



José M^a Barbero Allende^{1,3}
Iván Ureña²
Leticia Cañivano²
Sara García¹
Cristina Paz¹
Álvaro Olmo-Ruizoba¹
Koldo Jauregi¹
Sandra Coronado¹
Lucas López Requejo¹
Laura Porcel¹
Verónica Perea¹
María Irigoyen¹
Juliana Cano¹
Aurea García¹
Elena León¹
Nerea Fernández-Domingo¹
Paloma Lanchares¹
Bryan Lino¹
Marta Ortolá¹
Ana Lizasoain¹
Virginia Sánchez¹
Coral Arévalo-Cañas¹
Juan Arévalo-Serrano^{1,3}

Evaluación del manejo de la infección por *Clostridioides difficile* como factor de riesgo de recidiva. Un estudio observacional retrospectivo

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (España).

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (España).

³Departamento de Medicina y Especialidades Médicas. Universidad de Alcalá (España).

Article history

Received: 31 August 2024; Revision Requested: 17 October 2024; Revision Received: 19 October 2024;
Accepted: 28 October 2024; Published: 26 November 2024

RESUMEN

Introducción. Uno de los principales problemas de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es su tendencia a la recidiva. El objetivo del estudio es analizar qué factores del manejo clínico de la ICD favorecen ésta.

Material y métodos. Estudio observacional longitudinal retrospectivo realizado en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias sobre casos de ICD diagnosticados entre enero/2021 y junio/2023. Se registraron variables demográficas, comorbilidades, factores de riesgo de recidiva y tratamientos empleados para la ICD. Se definió como manejo NO óptimo: la no retirada del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) si el paciente lo recibía, la no retirada de tratamientos antibióticos concomitantes si se encontraba con estos, el uso de metronidazol en monoterapia en cualquier circunstancia o de vancomicina en pauta estándar si existían factores de riesgo de recidiva.

Resultados. Se encontraron 327 casos de ICD en 256 pacientes, 69 de los cuales fallecieron en las 8 semanas posteriores al episodio (26,9%). Entre los 258 episodios restantes, hubo 68 recidivas (26,3%). En 63 casos de estas recidivas el manejo no había sido óptimo (93,2%), frente a 112/190 (58,9%) entre los que no hubo recidiva. En el análisis multivariante ajustado por factores de confusión, los pacientes que recibieron un tratamiento óptimo tuvieron un 89% menos de riesgo de sufrir

recidiva frente a aquellos que no lo recibieron (OR 0,11; $p < 0,001$).

Conclusiones. Disminuir el consumo de IBP y antibióticos y priorizar tratamientos más efectivos frente a la ICD podría mejorar las tasas de recidiva de esta infección.

Palabras clave: Infección por *Clostridioides difficile*; recurrencia; fidaxomicina; bezlotoxumab

Evaluation of the management of *Clostridioides difficile* infection as a risk factor for recurrence. A retrospective observational study

ABSTRACT

Introduction. One of the main problems with *Clostridioides difficile* infection (CDI) is its tendency to recur. The objective of the study is to analyze which factors in the clinical management of CDI favor recurrence.

Material and methods. This is a retrospective study conducted at the Hospital Universitario Príncipe de Asturias on cases of CDI between January 2021 and June 2023. Demographic variables, comorbidities, risk factors for recurrence, and treatments used for CDI were recorded. Non-optimal clinical management was defined as: not discontinuing treatment with proton pump inhibitors (PPIs) if the patient was on them, not discontinuing concomitant antibiotic treatments if the patient was on these, the use of metronidazole monotherapy in any case, or the use of standard-dose vancomycin if there were risk factors for recurrence.

Results. A total of 327 cases were found in 256 patients. 69 patients died within 8 weeks after the episode (26.9%). Among the remaining 258 episodes, there were 68 recurrence

Correspondencia:
José M^a Barbero Allende.
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares (España).
E-mail: j_m_barbero@yahoo.es

ces (26.3%). Of these 68 recurrences, 63 cases received non-optimal treatment (93.2%), compared to 112/190 (58.9%) among those who did not recur. In the multivariate analysis adjusted for confounding factors, patients who received optimal treatment had an 89% lower risk of recurrence compared to those who did not receive it (OR 0.1; $p < 0.001$).

Conclusions. Reducing the use of PPIs and antibiotics and prioritizing more effective treatments against CDI could improve the recurrence rates of this infection.

Keywords: *Clostridioides difficile* infection; recurrence; fidaxomicin; bezlotoxumab

INTRODUCCIÓN

Clostridioides difficile fue identificado como el principal agente que provocaba la diarrea asociada a antibióticos en los años 70 del siglo pasado [1]. Desde entonces se ha convertido en el principal agente causal de diarrea nosocomial [2] y su incidencia ha ido en aumento [3,4], representando una importante carga para los sistemas sanitarios de todo el mundo [5]. Tiene como características su resistencia intrínseca a muchos antibióticos y antisépticos, su fácil transmisibilidad en entornos sanitarios, su potencial toxigenicidad y su elevada tendencia a la recidiva, cifrada en torno a un 25% [6,7].

Numerosos factores se han relacionado con mayor riesgo de sufrir una recidiva, como la edad, la comorbilidad, la ausencia de respuesta inmunitaria específica a la infección, el uso continuado de antibióticos y otros, pero la mayoría de ellos no modificables [7-10].

Para el tratamiento y la prevención de la recidiva de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD), diferentes guías clínicas, actualizadas recientemente, recomiendan minimizar lo máximo posible el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antibióticos y promueven el uso de tratamientos frente a *C. difficile* que han demostrado menor tasa de recurrencias, como fidaxomicina o bezlotoxumab frente a vancomicina y metronidazol [11-13].

El objetivo de este estudio es analizar los factores de riesgo de recidiva existentes en pacientes con ICD en nuestro centro, especialmente aquellos relacionados con el manejo clínico de la misma, como el tratamiento antibiótico empleado frente ICD, la suspensión de antibióticos favorecedores y la retirada de IBPs.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional longitudinal de cohortes retrospectivo de casos de pacientes con ICD diagnosticados entre el 1 de enero de 2021 y el 30 de junio de 2023, en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares (Madrid). Se identificaron los casos a través de los registros de datos del Servicio de Microbiología y del consumo de antibióticos con actividad frente a *C. difficile* del Servicio de Farmacia del hospital.

Se incluyeron como casos de ICD todos aquellos con clínica compatible (diarrea de más de 3 deposiciones diarias, íleo o hallazgo de colitis pseudomembranosa en colonoscopia) con confirmación microbiológica por detección de toxina de *C. difficile* por inmunoensayo o de ADN por técnicas de amplificación (PCR), tanto primeros episodios como recurrencias. Definimos como recidiva la reaparición de la sintomatología, después de su resolución tras tratamiento adecuado, entre 2 y 8 semanas después de la finalización del mismo, según la definición de la IDSA y la ESCMID [11,13].

Se registraron los siguientes datos: edad, género, comorbilidad medida con el índice de Charlson corregido por edad, uso de inmunosupresores, presencia de quimioterapia activa, antecedente de ICD en el año previo, antecedente de trasplante de órgano sólido, uso previo o concomitante o posterior de antibiótico, uso concomitante de IBP, uso concomitante de esteroides, lugar de adquisición de la ICD (comunitario, relacionado con el entorno sanitario o nosocomial), presencia de fiebre al diagnóstico, niveles de leucocitos, polimorfonucleares, creatinina y proteína C reactiva (PCR) al diagnóstico, gravedad, riesgo de recidiva, retirada del antibiótico concomitante en las 48 horas siguientes al diagnóstico de ICD, retirada del IBP concomitante en las 48 horas siguientes al diagnóstico de ICD y tratamiento antibiótico empleado frente a la ICD.

Siguiendo el criterio de la ESCMID, definimos como episodio grave la presencia de 2 o más factores de los siguientes: edad mayor de 70 años, temperatura mayor de 38,5°C, más de 10 deposiciones al día, leucocitosis mayor de 15000 o elevación de creatinina >1,5 veces su basal; también la presencia de 1 de los siguientes: hipotensión, sepsis, necesidad de ingreso en UCI, megacolon, perforación colónica o necesidad de colectomía [13].

Definimos como riesgo de recidiva la presencia de 2 o más factores de los siguientes: edad mayor de 65 años, episodio previo de ICD en los 6 meses previos, enfermedad renal crónica, persistencia de diarrea tras 5 días de tratamiento o uso concomitante de antibiótico que no se puede retirar; también la presencia de 1 de los siguientes: quimioterapia activa, uso de inmunosupresores, antecedente de trasplante de órgano sólido o implicación de ribotipo 027 [9-11,15,16].

Definimos como tratamiento NO óptimo de la ICD el uso de metronidazol en monoterapia en cualquier circunstancia o el uso de vancomicina en monoterapia en pauta estándar si el paciente tenía un alto riesgo de recidiva, según las recomendaciones de las últimas actualizaciones de las guías de práctica clínica sobre el manejo de la ICD de las principales sociedades científicas de enfermedades infecciosas y de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) del Ministerio de Sanidad de España [12-16].

Definimos como manejo NO óptimo de la ICD: la no retirada del tratamiento concomitante con IBP si el paciente los recibía, la no retirada de tratamientos antibióticos concomitantes si se encontraba con estos o el uso de un tratamiento no óptimo para la ICD.

Análisis estadístico. La descripción de las variables cuantitativas la realizamos con la media y su desviación estándar (DE). Se comprobó su distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Las variables categóricas las describimos con frecuencias absolutas y relativas en porcentaje. La comparación de dos variables cuantitativas las analizamos mediante la *t* de Student o la prueba no paramétrica de Mann-Whitney según cumplan o no la normalidad respectivamente. El análisis de las variables categóricas se realizó mediante las pruebas de chi-cuadrado y la magnitud del efecto con el cálculo de la *odds ratio* (OR). El análisis multivariante estimativo se efectuó con un modelo de regresión logística binaria con el procedimiento hacia atrás (backward) utilizando el criterio de significación estadística descendente para establecer el orden de evaluación de las predictoras, y el cambio en el efecto (cambio en la OR del 10% de la variable de interés) para retirar o mantener predictoras. La significación estadística se estableció en $p<0,05$. Todos los cálculos se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26.00 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Consideraciones éticas. Este estudio ha sido diseñado siguiendo los principios éticos del Informe Belmont (respeto por las personas, justicia, no maleficencia, beneficencia) y la Declaración de Helsinki actualizada en 2013. Este trabajo no ha comportado experimentación sobre animales, pacientes o sujetos humanos. No incluye un ensayo clínico ni ningún modelo experimental. Los datos de los pacientes fueron tratados de forma seudoanonymizada, únicamente el investigador principal y sus colaboradores conocen la identidad de los participantes al existir una lista cruzada entre el código adjudicado al participante y su identidad. De este modo se garantiza la confidencialidad de los datos. Dado que el estudio es meramente observacional y retrospectivo, se basa en la recogida de datos ya registrados en las historias clínicas, no existiendo un contacto con los pacientes y que la probabilidad de que los pacientes que puedan participar hayan fallecido es elevada no se solicitó la aplicación de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 327 casos en 256 pacientes en el periodo de estudio, 163 mujeres (63,7%). La edad media de los pacientes fue 75,2 años (DE 14,8) y el índice de comorbilidad de Charlson medio de 5,6 (DE 2,1). En 299 casos (91,4%) existía el antecedente registrado de haber recibido tratamiento antibiótico en los 3 meses previos o estar en con él en el momento del diagnóstico. En 264 casos (80,7%) los pacientes estaban en tratamiento con IBP.

Se excluyeron 69 casos que fallecieron en las 8 semanas posteriores al episodio de infección (26,9%), aunque solo 10 eran atribuibles a la ICD (3,9%). De los restantes 258 episodios, hubo 68 recidivas (26,5%). Entre los 106 casos que se encontraban con tratamiento antibiótico concomitante, sufrieron recidiva 21/56 (37,5%) si no se les retiraba éste, frente a 8/50 (16%) si se hacía (OR 3,1, IC 95% 1,2 a 20,8, $p=0,002$). Entre los 207 casos que se encontraban con IBP, sufrieron recidiva

53/139 (38,1%) si no se les retiraba éste, frente a 7/68 (10,3%) en lo que se si se hacía (OR 5,3, IC 95% 2,3 a 12,6, $p=0,0001$). Entre los pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico frente a *C. difficile* no óptimo recidivaron 42/94 (44,7%), frente a 26/163 (15,9%) que no lo hicieron si el tratamiento sí lo era (OR 4,3, IC 95% 2,4 a 7,6, $p<0,0001$). Entre 175 casos que no recibieron un manejo óptimo de la ICD, 63 sufrieron una recidiva (36%), frente a 5/83 (6%) de los que sí lo recibieron (OR 8,8, IC 95% 3,4 a 22,8, $p<0,0001$).

En la tabla 1 se muestra el análisis univariante comparativo entre los casos en los que hubo recidiva frente a los que no. En el análisis multivariante ajustado por factores de confusión (edad, comorbilidad medida por Charlson, riesgo de recidiva alto, antibiótico no suspendido, IBP no suspendido, tratamiento anticolistriodíoides inadecuado), los pacientes que recibieron un manejo óptimo tuvieron un 89% menos de riesgo de sufrir recidiva frente a aquellos que no lo recibieron (OR 0,11; IC 95% 0,04 a 0,30; $p < 0,001$).

DISCUSIÓN

Es bien conocido que uno de los problemas más importantes que genera la ICD es su tendencia a la recidiva, con tasas que oscilan entre el 5 y más del 40% [17]. Estas recidivas suponen una importante carga de morbi-mortalidad para el paciente y coste para el sistema sanitario [5,18,19].

Múltiples factores se han relacionado con este hecho. Si bien es la alteración de la flora colónica precipitada por el uso de antibioterapia la causa principal de la primoinfección por *C. difficile*, es la falta de respuesta inmunológica a la infección del huésped uno de los principales determinantes de la recidiva [20,21]. Este fenómeno explicaría que diferentes situaciones que afectan al sistema inmunológico como la inmunosenescencia asociada a la edad u otras causas de inmunosupresión, como la enfermedad renal crónica, la quimioterapia o el uso de inmunosupresores se hayan asociado a este fenómeno [7,8,22,23]. La mayoría de estos factores no son modificables. También explica la efectividad de un anticuerpo monoclonal antitoxina como bezlotoxumab, no tanto en la curación del episodio de ICD sino en la prevención de la recidiva [24].

En nuestro estudio observamos una tasa de recidiva similar a la de otras series [6,7]. La recidiva fue más frecuente, en el análisis univariante, en pacientes de mayor edad, de mayor comorbilidad, con mayor riesgo de recidiva o que fueron tratados con metronidazol, todo ello ya descrito en otros estudios.

Los antibióticos y los IBP son factores claramente reconocidos de riesgo de desarrollo de ICD. La necesidad de continuar con el tratamiento antibiótico para tratar una infección previa al diagnóstico de ICD es, además, un factor de riesgo conocido de recidiva [6,9,22,25,26], pues perpetúa la disbiosis intestinal [7]. Es por eso que todas las guías clínicas recomiendan suspenderlo, siempre que sea posible [12-14]. Sin embargo, esto no siempre es factible. En esta situación fidaxomicina ha mostrado mayor efectividad que vancomicina para prevenir la reci-

Tabla 1

Diferencias entre pacientes con y sin recidiva después de ICD. Análisis univariante.

	Recidiva (n=68)	No recidiva (n=190)	Dif/OR (IC 95%)	p
Género, n (%):				
Mujeres	47 (69,1%)	126 (66,3%)	1,1 (0,6 a 2,1)	ns
Edad, en años:				
Media (DE)	81,3 (16,1)	72,7 (15,9)	8,6 (4,1 a 13,1)	<0,001
Índice de comorbilidad Charlson				
Media (DE)	6,5 (2,8)	5,1 (2,7)	1,4 (0,6 a 2,2)	<0,001
Inmunosupresores, n (%)	10 (14,7%)	21 (11,1%)	1,4 (0,6 a 3,1)	ns
Quimioterapia activa, n (%)	8 (11,7%)	22 (11,5%)	1 (0,4 a 2,4)	ns
Trasplante de órgano sólido, n (%)	2 (2,9%)	4 (2,1%)	1,4 (0,3 a 7,9)	ns
Historia previa de ICD, n (%)	19 (27,9%)	45 (23,6%)	1,2 (0,7 a 2,3)	ns
Antibiótico concomitante, n (%)	29 (42,6%)	77 (40,5%)	1,1 (0,6 a 1,9)	ns
IBP concomitante, n (%)	60 (88,2%)	147 (77,4%)	2,2 (0,9 a 4,9)	ns
Esteroides concomitantes, n (%)	21 (30,9%)	42 (22,1%)	1,6 (0,8 a 2,9)	ns
Gravedad, n (%)	23 (33,8%)	50 (26,3%)	1,4 (0,8 a 2,6)	ns
Riesgo de recidiva, n (%)	50 (73,5%)	92 (48,4%)	2,9 (1,6 a 5,4)	<0,001
Fiebre >37,5°C, n (%)	14 (20,6%)	42 (2,1%)	0,9 (0,5 a 1,6)	ns
Leucocitos/ μ l, media (DE)	10.215,8 (7274,9)	10.570,9 (7.445,8)	355,1 (-1.704 a 2.414,8)	ns
Polimorfonucleares/ μ l, media (DE)	7.592,1 (12010,9)	8.909,9 (11.909,5)	1.317 (-2.003 a 4.639)	ns
Proteína C reactiva (mg/l), media (DE)	77,2 (82,4)	77,7 (82,1)	0,5 (-22,4 a 23,4)	ns
Creatinina (mg/l), media (DE)	2,5 (5,3)	1,2 (8,6)	1,3 (-3,4 a 0,9)	ns
Antibiótico no suspendido, n (%)	21/29 (72,4%)	35/77 (45,5%)	3,1 (1,2 a 7,9)	0,01
IBP no suspendido, n (%)	53/60 (88,3%)	87/147 (59,2%)	5,2 (2,2 a 12,3)	0,0001
Antibiótico posterior, n (%)	28 (41,2%)	79 (41,6%)	0,9 (0,5 a 1,7)	ns
Metronidazol, n (%)	8 (11,7%)	3 (1,6%)	7,8 (2 a 30,4)	0,003
Vancomicina, n (%)	46 (67,6%)	136 (71,5%)	0,8 (0,5 a 1,5)	ns
Fidaxomicina, n (%)	14 (20,6%)	51 (26,8%)	0,7 (0,4 a 1,4)	ns
Bezlotoxumab, n (%)	2 (2,9%)	7 (3,7%)	0,8 (0,2 a 3,9)	ns
Antibiótico frente a CD no óptimo, n (%)	42 (60,3%)	53 (27,9%)	4,2 (2,3 a 7,5)	<0,001
Manejo no óptimo, n (%)	63 (92,6%)	112 (58,9%)	8,8 (3,3 a 22,8)	<0,001

GMT: títulos medios geométricos; HAI: Inhibición de la hemaglutinación media geométrica.

diva [11], motivo por el que definimos como no óptimo el uso de vancomicina en esta situación. En nuestro estudio, aquellos pacientes a los que no se les retiró el tratamiento antibiótico concomitante tuvieron un exceso de riesgo de 3,1 veces frente a los que sí se hizo. Curiosamente, el inicio de un nuevo tratamiento antibiótico para el tratamiento de otra infección intercurrente durante el tratamiento frente a la ICD o después del mismo, no se relacionó con mayor riesgo de recidiva.

Aunque está plenamente demostrada la correlación entre IBP e ICD, favorecida por la disminución de un mecanismo de defensa frente a diferentes infecciones del tracto gastrointestinal (también respiratorias) como es la secreción de ácido

gástrico [2], menos evidencia existe sobre si el mantener el tratamiento con IBP se asocia con mayor riesgo de recidiva, aunque algún estudio sí ha mostrado relación [6,9]. Tal es así, que muchas guías clínicas no establecen una recomendación específica sobre qué hacer con estos fármacos si el paciente los recibe [12]. La guía ESCMID habla únicamente de "revisar su uso" [14]. En nuestro estudio, los pacientes que estaban en tratamiento con IBP y continuaron con ellos presentaron un exceso de riesgo de 5,3 veces de recidiva frente a los que se les retiró.

En lo que respecta al tratamiento antibiótico específico frente a la ICD ha habido un cambio sustancial en las actua-

lizaciones de varias guías clínicas publicadas recientemente, priorizando el uso de fidaxomicina sobre vancomicina, a pesar de su mayor coste, no tanto por su mayor eficacia para la curación del episodio, sino precisamente por su mayor eficacia en prevenir la recidiva [12,14], particularmente en pacientes de mayor riesgo como por ejemplo aquellos que deben continuar un tratamiento antibiótico concomitante [11].

En nuestro estudio, no observamos diferencias de recidivas entre los pacientes que eran tratados con vancomicina o fidaxomicina y si recibían o no bezlotoxumab. Este fenómeno puede ser debido a que, siendo éste un estudio observacional y no haber aleatorización, probablemente los pacientes que recibieron fidaxomicina y/o bezlotoxumab eran pacientes con mayor riesgo de recidiva. Sin embargo, al analizar si el tratamiento antibiótico frente a la ICD era óptimo o no para el paciente en función de su riesgo de recidiva (uso de metronidazol en cualquier circunstancia o vancomicina en monoterapia en pauta estándar si el paciente era de alto riesgo de recidiva), sí observamos diferencias un exceso de riesgo estadísticamente significativo en el análisis univariante.

Analizamos el manejo óptimo de la ICD incluyendo los 3 aspectos mencionados: retirada o no de IBP si el paciente lo recibía, retirada o no de antibiótico concomitante si el paciente lo recibía y tratamiento óptimo en función del riesgo de recidiva; al ajustar por posibles factores de confusión, en el análisis multivariante observamos una disminución del riesgo, estadísticamente significativa, del 89% entre los pacientes que recibían un manejo óptimo frente a los que no, lo cual está en consonancia con las últimas recomendaciones publicadas mencionadas previamente.

Aunque la mortalidad debida a la ICD fue solo del 3,9%, observamos también una muy elevada mortalidad global en las 8 semanas siguientes tras el episodio de ICD. Este hecho ha sido observado en otras publicaciones y se ha atribuido a la elevada edad y comorbilidad de muchos de los pacientes que sufren ICD, a la prolongación del ingreso hospitalario, la hipovolemia, la inmovilización y la necesidad de reingreso hospitalario [27,28]. Es posible que sufrir una ICD sea un marcador subrogado de fragilidad del paciente que condiciona un elevado de riesgo de mortalidad en el corto y medio plazo.

Dentro de las limitaciones del estudio, su carácter unicéntrico y retrospectivo son las más evidentes. Al ser la ICD una infección preferentemente nosocomial, muy asociada al consumo de antibióticos, puede afectar a pacientes ingresados en prácticamente cualquiera de los servicios de un hospital, por lo que el tratamiento para ésta puede ser prescrito por médicos especialistas que pueden no ser expertos en el manejo de esta infección y no estar al tanto de las nuevas directrices recientemente publicadas. En algunos centros, los casos de ICD son tratados por un especialista en enfermedades infecciosas o supervisados por el referente PROA, lo cual ha demostrado mejorar los resultados tanto en supervivencia como en recidivas [25,29,30]. Realizamos este estudio en nuestro centro en un espacio de tiempo en el que las sucesivas olas de COVID19 obligaron a paralizar el PROA del hospital, lo cual podría ha-

ber afectado a los resultados. Además, como se ha comentado previamente, al ser un estudio retrospectivo y no haber aleatorización, los grupos de tratamiento no son comparables, lo cual explicaría la ausencia de diferencias estadísticamente significativos entre los pacientes tratados con vancomicina o fidaxomicina. Igualmente, por el número no suficiente de casos y por la gran diversidad de tratamientos antibióticos empleados previamente en los pacientes, no pudimos determinar la influencia del tipo de antibiótico previo en el mayor riesgo de recidiva, pues es bien conocido que no todos los antibióticos tienen el mismo riesgo, tanto de causar la ICD como la recidiva, clásicamente se ha relacionado más la clindamicina y, más recientemente, las fluoroquinolonas, la piperacilina-tazobactam y los carbapenémicos [10].

En conclusión, disminuir el consumo de IBP y antibióticos y priorizar tratamientos más eficaces para prevenir la recidiva de la ICD podría conllevar a una menor tasa de ésta. Dado que la ICD afecta a pacientes de todas las especialidades médicas y quirúrgicas, y que no todos los médicos especialistas pueden estar actualizados en el manejo de esta entidad, intervenciones específicas de asesoría por parte de especialistas en enfermedades infecciosas podrían contribuir a conseguir este objetivo.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses

BIBLIOGRAFÍA

1. Larson HE, Parry JV, Price AB, Davies DR, Dolby J, Tyrrell DA. Undescribed toxin in pseudomembranous colitis. Br Med J 1977;1(6071):1246-8. DOI: 10.1136/bmj.1.6071.1246
2. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002;346(5):334-9. DOI: 10.1056/NEJMcp011603
3. Asensio Á, Vallejo-Plaza A, Parra LM, Ortí-Lucas R, Salcedo I, Ramos A, Cantero M; Grupo de trabajo EPINE. Epidemiology of *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients in Spain: An eight-year review (2012-2019). Enferm Infect Microbiol Clin (Engl Ed) 2022;40(3):125-130. DOI: 10.1016/j.eimce.2021.04.008
4. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, Lewis JD. Increasing incidence of multiply recurrent *Clostridium difficile* Infection in the United States: A Cohort Study. Ann Intern Med 2017;167(3):152-158. DOI: 10.7326/M16-2733
5. McGlone SM, Bailey RR, Zimmer SM, Popovich MJ, Tian Y, Ufberg P, Muder RR, Lee BY. The economic burden of *Clostridium difficile*. Clin Microbiol Infect 2012;18(3):282-9. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03571.x

6. Finn E, Andersson FL, Madin-Warburton M. Burden of *Clostridioides difficile* infection (CDI) - a systematic review of the epidemiology of primary and recurrent CDI. *BMC Infect Dis* 2021;21(1):456. DOI: 10.1186/s12879-021-06147-y
7. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 6:21-7. DOI: 10.1111/1469-0691.12046
8. Ma GK, Brensinger CM, Wu Q, Lewis JD. Increasing Incidence of Multiply Recurrent *Clostridium difficile* Infection in the United States: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2017;167(3):152-158. DOI: 10.7326/M16-2733
9. Cobo J, Merino E, Martínez C, Cázaro-Llóst A, Shaw E, Marrodán T, et al; Nosocomial Infection Study Group. Prediction of recurrent *Clostridium difficile* infection at the bedside: the GEIH-CDI score. *Int J Antimicrob Agents* 2018;51(3):393-398. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.010
10. Cadena J, Thompson GR 3rd, Patterson JE, Nakashima B, Owens A, Echevarria K, Mortensen EM. Clinical predictors and risk factors for relapsing *Clostridium difficile* infection. *Am J Med Sci* 2010;339(4):350-5. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181d3cdaa
11. Mullan KM, Miller MA, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, Sears PS, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 2011;53(5):440-7. DOI: 10.1093/cid/cir404
12. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, Wilcox MH. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of *Clostridioides difficile* Infection in Adults. *Clin Infect Dis* 2021;73(5):755-757. DOI: 10.1093/cid/ciab549
13. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Lirketkai BN, Stollman NH. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2021;116(6):1124-1147. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278
14. Van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al; Guideline Committee of the European Study Group on *Clostridioides difficile*. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: 2021 update on the treatment guidance document for *Clostridioides difficile* infection in adults. *Clin Microbiol Infect* 2021;27 Suppl 2:S1-S21. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.09.038
15. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de bezlotoxumab (Zinplava®) en la prevención de la recurrencia de la infección por *Clostridium difficile* en adultos con alto riesgo de recurrencia. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/IPT-bezlotoxumab-Zinplava-inf-Clostridium-difficile.pdf>. [consultado el 20.11.2023].
16. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fidaxomicina (Dificlir®) para el tratamiento de infecciones por *Clostridioides difficile* en adultos y niños de cualquier edad. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informes-Publicos/docs/IPT-bezlotoxumab-Zinplava-inf-Clostridium-difficile.pdf>. [consultado el 20.11.2023].
17. Zimmerman MJ, Bak A, Sutherland LR. Review article: treatment of *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(6):1003-12. DOI: 10.1046/j.1365-2036.1997.00269.x
18. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Cost of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Spain. *Rev Esp Salud Pública* 2013;87(1):25-33. DOI: 10.4321/S1135-57272013000100004
19. Olsen M.A, Yan Y, Reske K.A, Zilberberg M, Dubberke E.R. Impact of *Clostridium difficile* recurrence on hospital readmissions. *Am J Infect Control* 2015; 43:318-322. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.12.020
20. Kelly CP, Kyne L. The host immune response to *Clostridium difficile*. *J Med Microbiol* 2011;60(Pt 8):1070-9. DOI: 10.1099/jmm.0.030015-0
21. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000;342(6):390-7. DOI: 10.1056/NEJM200002103420604
22. Larainzar-Coghen T, Rodriguez-Pardo D, Puig-Asensio M, Rodriguez 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. DOI: 10.1007/s10096-015-2549-9
23. Alsoubani M, Chow JK, Rodday AM, Kent D, Snydman DR. Comparative Effectiveness of fidaxomicin vs vancomycin in populations with immunocompromising conditions for the treatment of *Clostridioides difficile* infection: A single-center study. *Open Forum Infect Dis* 2023;11(1):ofad622. DOI: 10.1093/ofid/ofad622
24. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1602615
25. Hecker MT, Son AH, Alhmidi H, Wilson BM, Wiest PM, Donskey CJ. Efficacy of a stewardship intervention focused on reducing unnecessary use of non-*Clostridioides difficile* antibiotics in patients with *Clostridioides difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020;41(2):216-218. DOI: 10.1017/ice.2019.346
26. Jacobson SM, Slain D. Evaluation of a bedside scoring system for predicting clinical cure and recurrence of *Clostridium difficile* infections. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72(21):1871-5. DOI: 10.2146/ajhp150076
27. Verheyen E, Dalapathi V, Arora S, Patel K, Mankal PK, Kumar V, et al. High 30-day readmission rates associated with *Clostridium difficile* infection. *Am J Infect Control* 2019;47(8):922-927. DOI: 10.1016/j.ajic.2019.01.007
28. Cázaro A, Ramos-Martínez A, Merino E, Martínez-García C, Shaw E, Marrodán T, et al; Study group. High delayed mortality after the first episode of *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2019;57:93-98. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.04.004
29. Suárez C, Viteri A, Fernández J, Ponce M, Rey J, Restrepo M.A, Crotet F, Cobo J. La infección por *C. difficile* en la era de los nuevos tratamientos. *Rev Clin Esp* 2021;222(Espec Congr 2):33.

30. Rodríguez-Fernández M, Herrero R , González-De La Aleja P, Valverde-Fredet MD, Ventero MP, Trigo M, et al. Impacto de la implantación de un programa PROA en infección por *Clostridioides difficile* en el curso clínico, mortalidad precoz y necesidad de reintegro por recurrencia (comunicación en congreso). XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica, Zaragoza 30 de mayo a 2 de junio de 2024. ISBN - 978-84-09-61966-5.