



# ***Clostridium difficile: cambio de paradigmas en la epidemiología hospitalaria y el control de infecciones***

Oscar Sosa-Hernández,\* Gloria Paulina Alarcón-Hernández,\*\* Bernardina Matías-Téllez,\* Mónica Alethia Cureño-Díaz\*\*\*

## **RESUMEN**

En los últimos años la infección por *Clostridium difficile* se ha presentado como un gran desafío en materia de control de infecciones dentro de las instituciones de salud del mundo, debido a que es uno de los principales agentes etiológicos de las infecciones asociadas a la atención de la salud que causa una importante repercusión en el paciente y en la institución. Nuestro país no es la excepción, ya que en diversos hospitales se han presentado brotes de *Clostridium difficile*. En especial se ha descrito la presencia de la cepa BI/NAP1/027, una cepa altamente virulenta que ha ocasionado tasas de incidencia similares a las reportadas en Europa y Estados Unidos. La presencia de *Clostridium difficile* en los hospitales representa un gran reto para los líderes en el control de infecciones, pues rompe con los paradigmas en la epidemiología hospitalaria.

**Palabras clave:** *Clostridium difficile, epidemiología hospitalaria, control de infecciones.*

## **ABSTRACT**

*Clostridium difficile* infection in recent years has emerged as a major infection control challenge within the world's health institutions, as it is one of the major agents of etiological healthcare-associated infections, causing significant impact on the patient and the institution. Our country is no exception, since several hospitals have experienced outbreaks of *Clostridium difficile*, especially the presence of the highly virulent strain BI/NAP1/027, which has caused incidence rates similar to those reported in Europe and the United States. The presence of *Clostridium difficile* in hospitals represents a great challenge for leaders in infection control, as it breaks with paradigms in hospital epidemiology.

**Key words:** *Clostridium difficile, hospital epidemiology, infection control.*

## **INTRODUCCIÓN**

*Clostridium difficile* es un bacilo Gram positivo, formador de esporas y productor de toxinas que en los últimos años ha representado un gran desafío en materia de control de infecciones dentro de las instituciones de salud en el mundo, siendo uno de los principales agentes etiológicos de las infecciones asociadas a la atención de la

salud (IAAS). Genera una considerable carga económica para el paciente y la institución.<sup>1,2</sup> La presencia de *Clostridium difficile* en los hospitales representa un gran reto para los líderes en el control de infecciones, ya que rompe con los paradigmas en la epidemiología hospitalaria que se tenían establecidos para el control de los microorganismos multirresistentes.<sup>3</sup> Las características microbiológicas de *Clostridium difficile* obligan a cambiar las estrategias comúnmente implementadas para su control como el uso de antisépticos, la limpieza y desinfección de las áreas, las precauciones por contacto, el uso correcto de equipo de protección personal, el uso racional de los antimicrobianos y la disminución de algunos otros factores de riesgo.<sup>4-6</sup> El objetivo de esta revisión es describir las características principales de *Clostridium difficile*, así como los retos que

\* Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria. Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México.

\*\* Epidemiología. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México.

\*\*\* Dirección de Planeación Estratégica. Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México.

Recibido: 21/12/2017. Aceptado para publicación: 10/01/2018.

este agente patógeno representa para los actuales programas de prevención y control de infecciones.

## CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS Y FISIOPATOLOGÍA

*Clostridium difficile* fue descrito por primera vez en 1935 como parte de la flora intestinal en recién nacidos, originalmente fue nombrado como *Bacillus difficile*, caracterizado por su difícil aislamiento y lento crecimiento.<sup>7-9</sup> La transmisión de este patógeno ocurre principalmente en instalaciones hospitalarias, donde la exposición a los antimicrobianos y la contaminación del ambiente por esporas de *Clostridium difficile* es común.<sup>10</sup> Estas esporas son la forma de transmisión más efectiva, puesto que contribuyen a la supervivencia del microorganismo en el hospedero y son las responsables de la enfermedad recurrente tras la terminación de la terapia.<sup>11</sup> Las esporas son metabólicamente inertes y sobreviven largos períodos resistiendo a condiciones ambientales extremas y a algunos tratamientos químicos.<sup>12</sup>

La infección por *Clostridium difficile* es la causa más común de diarrea asociada a la atención de la salud y el uso prolongado de antimicrobianos. La severidad de la infección puede ir desde una diarrea leve hasta una colitis pseudomembranosa o megacolon tóxico que es posible que resulte en perforación colónica.<sup>13</sup> Ésta es mediada por la producción de citotoxinas que dañan las células epiteliales del colon, provocando una inflamación extensa. Estas toxinas son llamadas A y B y son consideradas como los mayores factores de virulencia de *Clostridium difficile*, además de ser los principales marcadores para su diagnóstico. Estas toxinas son detectadas en heces mediante ensayos basados en anticuerpos y citotoxicidad.<sup>14</sup>

Las toxinas A (TcdA) y B (TcdB) (glucosiltransferasas) provocan la desorganización del citoesqueleto y la muerte celular.<sup>2</sup> Los efectos provocados por la toxina A en la mucosa intestinal se caracterizan por una intensa secreción de líquidos, acumulación de células inflamatorias (macrófagos, mastocitos, linfocitos y neutrófilos) y la liberación de mediadores químicos (prostaglandinas, leucotrienos y plaquetas),<sup>15</sup> los cuales constituyen el factor activador de la respuesta inflamatoria de la colitis pseudomembranosa.<sup>9</sup> La toxina B provoca modificaciones morfológicas y electrofisiológicas en la mucosa del colon y estimula la síntesis de potentes mediadores inflamatorios en monocitos y macrófagos, mostrando una mayor agresividad contra el epitelio del colon *in vitro*.<sup>16</sup>

El proceso patogénico inicia cuando las esporas de *Clostridium difficile* germinan y las formas vegetativas se

multiplican, éstas se adhieren a la mucosa, penetran con la ayuda de los flagelos y la secreción de proteasas, dando paso a la primera fase del proceso llamada colonización, en la que aún puede tenerse una adecuada respuesta inmunológica humoral frente a las toxinas. Cuando la resistencia a la colonización se ve disminuida, las esporas permanecen y proliferan en el tracto gastrointestinal.<sup>12,14,17</sup>

La infección por *Clostridium difficile* es el resultado de la alteración de la biota bacteriana del colon que da lugar a la sobre población de esta bacteria y la consecuente liberación de toxinas A y B, las cuales tienen la capacidad de aumentar la permeabilidad vascular de la pared intestinal y producir hemorragias.<sup>9</sup> Se ha demostrado la relación directa entre los niveles de toxinas, el desarrollo de colitis pseudomembranosa y la duración de la diarrea.<sup>18,19</sup> La alteración de los genes que codifican todos los factores de virulencia, además de las toxinas, son importantes para explicar la variación en la enfermedad debida a distintas cepas de *Clostridium difficile* y a la aparición de nuevas cepas virulentas.<sup>12</sup>

En el año 2000, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) caracterizaron las infecciones severas causadas por *Clostridium difficile* que habían tenido un alarmante aumento en varios hospitales. La cepa aislada se reconoció como BI/NAP1/027, la cual se caracteriza por presentar resistencia a las fluoroquinolonas de alto nivel, formación eficiente de esporas, alta producción de toxinas y una tasa de mortalidad tres veces mayor en comparación con cepas menos virulentas como los ribotipos 001 o 014.<sup>10,20</sup>

En diversos hospitales de nuestro país se han presentado brotes de *Clostridium difficile*, en especial se ha descrito la presencia de la cepa BI/NAP1/027. En el año 2015 se realizó el primer reporte sobre un brote de esta cepa en un hospital en Monterrey, Nuevo León, donde se identificaron 22 casos en el periodo de marzo de 2011 a agosto de 2012.<sup>3</sup> A partir del 2012 se ha tenido presencia de *Clostridium difficile* en hospitales de las principales ciudades de nuestro país como Guadalajara y la Ciudad de México, donde se detectó el ribotipo 027 y se describieron incrementos en la incidencia de los casos en los meses de enero y junio de 2014, de febrero a septiembre de 2015 y en diciembre del mismo año. Cabe destacar que estos reportes son similares a los publicados en Europa y Estados Unidos.<sup>21,22</sup>

## MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

Dentro de las actividades esenciales para la prevención y control de los casos de infección por *Clos-*



*Clostridium difficile* están las precauciones por contacto, que consisten en el aislamiento de todo paciente con infección por *Clostridium difficile* confirmada o sospechosa en habitaciones individuales y en caso de que no sea posible, deben ser colocados en habitaciones con otros pacientes con la misma infección; además del uso adecuado de guantes y batas desechables durante la atención sanitaria y el uso de equipo biomédico deberá ser exclusivo en estos pacientes.<sup>23,24</sup> Estas medidas de prevención deben implementarse en todos los casos, tanto sospechosos como confirmados, los cuales deben ser supervisados de manera estricta por el personal de salud que esté en contacto con ellos. Es fundamental seguir estas precauciones por contacto, supervisar su apego y el uso correcto del equipo de protección personal. La correcta señalización e identificación de los casos que se encuentran bajo precauciones por contacto ayudará también a una mayor supervisión de la correcta desinfección de los entornos.<sup>24,25</sup>

El lavado e higiene de manos, aunado al uso correcto de los guantes, al momento de tener contacto con el paciente y su entorno son componentes de suma importancia para el control y prevención de la diseminación de esporas de *Clostridium difficile*.<sup>26</sup>

## LIMPIEZA, DESINFECCIÓN Y ESTERILIZACIÓN

Uno de los pilares fundamentales para el control de *Clostridium difficile* es una desinfección efectiva del medio ambiente hospitalario, ya que si las esporas no se removieron mediante una desinfección eficaz, pueden llegar a sobrevivir meses o años en las superficies contaminadas. Las áreas comúnmente contaminadas por las esporas *Clostridium difficile* son los pisos, cómodos, baños y estructuras de las camas hospitalarias, las cuales son fácilmente contaminadas por materia fecal. Estas áreas pueden entrar en contacto con las manos, ya sea de pacientes, familiares o personal de salud, facilitando la transmisión cruzada, lo que representa un riesgo por la rápida diseminación de las esporas de esta bacteria.<sup>27,28</sup>

Una de las características ya mencionadas de *Clostridium difficile* es la resistencia a diferentes desinfectantes, por lo cual las guías de desinfección y esterilización y diversas revisiones recomiendan el uso de soluciones cloradas, que contengan una concentración de por lo menos 1,600 ppm, para uso rutinario en la desinfección de habitaciones que hayan sido ocupadas por pacientes con la infección confirmada. Soluciones cloradas con concentraciones de 5,000 ppm pueden inactivar 106 esporas de *Clostridium difficile* en menos de 10 minutos.<sup>24,28</sup>

Se considera que la contaminación del equipo biomédico puede llegar a ser un riesgo en la transmisión de las esporas de *Clostridium difficile*. El uso de glutaraldehído al 2% y ácido peracético elimina las esporas usando una exposición de 5 a 20 minutos y el ortoftalaldehído con ácido peracético puede inactivar más de 104 esporas en 10 a 12 minutos, a una temperatura de 20 °C. Estos puntos deberán tomarse en cuenta, pues estos productos son utilizados en la desinfección de endoscopios y colonoscopios.<sup>24,28</sup>

Doan y colaboradores en 2012<sup>26</sup> realizaron un ensayo comparativo entre las nuevas tecnologías y las técnicas convencionales en la desinfección de distintos materiales con diferentes productos desinfectantes. En éste observaron que la forma tradicional de limpieza ya no es efectiva para eliminar la contaminación ambiental por dicha bacteria. Cabe destacar que mencionaron que dicho estudio apoya el uso de un liberador continuo de solución clorada para la desinfección de las habitaciones, puesto que el uso de los diferentes tipos de desinfección sólo garantiza la limpieza cuando el paciente egresa, pero existe una alta probabilidad de que sea contaminado cuando un paciente con infección por *Clostridium difficile* sea ingresado.<sup>27</sup>

Dentro de las nuevas tecnologías se encuentran las de tipo *no touch*, siendo las más evaluadas la luz ultravioleta y los sistemas de peróxido de hidrógeno. Weber y asociados (2016)<sup>28</sup> llevaron a cabo una revisión de los ensayos clínicos que evaluaron estas tecnologías para la desinfección hospitalaria y observaron que ambas son efectivas en lograr la disminución de la contaminación del ambiente hospitalario posterior al egreso de los pacientes con *Clostridium difficile*, por lo que pueden representar una buena estrategia para el control y prevención de este agente infeccioso. La introducción de estas nuevas tecnologías, específicamente con peróxido de hidrógeno, ha mostrado una reducción en la tasa de incidencia de casos de infección por *Clostridium difficile*.<sup>29,30</sup>

Sin duda, la desinfección hospitalaria es un proceso complejo, principalmente por las características de las unidades hospitalarias, las diferentes superficies para desinfectar y los diferentes microorganismos hospitalarios que cada vez muestran mayores patrones de resistencia. Otro punto que debe tomarse en cuenta es la contratación de compañías de servicios subrogados de limpieza para los hospitales, las cuales no capacitan de manera adecuada a los empleados sobre este tema y las áreas de control de infecciones deben tomar el papel adicional de capacitadores y supervisores.

Por estas razones encontrar agentes ideales representa un gran desafío para las áreas de control de infecciones,

pues deben considerar las características de cada organización, el personal y el tipo de pacientes.

## USO RACIONAL DE ANTIMICROBIANOS

La colonización se previene mediante las propiedades de barrera de la microbiota intestinal; por lo que el debilitamiento de esta barrera como consecuencia del uso de antibióticos es el principal factor de riesgo de desarrollar la enfermedad. La edad avanzada, la quimioterapia antineoplásica y la enfermedad subyacente grave también contribuyen a la susceptibilidad.<sup>1,31,32</sup>

El uso de antimicrobianos ha mostrado una asociación estadísticamente significativa, tanto con la presencia de diarrea como con el estado de portador, influyendo en este proceso la duración y el uso de múltiples antimicrobianos. La clindamicina, penicilinas y las cefalosporinas son los antimicrobianos más comúnmente asociados a la infección, así como las fluoroquinolonas. La dosis, la biodisponibilidad y el hecho de que la vía de excreción sea la biliar pueden influir también en el espectro de actividad del antimicrobiano. Se ha reportado que hasta 94% de los pacientes hospitalizados con infección por *Clostridium difficile* han recibido antibióticos en algún momento durante su hospitalización.<sup>33,34</sup>

En la década pasada el creciente uso de fluoroquinolonas para tratar una variedad de infecciones provocó que estos medicamentos se convirtieran en un factor de riesgo importante del desarrollo de infección por *Clostridium difficile*. Algunos estudios demuestran que el uso extendido de fluoroquinolonas representa un riesgo atribuible poblacional de infección por *Clostridium difficile* de 36%, comparado con el uso de cefalosporinas de segunda generación de sólo 10% y con el uso de clindamicina de 1.5%.<sup>5,34</sup>

Es necesaria la implementación de programas para el uso adecuado de antimicrobianos, especialmente en áreas de atención a pacientes críticos, con base en directrices de prescripción antimicrobiana con eficacia probada, comunicación de riesgos de aparición de infección por *Clostridium difficile* posterior al tratamiento con un tipo específico de antimicrobianos y monitorización del uso de los mismos. Se recomienda minimizar el uso de antimicrobianos en pacientes con riesgo incrementado de presentar infección por *Clostridium difficile* y suspender cualquier antimicrobiano inductor en casos sospechosos.<sup>35-38</sup>

## OTROS FACTORES DE RIESGO

El uso de la quimioterapia con citotóxicos y los supresores del ácido gástrico también se han asociado a dicha

infección. Otros factores relacionados con la hospitalización son el tiempo de estancia, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, uso de sonda nasogástrica, gastrostomía, procedimientos quirúrgicos de tracto gastrointestinal y uso de enemas.<sup>4,6</sup> Existen estudios que sugieren que el uso de supresores del ácido gástrico, en particular los inhibidores de la bomba de protones, pueden incrementar el riesgo de infección por *Clostridium difficile*.<sup>38-40</sup>

## CONCLUSIONES

La presencia de *Clostridium difficile* representa un gran reto para la epidemiología hospitalaria y el control de infecciones. Debido a que las estrategias que habitualmente se utilizan en el control de otros agentes infecciosos comunes son insuficientes para la prevención y el control de brotes, la presencia de las esporas en el ambiente hospitalario y la colonización de pacientes, nos obliga a reforzar la limpieza y desinfección a través de la capacitación continua del personal de salud sobre los diferentes procesos del control de infecciones, así como de su supervisión. Esta problemática también evidencia la necesidad de evaluar las nuevas tecnologías de desinfección hospitalaria, no por su impacto de forma aislada, sino como un complemento, llegando a crear en nuestros hospitales un verdadero abordaje integral que garantice la limpieza de las áreas hospitalarias. Aunado a ello, el incremento en los costos por la atención de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* es realmente alto, lo que afecta la economía de las instituciones, de los propios pacientes y su familia. Por todo lo anterior, resulta imprescindible para los líderes en el control de infecciones generar estrategias eficientes que minimicen los riesgos de adquirir infecciones por este patógeno e implementen acciones oportunas de contención de brotes.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Leffler DA, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 287-8.
2. Ananthakrishnan AN. *Clostridium difficile* infection: epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8(1): 17-26.
3. Camacho-Ortiz A, López-Barrera D, Hernández-García R, Galván-De Los Santos AM, Flores-Treviño SM, Llaca-Díaz JM, et al. First report of *Clostridium difficile* NAP1/027 in a Mexican hospital. *PLoS One* 2015; 10(4): e0122627.
4. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium*



- difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365(18): 1693-703.
5. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41(9): 1254-60.
  6. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(3): 225-33.
  7. Acosta-Gnass SA. Pacientes infectados con *Clostridium difficile*. Manual de control de infecciones y epidemiología hospitalaria. Organización Panamericana de la Salud; 2011. p. 174-6.
  8. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants with a description of a new pathogenic anaerobe, *Bacillus difficilis*. *Am J Dis Child* 1935; 49(2): 390-402.
  9. Portillo-López MI, Castellanos-Urdabay MA, Cortés-Navia E, Chiprut R. *Clostridium difficile* infection. *Gac Med Mex* 2002; 138(1): 57-66.
  10. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005; 353(23): 2433-41.
  11. 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(9): 887-9.
  12. Pérez M, Hurtado AI, Couto I, Gutiérrez JM, Seoane L, Suárez JM, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. *Rev Chil Infectol* 2013; 30(2): 165-85.
  13. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, Mulligan ME, Silva J Jr. *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16(8): 459-77.
  14. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(2): 247-63.
  15. Rocha MF, Sidrim JJ, Lima AA. *Clostridium difficile* as an inducer of inflammatory diarrhea. *Rev Soc Bras Med Trop* 1999; 32(1): 47-52.
  16. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, Hamilton G, Zacherl J, Bischof G, et al. *Clostridium difficile* toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium *in vitro*. *J Clin Invest* 1995; 95(5): 2004-11.
  17. van der Waaij D. The ecology of the human intestine and its consequences for overgrowth by pathogens such as *Clostridium difficile*. *Annu Rev Microbiol* 1989; 43: 69-87.
  18. Burdon DW, George RH, Mogg GA, Arabi Y, Thompson H, Johnson M, et al. Faecal toxin and severity of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *J Clin Pathol* 1981; 34(5): 548-51.
  19. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001; 357(9251): 189-93.
  20. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology* 2009; 136(6): 1913-24.
  21. Morfin-Otero R, Garza-Gonzalez E, Aguirre-Diaz SA, Escobedo-Sánchez R, Esparza-Ahumada S, Perez-Gomez HR, et al. *Clostridium difficile* outbreak caused by NAP1/BI/027 strain and non-027 strains in a Mexican hospital. *Braz J Infect Dis* 2016; 20(1): 8-13.
  22. Dávila LP, Garza-González E, Rodríguez-Zulueta P, Morfin-Otero R, Rodríguez-Noriega E, Vilar-Compte D, et al. Increasing rates of *Clostridium difficile* infection in Mexican hospitals. *Braz J Infect Dis* 2017; 21(5): 530-4.
  23. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control* 2007; 35(10 Suppl 2): S165-93.
  24. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control* 2007; 35(10 Suppl 2): S65-164.
  25. Hohenberger H. The OR environment--hand hygiene, cleaning, and *Clostridium difficile*. *AORN J* 2015; 102(6): 584-7.
  26. McGoldrick M. Hand hygiene and *Clostridium difficile* infections. *Home Healthc Now* 2015; 33(6): 340-1.
  27. Doan L, Forrest H, Fakis A, Craig J, Claxton L, Khare M. Clinical and cost effectiveness of eight disinfection methods for terminal disinfection of hospital isolation rooms contaminated with *Clostridium difficile* 027. *J Hosp Infect* 2012; 82(2): 114-21.
  28. Rutala WA, Weber DJ, Committee HICPAC. Guideline for Disinfection and Sterilization in Healthcare Facilities, 2008. Last update: February 15, 2017.
  29. Weber DJ, Kanamori H, Rutala WA. 'No touch' technologies for environmental decontamination: focus on ultraviolet devices and hydrogen peroxide systems. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29(4): 424-31.
  30. McCord J, Prewitt M, Dyakova E, Mookerjee S, Otter JA. Reduction in *Clostridium difficile* infection associated with the introduction of hydrogen peroxide vapour automated room disinfection. *J Hosp Infect* 2016; 94(2): 185-7.
  31. Bignardi GE. Risk factors for *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect* 1998; 40(1): 1-15.
  32. Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51(1): 2-7.
  33. Owens RC Jr, 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.
  34. Patton A, Davey P, Harbarth S, Nathwani D, Sneddon J, Marwick CA. Impact of antimicrobial stewardship interventions on *Clostridium difficile* infection and clinical outcomes: segmented regression analyses. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73(2): 517-26.
  35. 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(4): 478-98; quiz 499.
  36. Dubberke ER, Carling P, Carrico R, Donskey CJ, Loo VG, McDonald LC, et al. Strategies to prevent *Clostridium difficile* infections in acute care hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35(6): 628-45.
  37. Vonberg RP, Kuijper EJ, Wilcox MH, Barbut F, Tüll P, Gastmeier P, et al. Infection control measures to limit the spread of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14 Suppl 5: 2-20.
  38. Pérez M, Hurtado AI, Couto I, Gutiérrez JM, Seoane L, Suárez JM, et al. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*. *Rev Chil Infectol* 2013; 30(2): 165-85.



39. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170(9): 784-90.
40. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46 Suppl 1: S12-8.

**Solicitud de sobretiros:**

Dr. Oscar Sosa-Hernández  
Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria.  
Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.  
Av. Instituto Politécnico Nacional Núm. 5160,  
Col. Magdalena de las Salinas, C.P. 07760,  
Del. Gustavo A. Madero, Ciudad de México.  
Tel: 5747-7560, ext. 7489  
Correo electrónico: dr.oscar.sh@gmail.com