



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

FACTORES ASOCIADOS A INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN

PACIENTES CON TRATAMIENTO ONCOLÓGICO

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Alumno: Nashla Hamdan Pérez

Asesor de Tesis: Dr. Eduardo Cerda Contreras

México D.F 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1. Índice.....	2
2. Dedicatoria	3
3. Agradecimientos	3
4. Resumen	4
5. Introducción	5
6. Antecedentes	7
7. Justificación	8
8. Pregunta de Investigación	8
9. Hipótesis	9
10. Objetivos	9
11. Material y Métodos	9
12. Tipo y Diseño De Estudio	9
13. Universo de estudio	10
14. Tamaño de muestra	10
15. Criterios de Inclusión	10
16. Criterios de Exclusión	10
17. Criterios de Eliminación	11
18. Definición Operacional de Las Variables	11
19. Análisis Estadístico	12
20. Ética	13
21. Resultados	13
22. Discusión	17
23. Conclusiones	19
24. Referencias Bibliográficas	20

A mis padres que siempre han sido mi ejemplo y mi motor para alcanzar todas mis metas.

A mis hermanas por su cariño y apoyo en todo momento.

Agradezco al Dr. Eduardo Cerda por darme la oportunidad de trabajar con él y por su valiosa guía y consejo para el desarrollo de este trabajo. A mis asesores por su apoyo, y a todos mis maestros que durante la residencia de medicina interna me guiaron y aconsejaron para orientarme y poder lograr mis metas.

4. Resumen

Introducción: La infección por *C. difficile* en la actualidad juega un papel importante en los casos de diarrea. El tracto gastrointestinal es un sitio común de infección en pacientes oncológicos, pocos estudios han evaluado los factores asociados a la infección por *C. difficile* en éstos pacientes. **Material y métodos:** Realizamos un estudio de casos y controles para investigar los factores asociados a la infección por *C. difficile* en pacientes oncológicos en tratamiento. **Resultados:** en el periodo de 5 años de febrero 2011 a 2016 encontramos 30 casos y 33 controles, de los casos 46.7% eran mujeres, 53.3% hombres, la media de edad del grupo fue de 61.4 años, de estos 80% tenían neoplasia sólida y el 20% hematológicas siendo las más comunes las del TGI. Encontramos como principal factor de riesgo el uso de antibióticos (OR de 8.66 (IC 95% 2.76 – 27.1) $p = 0.00$). Dentro del cuadro clínico un factor asociado es la presencia de fiebre (OR 3.24 (IC 95% 0.96-10.8) $p = 0.05$). La administración de anticuerpos monoclonales o terapia citotóxica no represento riesgo en nuestra población para presentar la infección. **Análisis:** En nuestra población no encontramos asociación del uso de quimioterapia con el desarrollo de diarrea por *C. difficile*, una limitación es el tamaño de muestra y la direccionalidad del estudio. **Conclusión:** El uso de antibióticos como en los pacientes sin enfermedad oncológica es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta infección. La quimioterapia no predispone al desarrollo de dicha infección.

5. Introducción

El *Clostridium difficile* es un bacilo anaerobio, gram positivo, formador de esporas y toxinas (enterotoxina A y citotoxina B) las cuales son responsables de la diarrea y colitis que se asocian a la infección por este microorganismo. La toxina A produce inflamación con daño a la mucosa produciendo diarrea, la toxina B es esencial para la virulencia. Ambas promueven la migración de neutrófilos dando origen a las pseudomembranas, que se observan en la colitis pseudomembranosa.¹ Es un microorganismo altamente contagioso, su vía de transmisión es fecal-oral, por la ingesta de esporas.

Existen diferentes pruebas para la detección de esta bacteria en los pacientes en quienes se tiene sospecha de la infección. Uno de ellos es el inmunoensayo enzimático, el cual detecta ambas toxinas en las heces, su sensibilidad es del 75% con una especificidad del 99%.²

La infección por *C. difficile* en la actualidad juega un papel importante en los casos de diarrea, según reportes de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades ha habido un incremento en la frecuencia y severidad de ésta enfermedad en Estados Unidos y Canadá.³

En Estados Unidos en 2011, se estimaron 453,000 casos de *C. difficile* de los cuales 83,000 se presentaron como primer episodio y 29,300 pacientes murieron por esa causa. La incidencia es mayor en mujeres, personas de raza blanca y mayores de 65 años.⁴

Algunos pacientes son portadores de la bacteria y sirven como reservorio. Hasta un 20% a 50% de adultos hospitalizados o que viven en asilos son portadores.⁵ En adultos sanos la incidencia de portadores es del 3%.⁶

En cuanto a los casos de *C. difficile* adquiridos en la comunidad un estudio realizado por Khanna et al, mostró que los pacientes que presentaban la enfermedad eran más jóvenes, en su mayoría mujeres y con menos comorbilidades que los pacientes con infección intrahospitalaria. Encontraron una menor asociación con el uso de antibióticos, en comparación con los hospitalizados (78% vs 94%), menor uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) (22% vs 47%), presencia de neoplasias malignas (17% vs 32%) o infección grave (2% vs 31%).⁷

Se han estudiado distintos factores de riesgo para ésta infección, el más conocido es el uso de antibióticos, otros que se han encontrado son las hospitalizaciones, edad avanzada, uso de medicamentos que suprimen el ácido gástrico, nutrición enteral, cirugía gastrointestinal, quimioterapia citotóxica y trasplante de células hematopoyéticas.^{8,9}

En general cualquier antibiótico puede predisponer a la colonización por *C. difficile*, por el efecto de la alteración en la homeostasis de la microbiota colónica, los más frecuentemente implicados son las fluoroquinolonas, clindamicina, penicilinas de amplio espectro y cefalosporinas.¹⁰

De la misma manera, se sabe que existen algunos factores pronósticos asociados a una infección de mayor severidad; como edad mayor a 80 años, niveles de leucocitos $<4,000$ ó $>20,000$, albumina <2.5 mg/dl, PCR > 150 mg/L, y cambios en los signos vitales como FC > 90 /min y FR > 20 /min.¹¹ En el caso de infecciones recurrentes se han señalado la edad mayor de 75 años, más de 10 evacuaciones en 24 hrs y creatinina sérica >1.2 mg/dl.¹²

6. Antecedentes

El tracto gastrointestinal es un sitio común de infección en pacientes oncológicos. En pacientes inmunosuprimidos el curso clínico de la diarrea asociada a *C. difficile* es distinto, se sabe que pueden estar colonizados de manera más frecuente que los pacientes inmunocompetentes y presentan una mayor tasa de recurrencia.¹³

En la literatura pocos estudios han evaluado los factores asociados a diarrea por *C. difficile* en pacientes oncológicos de manera dirigida. La quimioterapia citotóxica puede producir mucositis dañando el colon e inducir cambios inflamatorios severos, promoviendo un ambiente de proliferación anaeróbica que disminuye la degradación de las toxinas del *C. difficile*.¹⁴ Diversos fármacos usados para el tratamiento de distintas neoplasias como el metotrexato y la doxorrubicina poseen actividad antimicrobiana intrínseca que altera la microbiota intestinal favoreciendo el crecimiento del *C. difficile*.⁹ Existen reportes de caso de colitis pseudomembranosa posterior a la administración de 5-fluoruracilo para tratamiento de cáncer colorrectal, en el que la detección de *C. difficile* es esencial para el manejo adecuado del paciente.¹⁵

Los pacientes tratados por malignidades hematológicas son susceptibles a la infección por éste microorganismo debido a las largas hospitalizaciones, mucositis por el uso de quimioterapia y antibióticos de amplio espectro que originan cambios en la microbiota intestinal.¹⁴ En esta población se observó que el uso de quimioterapia con etopósido fue un factor de riesgo para la infección por *C. difficile*.

La información sobre la infección por *C. difficile* en pacientes oncológicos es escasa y debido al riesgo que presentan es necesario estudiar los factores asociados a esta infección que nos ayude a identificar a los pacientes que presenten mayor riesgo y de esta forma poder aplicar maniobras preventivas que disminuyan su presencia y nos permitan detectarla en forma temprana.

7. Justificación

La infección por *C. difficile* es un problema importante en la actualidad. En los pacientes oncológicos es un problema latente del cual existe poca información por lo que es necesario realizar más estudios enfocados en el conocer los factores de riesgo en esta población.

8. Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes oncológicos?

9. Hipótesis

Existen factores de riesgo que predisponen al desarrollo de diarrea por *C. difficile* en pacientes oncológicos.

10. Objetivo Primario

Analizar los factores asociados a diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes oncológicos.

*Secundarios: analizar factores asociados a la severidad de la infección en pacientes oncológicos.

11. Material y Métodos

Realizamos un estudio de casos y controles, retrospectivo, retrolectivo, comparativo.

Recolectamos datos de los expedientes de pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna, (sólida y hematológica), que hubieran presentado diarrea por *Clostridium difficile* corroborado por la identificación de toxina A y B en heces por inmunoensayo, así como de pacientes con diagnóstico de neoplasia maligna que hubieran presentado diarrea no asociada a *C. difficile* en los últimos 5 años en el hospital Médica Sur, que cumplieran los criterios de inclusión para ambos grupos.

12. Tipo de Estudio

Estudio de casos y controles, retrospectivo, retrolectivo, comparativo, observacional.

13. Universo de estudio

Pacientes con diagnóstico oncológico que estuvieran recibiendo tratamiento por éste motivo en el momento de la evaluación.

14. Tamaño de muestra

Nuestro tamaño de muestra fue por conveniencia ya que dependeríamos de los casos que se hubieran presentado en los últimos 5 años.

15. Criterios de inclusión para los casos

- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de neoplasia maligna
- Diarrea asociada a *C. difficile* con prueba positiva

16. Criterios de inclusión para los controles

- Mayores de 18 años
- Diagnóstico de neoplasia maligna
- Sin diarrea asociada a *C. difficile*

17. Criterios de eliminación

- Que la información no estuviera completa en el expediente
- Que los controles hubieran recibido tratamiento antimicrobiano para infección por *C. difficile*.

18. Definición Operacional de las Variables

*Definición de caso

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico oncológico que estén recibiendo tratamiento, con diarrea asociada a *C. difficile* corroborado mediante la identificación de toxina A o B en heces por inmunoensayo.

*Definición de control

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico oncológico que estén recibiendo tratamiento sin diarrea, o con diarrea no asociada a *C. difficile* corroborado por dos pruebas de identificación de toxina A o B en heces por inmunoensayo negativas.

Tabla 1. Definición operativa de las variables del estudio

Variable	Definición	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde su nacimiento hasta la fecha de su inclusión.	Años
Sexo	Características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos que los definen.	Hombre / Mujer
Peso Corporal	Medida que ejerce la gravedad sobre el cuerpo de un individuo, medido mediante una báscula ajustada diariamente.	Kg
Altura	Distancia vertical de un cuerpo respecto a la tierra	Metros
Quimioterapia	Técnica terapéutica que consiste en la administración de sustancias químicas para el tratamiento de neoplasias malignas.	Grupo farmacológico
Fecha de última aplicación	Día en el que se aplico por última vez la quimioterapia	Día/Mes/Año
Uso previo de antibióticos	Uso en las semanas previas a la infección por <i>C. difficile</i>	Si/No incluyendo profilaxis antimicrobiana pre quirúrgica
Uso previo de IBP	Uso en las semanas previas a la infección por <i>C. difficile</i>	Si/No por mas de 72hrs

19. Análisis estadístico

Se realizo análisis exploratorio y descriptivo de las variables. Se analizo la distribución normal de las variables mediante el sesgo y curtosis. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias y porcentajes, en el caso de variables cuantitativas se calcularon medias y desviación estándar. En el análisis univariado se utilizo prueba de chi cuadrada para

las variables cualitativas y t de student para las cuantitativas. En el análisis bivariado se calculo la razón de momios de las variables que consideramos como factores de riesgo. Para el análisis multivariado realizamos un modelo de regresión lineal con las variables que presentaron mayor asociación en el análisis bivariado. Utilizamos el paquete estadístico STATA versión 14.

20. Ética

De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, expedida por la Secretaria de Salud en el año de 1987, en su título 2°; Capitulo 1°; Artículo 17; Categoría 1; se considera INVESTIGACION SIN RIESGO, ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y observacionales en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de expedientes clínicos, cuestionarios, entrevistas y otros en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

21. Resultados

De las pruebas realizadas por inmunoensayo enzimático a pacientes con sospecha de diarrea por *C. difficile* en el periodo de 5 años de febrero 2011 a 2016 encontramos 45 pacientes con los criterios de inclusión para casos y 50 controles, de los cuales encontramos datos completos en los expedientes de 30 casos y 33 controles (**Tabla 2**).

En el grupo de casos 14 pacientes (46.7%) eran mujeres, 16 (53.3%) hombres, la media de edad del grupo fue de 61.4 años. En el grupo control 14 (42.5%) fueron mujeres y 19 (57.5%) hombres, la media de edad fue de 60.1 años. El 95% de los pacientes tenía enfermedad en estadio avanzado.

De los pacientes con infección por *C. difficile* positiva el 80% tenían neoplasia sólida y el 20% hematológicas. En el grupo control el 78.7% tenían neoplasia sólida y el 21.2% hematológica. Las neoplasias solidas mas comunes fueron los tumores gastrointestinales, en el grupo de casos seguido de neoplasias pulmonares y del tracto genitourinario.

En cuanto al tipo de quimioterapia en ambos grupos la mas utilizada fue la terapia citotóxica. En el grupo control el 12.1% recibió anticuerpos monoclonales, el 63.4% terapia citotóxica y 24.2% ambos. De los pacientes con diarrea asociada a *C. difficile* el 76% recibió terapia citotóxica y el 24% de ambos grupos.

El uso previo de antibióticos fue mas frecuente en el grupo de casos 70% vs 21.2% ($p = 0.00$) respectivamente. En 30% utilizaron carbapenemicos siendo la clase mas frecuente, seguidos de penicilinas (20%) y glucopeptidos (16.6%). En el grupo de casos tres pacientes recibieron antibióticos como profilaxis prequirúrgica por cirugía abdominal. Es importante resaltar que de los dos grupos a cuatro pacientes se les realizo cirugía abdominal durante su internamiento y de estos tres presentaron diarrea asociada a *C. difficile*.

En cuanto al uso de IBPs no hubo diferencia entre ambos grupos, el 83% de los casos y el 69% de los controles utilizaban este grupo de medicamentos.

Los pacientes del grupo control presentaron mayor concentración de hemoglobina en comparación con los casos 11.4mg/dl y 10.1mg/dl respectivamente, siendo significativa la diferencia ($p = 0.01$). En cuanto a las cifras de leucocitos no hubo diferencia entre los grupos, sin embargo el grupo de casos presentó cifras mayores de neutrófilos en comparación con los controles, 6.5 y 3.9 ($p = 0.02$) respectivamente.

Dentro de los casos hubo solo dos pacientes que presentaron recurrencia de la diarrea. En cuanto a pacientes con neoplasias hematológicas, dos recibieron trasplante de médula ósea de los cuales solo uno presentó infección por *C. difficile*.

Tabla 2. Características basales de la población en estudio

Variable	Con <i>C. difficile</i> (N=30)	Sin <i>C. difficile</i> (N=33)	Significancia
Edad	61.4 ± 12	65.6 ± 10.5	0.14
Sexo M	16 (53.3%)	19 (57.5%)	0.23
Peso (kg)	66 ± 8.6	71 ± 20	0.21
Neoplasia			
Solida	24 (80%)	26 (78.7%)	0.90
Hematológica	6 (20%)	7 (21.2%)	
Antibiótico	21 (70%)	7 (21.2%)	0.00
IBP	25 (83.3%)	23 (69.6%)	0.20
Albumina	2.9 ± 0.7	3.2 ± 0.8	0.12
Creatinina	0.82 ± 0.4	1.1 ± 1.1	0.19
Leucocitos	7.2 ± 4.3	5.6 ± 2.6	0.07
Neutrófilos	6.5 ± 6.2	3.9 ± 2.4	0.02
Hemoglobina	10.1 ± 1.6	11.4 ± 2.4	0.01

Para las variables cualitativas se muestran frecuencias y proporciones, se realizó análisis bivariado con chi cuadrada. Para las variables cuantitativas se muestran medias y desviación estándar, análisis bivariado con t de student. Significancia estadística $p < 0.05$ para todas las variables.

Analizamos los posibles factores de riesgo para el desarrollo de diarrea asociada a *C. difficile*, encontramos que el uso de antibióticos incrementa 7.6 veces mas el riesgo de presentar la infección con un OR de 8.66 (IC 95% 2.76 – 27.1) $p = 0.00$. (**Tabla 3**)

En cuanto al cuadro clínico que presentan los pacientes oncológicos la presencia de fiebre se asocia con la presencia de infección por *C. difficile* (RM 3.24 (IC 95% 0.96-10.8) $p = 0.05$), la presencia de dolor abdominal no fue un factor asociado a este cuadro clínico en nuestra población.

El uso de quimioterapia en nuestro estudio no se asocio al desarrollo de la infección por *C. difficile*. Separamos la quimioterapia que recibieron los pacientes en anticuerpos monoclonales, medicamentos citotóxicos y terapia combinada en caso de que utilizaran ambos grupos, encontrando que el 100% de los pacientes con infección por *C. difficile* utilizaron alguna terapia citotóxica sin representar un factor de riesgo (RM 1.53 (IC 95% 0.56 – 4.15) $p = 0.40$).

En cuanto al tiempo de aplicación de la quimioterapia y la presentación de diarrea, tomamos en cuenta si ésta se presentaba en los primeros 10 días y después de estos. Sin encontrar que los primeros días tras la aplicación de la quimioterapia representara un riesgo para el desarrollo de infección por *C. difficile*.

Como factores séricos de riesgo encontramos que una hemoglobina menor a 11mg/dl incrementa tres veces el riesgo de desarrollar diarrea por *C. difficile* (RM 4 (IC 95% 1.40 – 11.41)

p=0.01). Otro factor que encontramos en nuestra población asociada al riesgo de esta infección es tener una albumina menor a 3mg/dl (RM 3.07 (IC 95% 0.97 – 9.66) p=0.05).

Tabla 3. Razón de momios de los factores de riesgo

Variable	RM (n=63)	IC (95%)	Significancia
Edad	0.96	0.92 – 1.01	0.14
Sexo	1.83	0.66 – 5.03	0.23
Peso	0.97	0.94 – 1.01	0.18
Antibiótico	8.66	2.76 – 27.1	0.00*
IBP	2.17	0.65 – 7.31	0.21
Dolor	0.92	0.27 – 3.15	0.90
Fiebre	3.24	0.96 – 10.8	0.05*
Albumina	0.39	0.16 – 0.94	0.03*
Creatinina	0.26	0.06 – 1.16	0.07
Leucocitos	1.12	0.96 – 1.29	0.12
Neutrófilos	1.16	0.99 – 1.35	0.06
Hemoglobina	0.72	0.54 – 0.96	0.02*
< 11mg/dl	4	1.40 – 11.41	0.01*
Quimioterapia			
Menos de 10 días	1.6	0.55 – 4.57	0.38
Mas de 10 días	0.5	0.16 – 1.49	0.21
Terapia Oncológica			
Citotóxica	1.55	0.50 – 4.72	0.44
AM	1		

Quimioterapia= última aplicación de quimioterapia. AM = anticuerpos monoclonales. Significancia estadística p<0.05 para todas las variables.

Al realizar el análisis multivariado y ajustar las RM el único factor asociado al desarrollo de infección por *C. difficile* es el uso previo de antibiótico, el cual incrementa cuatro veces el riesgo con respecto al resto de la población (RM 5.40 (IC 95% 1.61 – 18.08) p=0.00).

Tabla 4. Análisis multivariado. Razón de momios ajustada

Variable	RM	IC (95%)	Significancia
Hemoglobina	0.76	0.55 – 1.04	0.09
Antibiótico	5.40	1.61 – 18.08	0.00*
Citotóxica	1.68	0.46 – 6.07	0.42

22. Discusión

En estudios previos se han reportado factores de riesgo en pacientes oncológicos como el desarrollo de mucositis por quimioterapia citotóxica, hospitalizaciones largas y el uso de antibióticos de amplio espectro. En nuestra población de estudio la quimioterapia no represento un riesgo para el desarrollo de diarrea por *C. difficile*. En los primeros diez días posteriores a la aplicación de la quimioterapia en los cuales esperamos las cifras mas bajas en las cuentas celulares y mayor predisposición a presentar infecciones, no representaron un riesgo para el desarrollo de diarrea por *C. difficile*.

Uno de los grupos de quimioterapia que se han asociado a mayor desarrollo de diarrea son los fármacos citotóxicos, por ello evaluamos su asociación con la infección sin embargo no encontramos que estos representen un riesgo para los pacientes oncológicos.

Uno de los factores de riesgo mas reconocidos en la población general es el uso de antibióticos, de igual manera en nuestra población de estudio encontramos que el uso de antibióticos es el factor de riesgo con mas peso que predispone al desarrollo de diarrea por *C. difficile*.

De todos los pacientes en estudio cuatro fueron sometidos a cirugía abdominal y de estos tres presentaron diarrea por *C. difficile*, debido a los pocos casos con este factor no se pudo

establecer si existe o no asociación de este procedimiento con el desarrollo de infección por *C. difficile*.

El uso de IBPs es considerado un factor de riesgo importante para el desarrollo de ésta infección tanto en pacientes hospitalizados como los que la adquieren en la comunidad, sin embargo en este estudio no se pudo evaluar de manera adecuada ya que los pacientes que reciben quimioterapia citotóxica tienen tratamiento con IBPs por el riesgo de mucositis, así que la mayoría de los casos y controles utilizaban estos fármacos.

23. Conclusión

El principal factor de riesgo para el desarrollo de infección por *C. difficile* en pacientes oncológicos es el uso de antibióticos. La quimioterapia no está asociada con el desarrollo de infección por *C. difficile* en pacientes oncológicos.

24. Bibliografía

- 1.- Warny M, Keates AC, Keates S, et al. p38 MAP kinase activation by *Clostridium difficile* toxin A mediates monocyte necrosis, IL-8 production, and enteritis. *J Clin Invest* 2000; 105:1147.
- 2.- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults:2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431.
- 3.- Goorhuis A, Van der Kooi T, Vaessen N, et al. Spread and epidemiology of *Clostridium difficile* polymerase chain reaction ribotype 027/toxinotype III in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2007; 45:695.
- 4.- Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med* 2015; 372:825.
- 5.- Zacharioudakis IM, Zervou FN, Pliakos EE, et al. Colonization with toxinogenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:381.
- 6.- Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic *Clostridium difficile* strains among long-term care facility residents. *Clin Infect Dis* 2007; 45:992.
- 7.- Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:89.

- 8.- Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. *N Engl J Med* 2011; 365:1693.
- 9.- Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 1993; 17:109.
- 10.- Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, et al. Community-associated *Clostridium difficile* infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:1951.
- 11.- Abou Chakra CN, McGeer A, Labbé AC, et al. Factors Associated With Complications of *Clostridium difficile* Infection in a Multicenter Prospective Cohort. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1781.
- 12.- D'Agostino RB Sr, Collins SH, Pencina KM, et al. Risk estimation for recurrent *Clostridium difficile* infection based on clinical factors. *Clin Infect Dis* 2014; 58:1386.
- 13.- Lübbert C, Johann C, Kekulé AS, Worlitzsch D, et al. T. Immunosuppressive treatment as a risk factor for the occurrence of *clostridium difficile* infection (CDI). *Z Gastroenterol.* 2013 Nov;51(11):1251-8. doi: 10.1055/s-0033-1335505. Epub 2013 May 21.
- 14.- Si-Lan Gu, Yun-Bo Chen, Tao Lv, Xue-wu Zhang, Ze-Qing Wei, Ping Shen and Lan-Juan Li. Risk factors, outcomes and epidemiology associated with *Clostridium difficile* infection in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in China. *Journal of Medical Microbiology* (2015), 64, 209–216.
- 15.- Morales Chamorro R, Serrano Blanch R, Méndez Vidal MJ, Gómez España MA, et al. Pseudomembranous colitis associated with chemotherapy with 5-fluorouracil. *Clin Transl Oncol.* 2005 Jul;7(6):258-61.