

TRABAJOS ORIGINALES

Factores de riesgo de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Antonio Ramos-Martínez¹, Jorge Ortiz-Balbuena², Isabel Curto-García³, Ángel Asensio-Vegas⁴, Rocío Martínez-Ruiz⁵, Elena Muñoz-Rubio¹, Mireia Cantero-Caballero⁴, Isabel Sánchez-Romero⁵, Irene González-Partida⁶ y María Isabel Vera-Mendoza⁶

¹Unidad de Enfermedades Infecciosas (Medicina Interna), ²Servicio de Medicina Interna, ³Servicio de Oncología Médica, ⁴Servicio de Medicina Preventiva, ⁵Servicio de Microbiología y ⁶Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

RESUMEN

Introducción: a pesar de la incidencia creciente de diarrea por *Clostridium difficile* (DCD) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) disponemos de un conocimiento limitado de factores de riesgo.

Método: estudio retrospectivo comparando casos de DCD en pacientes con EII con pacientes portadores de EII que no desarrollaron DCD. También se realizó una comparación con pacientes que desarrollaron DCD, pero que no padecían EII.

Resultados: tres casos (20 %) con EII y DCD habían recibido antibióticos durante los tres meses previos frente a ninguno de los controles (EII sin DCD, $p = 0,22$). Diez casos (67 %) estaban recibiendo tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) frente a dos (13 %) entre los controles (EII sin DCD, $p = 0,001$). Se visualizaron pseudomembranas en uno (14 %) de los siete casos en los que se hizo colonoscopia. Hubo respuesta favorable a metronidazol en 14 pacientes (93 %). Los pacientes con EII y DCD presentaron menor edad (36 ± 10 años), mayor grado de adquisición comunitaria de la infección (13 pacientes, 87 %) y tratamiento inmunosupresor (7 pacientes, 47 %) junto a menos pacientes con tratamiento antibiótico previo (3 pacientes, 20 %) que los pacientes con DCD pero sin EII. La proporción de pacientes que recibían tratamiento con un IBP era similar (66 % y 80 %, respectivamente; $p = 0,266$).

Conclusiones: los casos de DCD en portadores de EII se caracterizan por afectar a pacientes más jóvenes, mayoritaria adquisición comunitaria (y menor nosocomial), guardar más relación con el tratamiento previo con IBP que con el tratamiento antibiótico y presentar evolución clínica favorable.

Palabras clave: *Clostridium difficile*. Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Diarrea asociada a antibióticos. Metronidazol.

ABSTRACT

Background: Despite the growing incidence of *Clostridium difficile* diarrhea (CCD) in patients with inflammatory bowel disease (IBD), little is known about the associated risk factors.

Method: A retrospective study comparing cases of CCD in patients with IBD to IBD carriers who did not develop CCD. A comparison was also made with patients who developed CCD but did not suffer IBD.

Results: Three cases (20 %) with IBD and CCD had received antibiotics during the previous three months versus none of the controls (IBD without CCD, $p = 0.22$). Ten cases (67 %) received treatment with proton pump inhibitors (PPIs) versus 2 (13 %) in the control group (IBD without CCD, $p = 0.001$). Seven cases underwent colonoscopy and pseudomembranes were seen in one (14 %). Fourteen (93 %) patients demonstrated a favourable response to metronidazole. Patients with IBD and CCD presented with younger age (36 ± 10 years), a higher degree of community-acquired infection (13 patients, 87 %), immunosuppressive treatment (7 patients, 47 %) and less patients had received previous antibiotic treatment (3 patients, 20 %) than those with CCD without IBD. The proportion of patients who received treatment with PPIs was similar (66 % and 80 %, respectively $p = 0.266$).

Conclusions: CCD in IBD carriers affects younger patients, the majority are community acquired (less nosocomial) and it is more related to previous treatment with PPIs than with the antibiotic treatment. Clinical evolution is also favourable.

Key words: *Clostridium difficile*. Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Antibiotic-associated diarrhea. Metronidazole.

Recibido: 24-04-2014
Aceptado: 15-09-2014

Correspondencia: Antonio Ramos Martínez. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. C/ Manuel de Falla, 1. 28222 Madrid
e-mail: aramosm@salud.madrid.org

Ramos-Martínez A, Ortiz-Balbuena J, Curto-García I, Asensio-Vegas A, Martínez-Ruiz R, Muñoz-Rubio E, Cantero-Caballero M, Sánchez-Romero I, González-Partida I, Vera-Mendoza MI. Factores de riesgo de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Esp Enferm Dig 2015;107:4-9.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de diarrea por *C. difficile* (DCD) con EII ha aumentado en los últimos años, siendo superior a la de la población general (1-5). Esta bacteria, anaerobia y formadora de esporas, es capaz de producir de toxinas que originan disrupción e inflamación de la mucosa colónica y, ocasionalmente, puede causar infección extraintestinal (6). Se ha sugerido que esta infección podría contribuir al desarrollo de algunos brotes de EII, sobre todo en pacientes ingresados (5,7). La DCD en pacientes con EII suele aparecer en el medio extrahospitalario y afectar a pacientes más jóvenes (9,10). Una vez que la colonización intestinal por *C. difficile* se ha producido, el riesgo de desarrollar diarrea o permanecer como portador depende, entre otras circunstancias, del estado inmunológico del paciente y de la concentración sérica de anticuerpos frente a las toxinas de *C. difficile* (8).

La utilización adecuada de medicamentos relacionados con la DCD y las medidas epidemiológicas hospitalarias para prevenir diseminación de *C. difficile* son las principales acciones para reducir su incidencia (5,9). Entre los factores de riesgo de DCD identificados en la población general se incluyen la edad avanzada, comorbilidades, la hospitalización y el uso previo de antibióticos (6,9). Se ha evidenciado que el tratamiento corticoideo sistémico favorece su aparición en pacientes con EII, pero la relación de la exposición previa a antibióticos con el riesgo de DCD es menor que en el resto de pacientes (10,11). Hasta la fecha, son pocos los estudios que han analizado las circunstancias desencadenantes de DCD en pacientes con EII (6). Por esto, se decidió analizar los factores de riesgo para el desarrollo de DCD en pacientes con EII y, en concreto, profundizar en el conocimiento del papel de los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en la aparición de esta infección.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. La cohorte de pacientes pertenecía a una consulta monográfica de pacientes con EII de un hospital terciario de Madrid, atendida con un régimen programado de visitas, durante el periodo comprendido entre enero de 2005 hasta febrero de 2014.

Se definió como caso a aquel paciente con tres o más deposiciones diarias durante al menos 48 horas con una determinación positiva para *C. difficile* en heces. Para cada caso se asignó aleatoriamente otro paciente (control) de la cohorte hospitalaria de pacientes con EII que no hubiera presentado DCD durante el seguimiento, emparejado por el periodo (mes) y el ámbito del episodio (ambulatorio u hospitalario). Debido a que dos casos adquirieron la infección mientras estaban ingresados por otro motivo, se eligieron

aleatoriamente dos controles (sin DCD) entre los pacientes portadores de EEI que habían sido ingresados en la sala de gastroenterología durante el mismo mes que los casos. El resto de controles (13 pacientes) correspondían a pacientes con EII revisados en la consulta de gastroenterología durante el mismo mes en que fueron diagnosticados los casos pero que no presentaron DCD. No se emparejó por edad ni sexo ante la eventualidad de que estas variables demográficas guardaran alguna relación con el riesgo de DCD. Posteriormente se hizo una comparación entre los pacientes con EII y DCD con una muestra de 30 pacientes, dos controles con DCD por caso, de entre los pacientes atendidos en nuestro hospital por DCD durante los últimos 10 años.

Las variables estudiadas fueron edad, sexo, tipo de EEI, antigüedad de la enfermedad, diabetes, colectomía previa, residencia en centro sociosanitario, ingreso hospitalario durante los últimos 3 meses, comorbilidad, tratamiento para la EII y administración de omeprazol (u otro inhibidor de la bomba de protones) durante los últimos 3 meses, antibiótico sistémico durante el último mes, presentación clínica, evolución, recidiva de la infección o aparición de diarrea durante los 2 meses siguientes al episodio estudiado.

El diagnóstico de DCD se realizó mediante la detección del antígeno glutamato deshidrogenasa (GDH) y de las toxinas A y B mediante enzimoimmunoanálisis (C. DiffQuickChek Complete Techlab®, Blacksburg, Vancouver). En los casos que presentaban antígeno GDH positivo con detección negativa de toxinas se determinó la presencia del gen de la toxina B mediante reacción de cadena de la polimerasa (GenomERA CDX *C. difficile* assay, Abacus Diagnostica, Finlandia).

Análisis estadístico

Se efectuó una comparación de las variables cuantitativas mediante el test de la U de Mann Whitney. Para las variables cualitativas se empleó el test de la Chi-cuadrado con la corrección de Yates cuando era necesario. Se consideró una significación estadística con un valor de p menor de 0,05. Dado el limitado número de pacientes no se consideró adecuado la realización de análisis multivariante.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 15 pacientes con EEI que presentaron DCD (casos). La edad de los mismos era de 36 ± 10 años, que resultó inferior a la de los controles sin EEI (41 ± 10 años, $p = 0,039$). Once de los casos (73 %) eran varones frente a cinco pacientes entre los controles (33 %, $p = 0,028$). Ninguno de los pacientes residía en un centro sociosanitario.

Ocho casos (53 %) padecían colitis ulcerosa y siete (47 %) enfermedad de Crohn (Tabla I). La antigüedad

mediana de la enfermedad era de 55 meses y de 84 meses en los controles ($p = 0,647$). Dos casos (13 %), que padecían colitis granulomatosa, habían sido sometidos a colectomía por ausencia de control de la actividad inflamatoria. Diez casos (66 %) recibían tratamiento crónico con omeprazol (dosis de 20 mg al día, excepto un paciente con 40 mg), frente a dos pacientes controles (13 %, $p = 0,009$). Ocho casos (53 %) recibían tratamiento corticoideo por vía oral con un dosis media equivalente de prednisona de 25 mg/24 horas ($p = 0,052$). Ningún caso recibía tratamiento con corticoides administrados por vía rectal. Seis casos (40 %) recibían tratamiento continuado con infliximab y uno con adalimumab (6 %).

Tres casos habían estado ingresados durante los tres meses previos. También tres casos (20 %) habían recibido antibióticos por vía sistémica durante el mes precedente frente a ninguno de los controles ($p = 0,222$) (Tabla I). En dos casos (13 %) la DCD apareció después de una semana de ingreso y, por tanto, se consideró de adquisición nosocomial. Trece pacientes con DCD y EII (87 %) presentaron dolor abdominal y cuatro pacientes (27 %) vómitos. Solo en cuatro pacientes (27 %) se detectó fiebre y en tres (20 %) pérdida de peso. En nueve de los trece casos de adquisición comunitaria (60 %) se decidió ingreso hospitalario.

Nueve pacientes con DCD y EII (60 %) presentaban una cifra de leucocitos superior a 10.000/mm³ (cifra media de leucocitos 13.545/mm³). Coincidiendo con el episodio de DCD se realizó una colonoscopia en siete casos (47 %).

En uno de ellos (14 %) se visualizaron pseudomembranas, en otro (14 %) signos sugestivos de actividad moderada de EII y en tres casos (42 %) afectación leve. Seis casos (40 %) presentaron diarrea durante los 2 meses previos al diagnóstico de la infección que se atribuyó a su enfermedad de base. Dos pacientes con DCD y EII (13 %) presentaron diarrea después de la infección pero sin demostración microbiológica de recidiva de la infección por *C. difficile*.

El diagnóstico se realizó mediante detección de toxina en 8 pacientes (53 %) y mediante detección del gen productor de toxina mediante PCR en los siete casos restantes (47 %). Todos los pacientes fueron tratados con metronidazol a dosis de 500 mg/8 horas. Sólo en un caso hubo respuesta deficiente que requirió cambio a fidaxomicina 200 mg/12 horas durante 10 días. No fue necesario ingresar a ningún paciente con EII y DCD en la UCI. Hubo un paciente fallecido tanto entre los casos (debido a hepatopatía crónica avanzada) como entre los controles (secundario a carcinoma colorrectal diseminado) pero sin guardar relación con la DCD.

Comparando los casos (DCD y EII) con los pacientes con DCD pero sin EEI se evidenció que los primeros eran más jóvenes (36 ± 10 años y 73 ± 17 años, respectivamente; $p = 0,007$). También presentaban mayor proporción de casos adquiridos en la comunidad (87 %) y de tratamiento con inmunosupresores (incluyendo a los agentes anti-TNF), pero menor relación con la antibioterapia previa (Tabla II). No se observaron diferencias significativas en

Tabla I. Características clínicas de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y diarrea por *Clostridium difficile* (DCD) y comparación con pacientes con EII sin DCD (controles)

	Casos (n = 15)	Controles (n = 15)	OR (IC al 95 %)	p
Edad (años) ¹	35,8 (6,8)	41,2 (7,6)		0,039
Sexo masculino	11 (73)	5 (33)	2,5 (1,01-6,2)	0,028
Colitis ulcerosa	8 (53)	7 (47)		0,715
Antigüedad de EII (meses) ¹	55 (114)	84 (144)		0,647
Diabetes	1 (7)	1 (7)		0,464
Colectomía previa	2 (13)	2 (13)		0,591
Omeprazol 3 meses previos	10 (66)	2 (13)	13 (2-81)	0,009
Salicilatos	8 (53)	5 (33)		0,461
Corticoides ²	8 (53)	2 (13)	7,4 (1-45)	0,052
Anti-TNF	7 (47)	9 (60)		0,714
Antibióticos 30 días previos	3 (20)	0 (0)		0,224
Hospitalización 3 meses previos	3 (20)	0 (0)		0,224
Fiebre	4 (27)	0 (0)		0,049
Dolor abdominal	13 (87)	4 (27)	17,8 (2-116)	0,002
Exitus	1 (7)	1 (7)		0,464

¹Mediana y rango intercuartilico. Entre paréntesis se expresa el porcentaje de las variables cualitativas. ²Dosis equivalente de prednisona superior a 10 mg/día. EII: enfermedad inflamatoria intestinal; anti-TNF: inhibidores del factor de necrosis tumoral (infliximab, adalimumab).

cuanto al tratamiento previo con IBP, 66 % en los casos portadores EII y 80 % en el grupo comparador ($p = 0,266$).

DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de DCD en los pacientes con EII aparecieron en el medio extrahospitalario como ha sido observado en series similares (5,6). Únicamente el 20 % de los casos habían ingresado en los meses previos. Por otra parte, en el 13 % de los casos la DCD apareció durante una estancia hospitalaria originada por otra enfermedad. Por el contrario, la mayoría de los pacientes sin EII (53%) padecieron un infección por *C. difficile* de origen nosocomial (12).

Los pacientes con EEI y DCD eran algo más jóvenes y había predominio de varones en relación con los controles. Ninguno de estos hallazgos ha sido puesto de manifiesto en series anteriores y deben interpretarse con cautela dada la baja potencia del estudio (6). La edad avanzada ha sido señalada como un factor de riesgo de padecer DCD en la población general, lo que resulta congruente con la mayor edad de los pacientes sin EII (13).

Se debe destacar que sólo el 20 % de los casos hubieran recibido antibióticos durante el mes precedente al episodio de DCD. Esta diferencia epidemiológica sugiere la existencia de alteraciones en la flora intestinal en pacientes con EII que facilitarían la proliferación de *C. difficile* (4,12,14-16). Los pacientes con EII pueden presentar cierto grado de estimulación inmune, disfunción epitelial e incremento de la permeabilidad de la mucosa que también pueden condicionar la colonización y proliferación *C. difficile* (5,6,17).

En consonancia con otros estudios, no hemos encontrado entre los pacientes con EII un mayor riesgo de infección en los pacientes que recibían fármacos anti-TNF (17). La relación entre el tratamiento corticoideo y el riesgo de DCD ha obtenido resultados dispares en diferentes estudios previos. En algunos casos se ha demostrado un mayor riesgo con la administración sistémica (18,19), en otros sólo con la aplicación por vía rectal (5) y en otros no han encontrado ninguna relación entre los diferentes tipos de tratamiento y el riesgo de padecer DCD (4). En los casos analizados se evidenció que tratamiento esteroideo sistémico mostraba una tendencia a la significación estadística ($p = 0,052$) como factor de riesgo para DCD (18,19). Es posible que el deterioro inmunitario secundario a los esteroides y la subsiguiente reducción en la síntesis de anticuerpos pudieran estar relacionados con este resultado (20).

El hallazgo más relevante del estudio fue la relación entre la administración de IBP y el riesgo de aparición de DCD. Es bien conocido el papel protector de la acidez gástrica frente a las formas vegetativas del *C. difficile* que limita su paso hacia regiones más distales del tubo digestivo (21). El tratamiento con IBP se había relacionado inicialmente con el estado de portador y las recurrencias más que con el riesgo de padecer el primer episodio de DCD (11,22). Posteriormente también se asoció con la aparición del primer episodio de DCD en series generales de DCD (23), pero sólo en una de las series de pacientes con EII (17). Aún teniendo en consideración el escaso número de pacientes analizados en esta serie, debería cuestionarse el empleo de estos fármacos para los pacientes con EII, especialmente en los casos con dudosa indicación (24).

Tabla II. Características clínicas de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y diarrea por *Clostridium difficile* (DCD) y de los controles (DCD sin EII)

	Casos (n = 15)	Controles (n = 30)	OR (IC al 95 %)	p
Edad (años) ¹	35,8 (6,8)	73,2 (55-89)		0,007
Sexo masculino	11 (73)	16 (53)		0,446
Adquisición nosocomial	2 (13)	16 (53)	0,13 (0,02-0,8)	0,010
Diabetes	1 (7)	5 (17)		0,335
Colectomía previa	2 (13)	0 (0)		0,106
Omeprazol 3 meses previos	10 (66)	24 (80)		0,266
Inmunosupresores	7 (47)	5 (17)	4,3 (0,9-22)	0,038
Antibióticos 30 días previos	3 (20)	27 (90)	0,03 (0-0,2)	< 0,001
Hospitalización 3 meses previos	3 (20)	13 (43)		0,127
Fiebre	4 (27)	6 (20)		0,440
Dolor abdominal	13 (87)	19 (63)		0,097
Exitus	1 (7)	5 (17)		0,336

¹Mediana y rango intercuartílico. Entre paréntesis se expresa el porcentaje de las variables cualitativas. Inmunosupresión: fármacos inmunosupresores incluyendo los agentes inhibidores del factor de necrosis tumoral.

La baja mortalidad detectada en pacientes con DCD y EII es un resultado esperable considerando que los pacientes eran relativamente jóvenes y con escasa comorbilidad (6,12). En ningún caso fue necesaria la realización de colectomía ni el ingreso del paciente en UCI (12,25). La respuesta al metronidazol fue adecuada en la mayoría de los casos con EII lo que sugiere la vigencia del metronidazol como tratamiento de elección en los episodios iniciales no graves de DCD (26-28). También fue destacable el riesgo bajo de recidivas lo que coincide con alguna experiencia previa (29), pero que difiere de lo evidenciado en otras experiencias que han observado mayor gravedad y recidivas en pacientes con EII (30,31).

La infección por *C. difficile* en pacientes con EII constituirá un problema importante en los próximos años considerando su incidencia creciente y el empleo de técnicas microbiológicas cada vez más sensibles como la determinación de la capacidad de producción de toxinas mediante PCR. Aunque la mayoría de estudios basados en la población general y también en EII no han evidenciado diferencias clínicas relevantes en relación con el test diagnóstico empleado (17,32), en otras se ha comprobado una menor gravedad cuando se emplea la PCR (33). Se ha evidenciado la existencia de un subgrupo de pacientes con diarrea debida a un brote de su enfermedad en los que el *C. difficile* podría jugar un mero papel de contaminante (6,33,34). No podemos descartar definitivamente que alguno de nuestros pacientes pertenezca a este tipo de pacientes, aunque la respuesta temporal al tratamiento específico no lo sugiere.

Algunos autores han observado una incidencia superior de DCD en pacientes EII activa (4) y se ha llegado a sugerir que la infección por CD podría participar en la patogenia inicial de algunos brotes de EII (3,7). Desafortunadamente, la realización de colonoscopia puede no ayudar para confirmar la DCD porque las pseudomembranas aparecen con menos frecuencia en pacientes con EII (9 %, aproximadamente), especialmente en ausencia de fiebre (12,28,34,35). De hecho, en cuatro de nuestros pacientes se evidenciaron signos endoscópicos de actividad junto a la detección microbiológica de infección por *C. difficile*. Esta peculiaridad podría estar relacionada con diferencias patogénicas de la infección relacionadas inflamación crónica de la EII, con una menor gravedad o, como se ha señalado con anterioridad, con la detección de casos de colonización por *C. difficile* cuya diarrea es debida a otra causa (12,32,34,35).

Entre las limitaciones de este estudio destaca el carácter retrospectivo del estudio y el limitado número de pacientes incluidos lo que ha podido influir en la ausencia de detección de otros factores de riesgo potenciales como el tratamiento antibiótico previo. Sería necesario realizar un estudio multicéntrico con mayor potencia estadística para profundizar en los factores de riesgo de estos pacientes.

En resumen, la DCD en pacientes con EII suele adquirirse en el medio extrahospitalario, guarda una mayor relación con la administración de BP que con la antibioterapia previa y suelen presentar una evolución clínica favorable.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro reconocimiento al Dr. Agustín Albarracín por su inestimable colaboración para la obtención de los controles de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Bossuyt P, Verhaegen J, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Increasing incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:4-7.
- Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1443-50.
- Dorman SA, Liggioria E, Winn Jr WC, Beeken WL. Isolation of Clostridium difficile from patients with inactive Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982;82:1348-51.
- Pascarella F, Martinelli M, Miele E, Del Pezzo M, Roscetto E, Staiano A. Impact of Clostridium difficile infection on pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 2009;154:854-8.
- Kaneko T, Matsuda R, Taguri M, Inamori M, Ogura A, Miyajima E, et al. Clostridium difficile infection in patients with ulcerative colitis: Investigations of risk factors and efficacy of antibiotics for steroid refractory patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 5:315-20.
- Berg AM, Kelly CP, Farraye FA. Clostridium difficile infection in the inflammatory bowel disease patient. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:194-204.
- Mylonaki M, Langmead L, Pantes A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:775-8.
- Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342:390-7.
- Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N. Association between proton pump inhibitor therapy and Clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:225-33.
- Kelly CP. A 76-year-old man with recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea: Review of *C. difficile* infection. *JAMA* 2009;301:954-62.
- Epple HJ. Therapy- and non-therapy-dependent infectious complications in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009;27:555-9.
- Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS. Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;33:428-541.
- Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in Clostridium difficile-related mortality rates, United States, 1999-2004. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1417-9.
- Trnka YM, LaMont JT. Association of Clostridium difficile toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1981;80:693-6.
- Bossuyt P, Verhaegen J, Van Assche G, Rutgeerts P, Vermeire S. Increasing incidence of Clostridium difficile-associated diarrhea in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2009;3:4-7.
- Goodhand JR, Alazawi W, Rampton DS. Systematic review: Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:428-41.
- Wang Y, Atreja A, Wu X, Lashner BA, Brzezinski A, Shen B. Similar outcomes of IBD in patients with Clostridium difficile infection detected by ELISA or PCR assay. *Dig Dis Sci* 2013;58:2308-13.
- Schneeeweiss S, Korzenik J, Solomon DH, Canning C, Lee J, Bressler B. Infliximab and other immunomodulating drugs in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:253-64.
- Das R, Feuerstadt P, Brandt LJ. Glucocorticoids are associated with increased risk of short-term mortality in hospitalized patients

- with clostridium difficile-associated disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2040-9.
20. Kawano T, Matsuse H, Obase Y, Kondo Y, Machida I, Tomari S, et al. Hypogammaglobulinemia in steroid-dependent asthmatics correlates with the daily dose of oral prednisolone. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;128:240-3.
 21. Hauben M, Horn S, Reich L, Younus M. Association between gastric acid suppressants and Clostridium difficile colitis and community-acquired pneumonia: Analysis using pharmacovigilance tools. *Int J Infect Dis* 2007;11:417-22.
 22. Dial S, Delaney JA, Schneider V, Suissa S. Proton pump inhibitor use and risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease defined by prescription for oral vancomycin therapy. *CMAJ* 2006;175:745-8.
 23. Linney S, Fernandes T, Einarson T, Sengar A, Walker JH, Mills A. Association between use of proton pump inhibitors and a Clostridium difficile-associated disease outbreak: Case-control study. *Can J Hosp Pharm* 2010;63:31-7.
 24. Ahrens D, Chenot JF, Behrens G, Grimmsmann T, Kochen MM. Appropriateness of treatment recommendations for PPI in hospital discharge letters. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:1265-71.
 25. Ricciardi R, Ogilvie JW Jr, Roberts PL, Marcello PW, Concannon TW, Baxter NN. Epidemiology of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients with inflammatory bowel diseases. *Dis Colon Rectum* 2009;52:40-55.
 26. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:345-51.
 27. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007;45:302-7.
 28. Ananthakrishnan AN, Binion DG. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4:589-600.
 29. Wultanska D, Banaszkiwicz A, Radzikowski A, Obuch-Woszczatynski P, Mlynarczyk G, Brazier JS, et al. Clostridium difficile infection in Polish pediatric outpatients with inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:1265-70.
 30. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Raz R, Saliba W. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: Role in pathogenesis and implications in treatment. *World J Gastroenterol* 2013;19:7577-85.
 31. Kelsen JR, Kim J, Latta D, Smathers S, McGowan KL, Zaoutis T, et al. Recurrence rate of Clostridium difficile infection in hospitalized pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:50-5.
 32. Burnham CA, Carroll KC. Diagnosis of Clostridium difficile infection: An ongoing conundrum for clinicians and for clinical laboratories. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:604-30.
 33. Baker I, Leeming JP, Reynolds R, Ibrahim I, Darley E. Clinical relevance of a positive molecular test in the diagnosis of Clostridium difficile infection. *J Hosp Infect* 2013;84:311-5.
 34. Freeman HJ. Recent developments on the role of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:2794-6.
 35. Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D, et al. Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection. *J Crohns Colitis* 2010;4:194-8.