



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Infecciones por *Clostridioides difficile* en un hospital
socio-sanitario: Factores de riesgo, tratamiento y
evolución.

Clostridioides difficile infection in a socio-sanitary hospital:
Risk factors, treatment and evolution.

Autora

María Esteban Rihuete

Director

Ángel Luis García Forcada

Facultad de Medicina Zaragoza
Grado en Medicina
Curso 2019-2020
Junio 2020

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	3
ABSTRACT AND KEYWORDS	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Concepto y patogenia	5
1.2 Epidemiología	6
1.3 Factores de riesgo	7
1.4 Clínica	8
1.5 Diagnóstico	9
1.6 Tratamiento	11
2. OBJETIVOS	15
2.1 Principal	
2.2 Secundarios	
3. MATERIAL Y MÉTODOS	16
3.1 Diseño del estudio	16
3.2 Población a estudio	16
3.3 Definición de caso	16
3.4 Variables a estudio	17
3.5 Análisis estadístico	17
4. RESULTADOS	18
4.1 Datos demográficos	18
4.2 Datos clínicos previos al diagnóstico de la ICD	19
4.3 Datos clínicos de los pacientes al ingreso en el HSJD	20
4.4 Datos relacionados con la infección	23
4.5 Evolución desde primer diagnóstico hasta el alta	27
5. DISCUSIÓN	30
5.1 Limitaciones y fortalezas	35
5.2 Conclusiones	36
6. BIBLIOGRAFÍA	38
7. ANEXOS	42
Anexo 1. Algoritmos diagnósticos de ICD	42
Anexo 2. Tabla resumen variables y resultados	43
Anexo 3. Episodios de ICD y tratamientos	45

RESUMEN

Importancia

La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) constituye la principal causa de diarrea nosocomial. También puede ocurrir en la comunidad, siendo un problema de escala mundial. Tiene unas tasas de mortalidad del 3-15% y de recidivas de 12-40%. Recientemente se han ampliado las posibilidades terapéuticas y se ha mejorado las técnicas de diagnóstico.

Objetivo

Conocer las características de la ICD en el Hospital San Juan de Dios de Zaragoza, evaluando los factores de riesgo en un centro de nuestro perfil y el papel de éstos en el desarrollo de la infección. Realizar un control de calidad de la praxis diagnóstica y terapéutica.

Métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de una muestra de 37 pacientes diagnosticados de ICD entre 05.05.2016 y 31.12.2019, a través del registro del laboratorio microbiológico. Se describen variables demográficas, datos clínicos previos a la ICD, clínica, diagnóstico, tratamiento y evolución hasta el alta.

Resultados

Se analizan 37 pacientes (46 episodios). Edad media 82,8 años. El 64,9% presentó infecciones y recibió antibióticos en los 3 meses previos. Adquisición nosocomial en 86,5% de los pacientes, comunitaria en 5 casos. El 77,8% con dependencia total (índice Barthel); el 41,7% sufrían insuficiencia renal crónica; el 78,4% recibían inhibidores de la bomba de protones, y el 40,5% antibióticos al diagnóstico. Fue primer episodio en 78,4% y primera recidiva en 21,6%. La clínica consistió en diarrea (94,6%), con escasa repercusión sistémica. El 89,2% comienza tratamiento en las primeras 48 horas tras el diagnóstico (metronidazol (82,8%), vancomicina (13,8%), rifaximina, un caso). 4 casos presentaron recidiva hospitalaria tras el primer episodio. El 86,1% se curaron, un paciente fue derivado a otro centro, 6 fallecieron (3 por ICD). Estancia media de 43,6 días; en 4 casos se solicitó control microbiológico. En 91,9% de informes finales se reflejó la ICD.

Conclusiones

Existe una relación en nuestra serie entre edad e ICD. La toma de antibióticos es un factor de riesgo, pero no un requisito indispensable para desarrollar la infección. Hemos confirmado los factores de riesgo ya conocidos. Su manejo en el hospital es susceptible de mejora.

Palabras Clave

Clostridium difficile, *Clostridioides difficile*, Infección nosocomial, Infección comunitaria, Infección recurrente.

ABSTRACT

Importance

Clostridioides difficile infection (CDI) is the main cause of nosocomial diarrhoea. It can also occur in the community, being a global problem. It has a 3-15% mortality rate and a recurrence rate of 12-40%. Therapeutic options have been recently expanded and diagnostic techniques have been improved.

Objective

To know the characteristics of CDI in the San Juan de Dios Hospital in Zaragoza, evaluating the risk factors in a health resource of our profile and their role in the development of the infection. To accomplish a quality control of the diagnostic and therapeutic approach.

Methods

Retrospective-descriptive study based on a sample of 37 patients diagnosed with CDI between 05.05.2016 and 31.12.2019, through the registry of the center's microbiology laboratory. Description of demographic variables, clinical data prior to diagnosis, clinical symptoms, diagnosis, treatment, and evolution until discharge.

Results

We have analysed 37 patients (46 episodes). Mean age 82,2 years. 64,9% had infections and been treated with antibiotics in the previous 3 months. The origin of most infections was nosocomial (86,5%); 5 cases were community-acquired. Barthel index showed absolute dependency in 77,8% patients, 41,7% suffered from chronic renal failure, 78,4% were on proton pump inhibitors, and 40,5% were on antibiotics on diagnosis. It was the 1st episode in 78,4% and 1st recurrence in 21,6%. Clinical picture was diarrhoea (94,6%) with scarce systemic involvement. In 89,2% antibiotics were started in the first 48 hours after diagnosis (metronidazole 82,8%, vancomycin 13,8%, rifaximin, 1 case). 4 cases had a recurrence in-hospital after 1st episode. 86,1% healed, 1 patient was moved to another hospital and 6 died (3 because of CDI). Time since infection to discharge less than 20 days in 54%; mean stay, 43,6 days. Microbiological control was performed in 4 cases. CDI was quoted in the discharge report in 91,1%.

Conclusions

In our series there is a relationship CDI/age. Antibiotics are a risk factor but not an absolute condition to develop the infection in the hospital. Previously described risk factors have been confirmed. There is room for improvement in its management at this hospital.

Keywords

Clostridium difficile, *Clostridioides difficile*, Nosocomial Infection, Community Infection, Recurrent Infection.

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones nosocomiales son una seria amenaza para la salud individual y pública, ya que alargan el tiempo de hospitalización y aumentan el riesgo de muerte. Dentro de ellas, la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es la causa más frecuente de diarrea nosocomial. Se trata de un problema de escala mundial que afecta también a la comunidad. Presenta una tasa de mortalidad del 3-15% y una tasa de recidivas que llega a alcanzar entre el 12% y el 40%.¹⁻⁴

El Hospital San Juan de Dios (HSJD) de Zaragoza se ubica en la categoría de hospitales de cuidados agudos a largo plazo ("long-term-acute-care hospitals"); este tipo de hospitales tienen su propia idiosincrasia en relación a ICD.⁵ El hospital dispone de datos microbiológicos informatizados desde mayo de 2016 en adelante, y los procedimientos diagnósticos se hallan estandarizados desde esa fecha.

1.1 CONCEPTO Y PATOGENIA

El *Clostridioides difficile* (CD, previamente *Clostridium difficile*) es un bacilo Gram-positivo productor de toxinas y formador de esporas que coloniza el tracto intestinal cuando éste ha sido previamente alterado por diversos factores, tales como el consumo de antibióticos, uso de inhibidores de la bomba de protones (IBPs), tratamientos quimioterápicos... Los antibióticos, además de disminuir la microbiota intestinal, reducen los niveles de ácidos grasos de cadena corta, aminoácidos y sales biliares primarias. Los ácidos grasos de cadena corta contribuyen a regular numerosos procesos, como la proliferación y diferenciación celular y activan la respuesta inflamatoria, mientras que las sales biliares controlan la germinación de esporas de CD. Esta bacteria es transmitida por esporas, que se encuentran con frecuencia en los fómites hospitalarios, y que también están presentes en alimentos y en el medio ambiente, facilitando su transmisión nosocomial y comunitaria.⁶

Las esporas son resistentes a las temperaturas altas, a los antibióticos y a la acción del ácido gástrico, lo que les permite germinar en el intestino delgado, colonizando posteriormente el colon. Es allí donde el CD elabora y libera dos exotoxinas proteicas que provocan la pérdida de la función de barrera de las células epiteliales, inactivando a la familia Rho de trifosforasas de guanosina, destruyendo colonocitos y originando una colitis neutrofílica. Estas toxinas son la enterotoxina A, codificada por el gen *tcdA*, y la citotoxina B, codificada por el gen *tcdB*, que ha demostrado ser la más potente de las dos. Estimulan a monocitos y macrófagos que liberan interleucina 8, provocando una infiltración de neutrófilos en el epitelio que contribuye de forma significativa a la formación de pseudomembranas. Los síntomas de colitis no se desarrollan en todos los pacientes colonizados. Los principales factores que influyen en la expresión clínica de la enfermedad son la virulencia de la cepa infectante y la respuesta inmune del huésped.⁷

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de ICD ha aumentado a nivel mundial en las últimas décadas, posiblemente debido a la rápida diseminación de la cepa RT027, de mayor agresividad y resistente a la acción de fluoroquinolonas, pero también por la mayor conciencia médica respecto a esta infección, que favorece su sospecha precoz, y por el uso de métodos diagnósticos más sensibles.⁸

En Europa se estiman 124.000 casos de ICD cada año. En España la incidencia de ICD nosocomial es de 6,5 episodios por 10.000 pacientes-día de ingreso, pero muchos de los episodios continúan sin ser diagnosticados.⁹

Se pueden distinguir dos tipos de ICD según su origen, nosocomial o comunitario. La infección se considera nosocomial si cumple cualquiera de las siguientes tres condiciones: que los síntomas comiencen a partir de las 72 horas desde el ingreso hospitalario, que se diagnostique la ICD en un paciente con antecedente de ingreso en las 12 semanas anteriores en cualquier centro de atención sanitaria, o que el individuo afectado sea un trabajador sanitario en contacto con pacientes.¹⁰ Por cada año de edad adicional después de los 18, el riesgo de ICD nosocomial aumenta aproximadamente un 2%.⁷ La incidencia de ICD en pacientes hospitalizados no es constante y varía anualmente. De forma general, ha aumentado hasta casi 15 casos por 1.000 ingresos hospitalarios.¹ El CD está implicado en 10-25% de los casos de diarrea asociada a antibióticos.⁸

Pese a ser un patógeno típicamente nosocomial, cada vez se describen más casos de enfermedad adquirida en la comunidad, que se define como aquella que se inicia en una persona que no ha estado ingresada en un centro de atención sanitaria en las 12 semanas anteriores al inicio de la infección o se obtiene un resultado microbiológico positivo en las primeras 72 horas del ingreso.

Estas infecciones comunitarias están aumentando en la actualidad, siendo su incidencia de 20 casos por 100.000 personas-año, constituyendo más de un tercio del total de las ICD. El perfil de estos pacientes es diferente a los que padecen ICD nosocomial, suelen ser más jóvenes y no poseen claros factores de riesgo. Algunas de las causas que posibilitan este incremento de la ICD comunitaria son la mayor prescripción farmacológica de antibióticos y de IBPs en pacientes ambulatorios. El pronóstico de estos pacientes es mejor, aun cuando alrededor del 40% requerirá hospitalización en algún momento de la evolución de la enfermedad.¹¹

La mayoría de casos descritos en nuestro país son de carácter leve o de gravedad moderada, pero a pesar de la disponibilidad y amplia variedad de antibióticos existentes para combatir la ICD, una importante proporción de los pacientes, que varía entre el 10-30% según estudios, experimenta recidivas.^{12,13} Las tasas de recidiva son similares en ambos grupos (infección nosocomial y adquirida en la comunidad). Sin embargo, la tasa de mortalidad es mayor en los casos de infección nosocomial (8-15%).¹⁴

1.3 FACTORES DE RIESGO

Se han realizado múltiples estudios con el objetivo de identificar cuáles son los factores de riesgo con mayor asociación al desarrollo de ICD. De ellos se concluye que el riesgo de colonización e infección por esta bacteria aumenta con aquellos factores que alteran la microbiota colónica normal.⁷

Así, la exposición a antibióticos en los tres meses previos es uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar ICD. Del total de diarreas asociadas a antibióticos, hasta un 25% tienen como agente causal el CD, en un amplio espectro de pacientes y patologías.¹⁵

La clindamicina es el fármaco con mayor riesgo individual de desencadenar esta enfermedad, aunque por su mayor prescripción, los agentes más frecuentemente implicados en la actualidad son las cefalosporinas y las fluoroquinolonas, si bien casi todos los antibióticos se han demostrado asociados, incluso metronidazol y vancomicina, que de hecho se utilizan como tratamiento de la ICD. (Figura 1, adaptada de *Manual de diagnóstico y terapéutica Médica* del Hospital 12 de Octubre de Madrid).¹⁶

RIESGO DE INFECCIÓN POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE		
ALTO	MEDIO	BAJO
Cefalosporinas de 2ª generación (cefuroxima) Clindamicina	Penicilinas + Inhibidores de beta-lactamasas (amoxicilina-clavulánico)	Aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina) Penicilinas naturales (benzilpenicilina) Penicilinas antipseudomónicas (piperacilina-tazobactam)
Cefalosporinas de 3ª generación (cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima) Fluoroquinolonas	Macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina)	Penicilinas resistentes a las penicilinasas (cloxacilina) Cefalosporinas de primera generación (cefalexina) Carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem)

Figura 1. Antibióticos y su grado de riesgo para desarrollo de ICD.

Otros factores de riesgo para padecer ICD son la edad avanzada (>65 años), el tiempo de estancia hospitalaria, la exposición a individuos infectados por este patógeno, el tratamiento con quimioterapia antineoplásica y el uso de IBPs. Hay comorbilidades que también se asocian a esta infección, tales como la inmunosupresión, la enfermedad renal crónica y las infecciones recurrentes del tracto urinario.^{11,13}

1.4 CLÍNICA

Un episodio de ICD, según la definición aceptada tanto por el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) como por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), se entiende como la aparición de diarreas en un sujeto cuyas heces al ser líquidas toman la forma del recipiente de recogida y son positivas para toxinas A y/o B de CD, sin otra etiología que lo justifique.^{9,10}

La ICD muestra un amplio espectro de sintomatología y signos, que incluye desde portadores sanos asintomáticos (1-3% población general, alrededor de un 20% de los pacientes ingresados)¹⁷ y formas leves con poca repercusión clínica, hasta formas de colitis pseudomembranosa o colitis fulminante, que es una complicación rara (<5%) pero de alta gravedad e importante mortalidad (35-50%).⁸ Otros cuadros compatibles son la presencia de íleo (sospechar ante signos de disrupción grave del tránsito intestinal como náuseas, vómitos y ausencia de deposiciones, o presencia de signos de distensión abdominal en las radiografías) y el megacolon tóxico (signos radiológicos de distensión del colon y respuesta inflamatoria sistémica grave).

La gravedad está determinada por factores relacionados con la cepa infectante y por factores intrínsecos al propio paciente, siendo especialmente vulnerables los pacientes oncológicos en tratamiento antineoplásico activo, neutropénicos, receptores de trasplante de órgano sólido, pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y pacientes que requieran tratamiento antibiótico prolongado.

La ICD se clasifica según su severidad en:^{10,18}

- **Casos leves-moderados:** no tienen criterios de gravedad. Muestran cifras de leucocitos $<15.000/\text{mm}^3$ y no hay repercusión sobre la función renal.
- **Casos graves:** aquellos en los que aparecen leucocitos en cifras superiores a $15.000/\text{mm}^3$, o bien existe repercusión sobre la función renal: creatinina superior a 1,5mg/dl en pacientes sin alteración previa de la función renal, o deterioro del filtrado glomerular en pacientes con insuficiencia renal crónica. Hay otros criterios que también orientan a gravedad como un número elevado de deposiciones (>6-8 al día) y fiebre o dolor abdominal de tipo cólico.
- **Casos severos complicados:** se definen como una ICD que cumple criterios de caso grave, y que además se asocia a uno más de los siguientes ítems: ingreso en unidad cuidados intensivos, hipotensión, fiebre $>38,5^\circ\text{C}$, íleo, disminución del nivel de conciencia, leucocitosis $>35.000/\text{mm}^3$ o $<2.000/\text{mm}^3$, lactato $>2,2\text{mmol/L}$ o cualquier evidencia de fallo orgánico.

ICD recidivante, según las pautas europeas se define como la aparición de síntomas compatibles con ICD que ocurren en las ocho semanas posteriores a la resolución completa de un episodio inicial de ICD o episodio previo, confirmándose su diagnóstico mediante detección de toxinas. Los pacientes con episodios que no son considerados recurrencias en base a esta definición, deben ser tratados como pacientes con alto riesgo de recurrencia.⁹ Aquellos pacientes que desarrollan una primera recidiva tienen mayor riesgo de padecer recidivas adicionales, lo que complica su pronóstico. La infección recidivante por CD se asocia con una estancia hospitalaria cuatro veces más larga y una tasa de mortalidad del 33% mayor en comparación con la mortalidad durante el primer episodio de ICD.¹⁹

La diferencia entre recidiva y reinfección solo puede determinarse tipificando la cepa de CD: si la bacteria que se aísla pertenece a la misma cepa se considerará recidiva, y si pertenece a otra cepa diferente será una reinfección.

1.5 DIAGNÓSTICO

Los test de laboratorio no pueden distinguir entre una colonización asintomática y una infección por CD sintomática. Por ello, para el diagnóstico se requiere tanto la presencia de clínica compatible (diarrea con más de tres deposiciones al día) o evidencia radiográfica de íleo o de megacolon tóxico, como la obtención de resultados positivos en las pruebas de detección microbiológica.¹⁸

Se debe sospechar ICD en:

- Pacientes con diarrea aguda con antecedentes de uso reciente de antimicrobianos y/o relación con la asistencia sanitaria, especialmente en pacientes que inician la diarrea tras más de 48 horas de hospitalización.
- Pacientes con diarrea crónica sin otra causa que la justifique.

Con la sospecha clínica se procede al diagnóstico microbiológico, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- Solo se realiza el estudio de CD sobre heces no formes.
- Si no se procesa en las 3 horas siguientes a su extracción, la muestra debe conservarse en frío, a una temperatura entre 2-8°C las primeras 48-72 horas, o ser congelada si no es posible su procesado durante las 72 horas posteriores a su recogida, puesto que las toxinas se degradan rápido a temperatura ambiente.

En caso de íleo paralítico en el contexto de ICD grave, se puede realizar un hisopado rectal usando una torunda seca y para el transporte de la muestra no se deben utilizar medios líquidos. Se considera que la toma de muestra ha sido adecuada cuando el hisopo se muestra visiblemente manchado. Las normas de conservación son similares a las expuestas anteriormente para muestras de heces.

Para realizar el diagnóstico microbiológico, las sociedades científicas europeas y norteamericanas recomiendan una estrategia basada en un algoritmo diagnóstico de dos pasos,⁸⁻¹⁰ que consiste en la ejecución de un test sensible como la detección de glutamato deshidrogenasa (GDH) por Enzimoimmunoanálisis (EIA) y la ejecución posterior de un test de alta especificidad, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

También se puede llegar al diagnóstico mediante un algoritmo de tres pasos, en el que se realiza la detección de GDH, seguida de la detección de toxinas A y B de CD, y solo en caso de que esta segunda prueba sea negativa (siendo la primera positiva), se realizará la PCR. Este algoritmo de tres pasos reduce hasta el 50% el número de test moleculares (PCR) requeridos para el diagnóstico de ICD.⁹ (**Anexo 1.** Algoritmos diagnósticos de 2 y 3 pasos).

- **EIA GDH:** Indica la presencia de CD en las heces, pero no informa de si se trata de una cepa toxigénica. Tiene alto valor predictivo negativo: si la prueba es negativa, la probabilidad de ICD es muy baja; en cambio, si el resultado es positivo, indica la presencia de CD, pero es necesario evaluar si se trata de una cepa toxigénica mediante el EIA de toxinas y/o PCR.

- **EIA Toxinas A/B:** Se trata de un test muy específico, pero poco sensible. Si el resultado es positivo se interpreta como presencia de cepa infectante toxigénica y el paciente presenta ICD. No necesariamente se asocia la cantidad de toxina con la gravedad de la enfermedad.⁸

Los resultados obtenidos tras la realización de estos test se interpretan de la siguiente forma:

- Si los dos marcadores son negativos, descarta ICD.
- Si son positivos, se confirma ICD.
- Si GDH positivo y toxina negativa, es necesario realizar la PCR.

- **PCR:** Es una prueba de alta especificidad y sensibilidad que detecta el gen que codifica la toxina. Si es positiva, señala que la cepa infectante es toxigénica, y en presencia de clínica significativa acompañante, se confirma el diagnóstico de CD. Si es negativa, se interpreta como ausencia de toxinas de CD, aunque pueda existir colonización por una cepa no toxigénica, por tanto, no hay ICD.²⁰

Hay teorías que apuntan la posibilidad de un sobrediagnóstico de ICD, ya que esta prueba detecta el gen que codifica la toxina en vez de la toxina real.²¹

Otras técnicas que se pueden emplear para el diagnóstico son:

- **Detección de la toxina B de CD en las heces sobre cultivo celular:** ha constituido durante muchos años la técnica diagnóstica de referencia, pero actualmente ha quedado relegada a un segundo plano debido al retraso diagnóstico que conlleva, puesto que la primera lectura se realiza a las 18-24 horas, siendo necesaria una segunda lectura a las 48 horas.

- **El cultivo toxigénico de las muestras en medios selectivos** es una prueba muy sensible y con alta especificidad, considerada por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica como el Gold Standard para el diagnóstico de ICD, sin embargo, es lenta, laboriosa, compleja, y requiere una preparación especial del personal para su correcta ejecución.¹⁷

Las guías recomiendan no solicitar estudio microbiológico para controlar la evolución o la eficacia del tratamiento. El control evolutivo se basa en la respuesta clínica del paciente al tratamiento, y no guarda relación con las pruebas diagnósticas, que pueden permanecer positivas hasta 30 días después de la finalización del tratamiento, sin que ello indique una mala respuesta al mismo.^{8,9}

1.6 TRATAMIENTO

El tratamiento de la ICD se asienta fundamentalmente en dos antibióticos, vancomicina y fidaxomicina, tanto para formas leves como graves de la infección. Ya no se recomienda metronidazol como tratamiento de primera línea, puesto que es inferior a la vancomicina y fidaxomicina. La fidaxomicina, antibiótico policíclico no reabsorbible, no se ha demostrado superior a la vancomicina en cuanto a tasas de curación, pero hay estudios que demuestran menores tasas de recidiva.²² Si no fuese por su mayor coste económico, podría ser considerado el primer eslabón terapéutico en primeros episodios de ICD.

Aparte de la antibioterapia, existen otros procedimientos terapéuticos para situaciones especiales:

El trasplante de microbiota fecal es el tratamiento de elección en la enfermedad recidivante o refractaria a tratamiento (ver más abajo).^{23,24}

Por otro lado, bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal humano que disminuye el daño y la inflamación que produce la acción de la toxina B de CD, bloqueando su acción. Ha demostrado una reducción de las recurrencias del 40% comparado con placebo. La indicación de este fármaco es la prevención de recurrencias de ICD en pacientes adultos en tratamiento por ICD y con alto riesgo de recurrencia.^{9,25}

Las recomendaciones terapéuticas expuestas a continuación siguen las propuestas de las guías de la IDSA y de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y el grupo de trabajo de infecciones postoperatorias de la Sociedad Española de Anestesia y Reanimación (SEDAR).^{9,10}

Los aspectos generales del tratamiento y prevención de contagios incluyen:

- Evitar, si es posible, el uso concomitante de antibióticos. Si no, utilizar los que se asocian con menor riesgo de ICD (tetraciclinas, metronidazol, tigeciclina, vancomicina, teicoplanina).

- Evitar el uso de IBPs y anti H2.
- Asegurar la reposición hídrica y electrolítica.
- Evitar fármacos anticinéticos como loperamida.
- Mantener precauciones de contacto y aislamiento de los pacientes con ICD al menos hasta 48 horas después del cese de la diarrea, para prevenir la diseminación hospitalaria.

1.6.1 TRATAMIENTO DEL PRIMER EPISODIO DE ICD.

Actualmente se recomienda elaborar una estrategia terapéutica en función del riesgo de recidiva y no tanto según la gravedad del episodio, como se proponía anteriormente. Cuando el riesgo de recidiva es alto se considera aconsejable añadir bezlotoxumab al tratamiento propuesto.

Se han creado escalas para valorar el riesgo de recurrencia. La Guía de Práctica Clínica de la SEQ, SEMI y el grupo de trabajo de infecciones postoperatorias de la SEDAR propone la escala que se refleja en la **Figura 2.**⁹

Los pacientes que presenten una puntuación mayor a 3, se considera que tienen un riesgo alto de recurrencias, por lo que se recomienda asociar bezlotoxumab al tratamiento. Esta escala no se encuentra validada, por lo que los pacientes que presenten puntuaciones inferiores a tres puntos deben ser valorados individualmente.

PREDICCIÓN DE RIESGO DE RECURRENCIA DE ICD		
+1 punto	+2 puntos	+3 puntos
<ul style="list-style-type: none"> - >65 años. - Inmunodepresión. - ICD severa. - Antibióticos para otras infecciones. - Diarrea > 5 días. 	<ul style="list-style-type: none"> - ICD previa (<12meses) - Enfermedad inflamatoria vesical. - Malignidad. - Otras condiciones médicas de alto riesgo. 	<ul style="list-style-type: none"> - Fracaso de TMF. - Indicación de TMF, pero sin posibilidad de realizarlo. - Cepas hipervirulentas. - Episodio recurrente.

Figura 2. Predicción del riesgo de recurrencias de ICD.

Episodio leve de ICD:

- Se puede resolver retirando antibióticos y otros factores que predispongan a la infección, siendo necesario monitorizar al paciente.
- En caso de precisar antibioterapia, se recomienda el uso de vancomicina 125mg vo/6h durante 10 días o fidaxomicina 200mg vo/12h durante 10 días.
- Se propone metronidazol en pauta de 500mg vo/8h durante 10 días cuando no se tenga acceso a vancomicina o fidaxomicina, o se encuentren contraindicadas. Evitar el uso prolongado de metronidazol debido a su potencial efecto neurotóxico.

Paciente con riesgo de recidiva bajo (< 3 puntos).

- Vancomicina 125mg vo/6h durante 14 días.

Paciente con riesgo de recidiva alto (>3 puntos).

- Vancomicina 125mg vo/6h durante 14 días + bezlotoxumab en dosis única de 10mg/kg en perfusión continua durante aproximadamente 60 minutos.²⁵
- Fidaxomicina 200 mg vo/12h durante 10 días.

Episodio fulminante (hipotensión, shock, íleo o megacolon).

- Vancomicina 500 mg/6h vo o por sonda nasogástrica. Administrar vancomicina en enema + metronidazol 500 mg iv/8h si hay presencia de íleo paralítico.
- Tratamiento quirúrgico para evitar la mortalidad asociada a este episodio en casos de colitis fulminante refractaria a tratamiento médico. La cirugía se puede realizar mediante colectomía subtotal con preservación del recto o a través de una ileostomía de descarga con administración de vancomicina anterógrada, que es un procedimiento menos invasivo y permite la conservación del colon, actualmente de elección frente a la colectomía ^{9,26} Esta técnica está contraindicada en pacientes con estenosis distales, colon necrótico o perforado y en situaciones de síndrome compartimental abdominal.²⁷

1.6.2 TRATAMIENTO DE ICD RECIDIVANTE.

Se define como recidiva a la reaparición de síntomas diarreicos (>3 deposiciones no formes al día durante al menos dos días) después de un tratamiento adecuado y respuesta clínica inicial.

Las pautas terapéuticas que se proponen para ICD recidivante son:

- Vancomicina 125mg vo/6h durante 14 días + bezlotoxumab en dosis única 10mg/kg en perfusión continua durante un tiempo aproximado de 60 minutos.²⁵
- Fidaxomicina 200mg vo/12h durante 10 días.
- Vancomicina en pauta lentamente descendente con pulsos: consiste en un régimen de descenso lentamente progresivo de vancomicina, con el objetivo de prevenir la recidiva mediante la eliminación de cepas de CD que pasan a formas vegetativas en los días en los que no corresponde administrar vancomicina.^{22,28}

Múltiples recidivas.

Considerar el trasplante de microbiota fecal (TMF) a partir de la segunda recidiva.¹⁰ Consiste en la introducción de materia fecal de un donante sano en el tracto intestinal de un receptor con microbiota alterada. En ICD graves hay

experiencias que demuestran la eficacia del TMF para prevenir las recidivas y disminuir la duración de los síntomas,²³ pero aún hacen falta estudios para considerarlo como primera línea de tratamiento en ICD graves.

No se atribuyen efectos adversos relevantes al TMF, puede producir síntomas de colon irritable (estreñimiento, diarrea, náuseas...), normalmente transitorios;²⁴ sin embargo, se ha comunicado algún episodio de sepsis en receptores.²⁹ La manipulación de las heces y los métodos de administración enteral hacen que el procedimiento, además de laborioso, no resulte atractivo para pacientes y profesional sanitario.³⁰

Actualmente, existe preocupación acerca de la seguridad en la realización de TMF, motivada por la pandemia de SARS-CoV-2 (Covid-19). El SARS-CoV-2 es un patógeno que afecta típicamente a las vías respiratorias, pero también se ha aislado en muestras fecales. Una amplia proporción de los infectados son asintomáticos. Dado que los pacientes que se benefician del TMF son frecuentemente mayores, pluripatológicos o inmunodeprimidos, las políticas de detección para los donantes de microbiota fecal en el momento actual deben seguir siendo estrictas, seguras, efectivas y justificadas científicamente, por ello el Centro de Tratamiento de Microbiomas de la Universidad de Birmingham -el segundo mayor proveedor de TMF para tratamiento a nivel mundial-, afirma que la detección molecular del SARS-CoV-2 en las heces de todos los donantes mitigaría el riesgo que presenta el transporte asintomático y aportaría seguridad a los TMF.³¹

Todavía existe incertidumbre sobre la estandarización de los procedimientos para llevar a cabo el TMF, así como de su seguridad a largo plazo. También son necesarios estudios que esclarezcan cuál de las opciones terapéuticas disponibles es mejor utilizar en asociación al TMF.⁹

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- Conocer las características de los pacientes que presentan ICD en el HSJD de Zaragoza y verificar que los factores de riesgo ya conocidos inciden también en un centro sanitario de este perfil.

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la trayectoria de los pacientes durante su ingreso y las diferentes opciones terapéuticas planteadas.

- Control de calidad de la praxis terapéutica antibiótica y manejo de los pacientes hospitalizados que presentan ICD durante su estancia en este centro.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio observacional descriptivo de carácter retrospectivo incluyendo todos los casos (n=37) de infección por *Clostridioides difficile* diagnosticados desde el 5 de mayo de 2016 hasta el 31 de diciembre de 2019 en el HSJD de Zaragoza. Se trata de un centro incluido en la categoría de hospitales de cuidados agudos a largo plazo (“long term-acute care hospitals”), con 188 camas y unidades de cuidados paliativos, neurorrehabilitación, hemodiálisis de pacientes crónicos, convalecencia con y sin rehabilitación y geriatría de agudos. Sus ingresos proceden de los hospitales de agudos de la ciudad y del resto de la comunidad autónoma, y directamente desde la asistencia primaria de la zona de cobertura (centros de salud Torrero-La Paz, Venecia y San José sur).

Ante una sospecha clínica de posible caso de ICD (diarreas con o sin productos patológicos, dolor abdominal, fiebre), se solicita una muestra de materia fecal que es procesada en el laboratorio de microbiología del hospital. El diagnóstico se realiza utilizando el test *Techlab C. difficile quik check complete* (Techlab, Blacksburg, Estados Unidos). Se trata de un enzimo-inmuno-ensayo rápido de membrana que detecta simultáneamente el antígeno GDH y las toxinas A y B de CD.

3.2. POBLACIÓN A ESTUDIO

Todos los pacientes ingresados en el hospital que durante su estancia desarrollaron ICD. La búsqueda de pacientes se llevó a cabo a través de una base de datos proporcionada por el laboratorio de microbiología del HSJD, que contenía los pacientes diagnosticados de ICD ordenados por las fechas de diagnóstico desde el 5 de mayo de 2016, fecha en que el procedimiento diagnóstico se estandarizó en el hospital.

Se analizaron un total de 37 pacientes, obteniendo 46 fechas de diagnósticos de ICD pertenecientes a estos pacientes entre primoinfecciones y recidivas, cuyo diagnóstico microbiológico se sitúa entre el 5 de mayo de 2016 al 31 de diciembre de 2019, mediante las técnicas ya citadas.

Se han excluido aquellos pacientes que procedían de otro centro con diagnóstico y tratamiento por ICD establecido.

3.3 DEFINICIÓN DE CASO

Se define como caso de ICD nosocomial aquel paciente con microbiología positiva cuyos síntomas comenzaron a partir de las 72 horas desde el ingreso, o con antecedentes de ingreso hospitalario en las 12 semanas previas al diagnóstico o si la persona era un trabajador sanitario en contacto con pacientes.

Se considera ICD adquirida en la comunidad aquella que se inicia en una persona que no ha estado ingresada en un centro de atención sanitaria en las 12 semanas previas al inicio de la infección o que los síntomas aparecen en las primeras 72 horas de ingreso.

3.4 VARIABLES A ESTUDIO

Las variables que se han analizado son las siguientes: (En el **Anexo 2** se exponen las variables estudiadas con sus resultados.)

- Demográficas: sexo, edad y procedencia de los pacientes.
- Datos clínicos previos al diagnóstico de la ICD: fecha de ingreso, motivo de ingreso, días de evolución de la patología principal, infecciones padecidas en los tres meses previos al diagnóstico por ICD, así como los antibióticos consumidos en ese periodo.
- Datos clínicos de los pacientes al ingreso en el HSJD: antibióticos en el momento del ingreso, índice de Barthel, si padecían enfermedad renal crónica, uso de inhibidores de la bomba de protones, y si los pacientes estaban consumiendo antibióticos en el momento de la ICD.
- Datos relacionados con la ICD: clínica, diagnóstico y tratamiento de la misma y de sus recidivas, y la evolución de dicha infección hasta el abandono del hospital.

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La recogida de los datos -previa anonimización de las historias clínicas- se llevó a cabo mediante un formulario elaborado con tal propósito, utilizando hojas de cálculo de EXCEL (Microsoft office Excel 2016).

Se realizó estadística descriptiva de las variables estudiadas. Las variables cualitativas se presentan según su distribución de frecuencias y se expresan en número y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresan según su media, mediana, moda y desviación típica, así como se indican los mínimos y máximos. Para todo ello se utilizaron los programas SPSS (IBM SPSS Statistics 25.0 2017) y EXCEL (Microsoft office Excel 2016).

Para la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda sistemática avanzada en la base de datos Pubmed, utilizando como términos de búsqueda *Clostridioides difficile* infection y *Clostridium difficile* infection, seleccionando los artículos en inglés y/o español.

El Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) aprobó el proyecto de estudio presentado, informándose de ello a la coordinadora de docencia del hospital, miembro del comité de ética asistencial del mismo, que dio su aprobación.

4. RESULTADOS

Durante el tiempo que comprende el estudio, desde el 5 de mayo de 2016 al 31 de diciembre de 2019, se seleccionaron 37 pacientes que fueron diagnosticados de ICD en el HSJD, registrando un total de 46 fechas de diagnóstico por el laboratorio de microbiología, ya que como se indica más adelante, algún paciente experimentó recidivas de ICD durante su ingreso.

A continuación, se exponen los resultados obtenidos en el análisis estadístico descriptivo variable por variable.

4.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

4.1.1 SEXO.

En cuanto a la distribución por sexos, hay un predominio de mujeres, 64,9% (n=24), respecto a hombres, 35,1% (n=13).

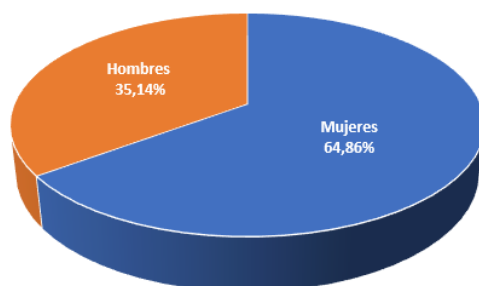
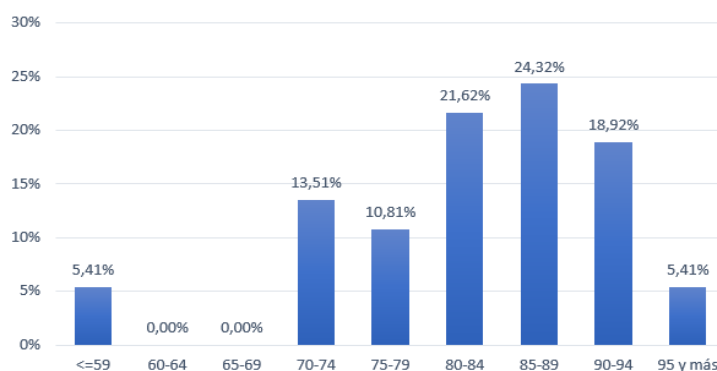


Figura 3. Sexo.

4.1.2 EDAD.

La edad media de los pacientes es de 82,8 años (DT: 9,6 años), la mediana 84 y la moda 81. Para facilitar el análisis, se ha clasificado la variable "edad" en 9 rangos, de 5 años cada uno. El mínimo de edad es 56 años y el máximo 100 años.

A partir de los 80 años se encuentra congregada la mayor parte de los pacientes, el 70,3% (n=26). No hay ningún paciente con edades comprendidas entre los 60 a 69,99 años.



Figuras 4. Distribución por edades.

4.1.3 PROCEDENCIA.

Los pacientes ingresados en el HSJD procedían de diferentes unidades de otros hospitales de Zaragoza. Un 59,5% (n=22) de los pacientes provinieron de servicios de Urgencias. 10,8% (n=4) del total llegaron desde el servicio de Neurología. Un 8,1% (n=3) de Medicina Interna. El resto de los pacientes procedieron de otros servicios como Traumatología, Urología o de Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Solo un paciente acudió directamente desde su domicilio.

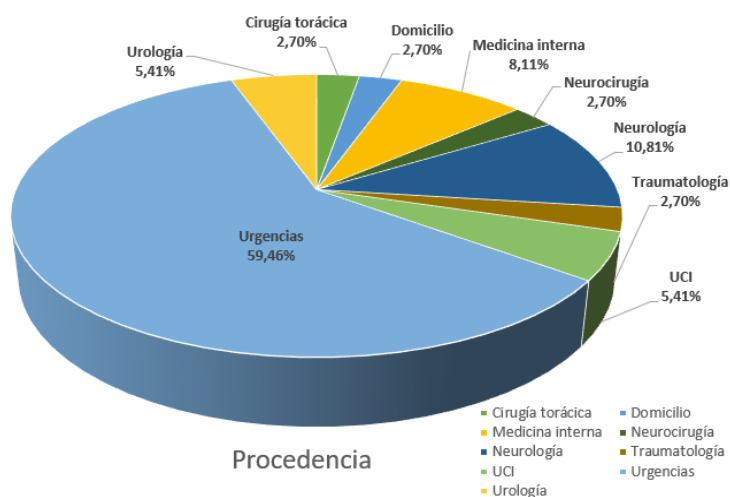


Figura 5. Procedencia.

4.2 DATOS CLÍNICOS PREVIOS AL DIAGNÓSTICO DE LA ICD

4.2.1 INFECCIONES EN LOS TRES MESES PREVIOS.

Se han contabilizado las infecciones que padecieron los pacientes en los tres meses previos al ingreso, así como los diferentes antibióticos utilizados para combatirlas.

No presentaron ninguna patología infecciosa en este periodo 35,1% (n=13) de los pacientes y por lo tanto no estuvieron en tratamiento antibiótico. En los demás pacientes, es decir en el 64,9% (n=24), se han contabilizado 28 episodios infecciosos. De estos 24 pacientes, el 12,5% (n=3) padecieron dos o más infecciones en los tres meses previos. Las patologías más repetidas fueron la infección respiratoria y las ICD, que supusieron un 28,6% (n= 8) cada una, del total de episodios infecciosos.

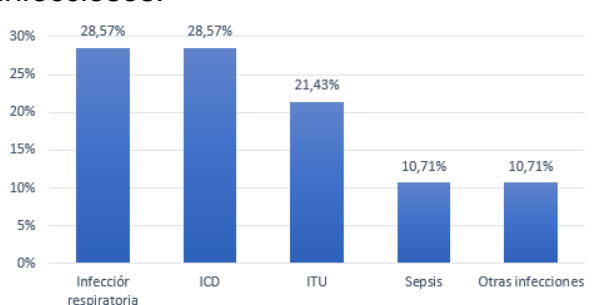


Figura 6. Infecciones en los 3 meses previos.

4.2.2 ANTIBIÓTICOS EN LOS TRES MESES PREVIOS.

Se analizaron los antibióticos que se prescribieron a los pacientes en los tres meses previos al ingreso en el centro. El 35,1% (n=13) de la muestra no recibió ningún antibiótico.

Del 64,9% (n=24) que consumió antibióticos, el 29,2% (n=7) tomó 2 o más antibióticos.

Se registraron un total de 38 antibióticos (n=38) en este periodo, siendo los betalactámicos los más prevalentes, conformando el 52,6% (n=20) del total, dentro de esta familia los más utilizados fueron las penicilinas en asociación a inhibidores de betalactamasas, 21,7% (n=9) del total de antibióticos.

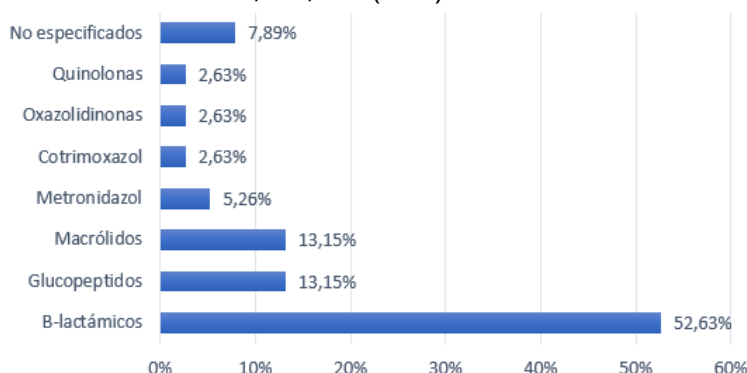


Figura 7. Antibióticos en los 3 meses previos.

4.3 DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES AL INGRESO EN EL HSJD.

4.3.1 MOTIVO DE INGRESO.

También se tuvieron en cuenta los diferentes motivos por los que los pacientes fueron remitidos a nuestro hospital. Los más prevalentes fueron: infecciones de las vías respiratorias y pulmonares 18,9% (n=7), diarreas de causa no especificada 16,2% (n=6), sepsis 13,5% (n=5), infecciones del tracto urinario (ITU) 10,8% (n=4) y secuelas de accidentes cerebro-vasculares (ACV) 10,8% (n=4) para convalecencia y rehabilitación.

Del 16,2% que ingresaron por diarreas de causa no especificada, tras el diagnóstico microbiológico, un 83,3% (n=5) se pudieron clasificar, tras las pruebas diagnósticas, como ICD adquiridas en la comunidad.

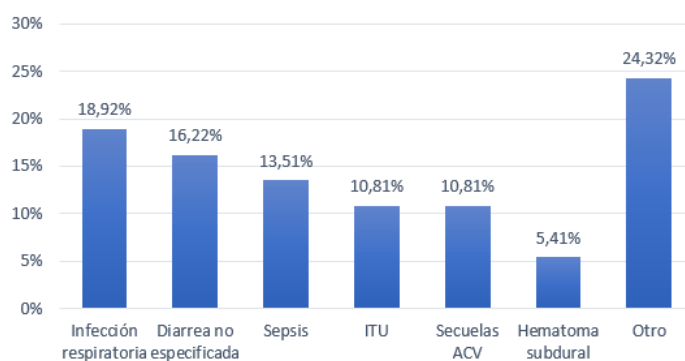


Figura 8. Motivo de ingreso.

4.3.2 DÍAS DE EVOLUCIÓN DE LA PATOLOGÍA PRINCIPAL QUE MOTIVÓ EL INGRESO.

Los días de evolución de estas patologías se recogieron según se muestra en la figura 9, siendo la media 17,8 días (DT: 21,2 días), la mediana 7 días y la moda 2. Se trata de una variable muy asimétrica, con una cola derecha. El mínimo fue de 1 día y el máximo 90 días. La mayoría de los valores, 70,3% (n=26), se sitúan dentro de los 20 primeros días.

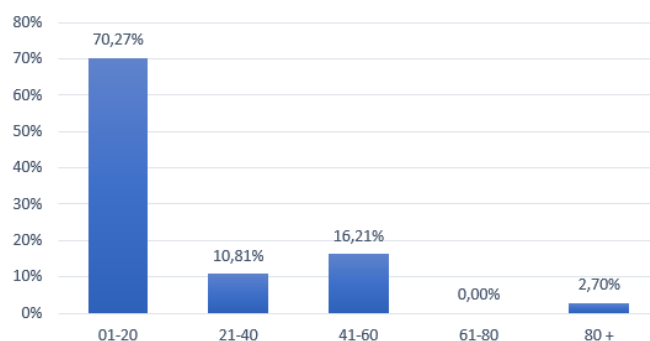


Figura 9. Días de evolución de la patología principal que motivó el ingreso.

4.3.3 ANTIBIÓTICOS AL INGRESO EN EL HOSPITAL.

Entre los datos clínicos previos al primer episodio de ICD diagnosticado durante la estancia en nuestro centro, también se recogió cuáles fueron los antibióticos que los sujetos consumían en el momento del ingreso.

El 43,2% (n=16), no tomaba ningún antibiótico.

Por otra parte, del 56,8% (n=21) que estaban bajo tratamiento antibiótico, el 9,5% (n=2) recibió 2 fármacos. Se sumaron un total de 23 antibióticos, el 69,6% (n=16) corresponde a betalactámicos.

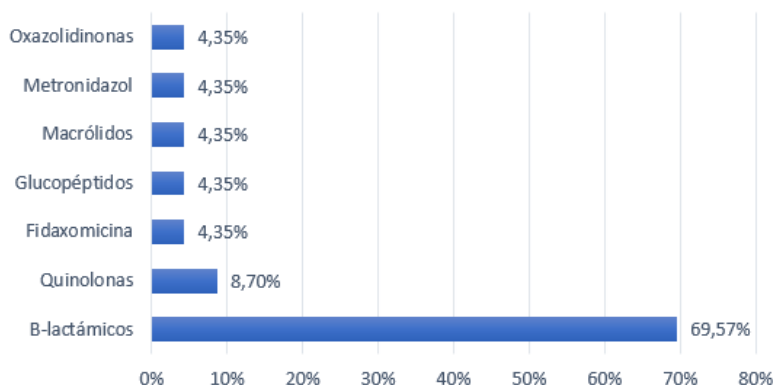


Figura 10. Antibióticos al ingreso en el hospital.

4.3.4 BARTHEL AL INGRESO.

Para medir el grado de dependencia de los pacientes al ingreso en el centro, se utilizó la escala de Barthel. Esta escala se divide en diferentes grados de dependencia para las actividades básicas de la vida diaria.

- Dependencia total: ≤ 20 puntos.
- Dependencia severa: 21 - 60 puntos.
- Dependencia moderada: 61 - 90 puntos.
- Dependencia leve: 91-99 puntos.
- Independencia: 100 puntos.

Resultó imposible encontrar cuál fue la puntuación en esta escala de un paciente.

Analizando las medidas de tendencia central encontramos que el valor medio es de 15,8 (DT: 24,4) y la mediana 5, se trata de una variable con una gran dispersión, la desviación típica es bastante superior a la media. La moda es 0. El 41,7% (n=15) de los sujetos poseían una puntuación de 0.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0-20	28	77,8	77,8	77,8
	21-60	6	16,7	16,7	94,4
	61-90	2	5,6	5,6	100,0
	91-99	0	,0	,0	100,0
	100	0	,0	,0	100,0
	Total	36	100,0	100,0	

Figura 11. Escala Barthel al ingreso.

4.3.5 INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (IRC).

Se midió el grado de deterioro de la función renal definido por unos valores de filtrado glomerular (FG): $<50\text{ml/min}$. Se consiguieron los datos del 97,3% (n=36) de los pacientes. De ellos un 41,7% (n=15) presentaba IRC.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	21	58,3	58,3	58,3
	Si	15	41,7	41,7	100,0
	Total	36	100,0	100,0	

Figura 12. Insuficiencia renal crónica.

4.3.6 INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES (IBPs).

El consumo de IBPs se ha relacionado comúnmente con un aumento del riesgo de ICD, al inhibir irreversiblemente la enzima H/K – ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica, disminuyendo la secreción ácida actuando en el último eslabón fisiológico del proceso. Un 78,4% (n=29) de los pacientes estaba en tratamiento con IBPs, de ellos el más frecuente fue omeprazol 75,9% (n=22).

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	8	21,6	21,6	21,6
	si	29	78,4	78,4	100,0
	Total	37	100,0	100,0	

Figura 13. Consumo habitual de inhibidores de la bomba de protones.

4.4 DATOS RELACIONADOS CON LA INFECCIÓN

4.4.1 TIPO DE INFECCIÓN.

Se han clasificado las infecciones en adquiridas en la comunidad y nosocomiales, de forma que el 86,5% (n=32) de la muestra presentó ICD nosocomiales mientras que solo el 13,5% (n=5), se pueden incluir como ICD adquiridas en la comunidad.

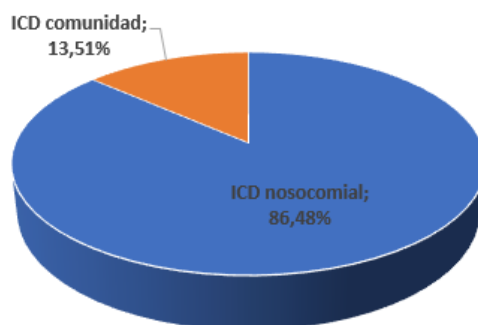


Figura 14. Tipo infección: comunitaria o nosocomial.

4.4.2 DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR AÑOS.

En 2016, se diagnosticó al 5,4% (n=2) de los pacientes. En los años siguientes aumentó el porcentaje de pacientes diagnosticados de ICD, siendo en 2017 del 24,3% (n=9), En 2018 el 27% (n=10) y en 2019 el 43,2% (n=16).

Hay que tener en cuenta que en 2016 los datos están registrados a partir del mes de mayo.

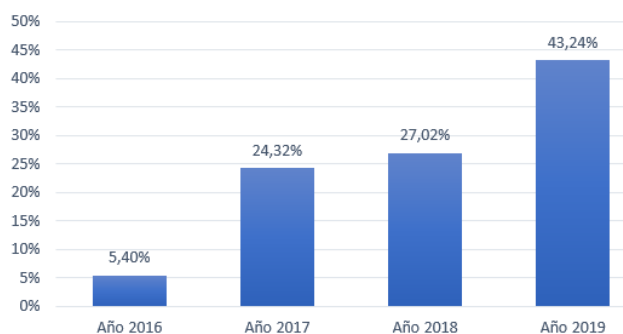


Figura 15. Distribución de los pacientes con ICD en años.

4.4.3 ANTIBIÓTICOS EN EL MOMENTO DE LA ICD.

El 40,5% (n=15) de los sujetos estaba en tratamiento antibiótico en el momento del diagnóstico de ICD, de ellos, el 26,7% (n=4) tomaba 2 antibióticos. En total se contabilizaron 19 antibióticos.

Los más consumidos fueron los pertenecientes a la familia de los betalactámicos 57,9% (n=11) del total de antibióticos, entre ellos destacan las cefalosporinas, particularmente las de tercera generación, que supusieron un 42,1% (n=8) del

total de antibióticos y que tomaban el 53,3% (n=8) de los individuos que se encontraban bajo tratamiento antibiótico.

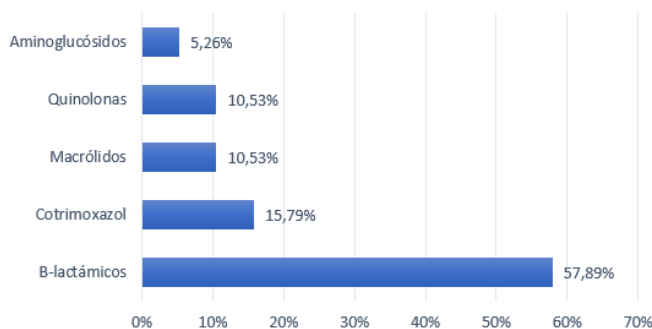


Figura 16. Antibióticos consumidos en el momento del diagnóstico de ICD.

4.4.4 RETIRADA DE OTROS ANTIBIÓTICOS EN EL MOMENTO DE LA ICD.

Cuando se da un episodio de ICD se aconseja retirar los tratamientos antibióticos prescindibles concomitantes. De los pacientes que estaban en tratamiento antibiótico, este se retiró en el 53,3% (n=8). Es decir, en el 21,6% del total de la muestra.

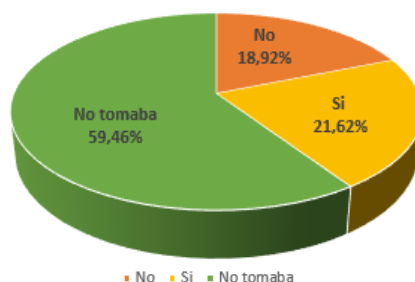


Figura 17. Retirada de antibióticos al diagnóstico de ICD.

4.4.5 CLÍNICA.

- **Inestabilidad hemodinámica y taquicardia.**

Ningún paciente presentó datos de inestabilidad hemodinámica (TAS<100) durante la ICD, y solo un paciente presentó taquicardia (>100 lpm en reposo).

- **Náuseas y vómitos.**

Únicamente el 8,1% (n=3) presentó uno o ambos de estos síntomas como parte de las manifestaciones clínicas de la infección.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	34	91,9	91,9	91,9
	si	3	8,1	8,1	100,0
Total		37	100,0	100,0	

Figura 18. Náuseas y vómitos durante ICD.

- **Dolor abdominal.**

El dolor abdominal estuvo presente en algún momento durante la evolución de la enfermedad en el 16,2% (n=6) del total de individuos analizados.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	31	83,8	83,8	83,8
	si	6	16,2	16,2	100,0
Total		37	100,0	100,0	

Figura 19. Dolor abdominal durante ICD.

- Fiebre o febrícula.

Un 27% (n=10) de los pacientes mostraron temperaturas superiores a 37.2°C en relación con la ICD.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	27	73,0	73,0	73,0
	si	10	27,0	27,0	100,0
Total		37	100,0	100,0	

Figura 20. Fiebre durante ICD.

- Diarrea y duración.

Se definió como diarreas aquellos episodios con más de 4 deposiciones diarias y existencia de heces líquidas.

En este contexto el 94,6% (n=35) de la muestra presentó diarreas.

El 54,1% (n=20) del total de pacientes padeció diarreas de más de dos días de evolución hasta su resolución. Por otro lado, el 40,5% (n=15) manifestó diarreas con una resolución menor o igual a dos días.

El 5,4% (n=2) del total no presentó este síntoma, se analizaron las heces en un caso por presencia de heces de consistencia pastosa y en otro por clínica de fiebre y dolor abdominal.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	< / = 2 días	15	40,5	40,5	40,5
	> 2 días	20	54,1	54,1	94,6
	No diarrea	2	5,4	5,4	100,0
Total		37	100,0	100,0	

Figura 21. Presencia de diarreas y duración de las mismas.

4.4.6 DÍAS ENTRE EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO Y EL INICIO DEL TRATAMIENTO.

En el 89,2% (n=33) de los pacientes el tratamiento se inicia el mismo día o el día siguiente a la obtención del resultado positivo del laboratorio de microbiología.

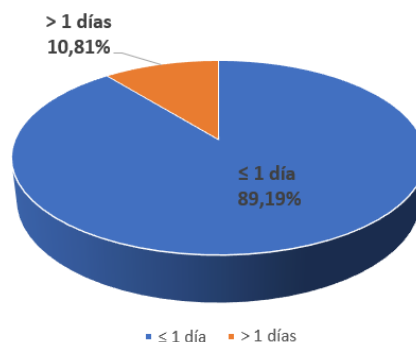


Figura 22. Días transcurridos entre diagnóstico de laboratorio e inicio de tratamiento.

4.4.7 EPISODIOS.

El 78,4% (n=29), presentó su episodio inicial de ICD durante el ingreso estudiado, el 21,6% (n=8) restante, presentaron como episodio debut del ingreso una primera recidiva de la enfermedad.

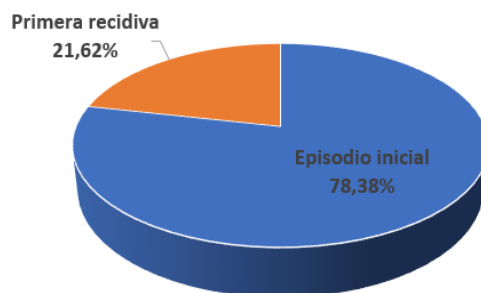


Figura 23. Episodio debutante en el ingreso.

El 78,4% (n=29) del total de individuos solo tienen un episodio de ICD (bien sea episodio inicial o primera recurrencia) en nuestro centro.

El 32,4% (n=12) de los pacientes presentaron ICD recidivante. Dentro de este porcentaje se incluyen los pacientes que padecieron recurrencias tras el episodio inicial en nuestro centro, 33,3% (n=4) y los pacientes que en el ingreso actual debutaron con la primera recidiva de la enfermedad 66,6% (n=8).

4.4.8 TRATAMIENTO Y PAUTA EN LA INFECCIÓN ACTUAL Y RECURRENCIAS.

Del 78,4% (n=29) que padeció el episodio inicial por ICD en el centro, se prescribió metronidazol en el 82,8% (n=24), vancomicina en el 13,8% (n=4), y rifaximina en una ocasión. (**Anexo 3.** Episodios de ICD y tratamientos)

De ellos, el 13,8% (n=4), experimentó una primera recurrencia de ICD.

En estos 4 casos, el tratamiento fue:

Episodio inicial	1º recurrencia
metronidazol	metronidazol
vancomicina	metronidazol
metronidazol	vancomicina
metronidazol	metronidazol

Figura 24. Pacientes con episodio inicial en el centro y recidivas posteriores y tratamientos.

Ninguno de estos pacientes experimentó nuevas recidivas de ICD durante su ingreso.

También hay que tener en cuenta que el 21,6% (n=8) de la muestra no presentó el episodio inicial de la infección durante su ingreso, sino que estos pacientes experimentaron la primera recidiva de la enfermedad y de ellos, el 50% (n=4),

recidivas posteriores. Estos episodios se distribuyeron y se trataron según muestra la tabla; debe tenerse en cuenta que las casillas vacías corresponden a episodios que no presentaron los pacientes en el ingreso que se estudia:

	1ª recurrencia	2ª recurrencia	3ª recurrencia
1	Metronidazol	Metronidazol	
2	Metronidazol	Vancomicina	
3	Metronidazol	Vancomicina	
4	Metronidazol		
5	Metronidazol		
6	Vancomicina	Fidaxomicina	Fidaxomicina
7	Vancomicina		
8	Vancomicina		

Figura 25. Pacientes que debutaron en el ingreso con primera recidiva, tratamientos y recidivas posteriores.

Respecto al total de episodios (n=46), en 8,7% (n=4) que estaban siendo tratados con metronidazol, se añadió tratamiento con vancomicina por mala evolución de la infección.

La vía de administración de los fármacos varió en función de la situación en la que se encontraba el paciente, así como la duración de los tratamientos, ya que algunos pacientes continuaron al alta con las pautas y otros fallecieron.

4.4.9 PRECAUCIONES DE CONTACTO.

En el 70,3% (n=26) del conjunto se mantuvo el aislamiento en habitaciones individuales y precauciones de contacto durante sus episodios de ICD. No constan estas medidas en la hoja de tratamiento no farmacológico en el 29,7% (n=11) restante.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	11	29,7	29,7	29,7
	Si	26	70,3	70,3	100,0
	Total	37	100,0	100,0	

Figura 26. Medidas de aislamiento y precauciones de contacto.

4.5 EVOLUCIÓN DESDE EL PRIMER DIAGNÓSTICO HASTA EL ALTA.

4.5.1 CURACIÓN.

No se encontraron los datos relacionados con esta variable en un paciente. El 86,1% (n=31) de los pacientes de los que consta esta información, (97,3% (n=36)) evolucionaron hacia la curación de la ICD, definida como remisión completa de sus síntomas en el momento que fueron dados de alta o fallecieron. El 13,9% (n=5), no presentaron resolución de su episodio: el 60% (n=3) de ellos fallecieron sin resolver la infección, del 40% restante (n=2), un paciente fue

derivado a otro centro a consecuencia de la ICD, sin resolver la clínica, y otro continuaba con clínica a fecha de la emisión del informa final.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	5	13,9	13,9	13,9
	Si	31	86,1	86,1	100,0
	Total	36	100,0	100,0	

Figura 27. Resolución de la sintomatología. Curación.

4.5.2 DERIVACIÓN A OTRO CENTRO.

Solo un paciente del conjunto fue derivado a otro centro sanitario por motivo de la ICD en su episodio inicial. Se derivó con tratamiento pautado, en su caso metronidazol 500mg/8h iv.

4.5.3 ÉXITUS.

Durante su ingreso el 16,2% (n=6) de los pacientes fallecieron. El éxitus fue atribuible en el 50% (n=3) a la ICD. Es decir, la tasa de letalidad de la ICD en el total de la muestra es de 8,1% (n=3). En ningún caso se realizó necropsia.

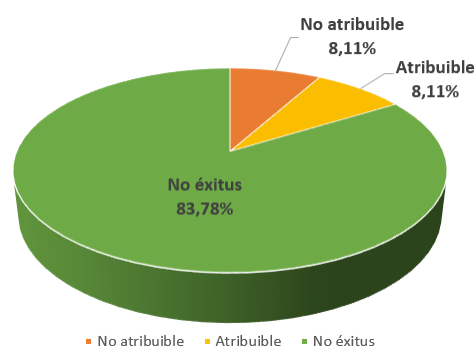


Figura 28. Éxitus atribuibles o no atribuibles a ICD. Supervivientes.

4.5.4 DÍAS DE INGRESO.

El paciente que más días permaneció ingresado fue 126 días, y el que menos tiempo, 5 días. La media de estancia hospitalaria se sitúa en 43,6 días (DT: 30,1 días) de ingreso por persona, la mediana es 43 días y la moda 23, lo que supone en su mayoría periodos largos, con un 83,8% (n=31) con ingresos que superan las dos semanas.

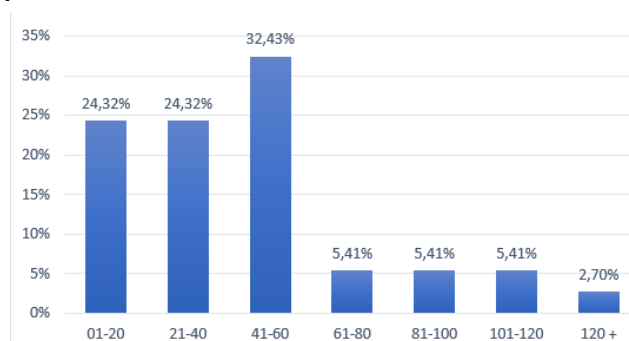


Figura 29. Duración total del ingreso.

4.5.5 DÍAS DESDE EL PRIMER DIAGNÓSTICO DE ICD AL ALTA/ÉXITUS.

Se obtuvieron los días transcurridos entre el primer diagnóstico de ICD en nuestro centro hasta el alta de los pacientes. La estancia media es de 23 días (DT: 19,2 días), la mediana 15 y la moda 4. Se agruparon en intervalos de 10 días, siendo el tiempo mínimo transcurrido de 2 días y el máximo de 75 días. La mayoría de pacientes, el 54% (n=20), pasó 20 días o menos en nuestro centro desde la primera vez que se obtuvo un diagnóstico de CD positivo hasta el alta.

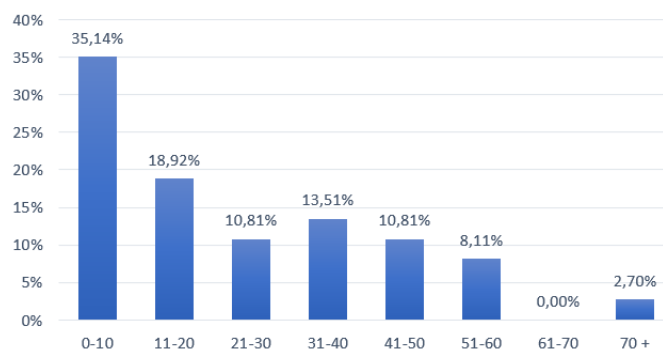


Figura 30. Días desde el inicio del episodio debutante hasta el alta/éxitus.

4.5.6 REPETICIÓN DE MICROBIOLOGÍA PARA CONTROL.

Se efectuó una repetición de coprocultivo para control de la infección a un 10,8% (n=4) de los pacientes, resultó negativo para el 50% (n=2) y positivo para el mismo porcentaje, 50% (n=2). En ningún caso se realizó tratamiento ni se clasificaron como nuevos episodios de ICD.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	33	89,2	89,2	89,2
	Si	4	10,8	10,8	100,0
Total		37	100,0	100,0	

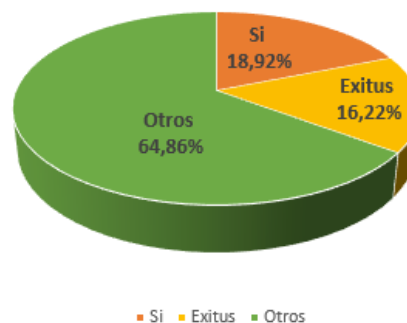
Figura 31. Repetición de microbiología para control de la evolución de ICD.

4.5.7 INFORME DE ALTA.

La ICD constituyó el diagnóstico principal en el informe de alta del 18,9% (n=7) de los pacientes. Del 81,1% (n=30) restante, en 16,2% (n=6) este diagnóstico fue el éxitus. Sin embargo, la explicación de los episodios de ICD en el informe de alta estuvo presente en el 91,9% (n=34) de las ocasiones.

EXPLICACIÓN ICD EN INFORME DE ALTA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	No	3	8,1	8,1	8,1
	Si	34	91,9	91,9	100,0
Total		37	100,0	100,0	



Figuras 32 y 33. Explicación de ICD en el informe final.

5. DISCUSIÓN

En el presente trabajo describimos las características de una serie de 37 pacientes con ICD en un hospital de media-larga estancia con cuidados agudos e intentamos confirmar los factores de riesgo ya descritos para una población como la nuestra. Ello nos permitirá realizar un control de calidad del manejo de esta infección en este hospital. Podemos establecer comparaciones con estudios similares, aunque es necesario tener en cuenta que la mayoría de trabajos se han realizado en centros de perfil muy diferente al HSJD (hospitales generales de tercer nivel,^{11-13, 19, 33, 34} estudios multicéntricos,^{7,32} o bien se trata de extensos estudios epidemiológicos).⁴ Este perfil de estudios en hospitales de agudos se cumple también en nuestro país.^{12,35-37} En la búsqueda bibliográfica realizada no hemos encontrado estudios en centros similares.

El análisis de las variables demográficas en nuestra serie muestra un predominio de la infección en mujeres (64,9%) frente a hombres (35,1%). Este dato puede deberse a la esperanza de vida más prolongada de las mujeres, pero no se ha podido relacionar con la literatura, ya que en diferentes estudios como los propuestos por Karaoui WR et al¹³ (Hospital de Beirut), Abou Chakra CN et al³² (estudio multicéntrico realizado en hospitales canadienses), y Larrainzar et al¹² (Hospital Valle de Hebrón de Barcelona), la variable sexo muestra resultados no estadísticamente significativos ($p>0,05$).

Respecto al análisis de la edad, la media fue de 82,8 años (DT: 9,6 años). La edad de los pacientes es superior a la media comparada con trabajos como Loo VG et al⁷ (estudio multicéntrico desarrollado en hospitales canadienses), Salva S et al³⁵ (Hospital Valle de Hebrón Barcelona) y otros, donde se encuentra alrededor de los 65 años.^{12,13,32} En series como la de Rodríguez-Pardo D et al³⁶ (estudio multicéntrico en Barcelona) y Asensio A et al³⁷, (estudio multicéntrico en el que se incluyen dos hospitales españoles, el Hospital Universitario Puerta de Hierro en Madrid y el Hospital del Mar en Barcelona; aquí se hace referencia a los resultados de la vertiente desarrollada en Madrid), la edad media reflejada es algo superior, en torno a los 70 años. A este hecho puede contribuir que el grueso de los pacientes que son ingresados en el HSJD posee edades avanzadas (>65 años).

La mayoría de los pacientes procedían de servicios de urgencias de otros hospitales, un 59,5%. En estudios como el de Ogielska M et al¹¹, realizado en el Hospital Universitario de Tours, también se refiere que la mayoría de los pacientes provienen de unidades de urgencias.

Tal como se describe en la literatura¹¹, las infecciones respiratorias fueron las más prevalentes en los tres meses previos al ingreso. En nuestro estudio, las ICD también se presentaron en el mismo porcentaje que las respiratorias, constituyendo un 28,6% de los episodios infecciosos y presentadas en 21,6% (n=8) de los pacientes.

Estas infecciones habían sido tratadas con antibióticos, el 64,9% de los pacientes los consumieron; hecho también descrito en la literatura.^{11,12,32,35-37} En nuestra serie, el 29,2% (n=7) de los pacientes en tratamiento antibiótico, tomaron dos o más antibióticos, y los betalactámicos fueron, al igual que en otros estudios^{11,12,36} los más consumidos, conformando el 52,6% del total de antibióticos.

Sin embargo, existe un 35,1% de los pacientes que no recibieron tratamiento antibiótico en los tres meses previos, por lo que, aunque es un factor de gran importancia, no se trata de un factor indispensable para el desarrollo de estas infecciones. Este hecho ya se halla descrito, incluso con porcentajes similares.¹³

Respecto a los motivos de ingreso, se observa que más del 50% de los pacientes ingresa por infecciones, seguido de causas cerebrovasculares. En un 16,2% (n=6) de casos, la causa fue “diarreas de causa no especificada”. Tras el estudio microbiológico de estas muestras, pudo verse que el 83,3% (n=5), correspondían a ICD adquiridas en la comunidad. Ante un paciente que ingresa por diarreas es aconsejable elevar la sospecha clínica al poder tratarse de una ICD de origen comunitario, que en ocasiones pueden pasar inadvertidas por la errónea asociación de este patógeno exclusivamente con infección nosocomial.

El tiempo de evolución medio de las patologías que motivaron el ingreso fue de 17,8 días (DT: 21,2 días), y la mediana 7 días, siendo una variable asimétrica. Este tiempo puede parecer elevado, pero hay que tener en cuenta que no sólo ingresaron pacientes con patologías agudas. El 70,3% de las patologías tenían una evolución entre 1 y 20 días al momento del ingreso. Entre las causas de mayor tiempo de evolución, destacan las cerebrovasculares, en las que el objetivo del ingreso es la convalecencia y/o rehabilitación de las secuelas.

En el momento del ingreso, más de uno de cada dos pacientes (56,8%) estaba en tratamiento antibiótico, los más consumidos fueron fundamentalmente betalactámicos (69,6%). En estos casos es fundamental tener un alto índice de sospecha de ICD si se presenta clínica, básicamente en forma de diarrea.

En el estudio se tuvo en cuenta el grado de dependencia medido por la escala Barthel, que se había cuantificado en todos los casos menos en uno. El 77,8% de los pacientes eran totalmente dependientes para las actividades básicas de la vida diaria (Barthel <20 al ingreso). En este perfil de pacientes el diagnóstico puede resultar difícil, por clínica escasa o porque el paciente no refiera espontáneamente síntomas.

Del mismo modo que en otras series,^{12,13,32} se comprueba una asociación de ICD con IRC: en el 97,3% (n=36) de los pacientes que se conoció este dato, el 41,7% (n=15), presentaban IRC (FG<50 ml/min).

El consumo habitual de IBPs modifica el pH intestinal y al igual que los antibióticos, también puede alterar la microbiota intestinal, lo que favorece la

aparición de ICD. Se trata de una asociación conocida y descrita en otros estudios.^{7,11-13,32,35,36} Nuestra serie confirma esta relación (el 78,4% empleaban IBPs de forma rutinaria según lo referido en la hoja de tratamientos habituales). Esto demuestra que es importante evitar los tratamientos prolongados con IBPs si no existe una indicación precisa, ya que no son inocuos y pueden derivar en graves consecuencias.

Las ICD de origen nosocomial son mayoría en nuestro estudio (86,5% de los pacientes), al igual que en otras series.^{11,32,36} Las ICD adquiridas en la comunidad, han resultado menos prevalentes, constituyendo el 13,5% del total, lo que también se ajusta a la bibliografía.^{32,36} Pese a constituir un porcentaje menor, es relevante y, por ende, realizar su diagnóstico precoz resulta importante para el control y prevención de las infecciones, tanto en el hospital como en la comunidad.

El 40,5% de pacientes de nuestra serie recibía tratamiento antibiótico en el momento del diagnóstico, también en este caso los más consumidos fueron los betalactámicos (57,9% del total). Se aconseja retirar los fármacos prescindibles, en concreto los antibióticos, cuando se diagnostica un episodio de ICD, con el fin de minimizar los daños producidos por la bacteria. En el presente estudio se retiró este tratamiento en el 53,3% de los pacientes.

Valorando los parámetros clínicos de la infección, se evidencia una escasa afectación sistémica en pacientes de avanzada edad: ninguno manifestó signos de inestabilidad hemodinámica ($TAS < 100$) y solo en un paciente se objetivó taquicardia (> 100 lpm). La mayoría no aquejó dolor abdominal (83,8%) y en pocos de ellos (27%) se apreció fiebre o febrícula y náuseas o vómitos (8,1%). Esta escasez de signos y síntomas indica que la ICD en esta población es clínicamente silente. En la bibliografía, los resultados de estos parámetros son variables. En Lee HY et al³³ (Hospital Chang Gung Memorial en China) la fiebre o febrícula se manifestó en más del 50% de los pacientes, sin embargo, los porcentajes de dolor abdominal y vómitos o náuseas son similares a los que comunicamos (12% y 9% respectivamente). En cambio, en diferentes estudios^{35,36} el dolor abdominal se presentó en alrededor del 40% de los pacientes.

La manifestación clínica más frecuente en los pacientes infectados es la diarrea, sin la cual, *sensu stricto*, no se podría hacer un diagnóstico clínico de ICD. En el estudio, este signo se evidenció en el 94,6%, únicamente el 5,4% de individuos no presentó diarrea, aunque sí mostraban otros síntomas y signos como dolor abdominal, náuseas o fiebre. En ellos no debería haberse solicitado un estudio microbiológico ya que éste se debe hacer sobre heces no formes. La duración de la diarrea fue \leq a 2 días en el 40,5% de los pacientes, $>$ 2 días en el 54,1% de los pacientes, y el 5,4% restante corresponde a los pacientes que no presentaron este signo.

Otro parámetro calculado fue los días transcurridos entre la obtención del resultado microbiológico y el inicio del tratamiento de la ICD. En el 89,2% de los pacientes el tratamiento se inició el mismo día o al día siguiente a la obtención del resultado de laboratorio. Es un indicador de buena calidad clínica, ya que refleja que no se demoró el inicio de las pautas antibióticas.

En lo referido al análisis de los episodios presentados durante el ingreso, un 78,4% padeció el episodio inicial de ICD en el ingreso estudiado, esto se ajusta a lo que describen otros estudios.^{11,13,32} De ese porcentaje, un 13,8% sufrió posteriormente una primera recidiva. En un 21,6%, el episodio inicial de la enfermedad había ocurrido anteriormente al ingreso que nos concierne y, por tanto, en éste experimentaron recurrencias de la infección. De acuerdo a la definición de recurrencia dada por la IDSA-SHEA¹⁰ podemos decir que el 32,4% (n=12) sufrió ICD recidivante y un 67,6% (n=25), sólo episodio inicial de la ICD sin recurrencias posteriores durante el trascurso del ingreso. Esa tasa es del 20 y 30% en estudios como en Lessa et al⁴ (estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos), entre otros.^{12,13} En uno de los estudios españoles³⁵ la recurrencia estuvo presente en un 57,1% de los pacientes, mientras en otras series los porcentajes son inferiores al 20%.^{36,37}

Respecto al tratamiento, del 78,4% (n=29) de los sujetos que presentaron el episodio inicial de ICD, el 82,8% (n=24) recibió metronidazol, clásicamente considerado de primera elección en el tratamiento de esta patología. Contrastando este dato con la bibliografía, se observa que la mayoría de los pacientes de estudios anteriores a 2017 recibieron como tratamiento metronidazol.^{11,12,36,37} Incluso en estudios posteriores¹³, la mayoría de pacientes reciben, al igual que en nuestro estudio, metronidazol como primera elección. Sin embargo, la última guía del IDSA-SHEA¹⁰ recomienda el uso de vancomicina o fidaxomicina como primera línea en el tratamiento de todos los pacientes con primer episodio de ICD y se propone el tratamiento con metronidazol exclusivamente en centros en los que no se puede acceder a vancomicina, por lo que habría que concluir que la estrategia antibiótica utilizada en el HSJD muestra una escasa penetración de las actuales pautas terapéuticas.

Como se ha mostrado anteriormente, del 78,4% (n=29) de los pacientes que pasaron el episodio inicial de la enfermedad en el centro, el 13,8% (n=4) presentó recurrencias. El 75% de estos casos habían sido tratados en su episodio inicial con metronidazol y uno con vancomicina. Para la primera recurrencia, se eligió también metronidazol en el 75% (n=3), y vancomicina en un caso.

En el 21,6% (n=8) la ICD diagnosticada en el hospital se trató de una recidiva, en concreto de la primera recurrencia de la enfermedad. El 62,5% (n=5) de ellos recibieron metronidazol; el 37,5% (n=3), vancomicina.

Una de las medidas más importantes encaminadas para la prevención del contagio y la transmisión nosocomial de la enfermedad es el aislamiento de los

pacientes en habitaciones individuales y la instauración de precauciones de contacto en el personal que acceda a las habitaciones (mascarillas, guantes y batas). En nuestro estudio, estas medidas se prescribieron en el 70,3% de los pacientes, y no aparecen reflejadas en las hojas de tratamiento no farmacológico en el 29,7% de los pacientes.

Respecto a la evolución de las ICD, el 86,1% (n=31) del 97,3% (n=36) de pacientes de los que se conoce esta información, evolucionaron hacia la curación, entendida como resolución de los síntomas en el momento que fueron dados de alta/fallecieron. La literatura también refleja porcentajes de curación elevados, como se observa en Aljafel NA et al³⁴ (Hospital terciario en Arabia Saudí) entre otros.^{12,36,37}

En un caso se derivó al paciente a otro centro por motivo de la infección, se trató de un episodio inicial y recibió metronidazol 500mg/8h iv, perdiéndose el caso para seguimiento.

En nuestro estudio, el 16,2% de los pacientes falleció durante el ingreso. Del total de la muestra, en un 8,1% el éxitus fue atribuible a ICD (constituyendo el 50% de los fallecimientos). Las cifras de fallecimientos causados por ICD son similares a las obtenidas en otros análisis, como los propuestos por Olsen MA et al¹⁹ (Hospital de atención terciaria en Estados Unidos) y otros,^{4,12} siendo incluso superior en otras series.^{11,13,32,33,35,36} Hay que recordar que se tratan todas ellas de series recogidas en centros de características muy diferentes al HSJD.

La duración media de los ingresos de los pacientes infectados fue de 43,6 días (DT: 30,1 días). Es una duración semejante a alguna otra serie española,³⁷ y más prolongada que la referida por otros autores.^{13,34} Se conoce que las ICD prolongan las estancias hospitalarias, por lo que también se realizó un cálculo de los días transcurridos desde el primer resultado diagnóstico positivo en el centro hasta la fecha de alta o éxitus. La estancia media en la muestra es de 23 días (DT: 19,2 días) siendo similar a lo observado por Salva S et al³⁵. El 54% de los pacientes pasó 20 días o menos en nuestro centro desde este acontecimiento hasta el abandono del hospital.

Se desaconseja la repetición de pruebas de diagnóstico microbiológico para control de la evolución de la enfermedad.^{8,9} En nuestro estudio únicamente se repitió la recogida de muestras fecales para control en cuatro pacientes, siendo un indicador de buena calidad asistencial en el centro.

La ICD constituye el diagnóstico principal en el informe final del 18,9% de los pacientes. En el 16,2% el evento principal fue la muerte. En el 91,9% de los informes finales aparece la explicación de los episodios de ICD, lo que se puede traducir como un buen dato de fidelidad diagnóstica, dado que no se oculta el hecho de que se haya presentado una enfermedad nosocomial.

5.1 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

5.1.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Se trata de un estudio retrospectivo de tamaño muestral reducido, n=37, por lo que presenta las limitaciones intrínsecas a este tipo de estudios, con la posible pérdida de algunos casos en el análisis, así como datos a los que no se logró acceder en la recogida de información.

La población analizada en el estudio no es representativa de la población real, se trata de una población envejecida con una media de edad de casi 83 años, presentando el paciente de menor edad 56 años.

La mayoría de estos pacientes son pluripatológicos y presentan numerosas comorbilidades, que propician que sean más susceptibles a las infecciones y por tanto a recibir tratamientos antibióticos, así como IBPs o a sufrir deterioro de la función renal.

Al ser un estudio durante un periodo relativamente prolongado de tiempo, es imposible conocer los datos de prevalencia e incidencia de la infección; podríamos tener el dato de los pacientes ingresados en el centro en un momento determinado, pero no a lo largo de todo el periodo.

5.1.2 LIMITACIONES DEL TEST DIAGNÓSTICO.

En todos los pacientes se utilizó para el diagnóstico microbiológico el mismo test, *Techlab C. difficile quik check complete* (Techlab, Blacksburg, Estados Unidos) Esta prueba tiene también limitaciones, entre ellas, destacan las siguientes:

- Se trata de un test cualitativo que detecta niveles de toxina A $\geq 0,63\text{ng/ml}$, de toxina B $\geq 0,16\text{ng/ml}$ y de GDH $> 0,8\text{ng/ml}$.
- Si las muestras no se analizan en las siguientes 72 horas a su recogida, se pueden congelar y posteriormente descongelar. Sin embargo, si las muestras se congelan y se descongelan varias veces pueden perder la inmunorreactividad del antígeno y de las toxinas A y B.
- Las muestras fecales no pueden ser conservadas en formol ni alcohol polivinílico.
- Algunos aislamientos de *Clostridium sordellii* pueden reaccionar en el test, ya que producen toxinas que están inmunológicamente relacionadas con las de CD.
- Se han descrito índices de colonización de hasta el 50% en niños, así como en pacientes con fibrosis quística; en estos grupos los resultados de las pruebas diagnósticas pueden aparecer positivos, aunque siempre deben ser evaluados sosteniendo la posibilidad de que sean portadores colonizados.

5.1.3 FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

Pese a sus limitaciones, el estudio también cuenta con fortalezas.

Se trata del primer estudio realizado para analizar las infecciones causadas por este agente en el HSJD de Zaragoza. Gracias a él es posible conocer cuáles son las características comunes de estos pacientes y cuál es su evolución en este hospital, de modo que puede ayudar a mejorar la asistencia clínica, conociendo qué procedimientos se realizan adecuadamente y es importante que continúen, y cuáles serían susceptibles de mejorar.

Otro de sus puntos es impulsar el interés para la elaboración de futuros estudios acerca de esta patología en el centro, dentro de una estrategia de prevención y control de las infecciones nosocomiales.

Analiza una población específica de este tipo de hospitales, escasamente representada en la bibliografía existente.

También ha permitido cumplir otro de los objetivos, confirmar los factores de riesgo que propician el desarrollo de la enfermedad expuestos en la literatura y compararlos con nuestros pacientes.

5.2 CONCLUSIONES

1. Existe una relación claramente establecida entre la edad avanzada e incremento de ICD. La muestra de población corresponde a pacientes ancianos, y en ella se observa que conforme aumenta la edad, también lo hacen los episodios de ICD.
2. El 35,1% de los pacientes no consumieron antibióticos en los 3 meses anteriores a la ICD, por tanto, no es un requisito indispensable recibir tratamiento antibiótico para desarrollar la infección en el medio hospitalario. Se trata de una adquisición nosocomial, siendo uno de los riesgos que conlleva estar ingresado, por ello es importante el aislamiento de los pacientes infectados para reducir su transmisión, así como minimizar los tiempos de estancia hospitalaria en la medida de lo posible.
3. Entre los factores de riesgo, encontramos algunos que son intrínsecos a los pacientes como la IR o la edad, sobre los que no se puede influir. Entre los factores extrínsecos y modificables, se sitúan el consumo de antibióticos y de IBPs. La prescripción meditada de estos fármacos puede ayudar a reducir la incidencia de ICD.
4. El perfil general de los sujetos afectados de ICD en el HSJD refleja la importancia de elevar la sospecha clínica al ingreso en pacientes con

varios factores de riesgo e intentar minimizarlos, con el fin de reducir la probabilidad de ICD.

5. Aunque se considera una infección típicamente nosocomial, el 13,5% de los pacientes presentaron infecciones adquiridas en la comunidad. La prevención de estas infecciones debe extenderse más allá del ámbito hospitalario.
6. Hay aspectos a mejorar en el manejo de las ICD, entre los que destaca la necesidad de unificar y estandarizar la actitud terapéutica siguiendo los protocolos actualizados de sociedades como SEMI o IDSA.
7. Se puede concluir que la praxis general respecto a esta patología en el HSJD resulta adecuada, con diagnóstico precoz en los sujetos que desarrollan clínica compatible, poniendo en marcha las medidas terapéuticas sin demora y tomando las medidas de aislamiento y precauciones de contacto oportunas. Todo ello ayuda a mejorar la evolución de los pacientes, aunque en este rango de edad, la ICD supone un importante aumento de la morbi-mortalidad.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2015;372:1539-1548.
2. Malekzadegan Y, Halaji M, Hasannejad-Bibalan M, Jalalifar S, Fathi J, Ebrahim-Zaraie HS. Burden of Clostridium (Clostridioides) difficile infection among patients in Western Asia: a systematic review and meta-analysis. Iran J Public Health. 2019;48(9):1589-1599.
3. Jump RL, Crnich CJ, Mody L, Bradley SF, Nicolle LE, Yoshikawa TT. Infectious diseases in older adults of long-term care facilities: update on approach to diagnosis and management. J Am Geriatr Soc. 2018;66(4):789-803.
4. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldays ZG, Dumyati JK, Dunn JR, et al. Burden of Clostridium difficile infection in the United States. N Engl J Med. 2015;372:825-834.
5. Chopra T, Goldstein EJC. Clostridium difficile infection in long-term care facilities: a call to action for antimicrobial stewardship. CID. 2015;60 (suppl 2):S72-76
6. Lital Meyer S, Ricardo Espinoza A, Rodrigo Quera P. Infección por Clostridium difficile: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. Rev Med Clin Condes. 2014;25(3):473-84.
7. 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;365:1693–703.
8. Guery B, Galperine T, Barbut OF. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. BMJ. 2019;366:14609/doi:10.1136/bmj.14609.
9. Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, Almirante B, Alonso-Fernández P, Borges M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of Clostridioides difficile infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society Of Anesthesia and Reanimation (SEDAR). Official Journal of the Spanish Society of Chemotherapy. 2020;33(2):151-175.
10. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and

Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:1–48.

11. Ogielska M, Lanotte P, Le Brun C, Valentin AS, Garot D, Tellier AC, et al. Emergence of community-acquired *Clostridium difficile* infection: the experience of a French hospital and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2015;37:36–41.

12. Larrainzar-Coghen T, Rodríguez-Pardo D, Puig-Asensio M, Rodríguez V, Ferrer C, Bartolomé R, et al. First recurrence of *Clostridium difficile* infection: clinical relevance, risk factors, and prognosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(3):371-8.

13. Karaoui WR, Rustom LBO, Bou Daher H, Rimmani HH, Rasheed SS, Matar GM, et al. Incidence, outcome, and risk factors for recurrence of nosocomial *Clostridioides difficile* infection in adults: A prospective cohort study. *J Infect Public Health*. 2019; pii: S1876-0341(19)30343-0.

14. Kwon JH, Olsen MA, Dubberke ER. The morbidity, mortality and costs associated with *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015; 2015;29:123-34.

15. Wong S, Santullo P, Hirani SP, Kumar N, Chowdhury JR, García-Forcada A, et al. Use of antibiotics and the prevalence of antibiotic-associated diarrhoea in patients with spinal cord injuries: An international, multicentre study. *J Hosp Infect*. 2017;97:146–152.

16. Arranz Canales E, Valdeolivas Hidalgo N, García-Conde Delgado M. Infecciones intraabdominales. Diarrea por *Clostridium difficile* en: Suárez Pila DE, Vargas Romero JC, Salas Jarque J, Losada Galván I, De Miguel Campo B, Catalán Martín PM, et al. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. 8ª Ed. Madrid. MSD. 2016;677.

17. Alcalá-Hernández L, Mena-Ribas A, Niubo-Bosh J, Marín-Arriaza M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(9):595-602.

18. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults a systematic review. *JAMA*. 2015; 313(4):398–408.

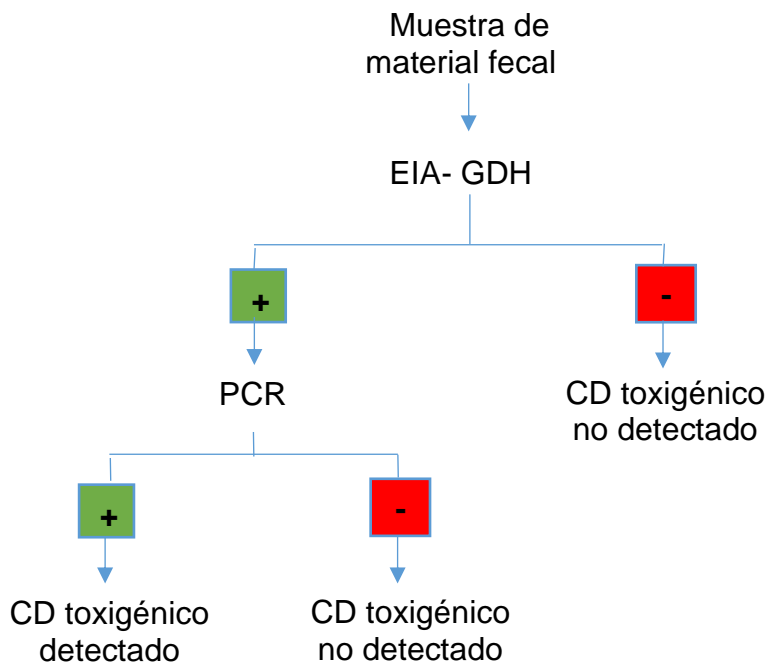
19. Olsen MA, Yan Y, Reske KA, Zilberberg MD, Dubberke ER. Recurrent *Clostridium difficile* infection is associated with increased mortality. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21:164-70.

- 20.** Guh AY, Hatfield KM, Winston LG, Martin B, Johnston H, Brousseau G, et al. Toxin enzyme immunoassays detect *Clostridioides difficile* infection with greater severity and higher recurrence rates. *Clin Infect Dis.* 2019;69:1667–74.
- 21.** Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, et al. Trends in U.S. Burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1320-30.
- 22.** Singh T, Bedi P, Bumrah K, Singh J, Rai M, Seelam S. Updates in treatment of recurrent *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Med Res.* 2019;11(7):465-47.
- 23.** Hocquart M, Lagier JC, Cassir N, Saidani N, Eldin C, Kerbaj J, et al. Early faecal microbiota transplantation improves survival in severe *clostridium difficile* infections. *Clin Infect Dis.* 2018;66(5):645-650.
- 24.** Rao K, Young VB. Fecal microbiota transplantation for the management of *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29:109–122.
- 25.** Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 2017;376(4):305-17.
- 26.** Vely A, Ferrada P. Role of Surgery in *Clostridium difficile* Infection. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020;33(2):87-91.
- 27.** Sartelli M, Di Bella S, McFarland LV, Khanna S, Furuya-Kanamori L, Abuzeid N, et al. 2019 update of the WSES guidelines for management of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in surgical patients. *World J Emerg Surg.* 2019;14:8.
- 28.** Hota S, Sales V, Tomlinson G, Salpeter M, McGeer A, Coburn B et al. Oral Vancomycin Followed by Fecal Transplantation Versus Tapering Oral Vancomycin Treatment for Recurrent *Clostridium difficile* Infection: An Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2017;64(3):265–271.
- 29.** De Filipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteriemia transmitted by fecal microbiota transplant. *N Engl J Med.* 2019;381(21):2043-2050.
- 30.** Orenstein R, Dubberke E, Hardi R, Ray A, Mullane K, Pardi DS, et al. Safety and durability of RBX2660 (microbiota suspension) for recurrent *Clostridium difficile* infection: results of the PUNCH CD study. *Clin Infect Dis.* 2016;62:596–602.

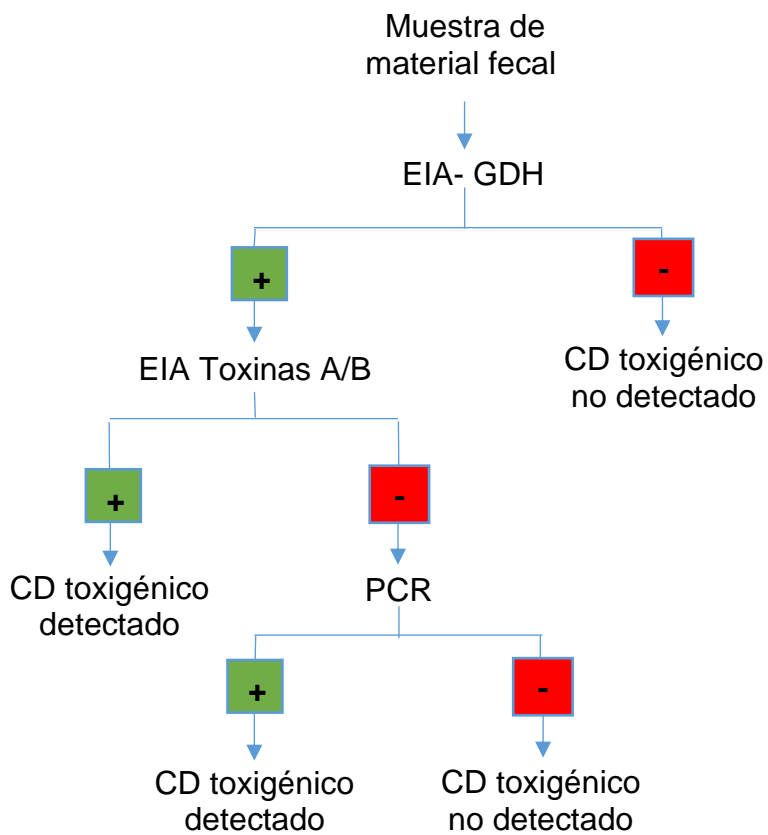
- 31.** Green CA, Quraishi MN, Shabir S, Sharma N, Hansen R, Gaya DR, et al. Screening faecal microbiota transplant donors for SARS-CoV-2 by molecular testing of stool is the safest way forward. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 pii: S2468-1253(20)30089-3. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30089-3.
- 32.** Abou Chakra CN, McGeer A, Labbe AC, Simor AE, Gold WI, Muller MP. Factors associated with complications of *Clostridium difficile* infection in a multicenter prospective cohort. *Clin Infect Dis*. 2015;61(12):1781-1788.
- 33.** Lee HY, Hsiao HL, Chia CY, Cheng CW, Tsai TC, Deng ST, et al Risk factors and outcomes of *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients. *Biomed J*. 2019;42:99–106.
- 34.** Aljafel NA, Al-Shaikhy H, Alnahdi MA, Thabit AK. Incidence of *Clostridioides difficile* infection at a Saudi Tertiary Academic Medical Center and compliance with IDSA/SHEA, ACG, and ESCMID guidelines for treatment over a 10-year period. *J Infect Public Health*. 2020 pii: S1876-0341(20)30408-1. doi: 10.1016/j.jiph.2020.03.007.
- 35.** Salva S, Duran N, Rodríguez V, Nieto L, Serra J, Rello J, et al. *Clostridium difficile* in the ICU: Study of the incidence, recurrence, clinical characteristics and complications in a university hospital. *Med Int*. 2014;38(3):140-145
- 36.** Rodríguez-Pardo D, Almirante B, Bartolomé RM, Pomar V, Mirelis B, Navarro F, et al. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection and risk factors for unfavorable clinical outcomes: results of a hospital-based study in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*. 2013;51:1465–1473.
- 37.** Asensio A, Di Bella S, Lo Vecchio A, Grau S, Hart WM, Isidoro B, et al. The impact of *Clostridium difficile* infection on resource use and costs in hospitals in Spain and Italy: a matched cohort study. *Int J Infect Dis*. 2015;36:31–8.

7. ANEXOS

ANEXO 1. ALGORITMOS DIAGNÓSTICOS DE ICD.



1. Algoritmo diagnóstico de 2 pasos.⁹



2. Algoritmo diagnóstico de 3 pasos.⁹

ANEXO 2. TABLA RESUMEN VARIABLES Y RESULTADOS.

VARIABLE	RESULTADO	
	Número (n)	Porcentaje (%)
Sexo:		
- Femenino	24/37	64,9%
- Masculino	13/37	35,1%
Edad	82,8 (DT 9,6)	
Procedencia:		
- Urgencias	22/37	59,5%
- Neurología	4/37	10,8%
Pacientes con Infecciones 3 meses previos	24/37	64,9%
- N° de infecciones en este periodo	N=28	
o Infección respiratoria	8/28	28,6%
o ICD	8/28	28,6%
o Infección tracto urinario	6/28	21,4%
Pacientes con antibióticos 3 meses previos	24/37	64,9%
- N° de antibióticos en este periodo	N=38	
o Betalactámicos	20/38	52,6%
o Glucopéptidos	5/38	13,2%
o Macrólidos	5/38	13,2%
Motivo de ingreso		
- Infección respiratoria	7/37	18,9%
- Diarrea no especificada	6/37	16,2%
- Sepsis	5/37	13,5%
Días patología que motivó el ingreso	17,8 (DT 21,2)	
Pacientes con antibióticos al ingreso	21/37	56,8%
- N° antibióticos en este periodo	N=23	
o Betalactámicos	16/23	69,6%
o Quinolonas	2/23	8,7%
Barthel ingreso	15,8 (DT 24,4)*	
IRC	15/36*	41,7%*
IBPs	29/37	78,4%
Origen ICD		
- Nosocomial	32/37	86,5%
- Comunitaria	5/37	13,5%
Distribución pacientes-año		
- 2016	2/37	5,4%
- 2017	9/37	24,3%
- 2018	10/37	27%
- 2019	16/37	43,2%

Pacientes con antibióticos al diagnóstico ICD	15/37	40,5%
- N° de antibióticos en este momento	N=19	
○ Betalactámicos	11/19	57,9%
○ Cotrimoxazol	3/19	15,8%
Retirada de antibióticos al diagnóstico de ICD	8/15	53,3%
Clínica		
- Inestabilidad hemodinámica	0	0%
- Taquicardia	1/37	2,7%
- Náuseas/vómitos	3/37	8,1%
- Dolor abdominal	6/37	16,2%
- Fiebre o febrícula	10/37	27%
- Diarrea	35/37	94,6%
○ >2 días	20/37	54,1%
Días diagnóstico – tratamiento ≤ 1 día	33/37	89,2%
Episodio debut durante ingreso		
- Episodio inicial de ICD	29/37	78,4%
- Primera recurrencia	8/37	21,6%
ICD recidivante	12/37	32,4%
Tratamiento		
- Episodio inicial		
○ Metronidazol	24/29	82,8%
- Primera recurrencia		
○ Metronidazol	8/12	66,6%
Precauciones de contacto	26/37	70,3%
Curación	31/36*	86,1%*
Derivación a otro centro	1/37	2,7%
Exitus atribuible a ICD	3/37	8,11%
Días de ingreso	43,6 (DT 30)	
Días primer diagnóstico-alta	23 (DT 19,2)	
Repetición microbiología por control	4/37	10,8%
ICD diagnóstico principal informe final	7/37	18,9%
Explicación ICD en informe final	34/37	91,9%

Tabla 1. Resumen variables y resultados. N pacientes en el estudio=37.

*Se desconoce la información de un paciente.

ANEXO 3. EPISODIOS DE ICD Y TRATAMIENTOS.

Pacientes n=29	Episodio debut en el ingreso	Tratamiento del episodio debut	Recurrencias posteriores	Tratamiento de las recurrencias posteriores
1	Episodio inicial	Metronidazol	Primera recurrencia	Metronidazol
2	Episodio inicial	Metronidazol	Primera recurrencia	Metronidazol
3	Episodio inicial	Metronidazol	Primera recurrencia	Vancomicina
4	Episodio inicial	Metronidazol		
5	Episodio inicial	Metronidazol		
6	Episodio inicial	Metronidazol		
7	Episodio inicial	Metronidazol		
8	Episodio inicial	Metronidazol		
9	Episodio inicial	Metronidazol		
10	Episodio inicial	Metronidazol		
11	Episodio inicial	Metronidazol		
12	Episodio inicial	Metronidazol		
13	Episodio inicial	Metronidazol		
14	Episodio inicial	Metronidazol		
15	Episodio inicial	Metronidazol		
16	Episodio inicial	Metronidazol		
17	Episodio inicial	Metronidazol		
18	Episodio inicial	Metronidazol		
19	Episodio inicial	Metronidazol		
20	Episodio inicial	Metronidazol		
21	Episodio inicial	Metronidazol		
22	Episodio inicial	Metronidazol		
23	Episodio inicial	Metronidazol		
24	Episodio inicial	Metronidazol		
25	Episodio inicial	Vancomicina	Primera recurrencia	Metronidazol
26	Episodio inicial	Vancomicina		
27	Episodio inicial	Vancomicina		
28	Episodio inicial	Vancomicina		
29	Episodio inicial	Rifaximina		

Tabla 2. Episodio debutante: episodio inicial de ICD, tratamiento y recidivas posteriores.

Pacientes n=8	Episodio debut en el ingreso	Tratamiento del episodio debut	Recurrencias posteriores
1	Primera recidiva	Metronidazol	Otras recurrencias
2	Primera recidiva	Metronidazol	Otras recurrencias
3	Primera recidiva	Metronizadol	Otras recurrencias
4	Primera recidiva	Metronidazol	
5	Primera recidiva	Metronidazol	
6	Primera recidiva	Vancomicina	Otras recurrencias
7	Primera recidiva	Vancomicina	
8	Primera recidiva	Vancomicina	

Tabla 3. Episodio debutante: primera recidiva de ICD, tratamiento y recidivas posteriores.