

Factores epidemiológicos, clínicos y analíticos asociados a diarrea por *Clostridium difficile* en población anciana hospitalizada. Estudio de casos y controles

Teresa Pareja Sierra y Mercedes Hornillos Calvo

Sección de Geriatria. Hospital Universitario de Guadalajara. Universidad de Alcalá. Guadalajara. España.

RESUMEN

Objetivos: evaluar los factores epidemiológicos, clínicos y analíticos relacionados con la aparición de diarrea asociada a *Clostridium difficile* en población anciana hospitalizada.

Material y métodos: diseño caso-control. Los casos son pacientes mayores de 65 años con diarrea y toxina para *C. difficile* positiva en heces. Se analizaron 2 controles por cada caso, de igual sexo y edad, con diarrea y toxina para *C. difficile* negativa en heces.

Resultados: se estudiaron 120 historias clínicas, 40 casos y 80 controles (el 55%, mujeres), con una edad media de 82,2 años. La estancia media hospitalaria fue mayor en los casos con toxina positiva, así como la duración de la antibioterapia previa a la diarrea, y las diferencias fueron significativas. Los casos presentaban fiebre alta y dolor abdominal con más frecuencia que los controles ($p < 0,05$). Las alteraciones iónicas, la leucocitosis, la anemia y la hipoproteinemias eran más frecuentes en el grupo con *C. difficile* positivo. El número de antibióticos consumidos fue similar en ambos grupos. Amoxicilina-ácido clavulánico y levofloxacino se emplearon más en los casos ($p > 0,05$). En el análisis multivariante resultó significativo como valor asociado a *C. difficile* la antibioterapia prolongada previa a la aparición de la diarrea. La mayoría de los pacientes recibió metronidazol o vancomicina como tratamiento de la infección por *C. difficile*.

Conclusiones: la sospecha de infección por *C. difficile* debe ser alta en los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico durante períodos muy prolongados. La estancia hospitalaria es mayor en los casos de diarrea asociada a *C. difficile*.

Palabras clave

Clostridium difficile. Infección nosocomial. Diarrea. Anciano.

Epidemiological, clinical and laboratory factors related to *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in an elderly hospitalized population. A case-control study

ABSTRACT

Objectives: to assess epidemiological, clinical and laboratory factors related to *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in an elderly hospitalized population.

Material and methods: a retrospective case-control study was performed. Cases consisted of patients over 64 years old with diarrhoea and positive *C. difficile* toxin in stool sample. Two controls were analyzed for each case, matched for age and gender. Controls consisted of patients who had diarrhoea during hospitalization but were negative for *C. difficile* toxin.

Results: a total of 120 medical records were reviewed. There were 40 cases and 80 controls (55% women). The mean age was 82 years. The mean length of hospital stay was longer in patients with positive CD toxin ($P < .05$). Duration of antibiotic treatment prior to diarrhoea was also longer in this group ($P < .05$). Fever and abdominal pain were more frequent in patients with *C. difficile*-associated diarrhoea than in controls ($P < .05$). Electrolytic abnormalities, anaemia, malnutrition and high white blood cell count were more common in cases than in controls. Both groups received the same number of antibiotics. Amoxicillin-clavulanic acid and levofloxacin were used more frequently in cases with positive *C. difficile* toxin ($P > .05$). Multivariate analysis showed that prolonged antibiotic therapy was an independent factor for this infection. Most of the patients received metronidazole or vancomycin as treatment for *C. difficile*-associated diarrhoea.

Conclusions: a high index for suspicion should be maintained for *C. difficile* infection in patients who have received prolonged antibiotic therapy. Length of hospital stay is longer in patients with *C. difficile*-associated diarrhoea.

Key words

Clostridium difficile. Diarrhoea. Elderly. Nosocomial infection.

Correspondencia: Dra. T. Pareja Sierra.
Sección de Geriatria. Hospital Universitario de Guadalajara. SESCAM.
Donantes de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara. España.
Correo electrónico: tperejas2@hotmail.com

Recibido el 23-6-2006; aceptado el 5-4-2007.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes de edad avanzada constituyen un colectivo especialmente predisuesto al desarrollo de infecciones nosocomiales, debido a las alteraciones de su sistema in-

munitario, su gran comorbilidad y el mayor número de hospitalizaciones. Estos factores, añadidos a una estancia hospitalaria generalmente mayor, hacen que la contribución a la carga de infecciones nosocomiales de este grupo poblacional sea de gran magnitud. A pesar de ello, no se ha investigado mucho sobre su incidencia general, factores de riesgo, repercusión clínica y tipos más frecuentes en el anciano, en quien la infección suele ser más grave, de tratamiento más complejo y presentación atípica¹. Entre las infecciones nosocomiales de origen gastrointestinal, la infección por *Clostridium difficile* representa aproximadamente el 20% de las diarreas relacionadas con antibióticos y es la causa más frecuente de diarrea de adquisición hospitalaria^{2,3}. El papel de la contaminación por *C. difficile* es muy importante por su prevalencia creciente, su relación con el uso de antimicrobianos y la importancia de la prevención de su diseminación. Además, supone un incremento no despreciable en términos de morbimortalidad y costes hospitalarios.

C. difficile es un bacilo grampositivo capaz de producir exotoxinas, que con frecuencia se comporta como saprofito del colon. Es causante de cuadros de diarrea de intensidad variable y se relaciona con la administración de antimicrobianos. Las lesiones morfológicas que produce en el intestino grueso son debidas a las toxinas que genera y varían desde una leve colitis inespecífica hasta, en sus formas más extremas, pseudomembranas consideradas patognomónicas de esta enfermedad.

Se ha demostrado su transmisión entre pacientes ingresados y el personal sanitario, lo que hace imprescindible el empleo de medidas preventivas para reducir la diseminación. Actualmente, el aumento de la incidencia y la potencial severidad de la diarrea relacionada con *C. difficile* hacen de este proceso un problema sanitario de gran importancia⁴⁻⁶. La repercusión clínica de esta afección, así como el pronóstico del paciente, es importante, por lo que un abordaje adecuado y un tratamiento específico con metronidazol o vancomicina son prioritarios⁷⁻⁹. Recientes investigaciones sobre tratamientos no antibióticos con polipéptidos quelantes de la toxina producida por *C. difficile* ofrecen resultados esperanzadores¹⁰.

Debido a que la diarrea asociada a *C. difficile* es una entidad de importancia creciente entre los ancianos hospitalizados se diseñó un estudio clínico dirigido a intentar detectar una serie de factores (datos clínicos y datos analíticos) relacionados con la infección por *C. difficile* que orienten al clínico y faciliten su diagnóstico precoz, de cara a una optimización del tratamiento y una mejoría del pronóstico, para minimizar su diseminación intrahospitalaria¹¹⁻¹⁴.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo con diseño caso-control. Se revisó a todos los pacientes mayores de 65

años con diarrea y toxina de *C. difficile* positiva en heces ingresados en el Hospital Universitario de Guadalajara entre octubre de 1999 y octubre de 2004. Por cada caso diagnosticado de colitis relacionada con *C. difficile* se eligieron 2 controles, pacientes con diarrea en estudio, a los que se había solicitado toxina para *C. difficile* cuyo resultado fue negativo, del mismo sexo y con edad similar (desviación estándar de 2 años). La mayor parte de ellos eran pacientes con diarrea relacionada con el tratamiento antibiótico. Se definió diarrea como 3 o más deposiciones blandas o líquidas durante al menos 48 h.

El diagnóstico se realizó por el resultado positivo para detección de toxina A de *C. difficile* en heces mediante inmunocromatografía (ELISA). Se diagnosticaron 40 casos y se seleccionaron 80 controles. En total se revisaron las historias clínicas de 120 pacientes. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, servicio hospitalario donde permaneció ingresado, días de estancia hospitalaria total, fallecimiento o no, antibioterapia empleada y su duración previa a la aparición de la diarrea, dolor abdominal registrado en la historia clínica, fiebre mayor de 38 °C, febrícula (temperatura, 37-38 °C), alteraciones analíticas (trastornos electrolíticos, leucocitosis), leucocitos en heces, uso de sonda nasogástrica, realización de colonoscopia, diagnósticos al alta, tipos de antimicrobianos empleados, infección que motivó el tratamiento antibiótico y el tratamiento aplicado para la infección por *C. difficile*.

En el análisis estadístico se analizaron medias y frecuencias. Para el estudio de variables categóricas se aplicó la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando los valores esperados en una o más casillas eran inferiores a 5. Para comparar medias se usaron pruebas no paramétricas. Para el estudio de los días transcurridos desde el inicio de la antibioterapia hasta la aparición de la diarrea por *C. difficile*, al no disponer de puntos de corte de referencia, se decidió dividir la muestra en cuartiles. Se realizó un análisis multivariable de regresión logística para analizar los factores asociados con la toxina de *C. difficile* positiva, incluidos como variables independientes aquellas que en el análisis bivalente tenían una significación estadística de $p < 0,10$. Se calculó la *odds ratio* con el intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

La edad media $\pm$ desviación estándar de los pacientes con diarrea relacionada con *C. difficile* fue de $83,1 \pm 7,2$ años; el 56,7% eran mujeres. La mayoría de los pacientes procedía del servicio de geriatría (60,8%), seguido del de medicina interna (fig. 1), que son a su vez los departamentos de los que se remite mayor número de muestras fecales para su análisis al laboratorio. Las infecciones respiratorias y las urinarias fueron los principales motivos por los que se inició el tratamiento antibiótico relacionado con la aparición de la diarrea. No hubo brotes epidémicos, to-

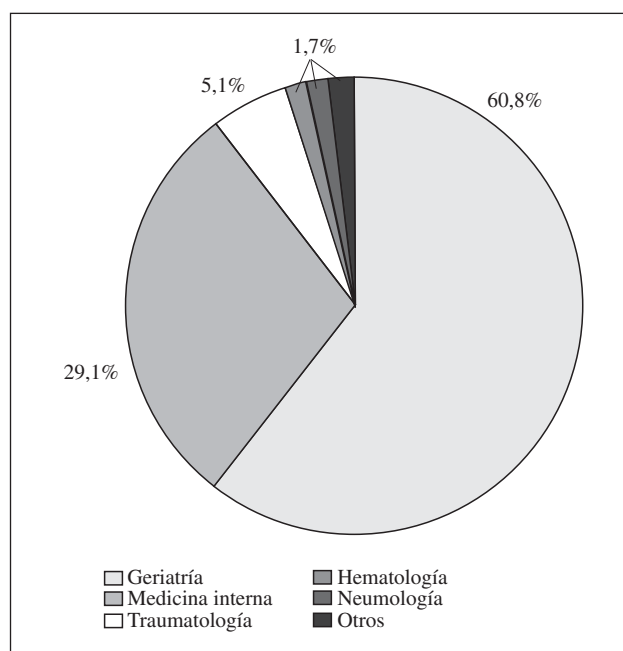


Figura 1. Distribución de los pacientes por servicios hospitalarios.

dos los casos fueron esporádicos. Todos los pacientes habían recibido tratamiento antibiótico previamente.

En el análisis bivariante los pacientes con diarrea relacionada con *C. difficile* mostraron con mayor frecuencia fiebre alta y dolor abdominal, de forma estadísticamente significativa. La febrícula fue más común en los controles sin alcanzar la significación. La rectorragia y los leucocitos en heces también fueron más prevalentes en los casos, sin alcanzar tampoco diferencia estadísticamente significativa, así como alteraciones analíticas como leucocitosis o trastornos electrolíticos. La sonda nasogástrica fue más frecuente en los casos. Sólo se detectaron se-

domembranas colónicas en uno de los pacientes evaluados con toxina positiva para *C. difficile*. La dilatación severa de asas de intestino grueso o megacolon tóxico fue menos frecuente en los pacientes con diarrea por *C. difficile* sin diferencias estadísticamente significativas (tabla 1). Las concentraciones de hemoglobina y proteínas séricas fueron similares en ambos grupos (tabla 2).

Fallecieron el 15% de los casos y el 7,6% de los controles, sin que la diferencia entre los grupos fuese estadísticamente significativa. La causa del fallecimiento fue, en la mayor parte de los casos, consecuencia de la gravedad de la enfermedad de base que afectaba a los pacientes con esta infección nosocomial. La estancia media hospitalaria de los pacientes con infección por *C. difficile* fue superior a la de los controles en aproximadamente 9 días. El número de antibióticos administrados no presentó diferencias relevantes entre los 2 grupos (1,51 en los casos y 1,68 en los controles) (tabla 2). Para el tratamiento de la diarrea por *C. difficile* se empleó metronidazol en el 29% de los casos, vancomicina en el 30% y la asociación de ambos en el 32,5%.

La antibioterapia prolongada previa a la aparición de la diarrea se relacionó con la infección por *C. difficile*: $11,6 \pm 6,8$ días en los casos frente a $7,4 \pm 9,6$ días en los controles; esta diferencia fue casi significativa ($p = 0,08$) (tabla 2). En el análisis por cuartiles de los días de antibioterapia previa a la aparición de la diarrea, se observó que la duración de la antibioterapia más de 12 días se asociaba de forma significativa a la infección por *C. difficile* ($p < 0,05$) (tabla 3).

Respecto al tipo de antibióticos relacionados con la aparición de la diarrea, el uso de amoxicilina-ácido clavulánico, levofloxacino, imipenem y cefalosporinas de segunda generación fue más frecuente en los pacientes con infección por *C. difficile*, sin alcanzar esta diferencia significación estadística. Ciprofloxacino, macrólidos, aminoglucósidos, piperacilina-tazobactam, clindamicina y am-

TABLA 1. Características clínicas y analíticas de ancianos con diarrea asociada a *Clostridium difficile* y con diarrea por otras causas

Datos clínicos y complementarios	<i>Clostridium</i> positivo (n = 40), n (%)	<i>Clostridium</i> negativo (n = 80), n (%)	p
Fiebre (> 38 °C)	16 (40,0)	18 (22,5)	< 0,05
Febrícula (37-38 °C)	15 (37,5)	38 (47,5)	NS
Dolor abdominal	22 (55,0)	29 (36,3)	< 0,05
Rectorragia	8 (20,0)	9 (11,3)	NS
Leucocitosis	23 (57,5)	38 (47,5)	NS
Alteraciones electrolíticas (Na, K)	20 (50,0)	28 (35,0)	0,084
Sonda nasogástrica	3 (7,5)	2 (2,5)	NS
Leucocitos/hematíes (en heces)	6 (15,0)	9 (11,3)	NS
Seudomembranas (colonoscopia)	1 (2,5)	0 (0)	< 0,05
Megacolon tóxico (radiografía de abdomen)	1 (2,5)	3 (3,8)	NS

NS: estadísticamente no significativo.

TABLA 2. Características clínicas de ancianos con diarrea asociada a *Clostridium difficile* y diarrea por otras causas

Datos analíticos y asistenciales	Clostridium positivo (n = 40)	Clostridium negativo (n = 80)	p
Hemoglobina sérica (g/l)	11,3 ± 2,2	11,8 ± 2,1	NS
Proteínas séricas (g/l)	54,7 ± 9,1	56,7 ± 6,8	NS
Duración antibioterapia (días)	11,6 ± 9,6	7,4 ± 6,8	0,080
Número de antibióticos	1,7 ± 1,0	1,7 ± 1,1	NS
Estancia hospitalaria (días)	27,1 ± 18,5	18,1 ± 11,0	< 0,05

Todos los datos se expresan en media ± desviación estándar.

NS: estadísticamente no significativo.

TABLA 3. Relación entre la duración del tratamiento antibiótico causante de la diarrea y la infección por *Clostridium difficile* en pacientes con tratamiento antimicrobiano

Datos analíticos y asistenciales	Clostridium positivo (n = 40)	Clostridium negativo (n = 80)	p
0-2 días de antibioterapia (P25)	25,9%	74,1%	
3-7 días de antibioterapia (P50)	32,3%	67,7%	
8-12 días de antibioterapia (P75)	13,3%	86,6%	
> 12 días de antibioterapia (P100)	63,0%	37,0%	< 0,05

Comparación entre el grupo con más de 12 días de antibioterapia y el resto (χ^2).

TABLA 4. Antibióticos usados en el conjunto de la muestra

Antibióticos	Clostridium positivo (n = 40), n (%)	Clostridium negativo (n = 80), n (%)	p
Amoxicilina-ácido clavulánico	23 (57,5)	35 (43,8)	NS
Levofloxacin	15 (37,5)	20 (25,0)	NS
Imipenem	4 (10,0)	6 (7,5)	NS
Ampicilina	1 (2,5)	1 (1,3)	NS
Cefalosporinas 2. ^a generación	3 (7,5)	4 (5,0)	NS
Cefalosporinas 3. ^a generación	3 (7,5)	6 (7,5)	NS
Ciprofloxacino	7 (17,5)	17 (21,3)	NS
Macrólidos	2 (5,0)	6 (7,5)	NS
Aminoglucósidos	1 (2,5)	8 (10,0)	NS
Piperacilina-tazobactam	3 (7,5)	9 (11,3)	NS
Clindamicina	0	2 (2,5)	NS
Trimetoprima-sulfametoxazol	0	2 (2,5)	NS

NS: estadísticamente no significativo.

La suma total del porcentaje es mayor de 100 porque muchos de los pacientes recibieron más de un antibiótico.

picilina fueron más frecuentemente empleados en los controles (tabla 4).

En el análisis multivariante por regresión logística se incluyeron las variables que en el análisis bivariante habían mostrado $p < 0,10$; es decir, fiebre mayor de 38 °C, dolor abdominal, alteraciones iónicas séricas, duración de la antibioterapia más de 12 días, haber utilizado más de 2 antibióticos y uso de levofloxacino o amoxicilina-ácido clavulánico. El resultado de este análisis fue que sola-

mente la «duración prolongada de la antibioterapia» previa a la aparición de la diarrea mostró asociación independiente a la diarrea asociada a *C. difficile*, lo que multiplicó por casi 4 veces esta posibilidad (tabla 5).

DISCUSIÓN

La alteración de la flora normal del colon permite el sobrecrecimiento de *C. difficile*, cuyo predisponente más

TABLA 5. Análisis multivariante de las variables asociadas a diarrea por *Clostridium difficile* (regresión logística)

	Odds ratio	IC del 95%	p
Fiebre (> 38 °C)	2,02	0,70-5,40	NS
Dolor abdominal	2,23	0,80-6,10	NS
Alteración hidroelectrolítica	1,24	0,47-3,28	NS
Duración de antibioterapia > 12 días	3,90	1,04-14,90	< 0,05
Número de antibióticos > 2	0,84	0,30-2,38	NS
Levofloxacino	1,57	0,56-4,45	NS
Amoxicilina-ácido clavulánico	1,64	0,62-4,32	NS

IC: intervalo de confianza; NS: estadísticamente no significativo.

importante es el uso de antibióticos que, con escasas excepciones, está uniformemente presente. Esta disrupción de la flora permite el desarrollo de *C. difficile* en un huésped susceptible, donde deben coexistir receptores colónicos para esa toxina y factores de debilidad asociados. En nuestra muestra hay que destacar que todos los casos estaban con tratamiento antimicrobiano.

Según estudios anteriores, los antimicrobianos que más se asocian a cambios importantes en la flora son los que se eliminan por vía fecal y no se absorben totalmente, así como los que se excretan por vía hepatobiliar, lo que les permite actuar sobre el intestino grueso y disminuir la resistencia a la colonización del colon. Los antibióticos que hasta ahora habían demostrado una relación más clara con esta diarrea infecciosa son cefalosporinas, amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina y clindamicina, sin considerarse de gran importancia el levofloxacino^{4,7}. En nuestro estudio este último antibiótico ha sido muy relevante, por la amplia difusión actual de su uso, sin mostrar en el análisis multivariante una asociación independiente con la infección por *C. difficile*.

El riesgo de infección por *C. difficile* se relaciona además con la frecuencia de uso de antibióticos, su vía de administración, duración, el amplio espectro antimicrobiano y el uso de combinaciones o múltiples ciclos. En concordancia con otros estudios publicados^{7,15,16}, en nuestra muestra se objetiva una clara relación entre la aparición de diarrea asociada a *C. difficile* y el uso de antimicrobianos durante períodos muy prolongados. Éste ha sido el único factor que ha mostrado una relación independiente con la diarrea asociada a *C. difficile* en el análisis multivariante. En nuestro estudio hemos encontrado una asociación positiva entre la estancia media prolongada y la infección por *C. difficile*. Se debe sospechar infección por *C. difficile* sobre todo en los casos de diarrea relacionada con tratamiento antibiótico prolongado, y es menos probable un resultado positivo en casos con terapia antimicrobiana de breve duración.

Es posible que el deterioro del estado general y nutricional que supone para el anciano la hospitalización pro-

longada sea la causa y no la consecuencia de la adquisición de esta infección nosocomial. Estudios recientes apuntan a la posible relación de la infección por *C. difficile* con tratamientos que modifican el ritmo intestinal, como laxantes o enemas, y con fármacos que alteran el pH gástrico de modo importante^{7,15}, aunque este aspecto no fue investigado en el presente estudio.

Hemos observado que la fiebre alta y el dolor abdominal son más frecuentes en la diarrea asociada a *C. difficile*. Ambos hallazgos en un paciente con diarrea hospitalaria pueden considerarse datos asociados a colitis pseudomembranosa, por lo que su presencia debe alertar al clínico de esa posibilidad para iniciar las medidas diagnósticas y terapéuticas adecuadas. La rectorragia, aun sin llegar a la asociación estadísticamente significativa, también es un dato muy relacionado con la infección por *C. difficile* en el contexto de diarrea aguda.

La transmisión en el medio hospitalario de *C. difficile* es un problema sanitario importante¹⁷. La profilaxis consiste en medidas de aislamiento entérico. Se recomienda aislar a los pacientes, y aunque esto no siempre es posible, es la medida preventiva más eficaz junto con el uso racional de los antibióticos. La detección precoz de esta infección es fundamental no sólo para mejorar el pronóstico, sino también para la instauración temprana de las medidas preventivas adecuadas que impidan su diseminación a otros pacientes¹⁸. La identificación de los factores de riesgo asociados a diarreas por *C. difficile* permite ese diagnóstico precoz. Hay varios estudios que intentan identificar esos factores de riesgo y la antibioterapia prolongada se repite como uno de los principales factores asociados⁷.

Desde el punto de vista asistencial, es obvia la repercusión económica del incremento de morbilidad y estancia media que produce esta complicación nosocomial. En la muestra evaluada se demuestra que la diarrea asociada a *C. difficile* prolonga los días de hospitalización, aunque aún no se ha determinado si la infección es causa o consecuencia de este hecho. Parece evidente que cuantos más días permanezca ingresado el anciano, mayor será el riesgo de colonización e infección por *C. difficile*¹⁷.

En conclusión, hemos de destacar que la diarrea asociada a *C. difficile* es un problema sanitario de importancia creciente por su prevalencia, consecuencias clínicas y socioeconómicas que aún es infravalorada por el colectivo médico, y cuyo índice de sospecha es bajo. El empleo de medidas preventivas y de detección precoz podría reducir en gran medida su impacto, dado que la respuesta al tratamiento adecuado es elevada. Recientemente se han producido brotes de infección por cepas de *C. difficile* genéticamente desconocidas hasta ahora, más virulentas por su capacidad de generar mucha más cantidad de toxinas (diferentes de las hasta ahora descritas) y con índices de resistencia antibiótica muy superiores¹⁹. Es necesario seguir realizando estudios en la misma línea para

intentar establecer qué factores de riesgo o «marcadores de fragilidad» presentes en los ancianos les hacen más susceptibles a esta infección y que podrían ser tratables en determinadas «situaciones de riesgo» para disminuir la incidencia de la enfermedad. Es prioritario mejorar la política antibiótica y evitar la prolongación innecesaria de los tratamientos antimicrobianos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taylor ME, Oppenheim BA. Hospital acquired infection in elderly patients. *J Hosp Infect.* 1998;38:245-60.
2. Kelly CP, Pothoulakis C, La Mont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med.* 1994;330:257-62.
3. Delgado M. Diarrea nosocomial por *Clostridium difficile*. *Med Clin (Barc).* 2000;115:501-2.
4. Bertiú C, Romero J. *Clostridium difficile*. *Med Clin (Barc).* 1997;108:146-55.
5. Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB. *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a review. *Arch Int Med.* 2001;161:525-33.
6. Jacobs A, Barnard K, Fishel R, Gradon JD. Extracolonic manifestations of *Clostridium difficile* infections. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:88-101.
7. Selva A, Yuste M, Armadans L. Factores de riesgo de infección por *Clostridium difficile* en pacientes ancianos. Estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc).* 2000;115:499-500.
8. Manabe YC, Vinetz JM, Moore RD, Merz C, Charache P, Bartlett JG. *Clostridium difficile* colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Int Med.* 1995;123:835-40.
9. 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.
10. Louie T, Peppe J, Watt CK, Johnson D, Mohammed R, Dow G, et al. Tolevamer, a novel nonantibiotic polymer compared with vancomycin in the treatment of mild to moderately severe *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2006;43:411-20.
11. Gorbach SL. Antibiotics and *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 1999;341:1690-1.
12. Johansen A, Vasishta S, Edison P, Hosein I. *Clostridium difficile* associated diarrhoea: how good are nurses at identifying the disease? *Age Aging.* 2002;31:487-8.
13. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 1998;40:1-15.
14. Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am.* 1992;66:655-64.
15. Starr JM, Martin H, McCoubrey J, Gibson G, Poxton IR. Risk factors for *Clostridium difficile* colonization and toxin production. *Age Aging.* 2003;32:657-60.
16. De Isusi AM, González E, Gayoso P, Gastelu-Iturri J, Barbeito L, Fernández R. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: experiencia en un hospital secundario. *Med Clin (Barc).* 2003;121:331-3.
17. Cánovas C, Merino FJ. Diarrea nosocomial por *Clostridium difficile* en mayores de 80 años. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2005;40:70-7.
18. González-García N, Gómez-Pavón J, Martínez-Porras JL. Diagnóstico, tratamiento y control de la infección causada por *Clostridium difficile*. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2005;40:310-9.
19. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2005;353:2433-41.