

Brote nosocomial de diarrea por *Clostridium difficile* en un servicio de cirugía vascular

Rosario Pazos^a, Ana Isusi^a, Ricardo Fernández^a, Luis Barbeito^b, Ana Bravo^a, Isabel Cantón^a, Pilar Gayoso^c y Ramón Lebrato^d

Servicios de ^aMedicina Interna-Enfermedades Infecciosas y ^bServicio de Microbiología. ^cUnidad de Investigación. ^dServicio de Cirugía Vascular. Cristal-Piñor Hospitais. Ourense. España.

INTRODUCCIÓN. La infección por *Clostridium difficile* es una causa de diarrea nosocomial poco descrita en España. **MÉTODOS.** En un período de 5 meses se detectaron 35 episodios de diarrea por *C. difficile* diagnosticados por la detección de toxina A en heces líquidas. Se compararon 12 casos de cirugía vascular con 24 controles aleatorizados, sin diarrea. El análisis estadístico (SPSS) utilizó para las comparativas t de Student y chi cuadrado (*odds ratio* con intervalo de confianza del 95%). **RESULTADOS.** La incidencia global fue 3,42 frente 48 casos/ 1.000 ingresos en cirugía vascular. El 80% recibieron antibióticos antes del ingreso y la media durante el ingreso fue de 2,91 antibióticos/ paciente. El estudio casos-controles se diseñó para estudiar los factores de riesgo del brote de vascular. El análisis reveló que los casos recibieron un mayor número de antibióticos antes ($p = 0,0031$) y durante el ingreso ($p = 0,000$), siendo la clindamicina sola ($p = 0,001$) o asociada a aztreonam ($p = 0,000$) los más utilizados. **CONCLUSIONES.** La diarrea por *C. difficile* es frecuente en nuestro medio, su diagnóstico exige un elevado índice de sospecha. Se publica un brote atribuido al uso de clindamicina y/o aztreonam. Las medidas de control y la restricción en el uso de antibióticos fueron efectivos.

Palabras clave: Brote de diarrea nosocomial. *Clostridium difficile*.

Nosocomial diarrhea outbreak due to *Clostridium difficile* in a vascular surgery department

INTRODUCTION. *Clostridium difficile* is considered the most common cause of nosocomial-acquired diarrhea. In Spain this condition is rarely reported. **METHODS.** Over a five-month period, 35 episodes of *C. difficile* diarrhea were diagnosed by toxin A detection in stool samples. Case-control studies were designed to assess risk factors for the outbreak. Twelve cases from the vascular surgery department were compared with

24 randomized controls, patients admitted to the same ward during this period, but without diarrhea. Statistical comparisons (SPSS software) were performed with the Student's *t* and χ^2 tests (OR with 95% CI).

RESULTS. Overall incidence was 3.42 episodes: 48 episodes/ 1000 admissions to vascular surgery. Among the total, 80% had received antibiotics before admission and the mean number of antibiotics administered was 2.91 per patient. Comparative analyses disclosed that the cases had received a larger number of antibiotics during hospitalization ($p = 0.000$) and in the two months before admission ($p = 0.031$) than the controls. Clindamycin administered alone ($p = 0.001$) or associated with aztreonam ($p = 0.000$) were the most frequently used antibiotic treatments.

CONCLUSIONS. *C. difficile* diarrhea is common in our setting. Diagnosis requires a high index of suspicion. We attribute the nosocomial outbreak in our vascular surgery department to broad-spectrum antibiotic use (clindamycin and aztreonam). Surveillance, together with restriction of antibiotic use was effective for control.

Key words: Nosocomial outbreak. Diarrhea. *Clostridium difficile*.

Introducción

El uso indiscriminado de antibióticos se ha asociado a un aumento de resistencias y constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de diarrea asociada a *Clostridium difficile*, que se aísla entre el 10 y el 30% de los pacientes con diarrea nosocomial¹, con grandes problemas para su erradicación y elevados costes en términos de morbilidad^{2,3}.

Intuitivamente tenemos la impresión de estar ante un problema infradiagnosticado debido a la dificultad para la confirmación de laboratorio que exige la demostración de toxina de *C. difficile* en un contexto clínico adecuado⁴. Desde el primer caso publicado por Finney⁵, se han publicado gran número de brotes epidémicos nosocomiales en hospitales generales y residencias de enfermos crónicos^{1,2,3,6}, de grandes dimensiones, uno declarado en un hospital dublinés que afectó a 139 pacientes con 4 muertes⁷. En España se le ha dedicado escasa atención publicándose casos aislados y dos brotes epidémicos; de 6 y 5 casos, respectivamente^{8,9}.

Se describe un período de 5 meses en el que se detectó un aumento de la incidencia de diarrea por *C. difficile* y las

Correspondencia: Dra. R. Pazos.
Avda. Miguel Bombarda, 161, 2º derecha. Lisboa 1050-164. Portugal.
Correspondencia: charopazos@hotmail.com

Manuscrito recibido el 17-01-2002; aceptado el 14-12-2002.

TABLA 1. Variables incluidas en el estudio

Datos clinicoepidemiológicos
Edad, sexo
Servicio hospitalario
Estancia hospitalaria total, estancia hospitalaria tras el episodio, tiempo previo al inicio de la clínica, tiempo de demora en el diagnóstico microbiológico
Clínica: diarrea sanguinolenta/con moco, fiebre (temperatura axilar > 38 °C), leucocitos > 15.000, dolor abdominal, íleo paralítico
Rectosigmoidoscopia o colonoscopia: diagnóstica, no diagnóstico
Tratamiento: vancomicina oral, metronidazol oral o intravenoso, retirada de antibiótico, ninguno, combinación de metronidazol y vancomicina al cuarto día
Factores de riesgo intrínseco
Neoplasia hematológica y no hematológica
Insuficiencia vascular aguda o crónica grado III-IV
Insuficiencia renal crónica (creatinina > 2 persistente)
Osteomielitis aguda-crónica
Demencia
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
Factores de riesgo extrínseco
Edad avanzada (> 75 años)
Quimioterapia previa
Antibióticos en las 8 semanas previas
Antibioticoterapia durante el ingreso
Finalidad: terapéutico-profiláctico
Número de antibióticos durante el ingreso
Tipo de antibióticos: clindamicina, amoxicilina-ácido clavulánico, penicilinas, cefalosporinas, aztreonam, aminoglucósidos, quinolonas, piperacilina-tazobactam, cloxacilina
Evolución
Curación
Fracaso
Recidiva-recaída
Mortalidad
Directamente atribuible o no atribuible

Se han excluido los antibióticos administrados para el tratamiento de la diarrea asociada a *C. difficile* (metronidazol y vancomicina).

características de brote en el servicio de cirugía vascular en relación con la confluencia de numerosos factores, y se destaca la utilización de antibióticos de amplio espectro; bajo sospecha la asociación de clindamicina sola o asociada a aztreonam. Asimismo, se ha intentado realizar una breve revisión de la situación actual de esta entidad clínica.

Métodos

El Hospital Cristal-Piñor es un hospital secundario de referencia para la provincia de Ourense que dispone de 650 camas. Desde el 1 octubre de 2000 hasta marzo de 2001 se detectaron 35 episodios de diarrea por *C. difficile*, 12 en el servicio de cirugía vascular. Al inicio, coincidiendo con la presencia de un consultor médico en las salas quirúrgicas, se observó un número inusualmente elevado de diarreas. Se insistió a la enfermería en la necesidad de declarar todo episodio de diarrea mantenida más de 72 h o con especial virulencia. Desde el mes de enero de 2001 se establecieron medidas de vigilancia epidemiológica sobre los nuevos casos de diarrea y medidas de control que incluyeron el aislamiento entérico de los pacientes con toxina positiva, lavado de manos con antiséptico y uso de guantes para la manipulación de pacientes y productos biológicos. Asimismo, teniendo presente el éxito de los formularios de restricción antibiótica en el

control de las resistencias de las infecciones nosocomiales en otras instituciones, se modificó la política antibiótica, utilizando tratamientos empíricos de menor espectro^{3,10,11} y se restringió el uso de "antibióticos bajo sospecha" cuando fue posible.

La recogida de datos se efectuó a partir de la historia clínica. Coincidiendo con la instauración de las medidas de vigilancia epidemiológica, se diseñó un protocolo de recogida de más de 30 variables (tabla 1). Durante este período el laboratorio de microbiología recibió 218 muestras de heces para estudio de toxina de *C. difficile*, de las cuales 35 fueron positivas (16%). La prueba diagnóstica empleada fue la detección de enterotoxina A de *C. difficile* mediante enzimoanálisis (ELISA) en las heces líquidas (PREMIER *C. difficile* toxin A. meridian). En ningún caso se realizó cultivo en heces, al no disponer el laboratorio del mismo. De modo sistemático las muestras se procesaron agrupadas 2 o 3 veces por semana, según la demanda; conservándose en refrigeración si la espera era de menos de 72 h o la congelación inmediata si se preveía una espera de más de 72 h, según las indicaciones del fabricante.

Con la sospecha de un brote en el servicio de cirugía vascular, se seleccionaron aleatoriamente 24 pacientes ingresados durante el período que duró el brote y que no tuvieron diarrea, para realizar un estudio comparativo.

El análisis estadístico se efectuó con el programa informático SPSS; para variables cuantitativas se utilizó la media con intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y para cualitativas, número y porcentaje. Las variables cualitativas se compararon utilizando el test de la chi cuadrado (χ^2), con la corrección de Fisher cuando fue necesaria. Para variables cuantitativas se utilizó test de la t de Student. La estimación del efecto de las diferentes variables analizadas sobre el riesgo de desarrollar la diarrea asociada a *C. difficile* se realizó calculando la *odds ratio* (OR) con su correspondiente IC 95%.

Definiciones

Se consideró caso en base a los criterios de Gerding y Brazier¹² que exigen la evidencia clínica de diarrea y uno de los siguientes requisitos:

1. Evidencia del microorganismo en heces, sus toxinas o ambos; en ningún caso se realizó cultivo.
2. Visualización endoscópica de colitis pseudomembranosa; este último criterio sólo se utilizó en un caso.

En lo referente a la evolución¹³ se consideraron: *curación o mejoría* la desaparición de todos o la mayoría de los signos y síntomas atribuibles a la toxina *C. difficile* tras iniciar una maniobra terapéutica, bien fuese retirada de predisponentes (antibiótico) o introducción de un antibiótico específico; *recada*, reaparición de la diarrea después de una medida terapéutica inicialmente eficaz, y *fracaso*, la persistencia de diarrea tras 7 días de tratamiento específico. En los pacientes que fallecieron se diferenciaba entre aquellos en los cuales la muerte estuvo o no directamente relacionada con diarrea por *C. difficile*.

Se definió origen⁸: *comunitario*, cuando la sintomatología se iniciaba previamente al ingreso y el paciente no había estado ingresado en los 2 meses precedentes; *nosocomial*, si los síntomas aparecían después de las 48 h del ingreso o había ingresado en los 2 meses previos.

Resultados

Ante el número inusualmente elevado de diarrea por *C. difficile*, se realizó una revisión de las historias hospitalarias que mostró un aumento en el número de casos desde 1997. La media de casos anuales era de 0,46 casos/1.000 admisiones en 1999; 1,04 casos/1.000 admisiones en 2000; siendo el número de pacientes relativamente constante. Desde el 1 de octubre

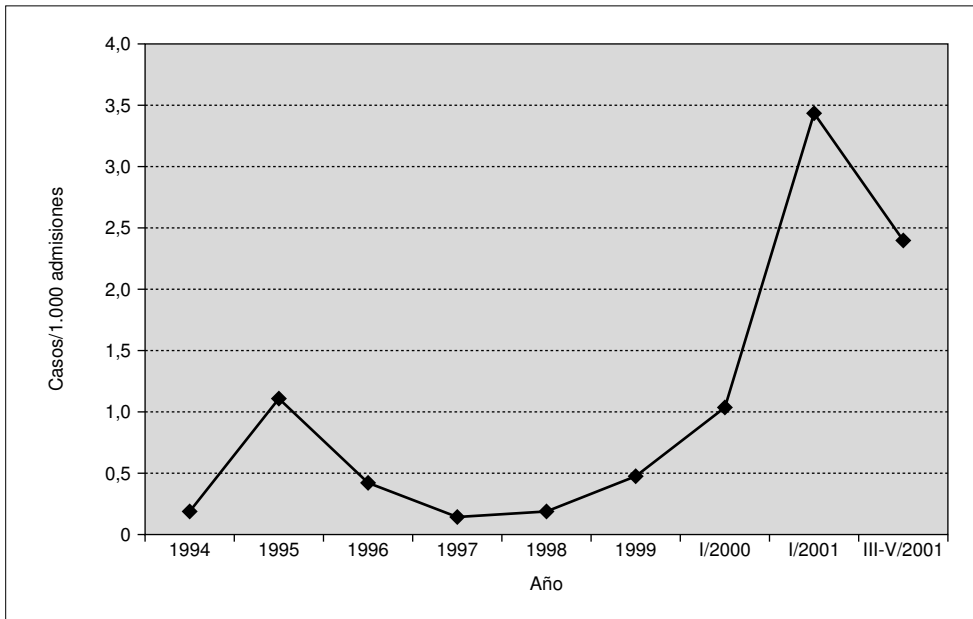


Figura 1. Evolución histórica de la diarrea por *C. difficile*.

de 2000 al 1 de marzo de 2001 se documentaron 35 episodios en 31 pacientes, que representa una incidencia global de 3,42 episodios/1.000 ingresos; en cirugía vascular la incidencia fue de 48 casos/1.000 admisiones (fig. 1). Tras la instauración de las medidas de control, en los 3 meses posteriores (marzo a mayo de 2002) se produjo una reducción significativa de casos, con una incidencia global de 2,4 casos/1.000 admisiones, y en vascular 14/1.000 admisiones (2 casos).

La media de edad fue 71 años (IC 95%, 66-76), el 62,9% varones y el 97%, nosocomiales. El 60% se localizaron en servicios quirúrgicos (cirugía vascular, 12 [34%]; cirugía, 4; neurocirugía, 3; traumatología, 2). El 40% restante en el área médica (8, medicina; 3, hematología, y 3, nefrología). Entre las enfermedades de base destacaba la diabetes mellitus (40%), la insuficiencia vascular grave e insuficiencia renal crónica (31,4%, respectivamente), neoplasias (25,7%), osteomielitis y demencia (11,4%, respectivamente), y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (2,9%). Sólo 2 casos carecían de enfermedad de base. El 70% eran portadores de más de 3 enfermedades de base. Diecisiete casos fueron sometidos a cirugía durante el ingreso. En las 8 semanas previas al ingreso el 54% fueron hospitalizados y el 80% recibieron antibióticos.

En cuanto a la antibioterapia recibida, en el 88,6% la finalidad fue terapéutica y en el 11,4%, profiláctica, destacando un caso que desarrolló diarrea asociada a *C. difficile* con una única dosis profiláctica de cefalosporinas. La media de antibióticos por paciente durante el ingreso fue de 2,91 (IC 95%, 2,2-3,5), siendo la clindamicina el más usado (18 casos), 10 casos en vascular donde se asociaba a aztreonam como protocolo habitual.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes incluían diarrea, con sangre y/o moco el 8,6%, asociado a dolor abdominal en el 25%. La fiebre estuvo presente en el 28,6% de los episodios y la leucocitosis en el 23%. Sólo en 2 pacientes (5,6%) se realizó endoscopia colónica, diagnóstica de colitis pseudomembranosa en un caso.

En cuanto al tratamiento, un caso respondió a la retirada exclusiva de antibióticos, el 8,6% recibieron vancomicina oral y el 80% metronidazol oral y/o intravenoso. Respondieron al tratamiento el 85,7%, recayeron el 14,3%, sin que se documentaran fracasos. Fallecieron 3 casos (8,6%), ninguno de mortalidad relacionada. La estancia hospitalaria total fue de 40,6 días (IC 95%, 32-49); la estancia media tras el episodio fue 23,5 días (IC 95%, 18-28), la sintomatología se iniciaba en la tercera semana del ingreso (día 16) (IC 95%, 9-24 días), y la demora en la confirmación microbiológica fue de 5,28 días (IC 95%, 3,69-6,87), que tendió a reducirse al final del estudio.

Desde las descripciones iniciales que implicaban a la clindamicina y lincomicina, el *ranking* de agentes etiológicos se ha modificado, cediendo el podio a los betalactámicos de amplio espectro¹⁴. Nuestra serie rememora las primeras descripciones, con la clindamicina a la cabeza.

En cuanto al servicio de cirugía vascular (tabla 2) en el estudio comparativo (casos-contróles) no se observaron diferencias en cuanto al sexo, edad ni evolución. En cuanto a las enfermedades de base sólo la insuficiencia renal crónica mostró que aumentaba el riesgo diarrea asociada a *C. difficile* (OR, 11 [IC 95%, 1,1-118]). Los casos tuvieron estancias hospitalarias más prolongadas (49 días [IC 95%, 37,7-60,8]), recibieron un mayor número de antibióticos durante el ingreso (OR, 3,25 [IC 95%, 2,2-4,2]). El haber recibido antibióticos en los 2 meses previos (OR, 4,8 [IC 95%, 1,09-21]) aumentaba el riesgo. La clindamicina sola (OR, 15 [IC 95%, 2,5-88,7]) o la asociación con aztreonam (OR, 19 [IC 95%, 3-116]) también aumentaban significativamente el riesgo.

Discusión

Se desconoce la situación real de *C. difficile* como patógeno nosocomial. En un estudio de prevalencia

TABLA 2. Comparación entre pacientes con y sin diarrea asociada a *C. difficile* en el servicio de cirugía vascular

Variable	Casos (12)	Controles (24)	OR (IC 95%)
Sexo (V) (%)	87	91	NS*
Edad (años)	68,25 ± 15,6	68,17 ± 15,6	NS
Estancia hospitalaria (días)	49,27 (IC 95%, 37-60)	17,5 (IC 95%, 10,2-24,7)	p = 0,00
Ingresos en 8 semanas previas (%)	75	70,8	NS
Antibióticos en las 8 semanas previas (%)	66,7	29,2	OR 4,8 (IC 95%, 1,09-21)
Enfermedad de base (%)			
Neoplasia	8,3	4,2	NS
Insuficiencia vascular severa	91,7	66,7	NS
Insuficiencia renal crónica	33,3	4,2	OR 11 (IC 95%, 1,1-118)
Osteomielitis	16,7	16,7	NS
Demencia	0	4,2	NS
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana	0	0	
Diabetes mellitus	50	20,8	NS
Ninguna	0	4,2	NS
Antibióticos			
Número de antibióticos en el ingreso	3,25 (IC 95%, 2,2-4,2)	1,25 (IC 95%, 0,7-1,7)	p = 0,000
Clindamicina (%)	83,3	25	OR, 15 (IC 95%, 2,5-88)
Clindamicina y aztreonam (%)	83,3	20	OR, 19 (IC 95%, 3,1-116)
Penicilina, ampicilina y amoxicilina (%)	8,3	0	NS
Cefalosporinas (%)	33,3	20,8	NS
Aminoglucósidos (%)	66	0	NS
Quinolonas (%)	16,7	16,7	NS
Piperacilina-tazobactam (%)	16,7	4,2	NS
Cloxacilina (%)	16,7	0	NS
Evolución			
Muerte (%)	8,3	0	NS

*Se definieron como diferencias estadísticamente “no significativas” (NS) cuando $p > 0,05$.

multicéntrico español representaba el 0,35% de las infecciones nosocomiales¹⁵. El número de episodios se ha estimado entre 1-30 casos/1.000 ingresos^{6,16}. Sea por el alto grado de atención de los profesionales o bien la coexistencia de numerosos factores de riesgo en la población hospitalaria, se asiste a un incremento de la diarrea por *C. difficile*.

El aumento en la incidencia global podría estar relacionado con la presencia de un brote en el servicio de cirugía vascular, el uso de antibióticos de amplio espectro (clindamicina y aztreonam como pauta habitual), la pericia del facultativo para establecer la sospecha y del laboratorio para confirmarla y, en menor medida, el tipo de enfermos atendidos cada vez de mayor edad, pluripatología y con enfermedades de base graves. Nuestra experiencia coincide con la de otras instituciones^{13,16}. Cabe reseñar que los propios criterios de inclusión contribuyeron a infravalorar la dimensión real, al pasar por alto cuadros poco sintomáticos.

El diagnóstico de laboratorio de diarrea asociada a *C. difficile* se basa en el cultivo y la detección de la toxina en las heces. El cultivo es muy sensible, pero cuando se usa solo sin la detección de toxinas, presenta una baja especificidad y un elevado porcentaje de diagnósticos erróneos si existen muchos portadores asintomáticos. Se han desarrollado múltiples ELISA para la detección de toxina A sola o toxina A y B, con diagnósticos en horas, pero cuya sensibilidad y especificidad es menor que la determinación de la capacidad toxigénica en cultivo celular, que sería la técnica más sensible para el diagnóstico. En definitiva, para realizar el diagnóstico de la infección por *C. difficile* se aconseja realizar una técnica inmunoenzimática que detecte toxina A o A + B y el

cultivo; en los casos con cultivo positivo y toxina negativa, se aconseja la determinación de la toxigenicidad de las cepas aisladas¹⁷. Se han desarrollado técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección de los géneros que codifican las toxinas de *C. difficile* con resultados inicialmente buenos¹⁸.

En nuestro caso, no se realizó cultivo dada la escasa incidencia previa de diarrea nosocomial y la no disponibilidad en nuestro laboratorio. No se ha podido establecer la tipificación de la cepa responsable, pero consideramos que es muy probable que todos los casos correspondan a un mismo brote, dada su proximidad temporal y física.

El cultivo es el método de elección para estudio de brotes epidémicos o de endemia con fines de vigilancia epidemiológica, dada su mayor sensibilidad y su capacidad de aislar cepas cuando la citotoxicidad es negativa¹². Para comprender las diferencias en la epidemiología y patogenia se han desarrollado técnicas moleculares que detectan el polimorfismo genético entre las cepas. Estos métodos incluyen métodos de PCR (ribotipo), REA (análisis de restricción de endonucleasas) y electroforesis en campo pulsado¹⁹.

En un estudio en el que se aplicaron técnicas de regresión logística, las cefalosporinas de segunda y tercera generación, aparecían como una variable independiente altamente relacionada con la diarrea asociada a *C. difficile*¹⁴, no confirmado en nuestra serie, aunque evidenciamos como dosis únicas de cefalosporinas con fines profilácticos indujeron diarrea por *C. difficile*. En este punto se recoge una reflexión extraída del trabajo de Yee et al²⁰, sobre la preocupante “inadecuación” en el uso de antibióticos en servicios quirúrgicos, en los que hasta el

50% de los pacientes con diarrea asociada a *C. difficile* habían utilizado antibióticos como profilaxis. Esto es de gran importancia en hospitales con elevada prevalencia, donde las pautas de profilaxis quirúrgica deberían reevaluarse, teniendo en cuenta una correcta relación coste beneficio. En esta serie, la calificación de finalidad terapéutica o profiláctica resultó dificultosa especialmente en los servicios quirúrgicos, dada la anarquía en el uso de los antibióticos, en particular en el capítulo relativo a duración. Así, tratamiento profiláctico en inicio perdían dicho calificativo cuando se mantenía en el tiempo sin una clara indicación.

Los casos poco graves pueden responder a la retirada del antibiótico; pero los cuadros más graves o persistentes exigen tratamiento específico. Está demostrada la sensibilidad *in vitro* a glucopéptidos, metronidazol, ácido fusídico o bacitracina; de los dos últimos, existe escasa experiencia con peores resultados²¹. En la mayoría de los casos se utilizó metronidazol sin demostrarse diferencias en la evolución con los que recibieron vancomicina oral. Tres de los pacientes tratados inicialmente con metronidazol, ante la ausencia de respuesta al cuarto día se inició tratamiento con vancomicina; esta decisión terapéutica podría justificar en parte la ausencia de fracasos. La vancomicina y el metronidazol oral son igualmente eficaces, cuando no es posible esta vía, el metronidazol parenteral puede alcanzar niveles adecuados en la luz del colon. Se limitó el uso de vancomicina oral ante el riesgo de desarrollo de cepas de *enterococo* resistentes a la vancomicina y, por su mayor coste, aunque no puede desdeñarse que hasta el 6% de cepas pueden ser resistentes al metronidazol²². Recayeron el 14%, siendo los episodios de menor gravedad y con respuesta mantenida al tratamiento previo. En el caso de múltiples recaídas se han publicado buenos resultados con la asociación de vancomicina y rifampicina o metronidazol²³. La mortalidad general asociada a diarrea asociada a *C. difficile* es baja²⁴.

Pensamos que el uso restringido de los antibióticos "bajo sospecha" podría haber evitado la colonización por cepas resistentes en el tracto gastrointestinal. Esta política, como han descrito otros autores, es una estrategia de ahorro. A corto plazo podría obligar al uso de antibióticos costosos, pero a medio plazo supondría una reducción de los costes derivados de la evitación de los episodios²⁵.

En conclusión, cabe destacar que la diarrea por *C. difficile* supone una causa importante de diarrea nosocomial en nuestro medio. Su diagnóstico exige un elevado índice de sospecha y un tratamiento adecuado contribuye a disminuir los costes hospitalarios. Se detectó un brote nosocomial en el servicio de cirugía vascular, que se relacionó con el tratamiento previo con clindamicina más aztreonam, el ser portador de insuficiencia renal crónica y el haber recibido un gran número de antibióticos. La puesta en marcha de medidas de aislamiento convencionales y la restricción en el uso de los antibióticos bajo sospecha contribuyeron a su control. En el momento actual no queda claro si estamos ante una emergencia real de esta enfermedad o este aumento es fruto de la concurrencia de varios factores (mayor sensibilidad del personal, política antibiótica errónea), por lo cual planteamos un estudio prospectivo a largo plazo.

Bibliografía

1. Olson MM, Shanholtzer CS, Lee JT, Gerding DN. Ten years of prospective *C. difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-91. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:371-81.
2. MacDonald KS, McLeod J, Nicolle L. *Clostridium difficile* enteritis in a Canadian tertiary care hospital. *Can J Infect Control* 1993;8:37-40.
3. Pear SM, Williamson TH, Bettin KM, Gerding DN, Gagliardi JN. Decrease in nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea by restrictive clindamycin use. *Ann Intern Med* 1994;120:272-7.
4. Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1992;15:573-81.
5. Finney JMT. Gastro-enterostomy for cicatrizing ulcer of the pylorus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1893;4:53-5.
6. Samore MH, DeGirolami PC, Tluczo A, Lichtenberg DA, Melvin ZA, Karchmer AW. *Clostridium difficile* colonization and diarrhea at a tertiary care hospital. *Clin Infect Dis* 1994;18:181-7.
7. Kyne L, Merry C, O'Connell B, Keane C, O'Neil D. Community-acquired *Clostridium difficile* infection. *J Infect* 1998;36:287-8.
8. Knobel H, Salvadó M, Plass E, Orfila A, Llorach I, Díez A. Brote epidémico nosocomial de diarrea por *Clostridium difficile*. Estudio comparativo con la diarrea asociada al uso de antibióticos. *Med Clin (Barc)* 1994;102:165-8.
9. Ramos A, Gazapo T, Murillas J, Portero JL, Valle A, Martín F. Brote de diarrea nosocomial por *Clostridium difficile* en un servicio de medicina interna. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:66-9.
10. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin associated diarrhea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990;11:283-90.
11. McNulty C, Logan M, Donald IP, Ennis D, Taylor D, Baldwin RN, et al. Successful control of *Clostridium difficile* infection in an elderly care unit through use of a restrictive antibiotic policy. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:707-11.
12. Gerding DN, Brazier JS. Optimal methods for identifying *Clostridium difficile* infections. *Clin Infect Dis* 1993;16:S439-42.
13. Bouza E. Infección causada por *Clostridium difficile*. Situación en los 90. *Rev Clin Esp* 1994;194:870-7.
14. Nelson DE, Auerbach SB, Balch A, Desjardin E, Beck Sague C, Rhead C. Epidemic *Clostridium difficile* associated diarrhea: Role of second and third generation cephalosporins. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 1994;15:87-94.
15. Sociedad Española de Higiene y Medicina Preventiva Hospitalaria y Grupo de Trabajo EPINCAT. Proyecto EPINE. Prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Madrid: Soc Esp Hig Med Prev Hosp, 1991.
16. Bouza E, Padilla B, Catalán P, Sánchez-Carrillo C, Blázquez R, Peláez T. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: experiencia durante un año en un Hospital General. *Rev Clin Esp* 1996;196:424-30.
17. Delmee M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:411-6.
18. Kuhl SJ, Tang YJ, Navarro L, Gumerlock PH, Silva J Jr. Diagnosis and monitoring of *Clostridium difficile* infections with the polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 1993;16:S234-S8.
19. Cohen SH, Tang YJ, Silva J Jr. Molecular typing methods for the epidemiological identification of *Clostridium difficile* strains. *Expert Rev Mol Diagn* 2001;5:61-70.
20. Yee J, Dixon CM, McLean AP, Meakins JL. *Clostridium difficile* disease in a department of surgery. The significance of prophylactic antibiotics. *Arch Surg* 1991;126:241-6.
21. De Lalla F, Privitera G, Rinaldi E, Ortisi G, Santoro D, Rizzardini G. Treatment of *Clostridium difficile* associated disease with teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1125-7.
22. Peláez T, Sánchez R, Bázquez R, Catalán P, Muñoz P, Días MD, et al. Sensibilidad de *Clostridium difficile* toxigénico (Abs 32). Programas y resúmenes del VI Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Valencia, 1994.
23. Caputo GM, Weitekamp MR, Bacon AE 3rd, Whitener C. *difficile* infection: A common clinical problem for the general internist. *J Gen Intern Med* 1994;9: 528-33.
24. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr. *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:459-77.
25. Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital wide restriction of clindamycin. Effect on the incidence of *Clostridium difficile*-associated diarrhea and cost. *Ann Intern Med* 1998;128: 989-95.