimiento y el aumento de las comorbilidades de la población hospitalizada^{5,6}. Además, es muy probable que la verdadera magnitud de la frecuencia de casos esté infraestimada, debido a la baja sensibilidad de las pruebas utilizadas para su diagnóstico^{7,8}.

La ICD está asociada a consecuencias desfavorables para los pacientes: aumento de la estancia hospitalaria⁹, aumento de la mortalidad¹⁰ y mayor probabilidad de reingreso¹¹. Todo ello conlleva un aumento considerable del uso de los recursos sanitarios y, por tanto, un aumento de los costes sanitarios de estos pacientes respecto al coste de un paciente similar que no desarrolla la infección. Ghantaji et al. llevaron a cabo en 2010 una revisión sistemática sobre los costes sanitarios en los pacientes hospitalizados que desarrollan ICD por primera vez, estimando un incremento del coste de entre 5.243 \$ y 8.570 \$ por caso¹². Se ha calculado que la mayor parte de los costes hospitalarios atribuibles a la ICD se derivan del alargamiento de la estancia¹². En España no existen estudios publicados sobre los costes y el alargamiento de la estancia hospitalaria. En un trabajo reciente, encontramos un exceso de estancia de los pacientes con ICD de 16 días, aunque esta comparación no está ajustada¹³. El objetivo de nuestro estudio fue calcular el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección por ICD.

Métodos

Realizamos un estudio de cohortes emparejadas retrospectivo usando la casuística de un hospital universitario de tercer nivel de Madrid tras la evidencia de un brote de transmisión hospitalaria de infección por *C. difficile* ocurrido en el mismo durante el periodo de febrero a julio de 2006.

La cohorte de infectados incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de ICD de origen hospitalario. Los criterios para el diagnóstico fueron: clínica de diarrea (cambio en el hábito intestinal produciendo 3 o más deposiciones no formadas al menos durante 2 días), colitis pseudomembranosa o megacolon tóxico, y una prueba positiva para las toxinas de *C. difficile* en heces. La detección de los casos nuevos se realizó únicamente a partir de las pruebas para toxina que ordenaban los clínicos y cuyo resultado fuera positivo. Se definió como origen nosocomial (u hospitalario) cuando el cuadro clínico de ICD se había iniciado pasadas al menos 48 h desde el ingreso en el centro sanitario, o bien se hubiera iniciado anteriormente pero dentro de las 4 semanas posteriores a haber sido dado de alta del centro sanitario. En este estudio fueron excluidos los pacientes con ICD recurrente (pacientes con pruebas microbiológicas positivas para toxinas de *C. difficile* dentro de las 8 semanas posteriores a un episodio de ICD), o los pacientes para los cuales no se dispuso en su historia clínica de la información adecuada. El diagnóstico microbiológico se llevó a cabo en el laboratorio de microbiología del propio hospital mediante la detección de las toxinas A y B de *C. difficile* con el test TOX A/B QUIK CHEK (inmunoensayo rápido). La cohorte de pacientes no infectados por

C. difficile (NICD) la integraron pacientes seleccionados aleatoriamente de entre los que no desarrollaron ICD durante su ingreso hospitalario. Por cada paciente con ICD se seleccionaron 2 pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de emparejamiento: edad (± 5 años), mismo sexo y fecha de ingreso (± 3 días).

Se recogió la siguiente información sobre datos demográficos y clínicos de los pacientes tras la revisión de las historias clínicas y de las bases de datos informatizadas del hospital: sexo, edad, servicio de ingreso, índice de Charlson¹⁴, estado de desnutrición (niveles de albúmina al ingreso <3 g/dl), servicio de hospitalización, fechas de ingreso y de alta, exposición a ICD, tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y uso de fármacos antibióticos durante el ingreso (recibidos antes del inicio de ICD para los expuestos o durante toda la estancia para los no expuestos).

La variable de resultado principal fue tiempo de estancia hospitalaria en días desde el ingreso hasta el alta o el fallecimiento del paciente.

Las variables cualitativas fueron descritas mediante porcentajes, y las variables cuantitativas mediante su media y desviación estándar, cuando seguían una distribución normal, o en otro caso mediante su mediana y rango intercuartílico. Para la comparación de ambas cohortes se realizó un primer análisis mediante las pruebas de chi cuadrado, t de Student, U de Mann-Whitney y Kruskal Wallis. Para la descripción de la estancia hospitalaria se utilizaron la media y la mediana como medidas de centralización, y la desviación típica como medida de dispersión. Para el cálculo del exceso de estancia hospitalaria de los expuestos a ICD frente a los no expuestos, se realizó un primer análisis bivariado (crudo) mediante las pruebas U de Mann Whitney y correlación de Spearman. Tras ello se realizó un análisis multivariante mediante regresión lineal múltiple y una estrategia de selección de variables paso a paso hacia atrás. Como medida de efecto de la exposición a ICD sobre la estancia hospitalaria se utilizó el coeficiente beta. Para el manejo de la variable dependiente, estancia hospitalaria en días, se utilizó su transformación logarítmica. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa estadístico SPSS para Windows, versión 15.

Resultados

La cohorte de pacientes infectados por *C. difficile* (ICD) se compuso de 38 pacientes, y la cohorte de no infectados por *C. difficile* (NICD), de 76. La media de edad de ambas cohortes fue de 65 y de 65,7 años, respectivamente, y en ambos casos el porcentaje de mujeres fue del 44,7%. Ambas variables fueron criterios de apareamiento (tabla 1). El servicio de ingreso fue más frecuentemente médico tanto para la cohorte ICD como para la de los NICD (73,7 y 57,9%, respectivamente).

Los pacientes que sufrieron ICD presentaron con mayor frecuencia desnutrición al ingreso (50 frente a 8,8% en los NICD; OR = 10,3; IC 95%: 3,6–29,6). Además, estos pacientes presentaban un mayor índice de comorbilidad, reflejado por índices de Charlson más elevados, aunque sin llegar a alcanzar significación estadística. Durante el tiempo de estancia en el hospital, el promedio de antibióticos recibidos por los pacientes ICD previo a desarrollar la infección fue significativamente superior al de los pacientes NICD (OR = 1,8; IC 95%: 1,3–2,4). Solo 4 de los 38 pacientes que padecieron ICD (10,5%) no recibieron ningún antibiótico durante su estancia en el hospital previa a la infección, frente al 59,3% en la cohorte no expuesta. Los pacientes que se infectaron fueron hospitalizados en alguna UCI antes de desarrollar la ICD con mayor frecuencia que los no infectados, aunque sin alcanzar la significación estadística. La mortalidad bruta para los pacientes NICD fue del 6,6%, frente al 31,5% en los pacientes con ICD (OR = 6,6; IC 95%: 2,1–20,4; $p < 0,001$).

Tabla 1
Descripción de las cohortes a estudio^a

	Infección por <i>C. difficile</i>		OR (IC 95%)	p
	No (n = 76)	Sí (n = 38)		
Sexo ^a mujer, n (%)	34 (44,7)	17 (44,7)		1
Edad ^a , media (DE)	65,0 (20,8)	65,7 (21,7)		0,857
Servicio de ingreso médico, n (%)	44 (57,9)	28 (73,7)	2 (0,8-5,3)	0,099
Desnutrición, n (%)	6 (8,8)	19 (50)	10,3 (3,6-29,6)	< 0,001
Índice de Charlson al ingreso, n (%)			2,1 (1,1-4,2)	0,151
0	16 (21,1)	4 (10,5)		
1-3	14 (18,4)	7 (18,4)		
4-6	34 (44,7)	18 (47,4)		
> 6	12 (15,8)	9 (23,7)		
Número de antibióticos recibidos, media (DE)	0,7 (1,2)	2,3 (2,4)	1,53 (0,7-2,2) ^b	< 0,001
Estancia en la UCI, n (%)	15 (19,7)	13 (34,2)	2,1 (0,9-5,1)	0,091
Estancia hospitalaria, mediana (RIQ) ^c	5,5 (2,0-14)	31,5 (23,7-55,7)	30,4 (21,9-39) ^b	< 0,001

^a Criterios de apareamiento: sexo, edad $\pm$ 5 años y fecha ingreso $\pm$ 3 días.^b Diferencia de medias.^c Estancia hospitalaria en días. Rango intercuartílico

Tiempo de estancia hospitalaria

La mediana cruda de estancia hospitalaria fue de 31,5 días para los pacientes que padecieron ICD frente a los 5,5 días que presentaron los que no la desarrollaron (valores mediana; $p < 0,001$; [tabla 1](#)). En la [tabla 2](#) se muestra el análisis de las potenciales variables asociadas a la estancia hospitalaria total. Además de la infección por *C. difficile*, otras variables, como la presencia de desnutrición al ingreso, el número de antibióticos recibidos durante el ingreso o la estancia en la UCI, previos a la infección para los pacientes con ICD, alcanzaron significación estadística. Los pacientes que presentaron algún tipo de comorbilidad al ingreso sufrieron ingresos más prolongados: 15 días de mediana, frente a los 2 días los que presentaron un índice de Charlson de cero. Además, se observó una correlación positiva entre el número de antibióticos recibidos durante el ingreso y los días de estancia hospitalaria. En el análisis multivariante se observa que una vez ajustado por las variables que demostraron significación estadística en el análisis crudo, el exceso de estancia hospitalaria atribuible a la infección por *C. difficile* fue de 4 días ([tabla 3](#)).

Discusión

Aunque en otros países se han realizado numerosos estudios sobre los costes hospitalarios atribuibles a la ICD, en España no se

han publicado estudios controlados sobre el tema. Hemos encontrado que la infección por *C. difficile* prolonga de forma significativa, e independientemente de otros factores, la duración de la estancia de los pacientes en el hospital. Aunque el análisis de los costes sanitarios no fue el objetivo de nuestro estudio, se ha identificado la estancia hospitalaria como el principal componente del aumento del coste sanitario atribuible a la ICD^{12,15}. Una estimación del coste atribuible a la infección derivado del incremento de la estancia representa un coste extra de 1.723 €. Un estudio prospectivo realizado en un hospital americano en el que se siguió a 271 pacientes que habían recibido antibióticos durante un periodo de 5 meses encontró que el incremento del coste sanitario ajustado atribuible a la ICD fue de 3.669 \$, respecto a pacientes de similares características cuyo ingreso no se complicó con una ICD¹⁶. Estos mismos autores estimaron un exceso de estancia atribuible a la infección por *C. difficile* de 3,6 días, una vez ajustado por edad, sexo, raza, índice de Charlson y tipo de diagnóstico al ingreso. Estas cifras son similares a los 4 días encontrados en nuestro estudio.

Otros autores, fuera de España, que han estudiado el impacto de la ICD en el hospital sobre la estancia hospitalaria han encontrado incrementos entre 6 días y 3 semanas^{9,15,17-19}. Una reciente revisión sistemática sobre hospitales europeos refleja datos de exceso de estancia hospitalaria atribuible a *C. difficile* que van desde 2,7 días a 18 días de media²⁰. Forster et al. (2012), en su estudio de cohortes retrospectivas sobre 136.877 pacientes admitidos en el hospital

Tabla 2
Media, mediana y desviación típica cruda de la estancia hospitalaria según diferentes condiciones

	n	Media	DE	Mediana	p
Infección por <i>C. difficile</i>					
No	76	9,2	10,7	5,5	< 0,001
Sí	38	39,7	24,9	31,5	
Sexo					
Varón	63	16,6	20,3	8	0,013
Mujer	51	22,8	23,8	15	
Edad	113	r = 0,152			0,106
Desnutrición					
No	81	16,8	21,3	8	< 0,001
Sí	25	30,4	22,6	24	
Índice de Charlson					
0	20	8,25	11,1	2	0,001
> 0	94	21,7	23,1	15	
Número de antibióticos recibidos	114	r = 0,578			< 0,001
Servicio de ingreso					
Quirúrgico	31	22,2	23,5	15	0,263
Médico	83	18,3	21,6	10	
Estancia en la UCI					
No	86	16,5	20,1	8	0,005
Sí	28	28,1	25,7	20	

Tabla 3

Coeficientes de regresión y sus errores estándares para las variables independientemente asociadas con la estancia hospitalaria (en días)

Variable	Coeficiente	Error estándar	t	p
Infección por <i>C. difficile</i>	3,97	1,19	8,068	< 0,001
Índice de Charlson (> 0/0)	1,64	1,24	2,277	0,025
Número de antibióticos recibidos (por cada uno)	1,24	1,04	4,843	< 0,001
Sexo (mujer/hombre)	1,47	1,17	2,432	0,017
Constante	3,15	1,24	5,336	< 0,001

 $R^2 = 0,623$.

Variable dependiente = log estancia hospitalaria.

desde 2002 a 2009, encontraron un incremento en la mediana de estancia hospitalaria ajustada de 6 días en el grupo de pacientes que se complicaron con ICD⁹. Vonberg et al. encontraron una diferencia de 7 días en la estancia de los casos de diarrea por *C. difficile* respecto a sus controles apareados¹⁸. Esta cifra es algo superior a la encontrada en nuestro estudio, aunque en su trabajo no ajustaron por variables confusoras de la estancia. Esta variabilidad en las estimaciones de la estancia atribuible a la ICD puede deberse a numerosas razones. Por un lado, se ha encontrado que hay cepas que pueden tener características de patogenicidad y virulencia muy diferente a otras. Hasta ahora en España la cepa NAP1/027 no se ha extendido por nuestros hospitales. Esta cepa, de mayor virulencia, provoca una mayor mortalidad y morbilidad en los pacientes y, por tanto, una mayor exceso de estancia^{19,21}. Otro de los factores que influyen en el alargamiento de la estancia de los pacientes es su admisión en una UCI²². De hecho, en nuestro estudio, los pacientes que ingresaron en la UCI tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas, aunque este factor no se asoció en el análisis multivariante.

Una de las condiciones que influyen en la estancia hospitalaria es el estado basal del paciente al ingreso¹⁶. Nosotros encontramos que los pacientes con comorbilidades al ingreso tienen más riesgo de prolongar su estancia en el hospital que aquellos con un índice de Charlson de cero. Es de destacar que el modelo desarrollado explica un alto porcentaje de la variabilidad de la estancia hospitalaria (62%).

Este estudio tiene algunas limitaciones, y el cálculo del exceso de estancia podría estar sesgado. Una de estas limitaciones es el tamaño de la muestra, que, al no ser muy elevado, nos ha impedido tanto realizar un diseño de estudio totalmente apareado por otras potenciales variables de confusión, como poder ajustar en el análisis con mayor precisión por variables asociadas a un aumento de la estancia tales como el índice de comorbilidad de Charlson al ingreso, por algún índice de gravedad (p.ej., índice de Horn) o por la estancia en la UCI. Es interesante que uno de los factores que se asocian en el análisis final a un exceso de estancia sea el uso de antibióticos. No parece que el uso de antibióticos sea por sí mismo una causa directa de un aumento de la estancia, y probablemente sea un marcador sustitutorio de otras verdaderas variables de confusión tales como la gravedad del paciente, o de complicaciones infecciosas previas a la ICD. Además, al haber hecho uso de la transformación logarítmica de los días de estancia hospitalaria para poder utilizar modelos lineales, estos podrían no comportarse de forma óptima para la estimación del alargamiento, aunque este es un método de análisis utilizado frecuentemente por otros investigadores^{16,23}.

Puesto que los datos provienen de un único hospital y dentro de un brote de ICD, sería necesario realizar estudios observacionales multicéntricos que identificaran a todos los casos endémicos y epidémicos para poder obtener datos de estancias y de costes más generalizables. Además, para el cálculo total de los costes se debería tener en cuenta, además de los costes por la hospitalización, los producidos por otros factores como los costes de las pruebas diagnósticas, los costes terapéuticos¹⁵ y los derivados de las medidas de control de la transmisión necesarias (habitación individual, guantes, batas, desinfectantes, limpieza extra. . .).

A pesar de sus limitaciones, nuestro estudio muestra que la infección por *C. difficile* tiene consecuencias sobre el alargamiento de la estancia hospitalaria y, por tanto, sobre el aumento de los costes sanitarios, además de las implicaciones clínicas de esta infección para el paciente. Deberían llevarse a cabo estudios observacionales multicéntricos para obtener un estimador más válido de los costes para el hospital y para los pacientes de las infecciones producidas por *C. difficile* en España.

Conflicto de intereses

Ángel Asensio ha recibido honorarios por asesoría en tareas de consultoría para Astellas y Sanofi Pasteur. El resto de los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bauer MP, Notermans DW, van Benthem BH, Brazier JS, Wilcox MH, Rupnik M, et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital based survey. *Lancet*. 2011;377:63–73.
- Hensgens MP, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for *Clostridium difficile* infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:742–8.
- 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.
- Arteaga A, Santa-Olalla P, Sierra MJ, Limia A, Corte M, Amela C. Riesgo epidémico de la enfermedad asociada a una nueva cepa de *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:278–84.
- Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, Gestal-Otero JJ, López-Fernández F, Trilla-García A, et al., EPINE Working Group. Increasing rates in *Clostridium difficile* infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999–2007. *Euro Surveill*. 2008;13:350–3.
- Owens Jr RC, Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46 Suppl 1:S19–31.
- Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1053–66.
- 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.
- Forster AJ, Taljaard M, Oake N, Wilson K, Roth V, Van Walraven C. The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital. *CMAJ*. 2012;184.
- Oake N, Taljaard M, van Walraven C, Wilson K, Roth V, Forster AJ. The effect of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection on in-hospital mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170:1804–10.
- Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. ESCMID: treatment guidance document for CDI. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:1067–79.
- Ghantaji SS, Sail K, Lairson DR, DuPont HL, Garey KW. Economic health-care costs of *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2010;74:309–18.
- Monge D, Morosini M, Millán I, Pérez-Canosa C, Manso M, Guzman MF, et al. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2011;137:575–80.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- Al-Eidan FA, McElroy JC, Scott MG, Kearney MP. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in hospitalised patients. *J Clin Pharm Ther*. 2000;25:101–9.
- Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2002;34:346–53.

17. Riley TV, Codde JP, Rouse IL. Increased length of hospital stay due to *Clostridium difficile* associated diarrhoea. *Lancet*. 1995;345:455–6.
18. Vonberg RP, Reichardt C, Behnke M, Schwab F, Zindler S, Gastmeier P. Costs of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Hosp Infect*. 2008;70:15–20.
19. Pépin J, Valiquette L, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ*. 2005;173:1037–42.
20. Wiegand PN, Nathwani D, Wilcox MH, Stephens J, Shelbaya A. Clinical and economic burden of *Clostridium difficile* infection in Europe: a systematic review of healthcare-facility-acquired infection. *J Hosp Infect*. 2012;81:1–14.
21. Kuijper E, Coignard B, Brazier J, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to PCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill*. 2007;12:163–6.
22. Escobar GJ, Greene JD, Gardner MN, Marelich GP, Quick B, Kipnis P. Intra-hospital transfers to a higher level of care: contribution to total hospital and intensive care unit (ICU) mortality and length of stay (LOS). *J Hosp Med*. 2011;6:74–80.
23. Lawrence SJ, Puzniak LA, Shadel BN, Gillespie KN, Kollef MH, Mundy LM. *Clostridium difficile* in the intensive care unit: epidemiology, costs, and colonization pressure. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:123–30.