

## ORIGINAL

### Estudio de casos-controles de la infección por *Clostridioides difficile* en un área sanitaria rural

Cristina Muñoz Cuevas<sup>a</sup>, María Ángeles Asencio Egea<sup>a,\*</sup>, María Franco Huerta<sup>b</sup>, María Huertas Vaquero<sup>a</sup>, Ángel Arias Arias<sup>c</sup> y Rafael Carranza González<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Laboratorio de Microbiología, Hospital General La Mancha Centro, Ciudad Real, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General La Mancha Centro, Ciudad Real, España

<sup>c</sup> Unidad de Apoyo a la Investigación, Hospital General La Mancha Centro, Ciudad Real, España

Recibido el 20 de junio de 2021; aceptado el 20 de enero de 2022

Disponible en Internet el 31 de enero de 2022

#### PALABRAS CLAVE

Infección por *Clostridioides difficile*; Consumo de antibióticos; Estudio de casos-controles; Factores de riesgo; Factores pronósticos

#### Resumen

**Objetivo:** Determinar los factores de riesgo y factores pronósticos de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD).

**Pacientes y métodos:** Estudio prospectivo de casos-controles (61 casos y 64 controles) de 2 años o más con diarrea, atendidos en un área sanitaria manchega durante 14 meses. El diagnóstico se realizó mediante inmunocromatografía (glutamato deshidrogenasa y toxina A/B), realizando amplificación isotérmica en los casos discordantes. Se recogieron variables demográficas, comorbilidades, tipo de adquisición, administración previa de antibióticos, antiácidos e inmunosupresores y evolución. Los datos se analizaron mediante la prueba de  $\chi^2$  y el efecto de los factores de riesgo y pronósticos se cuantificó mediante *odds ratio* con intervalos de confianza del 95%.

**Resultados:** Como factores de riesgo independientes de ICD encontramos el ingreso hospitalario las 4 semanas previas a la infección, la hipoalbuminemia y la administración previa de antibióticos. Presentar estos 3 factores supuso un riesgo casi 3 veces mayor de infectarse. En el grupo de adquisición nosocomial se encontró mayor número de ingresos hospitalarios las 4-12 semanas previas a la ICD y, aunque hubo mayor tendencia a las recurrencias y al pronóstico desfavorable entre los casos intrahospitalarios, estas diferencias no fueron significativas. Identificamos como factores de pronóstico desfavorable la fiebre y el ingreso hospitalario las 4 semanas previas a la infección.

**Conclusiones:** Los factores de riesgo independientes de ICD fueron: ingreso hospitalario las 4 semanas previas a la infección, hipoalbuminemia y administración previa de antibióticos. La fiebre y la hospitalización las 4 semanas anteriores se identificaron además como factores pronósticos de evolución desfavorable.

© 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marian\\_asencio@yahoo.es](mailto:marian_asencio@yahoo.es) (M.Á. Asencio Egea).

**KEYWORDS**

*Clostridioides difficile* infection;  
Antibiotic use;  
Case-control study;  
Risk factors;  
Prognostic factors

**Case-control study of *Clostridioides difficile* in a rural health care area****Abstract**

**Objective:** To determine the risk and prognostic factors for *Clostridioides difficile* infection (CDI).

**Patients and methods:** Prospective, case-control study with 61 cases and 64 controls, aged  $\geq 2$  years with diarrhoea, carried out in Castilla-La Mancha Health Care Area for 14 months. The diagnosis was made by immunochromatography technics (glutamate dehydrogenase and toxin A/B), confirming discordant cases by isothermal amplification. Demographic variables, comorbidities, type of acquisition, previous administration of antibiotics, antacids and immunosuppressants, and evolution were collected. The data were analysed using the chi-square test and the effect of risk and prognostic factors was quantified using an odds ratio with 95% confidence intervals.

**Results:** Hospital admission 4 weeks prior to infection, hypoalbuminemia, and previous administration of antibiotics were identified as independent risk factors for CDI. Presenting these 3 factors constitutes nearly 3-fold increase in the risk of becoming infected. A greater number of hospital admissions in the 4-12 weeks prior to CDI were found in the group of nosocomial acquisition. Although there was a greater tendency to recurrence and an unfavourable prognosis among nosocomial cases, these differences were not significant. We found that fever and hospital admission in the 4 weeks prior to infection were unfavourable prognostic factors of CDI.

**Conclusions:** The independent risk factors for CDI were: Hospital admission in the 4 weeks prior to infection, hypoalbuminemia, and previous administration of antibiotics. Fever and hospitalisation in the previous 4 weeks were also identified as prognostic factors of unfavourable evolution.

© 2022 Published by Elsevier España, S.L.U.

## Introducción

*Clostridioides difficile* constituye un problema de salud pública a nivel mundial, siendo la infección por *C. difficile* (ICD) la principal causa de diarrea nosocomial en países industrializados<sup>1</sup> y el origen de un número de casos cada vez mayor de diarrea en la comunidad<sup>2</sup>. Puede producir desde una diarrea moderada hasta colitis pseudomembranosa y complicaciones graves, como íleo paralítico y megacolon tóxico. La falta de sospecha clínica, sobre todo en aquellos pacientes que no presentan los factores de riesgo clásicos (edad avanzada, hospitalización prolongada, consumo previo de antibióticos), ocasiona que la ICD sea todavía una enfermedad infradiagnosticada<sup>3</sup>. Esto, unido a su morbilidad, plantea la necesidad de realizar estudios epidemiológicos para establecer estrategias mejoradas de prevención y control de la infección.

El objetivo del presente estudio fue determinar los factores de riesgo y los factores pronósticos de la ICD en un área sanitaria rural, así como establecer las principales diferencias entre los casos nosocomiales y los comunitarios.

## Pacientes y métodos

### Diseño

Estudio observacional, prospectivo, de casos-controles, de los pacientes de 2 o más años con diarrea ( $\geq 3$  deposiciones no formes al día) atendidos en el Área Sanitaria La

Mancha Centro, que atiende a una población aproximada de 230.000 habitantes, desde el 1/4/2015 hasta el 30/5/2016. El periodo de seguimiento de los pacientes se extendió 2 meses más.

### Selección de los pacientes

**Definición de caso:** paciente con diagnóstico clínico y microbiológico de ICD atendido en nuestra área de salud. Caso hospitalario: paciente con ICD e ingreso hospitalario en las 4 semanas previas a la infección o cuya infección se desarrolla cuando lleva ingresado más de 48 h. Caso comunitario (ICDC): paciente con ICD sin ingreso hospitalario las 4 semanas previas o paciente cuya infección se desarrolla en las primeras 48 h del ingreso.

**Definición de control:** paciente atendido en nuestra área de salud en el mismo periodo que el caso índice en el que se solicitó coprocultivo y el test de toxina resultó negativo. Será control hospitalario si además ha sido ingresado en las 4 semanas previas y control comunitario en el caso contrario. Los controles elegidos fueron pacientes lo más cercanos en tiempo y edad con el caso índice.

### Tamaño muestral

Se incluyeron de forma consecutiva todas las heces no formes de pacientes de 2 años o mayores recibidas en el laboratorio de microbiología durante el periodo de estudio, con independencia de la solicitud por parte del clínico.

Número de casos: 61 (hubo 3 casos que finalmente se excluyeron del estudio por ser recurrencias en lugar de casos nuevos). Número de controles: 64.

## Variables recogidas

- Edad, sexo, adquisición (comunitaria/nosocomial).
- Índice de Charlson abreviado<sup>4</sup>, que engloba enfermedad cerebrovascular, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca/cardiopatía isquémica, demencia, enfermedad arterial periférica, enfermedad renal crónica y cáncer. Además, se recogieron las siguientes comorbilidades: enfermedad inflamatoria intestinal, inmunodepresión, quimioterápicos, trasplante de órgano sólido y/o hematopoyético e hipoalbuminemia.
- Síntomas: fiebre asociada a diarrea (FAD), diarrea, dolor abdominal y vómitos.
- Tipo de antibiótico, antiácido o inmunosupresor administrado previamente.
- Tipo de ICD:

  - Infección grave, si cumple uno o más de los siguientes criterios: signos sistémicos de infección, recuento leucocitario  $\geq 15.000/\mu\text{l}$  o incremento de creatinina  $>50\%$  del nivel basal.
  - Infección grave-complicada, si cumple uno o más de los siguientes criterios: hipotensión o sepsis, íleo paralítico, megacolon tóxico, perforación intestinal, ingreso en UCI por ICD, cirugía por dicho motivo, exitus atribuible.
  - Infección no grave, si no cumple los criterios de infección grave o grave-complicada.

- Recurrencia: paciente que cumple de nuevo criterios de ICD en un periodo comprendido entre 3 y 60 días de un episodio previo clínicamente resuelto, es decir, durante las 8 semanas siguientes tras haber completado de forma correcta el tratamiento para la infección.
- Infección concomitante intestinal e infección en otras localizaciones.

## Diagnóstico microbiológico

A todas las heces no formes recibidas durante el periodo de estudio, con independencia de la solicitud por parte del clínico, se les realizó una prueba inmunocromatográfica con detección simultánea del antígeno glutamato deshidrogenasa y las toxinas A/B (C. Diff Quik-Check Complete®, Alere). Los resultados discordantes se confirmaron mediante amplificación isotérmica mediada por bucle (Illumigene®, Meridian Bioscience).

## Análisis bivariante

La variable respuesta (caso/control) se ha relacionado con cada una de las variables explicativas mediante la confección de tablas de contingencia para las variables cualitativas. Para ello, se ha estimado la significación estadística (pruebas de  $\chi^2$  cuadrado o test exacto de Fisher si el número de efectivos esperados es inferior a 5) y una medida de la magnitud de la asociación en forma de *odds*

*ratio* y su correspondiente intervalo de confianza (IC 95%). Para las variables cuantitativas se ha utilizado el test t de Student o el de U de Mann-Whitney, según la distribución de la variable.

Posteriormente, los casos fueron comparados en función del tipo de adquisición de la infección (nosocomial versus comunitaria).

## Análisis multivariante

Todas aquellas variables explicativas que han tenido una relación con la variable respuesta con una significación  $p < 0,20$ , según el criterio de Maldonado y Greenland<sup>5</sup>, han formado parte de los modelos multivariantes de regresión logística. Se ha utilizado la regresión logística condicional (hacia delante) debido a la naturaleza pareada de los controles.

Para determinar los factores de pronóstico desfavorable de la ICD (aparición de complicaciones, recurrencias o mortalidad atribuible) se evaluaron las siguientes variables, que incluyen sintomatología y posibles factores de riesgo: edad avanzada (mayores de 65 años), sexo, tipo de adquisición, ingreso hospitalario previo, sintomatología, exposición antibiótica previa, uso de inhibidores de la bomba de protones, inmunodepresión, alimentación enteral, hipoalbuminemia e infecciones concomitantes.

Se ha utilizado como criterio de permanencia en el modelo final una significación estadística ( $p < 0,05$ ). Los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS Statistics para Windows, versión 18.0 (SPSS Inc., Chicago, EE. UU.).

## Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General La Mancha Centro. Todos los datos recogidos durante el desarrollo del proyecto de investigación han sido tratados conforme a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales. La base de datos creada para el desarrollo de la presente investigación ha sido anonimizada mediante códigos y debidamente custodiada por el investigador principal.

## Resultados

### Análisis descriptivo

Se analizaron 640 muestras de heces, 61 de las cuales tuvieron un resultado de toxina A/B positiva, lo que supone un 9,5% de casos de ICD. La incidencia fue de 4,51 casos por 10.000 pacientes-días. Se estudiaron 61 casos (72,1% de adquisición nosocomial y 27,9% comunitarios) y 64 controles. La distribución mensual de los casos de ICD fue heterogénea; se observó estacionalidad (mayor en otoño e invierno) con un acúmulo de 26 casos (42,6%) en el último trimestre de 2015.

La mediana de edad de los casos fue de 80 años (RIQ 13 años; rango de 28 a 95), con un ligero predominio del sexo femenino (57,4%). El histograma de edad muestra una distri-

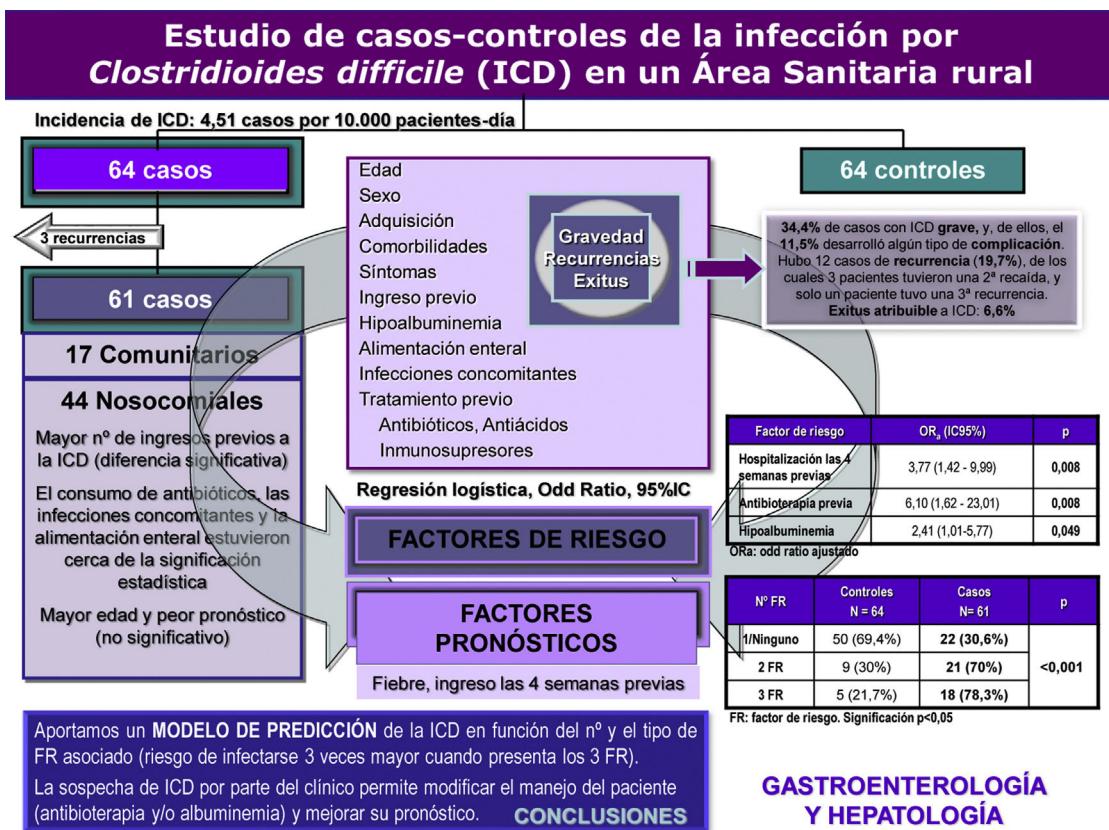


Figura 1 Estudio de casos-controles de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) en un Área Sanitaria rural.

bución heterogénea, con tendencia a aumentar en edades avanzadas (70-90 años).

El 52% de los casos procedió del Servicio de Medicina Interna, el 80% presentó alguna enfermedad de base y el 56% alguna infección concomitante, de las que la infección del tracto urinario y las infecciones respiratorias fueron las más frecuentes. El 52% de los casos se asoció con al menos un proceso gastrointestinal: la alimentación enteral y el cáncer gastrointestinal fueron los más frecuentes. El 26% de los pacientes presentó un proceso tumoral.

El síntoma más frecuente fue la diarrea, que estuvo presente en todos los pacientes excepto uno (98,4%), seguido de la fiebre (42,6%), dolor abdominal (24,6%) y vómitos (6,5%).

Se administró un total de 129 antibióticos. Solo 3 pacientes (5%) no recibieron ningún antibiótico antes del desarrollo de la infección. La familia de antibióticos más usada fue la de los betalactámicos (56,5%), seguida por las fluorquinolonas (20,1%). Los antibióticos que se administraron con mayor frecuencia fueron: amoxicilina-clavulánico (20%), levofloxacino (13%) e imipenem (10%). El 94,4% consumía antiácidos de manera continua, de los que el omeprazol era el más utilizado (74%) figura 1.

El 34,4% de los casos tuvo una evolución grave y, de ellos, el 11,5% desarrolló además algún tipo de complicación; 5 pacientes (8,5%) requirieron ingreso en UCI. La mortalidad global fue del 18%, mientras que la mortalidad atribuible a la ICD fue del 6,6%. Doce pacientes (19,7%) tuvieron una

primera recurrencia, y de ellos, 3 sufrieron una segunda recaída (5%). Solo un paciente tuvo una tercera recurrencia (1,6%).

### Factores de riesgo

#### Análisis bivariante

La diarrea fue el síntoma más común en ambos grupos, aunque la FAD fue el único síntoma estadísticamente significativo; fue más frecuente en los casos que en los controles (tabla 1). Los factores de riesgo asociados a la ICD fueron la adquisición nosocomial, la hospitalización previa 4 semanas antes, el consumo previo de antimicrobianos y de antiácidos, la hipoalbuminemia y las infecciones concomitantes (tabla 1).

#### Análisis multivariante

Mediante el análisis por regresión logística se han identificado como factores de riesgo independientes de ICD el ingreso hospitalario las 4 semanas previas a la infección, la hipoalbuminemia y la administración previa de antibióticos (tabla 2). La probabilidad de desarrollar una ICD cuando un paciente presenta uno o ninguno de estos factores de riesgo es del 30%, asciende al 70% cuando presenta 2 factores y, por último, al 78% sumando los 3 factores, lo que constituye un riesgo casi 3 veces mayor de adquirir la infección.

**Tabla 1** Análisis bivariante: factores de riesgo de los pacientes con ICD

Características n (%)	Global (n = 125)	Controles (n = 64)	Casos (n = 61)	p
<i>Edad media (DE; rango)</i>	73,2 (17,4; 11-98)	71,4 (18,9)	75,1 (15,8)	0,242
<i>Sexo</i>				
Hombre	57 (45,6%)	31 (48,4)	26 (42,6)	0,514
Mujer	68 (54,4)	33 (51,6)	35 (57,4)	
<i>Origen</i>				
Hospitalario	74 (59,2)	30 (46,9)	44 (72,1)	0,004
Comunitario	51 (40,8)	35 (54,7)	25 (41,0)	
<i>Fiebre</i>	32 (25,6)	10 (15,6)	26 (42,6)	0,001
<i>Diarrea</i>	119 (95,2)	59 (92,2)	60 (98,4)	0,208
<i>Dolor abdominal</i>	33 (26,4)	18 (28,1)	15 (24,6)	0,654
<i>Ingreso hospitalario previo</i>	53 (42,4)	16 (25,0)	37 (60,7)	<0,001
<i>Ingreso en 4 semanas previas</i>	37 (29,6)	8 (12,5)	29 (47,5)	<0,001
<i>Ingreso en 4-12 semanas previas</i>	16 (12,8)	8 (12,5)	8 (43,1)	0,918
<i>Corticoterapia</i>	14 (11,2)	8 (12,5)	6 (9,8)	0,637
<i>Inmunodepresión</i>	28 (22,4)	12 (18,8)	16 (26,2)	0,316
<i>Quimioterapia</i>	11 (8,8)	3 (4,7)	8 (13,1)	0,096
<i>Hipoalbuminemia</i>	46 (36,8)	15 (23,4)	31 (50,8)	0,002
<i>Alimentación enteral</i>	17 (13,6)	9 (14,1)	8 (13,1)	0,877
<i>Consumo previo de antibióticos</i>	102 (81,6)	44 (68,8)	58 (95,1)	<0,001
<i>Consumo previo de antiácidos</i>	95 (76,0)	41 (64,1)	54 (88,5)	0,001
<i>Tipo de consumo de antiácido</i>				
Continuado	89 (71,2)	39 (95,1)	50 (94,3)	>0,999
Ocasional	5 (4,0)	2 (4,9)	3 (5,7)	
<i>Consumo previo de inmunosupresores</i>	28 (22,4)	12 (18,8)	16 (26,2)	0,316
<i>Charlson (comorbilidad)</i>				
Baja	81 (64,8)	42 (65,6)	39 (63,9)	0,843
Alta	44 (35,2)	22 (34,4)	22 (36,1)	
<i>Infecciones concomitantes</i>	57 (45,6)	23 (35,9)	34 (55,7)	0,026
<i>Infección intestinal asociada</i>	4 (3,2)	0	4 (6,6)	0,200
<i>Fallecimiento atribuible a la ICD</i>	4 (3,2)	0	4 (6,6)	0,054

DE: desviación estándar.

Significativo p &lt; 0,05.

**Tabla 2** Factores de riesgo independientes de ICD

Factor de riesgo	OR <sub>a</sub> (IC 95%)	p
Ingreso hospitalario las 4 semanas previas	3,77 (1,42-9,99)	0,008
Hipoalbuminemia	2,41 (1,01-5,77)	0,049
Antibioterapia previa	6,10 (1,62-23,01)	0,008

IC: intervalo de confianza; OR<sub>a</sub>: odds ratio ajustado por edad y sexo.**Análisis multivariante**

Encontramos como factores pronósticos independientes de evolución desfavorable la FAD y el ingreso hospitalario las 4 semanas previas a la infección ([tabla 4](#)).

**Comparación entre casos hospitalarios y comunitarios**

Encontramos que el 40% de los menores de 65 años fueron de adquisición comunitaria frente al 25% de los pacientes con 65 años o más. El 82,3% de los casos comunitarios fueron hospitalizados. En el grupo de adquisición nosocomial encontramos mayor número de ingresos hospitalarios las 4-12 semanas previas a la ICD, diferencia que era estadísticamente significativa ([tabla 5](#)). La alimentación enteral estuvo cerca de la significación. Sin embargo, aunque observamos mayor gravedad y, en general, peor pronóstico entre los casos intrahospitalarios, las diferencias no alcanzaron la significación estadística ([tabla 6](#)).

**Factores pronósticos de evolución de la infección por *Clostridioides difficile*****Análisis bivariante**

Hemos encontrado como factores de pronóstico desfavorable la FAD, el ingreso hospitalario durante las 4 semanas previas a la infección, la hipoalbuminemia y la presencia de infecciones concomitantes ([tabla 3](#)).

**Tabla 3** Análisis bivariante: factores pronósticos de evolución desfavorable

Características	Global	Evolución favorable	Evolución desfavorable	<i>p</i>
<b>Sexo</b>				
Hombre	57 (45,6)	48 (46,2)	9 (42,9)	0,782
Mujer	68 (54,4)	56 (53,8)	12 (57,1)	
<b>Origen</b>				
Hospitalario	65 (52,0)	51 (49,0)	14 (66,7)	0,140
Comunitario	60 (48,0)	53 (51,0)	7 (33,3)	
<b>Fiebre</b>	36 (28,8)	24 (23,1)	12 (57,1)	0,002
<b>Diarrea</b>	119 (95,2)	99 (95,2)	20 (95,2)	>0,999
<b>Dolor abdominal</b>	33 (26,4)	26 (25,0)	7 (33,3)	0,429
<b>Ingreso hospitalario previo</b>	53 (42,4)	41 (39,4)	12 (57,1)	0,134
<b>Ingreso en 4 semanas previas</b>	37 (29,6)	25 (24,0)	12 (57,1)	0,002
<b>Ingreso en 4-12 semanas previas</b>	16 (12,8)	16 (115,4)	0	0,071
<b>Corticoterapia</b>	14 (11,2)	13 (12,5)	1 (4,8)	0,461
<b>Inmunodepresión</b>	28 (22,4)	24 (23,1)	4 (19,0)	0,782
<b>Quimioterapia</b>	11 (8,8)	9 (8,7)	2 (9,5)	0,898
<b>Hipoalbuminemia</b>	46 (36,8)	33 (31,7)	13 (61,9)	0,009
<b>Alimentación enteral</b>	17 (13,6)	12 (11,5)	5 (23,8)	0,162
<b>Consumo previo de antibióticos</b>	102 (81,6)	82 (78,8)	20 (95,2)	0,120
<b>Consumo previo de antiácidos</b>	95 (76,0)	76 (73,1)	19 (90,5)	0,089
<b>Consumo de inmunosupresores</b>	28 (22,4)	25 (24,0)	3 (14,3)	0,403
<b>Charlson (comorbilidad)</b>				
Baja	81 (64,8)	68 (65,4)	13 (61,9)	0,761
Alta	44 (35,2)	22 (34,4)	22 (36,1)	
<b>Infecciones concomitantes</b>	57 (45,6)	43 (41,3)	14 (66,7)	0,034

Significativo *p* < 0,05.**Tabla 4** Factores pronósticos de evolución desfavorable (análisis multivariante)

Factor pronóstico	OR <sub>a</sub> (IC 95%)	<i>p</i>
Fiebre	4,65 (1,62-13,34)	0,004
Ingreso hospitalario 4 semanas previas	3,47 (1,20-10,00)	0,021

IC: intervalo de confianza; OR<sub>a</sub>: odds ratio ajustado por edad y sexo.

## Discusión

Para conocer el papel de *C. difficile* en nuestra área de salud hemos llevado a cabo este trabajo de investigación con 61 casos de ICD y 64 controles en un periodo de 14 meses. El ingreso hospitalario las 4 semanas previas a la infección, la hipoalbuminemia y la administración previa de antibióticos resultaron factores de riesgo para desarrollar ICD. Sin embargo, otros factores de riesgo clásicos como la hospitalización las 4-12 semanas previas o el consumo de antiácidos e inmunosupresores, aunque fueron más frecuentes en los casos que en los controles, no se han asociado de forma significativa con un mayor riesgo de infección.

España es uno de los países europeos con mayor consumo de antibióticos<sup>6</sup>, lo cual, unido al envejecimiento de la población, con numerosas comorbilidades y continuas hospitalizaciones, genera el caldo de cultivo idóneo para adquirir la ICD. En nuestro estudio observamos una incidencia de 4,51 casos por 10.000 pacientes-días, inferior a la encontrada

en España (6,5 episodios por cada 10.000 pacientes-días)<sup>7</sup>. Hallamos un mayor número de casos durante los meses de otoño-invierno, momento en que aumentan las infecciones respiratorias y, por tanto, el consumo de antibióticos, muchas veces de forma innecesaria por tratarse de infecciones virales, como la gripe.

La ICD de adquisición comunitaria ha aumentado en la pasada década<sup>8</sup>, que ha llegado a representar hasta un tercio de los casos nuevos<sup>9,10</sup> y afecta a grupos de población antes considerados de bajo riesgo<sup>11</sup>. Este incremento en los casos comunitarios podría explicarse, en parte, por el hecho de haber estado infradiagnosticados por tratarse de casos leves y autolimitados. Nuestros resultados son consistentes con estos hallazgos, ya que el 28% de los casos fueron comunitarios.

Nuestros resultados mostraron que el grupo de ICDC eran pacientes más jóvenes, con menos días de estancia hospitalaria y menor riesgo de tener una infección grave, hallazgos estos consistentes con otros estudios publicados<sup>9-11</sup>. Por tanto, estos datos acentúan la necesidad de encontrar otras posibles fuentes de infección que justifiquen el incremento en el número de casos en la comunidad, como la transmisión de la enfermedad a partir del contacto con animales y de los alimentos<sup>12</sup>.

El uso de antibióticos modifica la microbiota intestinal normal, lo que proporciona un «nicho» para el sobrecrecimiento de *C. difficile*<sup>13</sup>. Hay que tener en cuenta que tanto la exposición prolongada a antibióticos como la exposición a múltiples antibióticos aumentan el riesgo de ICD<sup>14</sup>. El 95% de nuestros pacientes había recibido antibióticos en los 3 meses anteriores. Dado que la exposición previa a antibióti-

**Tabla 5** Comparación entre casos nosocomiales y comunitarios

n (%)	Global	Nosocomial (n = 44)	Comunitaria (n = 17)	p
<i>Edad (media)</i>	77	72	0,228	
<i>Sexo</i>				
Hombres	26 (42,6)	19 (43,2)	7 (41,2)	0,887
Mujeres	35 (57,4)	21 (56,3)	14 (56,0)	
<i>Fiebre</i>	26 (42,6)	18 (40,9)	8 (47,1)	0,663
<i>Diarrea</i>	60 (98,4)	43 (97,7)	17 (100)	>0,999
<i>Dolor abdominal</i>	15 (24,6)	6 (35,3)	9 (20,5)	0,228
<i>Ingreso previo</i>	37 (60,7)	31 (70,5)	6 (35,3)	0,012
4-12 semanas	8 (13,1)	2 (4,5)	6 (35,3)	0,004
<i>Inmunosupresión</i>	16 (26,2)	11 (25,0)	5 (29,4)	0,725
<i>Hipoalbuminemia</i>	31 (50,8)	24 (54,5)	7 (41,2)	0,349
<i>Alimentación enteral</i>	8 (13,1)	8 (13,1)	0	0,092
<i>Antibioterapia</i>	58 (95,1)	43 (97,7)	15 (88,2)	0,185
<i>Antiácidos</i>	54 (88,5)	40 (90,9)	14 (82,4)	0,386
<i>Charlson</i>				
Baja	39 (63,9)	28 (63,6)	11 (64,7)	0,938
Alta	22 (36,1)	16 (36,4)	6 (35,3)	
<i>Infecciones concomitantes</i>	34 (55,7)	27 (61,4)	7 (41,2)	0,155

Significativo p &lt; 0,05.

**Tabla 6** Evolución de los casos de ICD en función del tipo de adquisición

Evolución ICD	Global n (%)	Nosocomial n (%)	Comunitaria n (%)	p
<i>Infección no grave</i>	40 (65,6)	27 (61,4)	13 (76,5)	0,371
<i>Infección grave</i>	14 (23,0)	10 (22,7)	4 (23,5)	>0,999
<i>Infección grave-complicada</i>	7 (11,5)	7 (15,9)	0	0,175
<i>Recurrencias</i>				
Primera	12 (19,7)	9 (20,5)	3 (17,6)	>0,999
Segunda	3 (4,9)	3 (6,8)	0	0,553
<i>Fallecimiento atribuible</i>	4 (6,6)	4 (9,1)	0	0,296
<i>Pronóstico desfavorable</i>	21 (34,4)	17 (38,6)	4 (23,5)	0,371

Pronóstico desfavorable: infección grave, grave-complicada, recurrencias o fallecimiento atribuible.

ICD: infección por *C. difficile*.

Significativo p &lt; 0,05.

cos es el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de ICD, enfatizamos la importancia del desarrollo de programas de optimización de antibióticos tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario. Otro factor de riesgo de ICD modificable es la hipoalbuminemia, que puede constituir un punto clave para prevenir la infección. Varios estudios muestran que la hipoalbuminemia es, además, una variable predictora de infección recurrente y con mayor mortalidad<sup>15</sup>. Según nuestros datos, los pacientes con hipoalbuminemia presentan más del doble de riesgo de adquirir una ICD.

La incidencia de colonización por *C. difficile* durante la hospitalización varía entre el 2 y el 20%, que llega hasta al 50% tras un mes de estancia hospitalaria. En nuestro estudio, el ingreso de los pacientes las 4 semanas previas supuso un riesgo de infectarse casi 4 veces mayor. Además, el 35% de los casos comunitarios había tenido un ingreso hospitalario anterior. Estos datos confirman la importancia de los centros sanitarios como reservorios de esporas de

*C. difficile*, sobre todo en las urgencias, ya que el volumen elevado de pacientes que son atendidos en cada turno y el recambio continuo de enfermos limitan la capacidad de desinfección adecuada entre uno y otro<sup>16</sup>.

No hemos podido identificar la edad como factor de riesgo independiente de ICD, puesto que, dado el diseño de nuestro estudio, los controles han sido apareados por edad y sexo con los casos. El hecho de que la mediana de edad de los casos fuera de 80 años indica que, efectivamente, la edad es un factor de riesgo potencial de ICD. Debido a que es frecuente que varios de los factores de riesgo reconocidos de ICD estén presentes en los ancianos<sup>17</sup>, la línea que separa un factor de riesgo y un factor de confusión puede difuminarse, creando cierto grado de controversia en los resultados. Así, por ejemplo, autores como Khanafer et al.<sup>18</sup> no asocian la edad con la infección, mientras que otros autores, al igual que nosotros, no encuentran una relación estadísticamente significativa con la administración de antiácidos<sup>19</sup>; sin embargo, observamos un elevado consumo continuado en nuestros pacientes,

por lo que sería recomendable reevaluar la necesidad de su administración.

La selección de los controles adecuados es uno de los puntos que más puede influir en los resultados de un diseño de casos y controles. Por ello, para evitar posibles sesgos, se han escogido los controles lo más cercanos en tiempo y edad a los casos. La información recogida en las historias clínicas puede no reflejar los datos fielmente, puede estar incompleta o incluso contener datos contradictorios. No obstante, creemos que este sesgo de información no afecta de forma diferencial a los casos y a los controles, por lo que suponemos que no invalidaría las asociaciones encontradas. Además, hemos tratado de controlar los posibles factores de confusión en las estimaciones de las asociaciones.

Para proporcionar un mayor entendimiento sobre las lagunas existentes con relación a la transmisión de *C. difficile*, creemos necesarios más estudios para determinar si los animales son un reservorio importante para la ICDC<sup>20</sup> y si *C. difficile* puede transmitirse tras la exposición a ciertos alimentos, como carnes rojas, aves o verduras frescas<sup>21</sup>. De esta manera, el estilo de vida o la profesión del paciente podrían influir en el riesgo de adquirir la infección, ya sea por los hábitos alimenticios o por el contacto con animales domésticos en el hogar o en el ámbito profesional en el caso de veterinarios o granjeros.

## Conclusiones

Los factores de riesgo independientes para adquirir una ICD en nuestra área de salud son el ingreso hospitalario las 4 semanas anteriores, la administración previa de antibióticos y la hipoalbuminemia. La identificación de estos factores favorece la sospecha de la infección. Además, identificamos fiebre y hospitalización previa como factores de pronóstico desfavorable. Modificando o suspendiendo el tratamiento antibiótico siempre que sea posible, ajustando los niveles de albúmina y pautando precozmente una terapia específica podremos mejorar el pronóstico de la infección.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

- Balsells E, Shi T, Leese C, Lyell I, Burrows J, Wiuff C, et al. Global burden of *Clostridium difficile* infections: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2019;9:010407, <http://dx.doi.org/10.7189/jogh.09.010407>.
- Freeman J, Bauer MP, Baines SD, Corver J, Fawley WN, Goorhuis B, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:529-49, <http://dx.doi.org/10.1128/CMR. 00082-09>.
- Alcalá L, Martin A, Marin M, Sanchez-Somolinos M, Catalan P, Pelaez T, et al. The undiagnosed cases of *Clostridium difficile* infection in a whole nation: Where is the problem? *Clin Microbiology Infect.* 2012;18:E204-13, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03883.x>.
- Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly. *Ann Intern Med.* 1992;117:1003-9, <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-117-12-1003>.
- Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol.* 1993;138:923-36, <http://dx.doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116813>.
- ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2015. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2015>.
- Alcalá L, Reigadas E, Marin M, Martin A, Catalan P, Bouza E. Impact of clinical awareness and diagnostic tests on the underdiagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:1515-25, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-015-2380-3>.
- Wilcox MH, Mooney L, Bendall R, Settle CD, Fawley WN. A case-control study of community-associated *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:388-96, <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkn163>.
- Gupta A, Khanna S. Community-acquired *Clostridium difficile* infection: An increasing public health threat. *Infect Drug Resist.* 2014;7:63-72, <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S46780>.
- Khanna S, Pardi DS, Aronson SL, Kammer PP, Orenstein R, St Sauver JL, et al. The epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile* infection: A population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:89-95, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.398>.
- Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. Current status of *Clostridium difficile* infection epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2012;55 Suppl 2:S65-70, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis319>.
- Hensgens MP, Keessen EC, Squire MM, Riley TV, Koene MG, de Boer E, et al. *Clostridium difficile* infection in the community: A zoonotic disease? *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:635-45, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03853.x>.
- Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008;6:e280, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>.
- Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: A cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1254-60, <http://dx.doi.org/10.1086/496986>.
- Smith EZ, Northup PG, Argo CK. Predictors of mortality in cirrhosis inpatients with *Clostridium difficile* infection. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52:747751, <http://dx.doi.org/10.1097/MCG. 0000000000000868>.
- Guh AY, Adkins SH, Li Q, Bulens SN, Farley MM, Smith Z, et al. Risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection in adults: A case-control study. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4:ofx171, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofx171>.
- Huttunen R, Aittoniemi J. Risk factors for mortality in patients with *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1214, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cis019>, author reply 1214-5.
- Khanafer N, Vanhems P, Barbut F, Luxemburger C, Demont C, Hulin M, et al. Factors associated with *Clostridium difficile* infection: A nested case-control study in a three year prospective cohort. *Anaerobe.* 2017;44:117-23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2017.03.003>.

19. Freedberg DE, Abrams JA. Does confounding explain the association between PPIs and *Clostridium difficile*-related diarrhea? *Am J Gastroenterol.* 2013;108:278–9, [http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012](http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.103).
20. Otten AM, Reid-Smith RJ, Fazil A, Weese JS. Disease transmission model for community-associated *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Infect.* 2010;138:907–14, <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268809991646>.
21. Rodriguez-Palacios A, Staempfli HR, Duffield T, Scott Weese J. *Clostridium difficile* in retail ground meat, Canada. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:485–7, <http://dx.doi.org/10.3201/eid1303.060988>.