

TRABAJO DE FIN DE GRADO



Grado en Medicina

Validación del índice ModATLAS como herramienta pronóstica en pacientes con
infección por *Clostridioides difficile*

Tutor clínico: Eduardo Malmierca Corral.

Servicio: Medicina interna (Enfermedades Infecciosas).

Tutora metodológica: Dra. Mónica Terrazo Felipe.

Alumna: Marta Martínez Álvarez.

Hospital Universitario Infanta Sofía

ÍNDICE

1.	RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	1
2.	ABSTRACT	2
3.	INTRODUCCIÓN	3
4.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	7
4.1.	HIPÓTESIS	7
4.2.	OBJETIVOS.	7
4.2.1.	<i>OBJETIVO PRINCIPAL</i>	7
4.2.2.	<i>OBJETIVOS SECUNDARIOS</i>	7
5.	METODOLOGÍA	8
5.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	8
5.2.	ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO	8
5.3.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN	8
5.3.1.	<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</i>	8
5.3.2.	<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</i>	8
5.4.	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	8
5.5.	VARIABLES	9
5.6.	RECOGIDA DE DATOS	10
5.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
6.	ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	13
7.	RESULTADOS	14
8.	DISCUSIÓN	26
9.	CONCLUSIONES	29
10.	BIBLIOGRAFÍA	30
11.	ANEXOS	I
11.1.	RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	I
11.2.	TABLA DE VARIABLES	II

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Introducción: La infección por *Clostridioides difficile* (CDI) es la causa principal de diarrea infecciosa asociada a la atención sanitaria. Uno de los principales factores de riesgo es la exposición reciente a antibióticos. El índice ATLAS es una herramienta pronóstica que permite estimar la gravedad mediante parámetros fácilmente accesibles. Sin embargo, incluye el uso de antibióticos durante el episodio de CDI, un aspecto que puede variar durante la evolución. Este estudio propone una versión modificada (ModATLAS), que reemplaza dicha variable por el uso de antibióticos en los 90 días previos, lo que permitiría aplicar la escala desde el primer momento.

Objetivo: Validar el índice ModATLAS como herramienta pronóstica en pacientes con CDI. Comparar su rendimiento frente a ClassATLAS y SHEA-IDSa.

Metodología: Estudio observacional, transversal, analítico y retrospectivo, realizado en el Hospital Universitario Infanta Sofía. Se incluyeron 58 pacientes diagnosticados de CDI entre enero de 2023 y diciembre de 2024. Se compararon la curación, recurrencia, mortalidad y estancia hospitalaria según la gravedad estimada por los distintos índices. Se aplicaron pruebas de Chi-cuadrado, U de Mann-Whitney y el coeficiente Kappa de Cohen.

Resultados: El índice ModATLAS mostró una tendencia coherente con la evolución clínica, con más mortalidad en los grupos de mayor gravedad. En comparación con ClassATLAS, ofreció resultados similares en términos de curación y recurrencia, con mayor aplicabilidad desde el diagnóstico. Mostró una concordancia moderada con la clasificación SHEA-IDSa ($\kappa = 0,528$; $p < 0,001$).

Conclusión: El índice ModATLAS permitió clasificar a los pacientes según la gravedad desde el momento del diagnóstico, mostrando una relación entre el uso previo de antibióticos y una evolución clínica más desfavorable. Sus resultados fueron consistentes con los obtenidos mediante los criterios SHEA-IDSa y ATLAS clásicos, lo que apoya su utilidad como herramienta pronóstica preliminar en la infección por *Clostridioides difficile*.

Palabras clave: *Clostridioides difficile*, ATLAS, SHEA-IDSa, pronóstico.

2. ABSTRACT

Introduction: *Clostridioides difficile* infection (CDI) is the leading cause of healthcare-associated infectious diarrhea. One of the main risk factors is recent exposure to antibiotics. The ATLAS index is a prognostic tool that allows estimation of severity using easily accessible parameters. However, it includes the use of antibiotics during the episode of CDI, an aspect that may vary during evolution. This study proposes a modified version (ModATLAS), which replaces this variable by the use of antibiotics in the previous 90 days, which would allow the scale to be applied from the first moment.

Objective: To validate the ModATLAS index as a prognostic tool in patients with CDI. To compare its performance with ClassATLAS and SHEA-IDSa.

Methodology: Observational, cross-sectional, analytical and retrospective study, conducted at the Hospital Universitario Infanta Sofía. Fifty-eight patients diagnosed with CDI between January 2023 and December 2024 were included. Cure, recurrence, mortality and hospital stay were compared according to the severity estimated by the different indices. Chi-square tests, Mann-Whitney U tests, and Cohen's Kappa coefficient were applied.

Results: The ModATLAS index showed a trend consistent with clinical evolution, with higher mortality in the groups with greater severity. In comparison with ClassATLAS, it offered similar results in terms of cure and recurrence, with greater applicability from diagnosis. It showed moderate agreement with the SHEA-IDSa classification ($\kappa = 0.528$; $p < 0.001$).

Conclusion: The ModATLAS index made it possible to classify patients according to severity from the time of diagnosis, showing a relationship between previous antibiotic use and a more unfavorable clinical course. Its results were consistent with those obtained using the classic SHEA-IDSa and ATLAS criteria, which supports its usefulness as a preliminary prognostic tool in *Clostridioides difficile* infection.

Key words: *Clostridioides difficile*, ATLAS, SHEA-IDSA, prognosis.

3. INTRODUCCIÓN

Clostridioides difficile es un bacilo grampositivo anaerobio estricto productor de esporas resistentes a antibióticos, al calor y a la desinfección. Desde el punto de vista fisiopatológico, la infección por *Clostridioides difficile* (CDI) suele seguir una secuencia que incluye: transmisión de esporas (vía fecal-oral o mediante el contacto con superficies contaminadas), alteración del microbioma intestinal y colonización y proliferación en el tracto gastrointestinal (respuesta inmunomediada por la producción de exotoxinas) [1]. Entre los principales factores de virulencia de las cepas toxigénicas se encuentran las toxinas A y B, codificadas en el locus de patogenicidad (*PaLoc*), que inducen daño epitelial e inflamación. Algunas cepas también expresan una toxina binaria, relacionada con mayor virulencia [1,2].

Desde el punto de vista epidemiológico, la CDI es la principal causa de diarrea infecciosa asociada a la atención sanitaria en adultos, con una incidencia creciente desde el año 2000, aunque datos recientes sugieren que hasta el 40-50% de todos los casos se adquieren en la comunidad. En Europa, se notifican aproximadamente 124.000 casos anuales [3], con una incidencia de 3,14 por cada 10.000 pacientes/día de ingreso [4] y 22,3 por 100.000 habitantes [5]. La CDI representa una importante carga para el sistema sanitario con un incremento de la estancia hospitalaria, uso de recursos y elevada morbilidad [3], especialmente en personas mayores, en las que se concentran más del 80% de las muertes asociadas [4]. Cabe destacar que las recurrencias son frecuentes, afectando al 20-30% de los pacientes en las ocho semanas posteriores al episodio inicial [4,6].

El principal factor de riesgo para la adquisición de CDI es el uso reciente de antibióticos, especialmente clindamicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera y cuarta generación y carbapenémicos, cuyo riesgo se multiplica por diez durante la exposición y permanece elevado durante los tres meses posteriores. Esta alteración de la microbiota intestinal facilita la colonización por el patógeno [7–9]. Asimismo, se ha identificado como factor de riesgo el uso de inhibidores de la bomba

de protones (IBP). Otros factores relevantes incluyen la edad avanzada, el estado inmunológico deteriorado, la obesidad, la enfermedad inflamatoria intestinal, y comorbilidades como la enfermedad renal crónica, hepática o cardiovascular [9–12]. La hospitalización previa (en especial en los últimos tres a seis meses), las estancias prolongadas, el contacto con otros pacientes infectados o con centros sociosanitarios, y los antecedentes de CDI aumentan significativamente la probabilidad de infección o recurrencia [7,8,10,11].

La presentación clínica de la CDI es muy heterogénea y abarca desde un estado de portador asintomático hasta formas graves como la colitis pseudomembranosa, esta última asociada a una elevada mortalidad [3,12]. La mayoría de los pacientes cursan con diarrea acuosa leve o moderada, que suele aparecer durante o después del tratamiento antibiótico y, en muchos casos, remite espontáneamente tras su suspensión [5,12]. No obstante, también pueden estar presentes otros síntomas como malestar abdominal, dolor, fiebre, náuseas, vómitos, pérdida de apetito o alteración del estado mental [13]. En los cuadros más graves, pueden desarrollarse complicaciones como deshidratación, edemas secundarios a hipoalbuminemia, distensión abdominal, íleo, megacolon tóxico, perforación intestinal o shock séptico. En casos excepcionales, se han documentado manifestaciones extracolónicas, como artritis reactiva o bacteriemia [5,12].

El diagnóstico de la infección por *Clostridioides difficile* representa un desafío clínico, ya que no existe una prueba única que combine rapidez, sensibilidad, especificidad y bajo coste. Por ello, las principales guías recomiendan el uso de algoritmos diagnósticos en dos etapas, que combinen métodos sensibles como la detección de glutamato deshidrogenasa (GDH) o pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), con pruebas específicas como los inmunoensayos enzimáticos (EIA) para toxinas [3,5,14]. La GDH tiene alta sensibilidad, pero no distingue cepas toxigénicas, mientras que las NAAT detectan genes de toxinas, pero pueden dar falsos positivos en portadores asintomáticos. Los EIA para toxinas son específicos, pero menos sensibles. Métodos como el cultivo toxigénico o el ensayo de citotoxicidad (CCCNA), aunque considerados de referencia, son lentos y poco prácticos. Se desaconseja el uso de pruebas diagnósticas aisladas, pruebas en

pacientes sin diarrea, el test de curación tras el tratamiento, o la repetición de muestras. En casos graves o dudosos, puede utilizarse la endoscopia para detectar colitis pseudomembranosa [3,14]. La adecuada interpretación de las pruebas debe apoyarse en criterios clínicos para evitar tanto el sobrediagnóstico como el infradiagnóstico, teniendo en cuenta que el tratamiento también conlleva riesgos [3,15].

Desde el punto de vista terapéutico, se recomienda la suspensión de antibióticos no esenciales, medidas de soporte y terapia dirigida. Para episodios iniciales, la vancomicina o la fidaxomicina se consideran de elección, reservando el metronidazol para casos en los que estén contraindicados. En recurrencias, pueden emplearse pautas descendentes o prolongadas, así como bezlotoxumab como prevención [16]. El trasplante de microbiota fecal (TMF) se indica en recurrencias múltiples y ha demostrado reducir significativamente la mortalidad en casos graves. La cirugía se reserva como última opción ante fallo del tratamiento médico [2,5,17].

En 2013, se propuso un sistema de puntuación con el objetivo de evaluar la gravedad de la CDI y facilitar así la selección del tratamiento más adecuado según la situación clínica del paciente. Para ello, se desarrolló una escala Likert de 3 valores (0, 1, 2) con puntuaciones de 0 a 10 (ambos inclusive) que considera 5 ítems: edad (Ag), tratamiento con antibióticos sistémicos (Tr), recuento de leucocitos (L), albúmina sérica (Al) y creatinina sérica como medida de función renal (S); abreviada como ATLAS (Tabla 1). Esta herramienta permite predecir la respuesta al tratamiento de la CDI con vancomicina o fidaxomicina (κ general = 95,2%; $p < 0,0001$; la ecuación de regresión resultó ser: tasa de curación = $100 - [5,08 \times \text{puntuación ATLAS}]$). Las puntuaciones más bajas se asociaron con mayores tasas de curación clínica, mientras que los valores elevados predijeron peor evolución [18–20]. En estudios posteriores, se observó que pacientes con una puntuación ≤ 3 presentaban un pronóstico excelente, mientras que aquellos con puntuaciones ≥ 8 mostraban una mortalidad del 100%, lo que refuerza su utilidad como marcador pronóstico. Además, esta escala también se ha correlacionado con la necesidad de colectomía, siendo por tanto útil no solo para valorar la respuesta al tratamiento sino también para anticipar complicaciones [21]. Aunque la puntuación ATLAS no ha demostrado

una correlación significativa con la recurrencia de la enfermedad, su capacidad predictiva para la curación y la gravedad la convierte en una herramienta práctica para la estratificación de pacientes [19,20].

Tabla 1. Clasificación ATLAS clásica.

<u>PARÁMETRO</u>	<u>0 PUNTOS</u>	<u>1 PUNTO</u>	<u>2 PUNTOS</u>
Edad	<60 años	60-79 años	≥80 años
Tratamiento con antibióticos sistémicos durante la CDI (≥ 1 día)	No	-	Si
Recuento de leucocitos (total)	<16.000	16.000-25.000	≥25.000
Albúmina (sérica)	>3,5 g/dL	2,6-3,5 g/dL	≤2,5 g/dL
Creatinina sérica (como medida de función renal)	<1,36 mg/dL	1,36-2,03 mg/dL	≥2,3 mg/dL

En paralelo a la escala ATLAS, las guías conjuntas de la SHEA (Society for Healthcare Epidemiology of America) y la IDSA (Infectious Diseases Society of America) publicadas en 2017 proponen una clasificación de la gravedad de la CDI basada en parámetros clínicos y analíticos específicos. Este sistema permite orientar la elección terapéutica de forma más precisa. La forma no grave se define por leucocitosis <15.000 células/mm³ y creatinina sérica <1,5 mg/dL, mientras que se considera grave si el recuento de leucocitos es ≥15.000 células/mm³ o la creatinina sérica es ≥ 1,5 mg/dL. La forma fulminante se diagnostica ante la presencia de hipotensión, shock, íleo o megacolon [19,22].

Una limitación relevante del modelo ATLAS clásico es la inclusión como variable del tratamiento antibiótico sistémico durante el episodio de CDI, ya que esta información no siempre está disponible en el momento del diagnóstico. Esto obliga a recalcular la puntuación si se introducen o suspenden antibióticos a lo largo de la evolución. Con el fin de solventar este problema, en el presente trabajo se plantea una adaptación del modelo, denominado ModATLAS, que sustituye esta variable por el uso previo de antibióticos en los últimos 90 días, facilitando su aplicabilidad clínica y potencialmente mejorando su valor pronóstico.

El objetivo de este estudio es validar y demostrar que una versión modificada de este sistema de clasificación, denominado ModATLAS (puntuación ATLAS modificada), ofrece una mejor correlación pronóstica y es más práctica que el

ClassATLAS (puntuación ATLAS clásica).

4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1. HIPÓTESIS

La sustitución del componente 'Tratamiento con antibióticos sistémicos durante la terapia de la CDI' por 'Uso previo de antibióticos en los últimos 90 días' en el índice pronóstico ATLAS mejora la capacidad para predecir la gravedad (según criterios SHEA- IDSA) de la infección por *Clostridioides difficile*.

4.2. OBJETIVOS.

4.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este trabajo fue realizar una investigación piloto acerca del funcionamiento de la puntuación "Atlas modificada". Para ello, se evaluó la influencia del uso previo de antibióticos (en los últimos 90 días) en la evolución clínica de la CDI comparando los casos no severos (leve a moderado) con los severos (no complicado + complicado) según: (1) criterios SHEA-IDSA y (2) criterios ATLAS.

4.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estudiar la sensibilidad, fiabilidad y valores predictivos del ModATLAS en comparación con los criterios SHEA-IDSA.
- Estudiar la correlación pronóstica de ModATLAS en términos de curación, recurrencia y mortalidad.
- Comparar de forma descriptiva la correlación pronóstica de ModATLAS y ClassATLAS en términos de curación, recurrencia y mortalidad.
- Estudiar la correlación pronóstica de ModATLAS en términos de duración de la estancia hospitalaria.
- Comparar de forma descriptiva la correlación pronóstica de ModATLAS y ClassATLAS en términos de duración de la estancia hospitalaria.
- Determinar la utilidad clínica del sistema ModATLAS para seleccionar tratamientos óptimos según la gravedad de la infección.

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para dar respuesta a los objetivos propuestos se realizó un estudio con el siguiente diseño: observacional, transversal, analítico y retrospectivo, de validación de un test pronóstico.

5.2. ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio tuvo en cuenta pacientes que fueron diagnosticados de CDI entre el 1 de enero de 2023 y el 31 de diciembre de 2024 en el Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid (España).

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN

5.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes diagnosticados de CDI confirmada por criterios clínicos y test rápido de toxinas positivo.
- Detección de toxinas de *Clostridioides difficile* por PCR.
- Pacientes diagnosticados de colitis pseudomembranosa mediante colonoscopia.

5.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Falta de alguno de los elementos necesarios para el análisis.
- Pacientes perdidos para el seguimiento.

5.4. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Debido a que el ítem que se alteró en el ClassATLAS fue la toma de antibióticos, pasando a considerar el uso previo de antibióticos, se ha considerado esta variable como fundamental a la hora de realizar el cálculo del tamaño muestral de cara a la validación del nuevo test. Además, considerando que el objetivo del test ATLAS es poder pronosticar la evolución de los pacientes que presentan CDI, se consideró fundamental contar con una muestra suficiente tanto de casos severos como no

severos para valorar la capacidad de discriminación del ModATLAS. Por tanto, para el cálculo del tamaño muestral se consideró la diferencia entre la proporción de personas que tomaron antibióticos previos al diagnóstico de CDI entre los casos severos (complicados + no complicados) y no severos (casos leves a moderados) de infección por *Clostridioides difficile*, según criterios SHEA-IDSA [23].

Utilizando la calculadora online Granmo en su apartado para el cálculo del tamaño mínimo muestral para dos proporciones independientes, de 62,5% y 50% respectivamente y considerando un contraste unilateral para alfa 0,05 y beta, se obtuvo un tamaño muestral necesario de 388 pacientes, 194 en cada grupo.

Dado que el estudio engloba los pacientes diagnosticados de CDI entre enero de 2023 y diciembre de 2024 en el Hospital Universitario Infanta Sofía, la muestra final quedó constituida por 76 pacientes. De estos, 18 tuvieron que ser descartados por ausencia de la variable Albúmina, por lo que finalmente se analizó una muestra total de 58 pacientes.

5.5. VARIABLES

Las variables principales recogidas para este estudio fueron la puntuación total ClassATLAS, la puntuación total ModATLAS y la clasificación de severidad según criterios SHEA-IDSA. La puntuación CLASS-ATLAS se construye a partir de cinco componentes clínicos: edad, uso de antibiótico sistémico durante la infección, recuento leucocitario, niveles de albúmina sérica y creatinina sérica. Cada uno de estos elementos se valora según una escala de 0 a 2 puntos, lo que permite obtener una puntuación total que clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo (puntuación igual o inferior a 3), medio (entre 4 y 7) y alto (igual o superior a 8). La puntuación ModATLAS, de estructura similar, difiere únicamente en la sustitución del uso de antibiótico durante la infección por el uso de antibiótico en los 90 días previos. Esta última fue además transformada en una variable dicotómica, distinguiendo entre pacientes con puntuaciones leves o moderadas (inferiores a 6) y aquellos con puntuaciones severas (iguales o superiores a 6), con el objetivo de facilitar su análisis.

La tercera variable principal recogida fue la severidad según los criterios SHEA-IDSA, la cual permite clasificar a los pacientes con CDI como leves-moderados o severos. Esta clasificación se establece en función del recuento leucocitario y los niveles de creatinina sérica, considerándose grave todo caso con recuento $\geq 15.000/\text{mm}^3$ o con elevación de creatinina $\geq 1,50$ veces respecto a los valores basales.

Con respecto a las variables secundarias, se incluyeron como cualitativas dicotómicas la curación, la recurrencia, la mortalidad y una variable combinada denominada muerte o recurrencia. Además, se registró el tiempo de estancia hospitalaria, medido como el número de días que el paciente permaneció ingresado.

Con el fin de explorar factores predisponentes y clínicos asociados a la evolución de la infección, se incluyeron variables complementarias como el uso de antibióticos en los 90 días previos al ingreso, la administración de antibiótico sistémico durante el episodio infeccioso, la cirugía gastrointestinal reciente y el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP). Todas estas variables fueron recogidas como cualitativas dicotómicas.

En cuanto a los parámetros analíticos, se registraron el recuento leucocitario, la albúmina sérica y la creatinina sérica. Estas variables fueron tratadas de forma ordinal, clasificadas en tres rangos de valores según los puntos asignados en los sistemas de puntuación. La edad fue recogida como variable continua, categorizándose posteriormente en tres grupos: menores de 60 años, entre 60 y 79 años, y 80 años o más.

La descripción detallada de todas las variables recogidas y su codificación específica se encuentra en el Anexo 2.

5.6. RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se llevó a cabo de manera cuidadosa y ética, asegurando la confidencialidad y la privacidad de los participantes, por la estudiante en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre las historias clínicas obtenidas de la base de datos (Selene).

Los datos se recogieron en un archivo Excel con base de datos sometida a un proceso de seudonimización para garantizar la seguridad del paciente de acuerdo con los requisitos éticos. Para ello a cada participante se le asignó un identificador único alfanumérico que fue utilizado en lugar de su nombre real en todas las etapas del estudio. Estos identificadores se generaron de manera aleatoria y se guardaron en una base de datos segura que fue accesible únicamente para el equipo de investigación.

La recogida de datos se llevó a cabo entre diciembre de 2024 y enero de 2025.

Todos los procedimientos descritos en este protocolo están en conformidad con las leyes de protección de datos y las regulaciones éticas de investigación aplicables.

5.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se estructuró en tres fases: análisis descriptivo, bivariado y exploratorio de concordancia, con el objetivo de caracterizar la muestra, evaluar la utilidad pronóstica del índice ModATLAS frente a otros sistemas (ClassATLAS y SHEA-IDSA) y estudiar su asociación con la evolución clínica de los pacientes con infección por *Clostridioides difficile*.

1. Análisis descriptivo

Se describieron las características clínicas, epidemiológicas y pronósticas de los pacientes incluidos:

- Las variables cualitativas (sexo, curación, recurrencia, mortalidad, muerte o recurrencia, uso de antibióticos, cirugía gastrointestinal reciente o uso IBP,) se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.
- Se realizó el cálculo de las variables principales del estudio. En primer lugar, se sumaron las puntuaciones de los ítems del índice ATLAS para generar dos variables: una para la puntuación total de ClassATLAS y otra para ModATLAS.
- Las variables cuantitativas (edad, días de hospitalización y puntuaciones ATLAS totales) se expresaron mediante la mediana y el rango intercuartílico (RIC) ya que no seguían una distribución normal (verificada con la prueba de Shapiro-

Wilk).

- Posteriormente, ambas puntuaciones se categorizaron en tres niveles de gravedad clínica basándose en estudios previos: bajo riesgo (puntuación ≤ 3), riesgo intermedio (puntuación 4–7) y alto riesgo (puntuación ≥ 8). Además, en el caso del índice ModATLAS, se realizó una dicotomización adicional tomando como punto de corte 6 (valor medio del pronóstico moderado de la clasificación).

2. Análisis bivariado

Se exploraron las asociaciones entre las variables clínicas y los sistemas de puntuación, así como con los desenlaces clínicos relevantes:

- En primer lugar, se analizó si existían diferencias significativas en la prescripción de antibióticos en los 90 días previos a la infección según la gravedad clasificada por los sistemas SHEA-IDSA y ModATLAS (este último con punto de corte en 6), mediante el test de Chi-cuadrado con corrección de continuidad al tratarse de una tabla de contingencia 2x2 con al menos una frecuencia esperada inferior a 5.
- Para comparar variables cualitativas (curación, mortalidad, recurrencia y muerte o recurrencia) entre los niveles de gravedad pronosticados por ModATLAS y ClassATLAS, se empleó el test exacto de Fisher, al no cumplirse los supuestos de la prueba de Chi-cuadrado (frecuencias esperadas < 5 en varias celdas de las tablas de contingencia)
- Para comparar los días de hospitalización según nivel de gravedad, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis en los análisis con tres grupos, y la prueba U de Mann-Whitney en las comparaciones entre dos grupos, dado que no se cumplía el supuesto de normalidad.
- Además, se evaluó la relación entre puntuaciones ATLAS y estancia hospitalaria mediante correlación de Spearman.

3. Análisis de concordancia y validación pronóstica

Se realizaron análisis adicionales para comparar y validar la utilidad del índice ModATLAS:

- Se calculó el coeficiente Kappa de Cohen para estudiar la concordancia entre los sistemas ModATLAS y SHEA-IDSa en la clasificación de gravedad.
- Además, se realizó una comparación descriptiva entre ModATLAS y ClassATLAS en relación con los principales desenlaces clínicos (curación, recurrencia, mortalidad y muerte o recurrencia), a partir de tablas de contingencia y porcentajes por niveles de gravedad.

Todos los análisis se realizaron con el software Jamovi (versión 2.6.17). Se estableció un nivel de significación estadística de $p < 0,05$. Los resultados se representaron mediante tablas de contingencia, medidas de tendencia central y dispersión, coeficientes de correlación y gráficos de distribución.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El proyecto se realizó respetando las normativas en materia de bioética según la Declaración de Helsinki, el Informe de Belmont, el Convenio de Oviedo sobre los derechos humanos y la biomedicina y la Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica.

El proyecto se llevó a cabo conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

En este estudio tanto el estudiante como el tutor clínico se comprometieron a realizar el proyecto según lo descrito y aprobado según el protocolo de investigación entregado al Comité de Ética.

Se solicitó al Comité de Ética del Hospital Universitario Infanta Sofía la exención de

pedir el consentimiento informado por ser un estudio observacional y retrospectivo, teniendo riesgo nulo para los sujetos.

El protocolo de este trabajo ha sido valorado satisfactoriamente por el Comité de Ética del Hospital Universitario Infanta Sofía, cuya resolución se adjunta en el Anexo I.

7. RESULTADOS

Para llevar a cabo la investigación que se recoge en esta memoria, se revisaron un total de 76 historias clínicas de pacientes que habían sido ingresados con un diagnóstico de CDI en el Hospital Universitario Infanta Sofía entre enero de 2023 y diciembre de 2024. De estos, 18 fueron excluidos por no contar con el valor de la albúmina en la historia clínica, un dato imprescindible para el desarrollo del estudio. La muestra final quedó conformada por 58 pacientes (Figura 1).

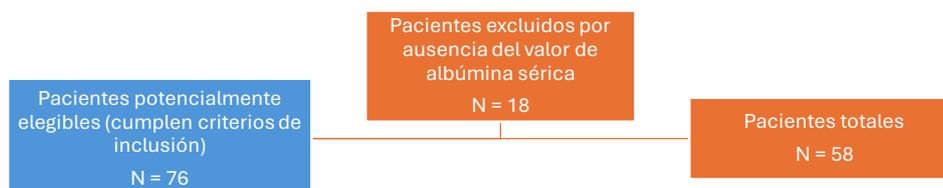


Figura 1. Diagrama de pacientes incluidos en el estudio.

De los 58 pacientes incluidos en este estudio, 17 eran varones (29,31%) y 41 mujeres (70,68%), tal y como se muestra en la Figura 2, que representa la distribución por sexo en frecuencia absoluta y relativa. La edad de los pacientes osciló entre los 49 y los 100 años, con una mediana de 83,5 años y un rango intercuartílico (RIC) de 14,5 años (Figura 3).

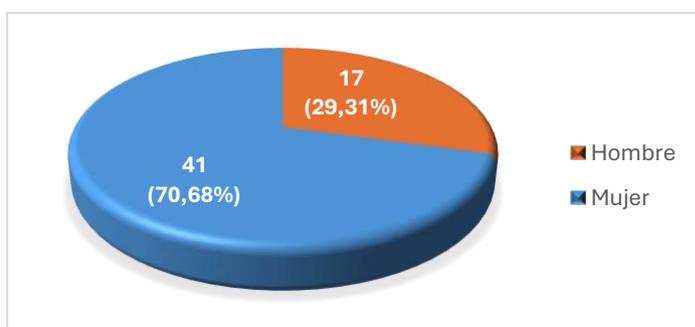


Figura 2. Diagrama de la distribución por sexo de los pacientes incluidos en el estudio.

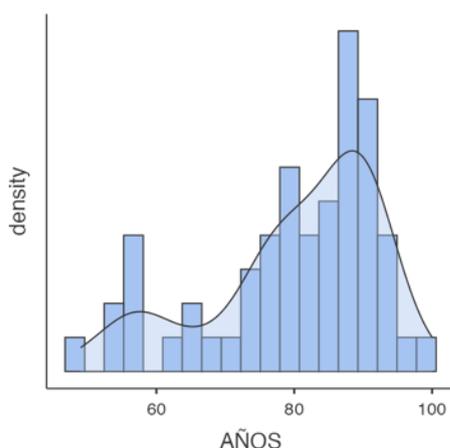


Figura 3. Histograma de distribución por edades con curva de densidad superpuesta.

En cuanto a los principales desenlaces clínicos, el 86,2% de los pacientes logró la curación, mientras que el 44,8% presentó recurrencia y el 32,8% falleció. El 58,6% presentó el desenlace combinado de muerte o recurrencia (Tabla 2).

En relación con el tratamiento antibiótico, el 77,6% de los pacientes había recibido antibióticos en los 90 días previos a la infección, mientras que el 36,2% los recibió durante el episodio infeccioso (Tabla 2).

Por otro lado, solo un 5,2% había sido intervenido recientemente a nivel gastrointestinal, y el 69,0% estaba en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) (Tabla 2).

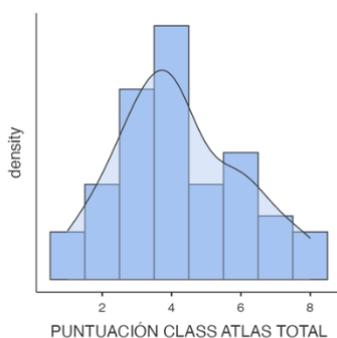
Las puntuaciones obtenidas mediante los índices ClassATLAS y ModATLAS presentaron una distribución asimétrica positiva (test de Shapiro-Wilk $p < 0,05$). La mediana fue de 4,0 (RIC = 2,75) para ClassATLAS y de 5,0 (RIC = 2,0) para ModATLAS (Tabla 2). Ambas distribuciones se representaron en la Figura 4 mediante histogramas acompañados de curvas de densidad.

Tabla 2. Características clínicas y pronósticas de los pacientes incluidos en el estudio.

CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA	% TOTAL	MEDIANA (RIC)
DESENLACE CLÍNICO			
Curación	50	86,2%	
Recurrencia	26	44,8%	
Mortalidad	19	32,8%	
Muerte o recurrencia	34	58,6%	
ANTECEDENTES			
ATB previo (<90 días)	45	77,6%	
ATB sistémico durante la infección (≥1 día)	21	36,2%	
Cirugía gastrointestinal reciente	3	5,2%	
Uso de IBP	40	69,0%	
OTROS			
Estancia hospitalaria (días)			7 (5.00)
Puntuación ClassATLAS total			4 (2.75)
Puntuación ModATLAS total			5 (2.00)

*ATB = antibiótico; IBP = inhibidores de la bomba de protones

PUNTUACIÓN CLASS ATLAS TOTAL.



PUNTUACIÓN MOD-ATLAS TOTAL

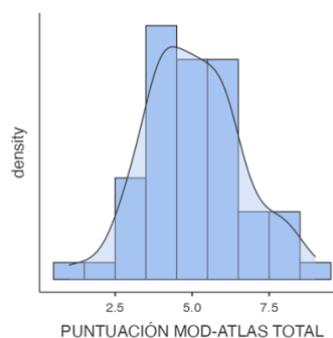


Figura 4. Histogramas de las puntuaciones totales de ClassATLAS y ModATLAS, con curva de densidad superpuesta.

7.1. Comprobación del objetivo principal: evaluar la influencia del uso previo de antibióticos (en los últimos 90 días) en la evolución clínica de la CDI comparando los casos no severos (leve a moderado) con los severos (no complicado + complicado) según: (1) criterios SHEA-IDSA y (2) criterios ATLAS.

Se incluyeron un total de 58 pacientes con diagnóstico de infección por

Clostridioides difficile. Según la estratificación de gravedad basada en el índice ClassATLAS, 21 pacientes fueron clasificados en el grupo de bajo riesgo (36,2%), 34 como riesgo medio (58,6%) y 3 como alto riesgo (5,2%). En cuanto al uso de antibióticos sistémicos durante el episodio infeccioso, se observó en 2 (9,5%) de aquellos que recibieron una puntuación baja, en 45 (47,1%) de los clasificados con gravedad media y en el 100% del grupo con puntuación alta (Tabla 3).

Al aplicar el índice ModATLAS, 8 pacientes (13,8%) fueron clasificados en el grupo de bajo riesgo, 45 en riesgo medio (77,6%) y 5 en alto riesgo (8,6%). El uso de antibióticos en los 90 días previos al episodio infeccioso fue registrado en 4 pacientes (50%) de los de bajo riesgo, en comparación con 36 (80%) del grupo medio y 5 (100%) del grupo de alto riesgo (Tabla 3).

La asociación entre el uso de antibióticos y la gravedad clínica se evaluó mediante el test exacto de Fisher, dado que en ambos análisis (ClassATLAS y ModATLAS) se incumplían los supuestos del test de Chi-cuadrado. En el caso de ClassATLAS, se encontró una asociación estadísticamente significativa con el uso de antibióticos durante la infección ($p < 0,001$), mientras que en el análisis con ModATLAS y el uso de antibióticos en los 90 días previos no se alcanzó significación ($p = 0,087$), aunque se observó una tendencia hacia una mayor exposición en los grupos de mayor gravedad (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución del uso de antibióticos según la gravedad de CDI, clasificada mediante los índices ClassATLAS y ModATLAS.

GRAVEDAD	ClassATLAS		ModATLAS	
	N	<u>ATB DURANTE LA INFECCIÓN (≥ 1 DÍA)</u>	N	<u>ATB PREVIO (< 90 DÍAS)</u>
		N (%)		N (%)
Bajo	21	2 (9,5%)	8	4 (50%)
Medio	34	16 (47,1%)	45	36 (80%)
Alto	3	3 (100%)	5	5 (100%)
Total	58	21 (36,2%)	58	45 (77,6%)
Test exacto de Fisher		$p < 0,001$		$p = 0,087$

p-valor del test exacto de Fisher.

Posteriormente, se evaluó la relación entre el uso previo de antibióticos (en los últimos 90 días) y la gravedad de la infección utilizando los sistemas de clasificación pronóstica ModATLAS y SHEA-IDSa, ambos categorizados en dos niveles.

Según el índice ModATLAS, 22 pacientes (37,9%) fueron clasificados como casos severos y 36 (62,1%) como leve/moderados. El 95,5% de los pacientes en el grupo severo habían recibido antibióticos en los 90 días previos, en comparación con el 66,7% de los pacientes del grupo leve/moderado. Esta diferencia fue estadísticamente significativa según el test de Chi-cuadrado con corrección de continuidad, $\chi^2(1) = 4,96$; $p = 0,026$ (Tabla 4).

En cambio, al aplicar la clasificación SHEA-IDSa, 23 pacientes (39,7%) fueron clasificados como severos y 35 (60,3%) como leve/moderados. En este caso, el 66,7% de los pacientes del grupo leve/moderado había recibido antibióticos previamente, frente al 65,2% de los del grupo severo. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa según el test de Chi-cuadrado con corrección de continuidad, $\chi^2(1) = 2,28$; $p = 0,131$ (Tabla 4).

Tabla 4. Asociación entre el uso previo de antibióticos (< 90 días) y la gravedad de la CDI, según los sistemas de clasificación ModATLAS y SHEA-IDSa

<u>GRAVEDAD</u>	ModATLAS		SHEA-IDSa	
	N	<u>ATB PREVIO (< 90 DÍAS)</u> N (%)	N	<u>ATB PREVIO (< 90 DÍAS)</u> N (%)
Leve-moderado	33	24 (66,7%)	35	30 (85,7%)
Severo	22	21 (95,5%)	23	15 (65,2%)
Total	58	45 (77,6%)	58	45 (77,6%)
χ^2 con corrección de continuidad		$\chi^2(1) = 4,96$ $p = 0,026$		$\chi^2(1) = 2,28$ $p = 0,131$

p-valor del test de Chi-cuadrado con corrección de continuidad, utilizado para determinar la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) en la distribución del uso previo de antibióticos en función del nivel de gravedad estimado por los índices ModATLAS y SHEA-IDSa.

7.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Estudiar la sensibilidad, fiabilidad y valores predictivos del ModATLAS en comparación con los criterios SHEA-IDSA.

Se analizó la concordancia entre los sistemas de clasificación ModATLAS y SHEA-IDSA, ambos categorizados en dos niveles de gravedad (leve/moderado y severo). En 45 de los 58 casos (77,6%) ambos sistemas coincidieron en la clasificación de los pacientes: 29 fueron identificados como leve/moderado y 16 como severos. En 13 casos (22,4%) hubo discrepancias: 7 pacientes fueron clasificados como leve/moderado por ModATLAS pero severos por SHEA-IDSA, mientras que los 6 restantes fueron considerados severos por ModATLAS y leve/moderado por SHEA-IDSA.

El coeficiente Kappa de Cohen obtenido fue 0,528, lo que indica un nivel de concordancia moderada, con un porcentaje de acuerdo del 78% y un valor de $p < 0,001$, estadísticamente significativo (Tabla 5).

Además, tomando como referencia el sistema SHEA-IDSA, se calcularon los indicadores diagnósticos del índice ModATLAS. Los resultados mostraron una sensibilidad del 72,7%, una especificidad del 80,6%, un valor predictivo positivo (VPP) del 69,6% y un valor predictivo negativo (VPN) del 82,9%, lo que respalda la capacidad del ModATLAS para identificar correctamente los casos de mayor gravedad clínica (Tabla 5).

Tabla 5. Concordancia entre la clasificación de gravedad según ModATLAS y SHEA-IDSA.

	SHEA IDSA		TOTAL	
	Leve-moderado	Severo		
ModATLAS	Leve-moderado	29	7	36
	Severo	6	16	22
TOTAL		35	23	58

Kappa de Cohen = 0,528 % de acuerdo = 78% $p < 0,001$

Sensibilidad = 72,7% Especificidad = 80,6% VPP = 69,6% VPN = 82,9%

* Kappa: coeficiente de concordancia de Cohen; VPP (valor predictivo positivo) y VPN (valor predictivo negativo) calculados con SHEA-IDSA como prueba de referencia.

Estudiar la correlación pronóstica de ModATLAS en términos de curación, recurrencia y mortalidad.

Se evaluó la asociación entre la gravedad pronosticada mediante el índice ModATLAS, categorizado en tres niveles (bajo, medio, alto), y los principales desenlaces clínicos: curación, recurrencia, mortalidad y muerte o recurrencia.

En cuanto a la curación, se observó una tasa elevada en los tres niveles de gravedad: 75,0% en el grupo de riesgo bajo, 88,9% en el grupo medio y 80,0% en el grupo alto. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la curación y la gravedad pronosticada, según el test exacto de Fisher ($p = 0,291$) (Tabla 6 y Figura 5).

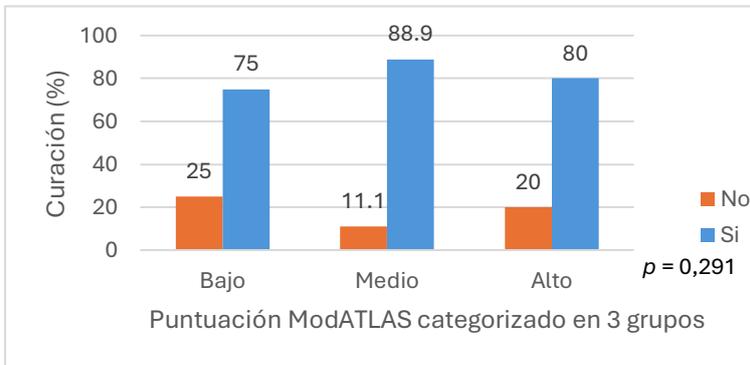


Figura 5. Porcentaje de pacientes curados en función del nivel de gravedad estimado por el índice ModATLAS; p -valor del test exacto de Fisher.

En lo relativo a la recurrencia, la proporción fue del 50,0% en el grupo de gravedad baja, 46,7% en el grupo medio y 20,0% en el grupo alto. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre la recurrencia y la gravedad pronosticada, según el test exacto de Fisher ($p = 0,586$) (Tabla 6 y Figura 6).

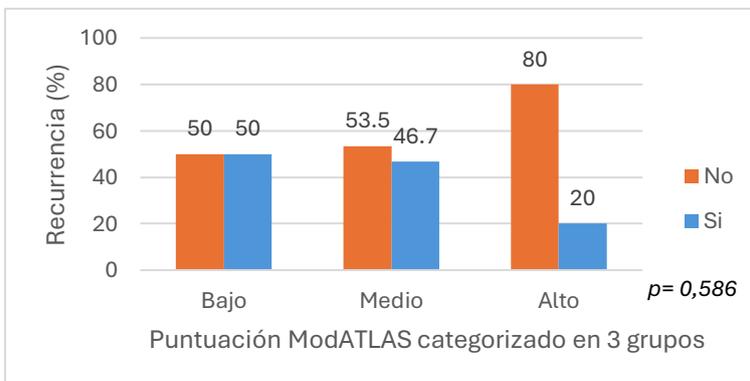


Figura 6. Porcentaje de pacientes que presentaron recurrencia en función del nivel de gravedad estimado por el índice ModATLAS; p -valor del test exacto de Fisher.

En el análisis de mortalidad, se detectó una mayor proporción de fallecimientos en el grupo de gravedad alta (80,0%) en comparación con el grupo medio (26,7%) y el bajo (37,5%). Aunque se observó una tendencia creciente, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad y la mortalidad, según el test exacto de Fisher ($p = 0,052$) (Tabla 6 y Figura 7).

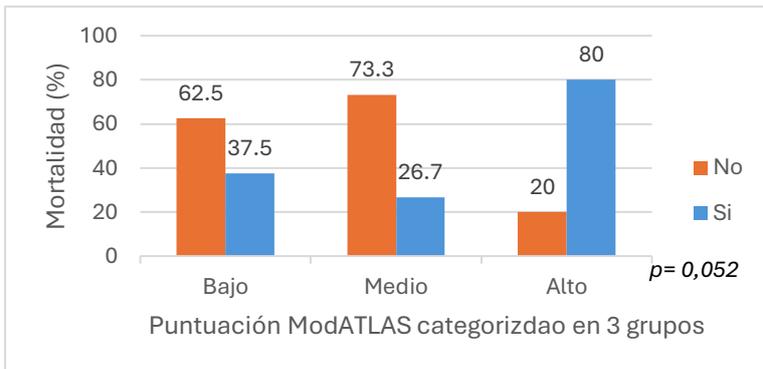


Figura 7. Porcentaje de pacientes que murieron en función del nivel de gravedad estimado por el índice ModATLAS; p-valor del test exacto de Fisher.

Por último, en el desenlace combinado de muerte o recurrencia, las tasas fueron del 62,5% en el grupo de riesgo bajo, 55,6% en el grupo medio y 80,0% en el grupo alto. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre este desenlace y la gravedad estimada, según el test exacto de Fisher ($p = 0,725$) (Tabla 6 y Figura 8).

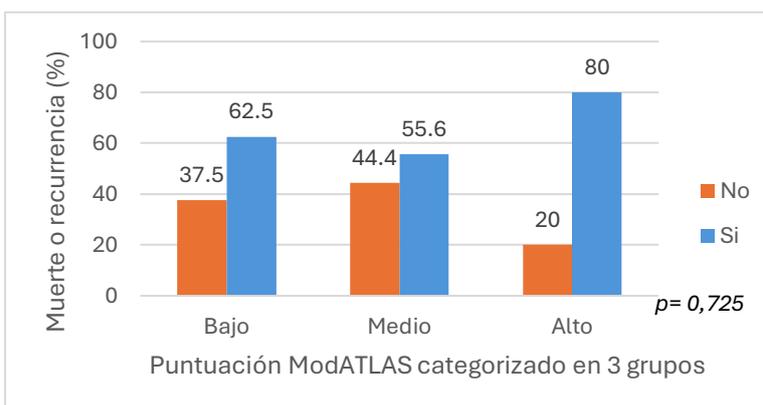


Figura 8. Porcentaje de pacientes que presentaron muerte o recurrencia en función del nivel de gravedad estimado por el índice ModATLAS; p-valor del test exacto de Fisher.

Tabla 6. Asociación entre la gravedad según ModATLAS y los desenlaces clínicos

<u>DESENLACE CLÍNICO</u>	ModATLAS				p-valor (test exacto de Fisher)
	Bajo N (%)	Medio N (%)	Alto N (%)	TOTAL N (%)	
Curación (% Si)	6 (75,0%)	40 (88,9%)	4 (80,0%)	50 (86,2%)	$p = 0,291$
Recurrencia (% Si)	4 (50,0%)	21 (46,7%)	1 (20,0%)	26 (44,8%)	$p = 0,586$
Mortalidad (% Si)	3 (37,5%)	12 (26,7%)	4 (80,0%)	19 (32,8%)	$p = 0,052$
Muerte o recurrencia (% Si)	5 (62,5%)	25 (55,6%)	4 (80,0%)	34 (58,6%)	$p = 0,725$

p-valor del test exacto de Fisher, empleado en todos los casos por incumplimiento de los supuestos del test de Chi-cuadrado (frecuencias esperadas < 5).

Comparar de forma descriptiva la correlación pronóstica de ModATLAS y ClassATLAS en términos de curación, recurrencia y mortalidad.

Se comparó la capacidad de los índices ModATLAS y ClassATLAS para discriminar en el caso de cada uno de los principales desenlaces clínicos considerados: curación, recurrencia y mortalidad, mediante un análisis descriptivo basado en tablas de contingencia y pruebas de chi-cuadrado.

Dado que los resultados de ModATLAS ya han sido desarrollados en el apartado anterior, a continuación, se exponen únicamente los correspondientes al índice ClassATLAS.

En cuanto a la curación, ClassATLAS mostró tasas elevadas en los tres niveles de gravedad: 90,5% en el grupo bajo, 85,3% en el grupo medio y 66,7% en el grupo alto. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad y la curación, según el test exacto de Fisher ($p = 0,418$).

En relación con la recurrencia, ClassATLAS mostró tasas del 61,9% en el grupo de baja gravedad, 35,3% en el grupo medio y 33,3% en el grupo alto. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre gravedad y recurrencia, según el test exacto de Fisher ($p = 0,131$).

En el análisis de mortalidad, ClassATLAS mostró una tasa del 100% en el grupo

de mayor gravedad, frente al 26,5% en el grupo medio y el 33,3% en el grupo de menor gravedad. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre la gravedad estimada y la mortalidad, según el test exacto de Fisher ($p = 0,054$).

Para facilitar la comparación entre ambos índices, se presentan en la Tabla 7 los porcentajes de cada desenlace clínico por nivel de gravedad según ModATLAS y ClassATLAS.

Tabla 7. Comparación de la asociación entre ModATLAS y ClassATLAS con los principales desenlaces clínicos.

<u>DESENLACE CLÍNICO</u>	GRAVEDAD	ModATLAS N (%)	<i>p-valor</i> (test de Fisher)	ClassATLAS N (%)	<i>p-valor</i> (test de Fisher)
Curación (Si)	Baja	6 (75%)	$p = 0,291$	19 (90,5%)	$p = 0,418$
	Media	40 (88,9%)		29 (85,3%)	
	Alta	4 (80%)		2 (66,7%)	
Recurrencia (Si)	Baja	4 (50%)	$p = 0,586$	13 (61,9%)	$p = 0,131$
	Media	21 (46,7%)		12 (35,3%)	
	Alta	1 (20%)		1 (33,3%)	
Mortalidad (Si)	Baja	3 (37,5%)	$p = 0,052$	7 (33,3%)	$p = 0,054$
	Media	12 (26,7%)		9 (26,5%)	
	Alta	4 (80%)		3 (100%)	

p-valores del test exacto de Fisher, empleado en todos los casos por incumplimiento de los supuestos del test de Chi-cuadrado (frecuencias esperadas < 5).

Estudiar la correlación pronóstica de ModATLAS en términos de duración de la estancia hospitalaria.

Se analizó la duración de la estancia hospitalaria en función de la gravedad pronosticada por el índice ModATLAS, empleando como medidas descriptivas la mediana y el rango intercuartílico (RIC), dado que la variable "días de ingreso" no seguía una distribución normal ($p < 0,001$ en la prueba de Shapiro-Wilk).

Los resultados mostraron una mediana de 6 días de ingreso (RIC = 6,0) para los pacientes con gravedad baja, 7 días (RIC = 7,0) para los de gravedad media y 7 días (RIC = 2,0) para los del grupo de mayor gravedad. Por tanto, no se identificó un patrón progresivo claro entre la gravedad estimada y la duración del ingreso

hospitalario (Tabla 8).

Para contrastar estadísticamente estas diferencias, se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis, que no mostró una asociación significativa entre los grupos, $\chi^2(2) = 0,658$; $p = 0,720$. Estos resultados sugieren que la duración de la estancia hospitalaria no varió de forma significativa en función de la gravedad clínica estimada por el índice ModATLAS (Tabla 8).

Tabla 8. Duración de la estancia hospitalaria según los niveles de gravedad estimados por el índice ModATLAS.

GRAVEDAD según ModATLAS	N	Mediana (días)	RIC (días)
Bajo	8	6.0	6.0
Medio	45	7.0	7.0
Alto	5	7.0	2.0

Kruskal-Wallis: $\chi^2(2) = 0,658$; $p = 0,720$

* RIC (rango intercuartílico); p-valor correspondiente al test de Kruskal-Wallis.

Comparar de forma descriptiva la correlación pronóstica de ModATLAS y ClassATLAS en términos de duración de la estancia hospitalaria.

Para comparar de forma descriptiva la correlación pronóstica de los índices ModATLAS y ClassATLAS en términos de duración de la estancia hospitalaria, se analizaron los días de ingreso según los niveles de gravedad establecidos por ambos sistemas, categorizados en tres grupos (riesgo bajo, medio y alto). Dado que la variable “días de hospitalización” no presentaba una distribución normal ($p < 0,001$ según la prueba de Shapiro-Wilk), se emplearon medidas no paramétricas, concretamente la mediana y el rango intercuartílico (RIC).

Como primer paso, se exploró la asociación entre la puntuación continua de cada índice y los días de hospitalización mediante el coeficiente de correlación de Spearman. En el caso del ClassATLAS, se observó una correlación positiva débil con la duración del ingreso ($\rho = 0,245$; $p = 0,064$), que, aunque cercana al umbral de significación, no alcanzó valores estadísticamente significativos. Por el contrario, el ModATLAS no mostró ninguna asociación relevante con los días de hospitalización ($\rho = -0,089$; $p = 0,508$) (Tabla 9).

Tabla 9. Correlación de Spearman entre puntuación total del índice y la duración de la estancia hospitalaria.

INDICE	ρ de Spearman	Valor p
ModATLAS	-0,089	0,508
ClassATLAS	0,245	0,064

p : coeficiente de correlación de Spearman.

A continuación, se analizaron las diferencias en la duración del ingreso entre los distintos niveles de gravedad definidos por cada índice, utilizando la prueba U de Mann-Whitney. En el índice ClassATLAS, los pacientes con menor gravedad presentaron una mediana de estancia de 4 días (RIC = 4,0), que aumentó a 8 días (RIC = 7,5) en el grupo de riesgo medio, y fue de 7 días (RIC = 1,5) en el grupo de mayor gravedad, no existiendo diferencias significativas en la duración del ingreso entre grupos con distinta gravedad. En el caso del índice ModATLAS la mediana fue de 6 días (RIC = 6,0) en el grupo de menor riesgo, y de 7 días tanto en los grupos medio (RIC = 7,0) como alto (RIC = 2,0), no existiendo tampoco diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Tabla 10).

Tabla 10. Comparación de días de hospitalización entre ClassATLAS y ModATLAS según grupo de gravedad.

VARIABLE	GRUPO DE RIESGO		
	BAJO	MEDIO	ALTO
ClassATLAS (N)	21	34	3
Mediana (días)	4	8	7
RIC (días)	4.0	7.5	1.5
ModATLAS (N)	8	45	5
Mediana (días)	6	7	7
RIC (días)	6.0	7.0	2.0
U de Mann-Whitney	70.0	666	6.00
p -valor	0,507	0,325	0.757

p -valor de la prueba U de Mann-Whitney para determinar la existencia de diferencias significativas ($p < 0,05$) en la duración de la estancia hospitalaria entre los niveles de gravedad estimados por ModATLAS y ClassATLAS.

8. DISCUSIÓN

Desde su propuesta inicial por Miller et al., el índice ATLAS se ha consolidado como una herramienta útil para estimar el pronóstico en pacientes con infección por *Clostridioides difficile* (CDI), mostrando una alta concordancia entre la tasa de curación esperada y la observada [18]. No obstante, uno de los elementos más problemáticos del modelo clásico es la necesidad de conocer si el paciente recibirá antibióticos sistémicos durante el episodio, ya que esta información no siempre está disponible al inicio del diagnóstico.

El uso previo de antibióticos se reconoce como el factor más determinante en la aparición de la CDI, ya que altera el equilibrio del ecosistema intestinal y reduce la resistencia a la colonización por patógenos. Diversas investigaciones y guías clínicas, como las de la SHEA y IDSA, han descrito no solo su papel en la aparición de la infección, sino también en la mayor gravedad de los casos, asociándose con una respuesta inflamatoria más intensa y una mayor producción de toxinas [1,7,9,12,22]. Siguiendo esta línea, el presente estudio da respuesta al problema identificado en la introducción, evaluando el índice ModATLAS, que reemplaza el uso de tratamiento antibiótico durante la infección por el antecedente de uso en los 90 días previos y que ofrece una alternativa más coherente con la fisiopatología de la enfermedad permitiendo una valoración pronóstica más útil desde el inicio del cuadro clínico.

Los resultados del presente estudio permiten confirmar la hipótesis planteada, al evidenciar una asociación estadísticamente significativa entre el índice ModATLAS y el antecedente de uso de antibióticos en los 90 días previos al diagnóstico ($p = 0,026$), variable clave en su construcción. Asimismo, se observó una concordancia moderada con la clasificación de gravedad establecida por el sistema SHEA-IDSA, con un coeficiente Kappa de Cohen de 0,528 y un porcentaje de acuerdo del 78%, lo que respalda su utilidad para estimar la gravedad clínica de la infección. El grado de concordancia observado entre ModATLAS y la clasificación SHEA-IDSA fue similar al descrito previamente entre el índice ATLAS clásico y este sistema [19].

Pese a la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en mortalidad o recurrencia, se identificó una tendencia coherente con la gravedad estimada por el

índice, mostrando mayor mortalidad en los grupos de riesgo alto y menor recurrencia en los de puntuación más baja. Esta tendencia resulta coherente con lo planteado en estudios previos que subrayan cómo el contexto clínico en el que ocurre la infección, incluida la exposición antibiótica reciente, puede influir de forma significativa en su evolución [10].

El índice ATLAS clásico no ha demostrado ser eficaz como predictor de recurrencia, como reflejan los resultados de Jacobson et al., donde no se identificó una asociación significativa entre la puntuación total del score y la recurrencia a 90 días ($p = 0,901$) [20]. En nuestro análisis, el índice ClassATLAS tampoco mostró diferencias significativas entre los niveles de riesgo en relación con este desenlace ($p = 0,131$). Por su parte, el ModATLAS evidenció una distribución aparentemente más estructurada de las recurrencias según los grupos de riesgo, aunque no mostró una asociación estadísticamente significativa con este desenlace ($p = 0,586$). Serán necesarios estudios con mayor tamaño muestral y potencia estadística para confirmar esta observación.

Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la estancia hospitalaria entre los grupos definidos por ModATLAS, los valores centrales fueron ligeramente más altos en los grupos con mayor puntuación. Si bien no se identificó un patrón progresivo claro, estos datos sugieren que podría existir una relación clínica débil, que deberá ser explorada en estudios con mayor tamaño muestral.

Este estudio utilizó la agrupación del índice ATLAS en tres niveles de riesgo clínico (bajo ≤ 3 puntos, medio entre 4–7 y alto ≥ 8 puntos), siguiendo criterios previamente empleados en la literatura, donde dicha estratificación se ha asociado con diferencias significativas en la evolución de los pacientes. Este enfoque aporta mayor utilidad práctica al facilitar la identificación rápida de pacientes según su perfil pronóstico.

Este trabajo presenta algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, el tamaño de la muestra analizada fue limitado, lo cual afecta a la potencia estadística de algunos análisis y

restringe la posibilidad de extrapolar los hallazgos a la población general. Si bien se intentó maximizar el número de casos mediante la inclusión de todos los pacientes diagnosticados en un periodo de dos años, 18 historias clínicas tuvieron que ser descartadas por ausencia de datos clave como los niveles de albúmina sérica. Además, la duración del seguimiento fue limitada, lo que puede haber afectado la identificación de episodios de recurrencia más tardíos o complicaciones asociadas. La presencia de múltiples factores de riesgo en esta población, como edad avanzada, comorbilidades crónicas e inmunosupresión, también podría haber actuado como factores de confusión al analizar el impacto específico de la puntuación ModATLAS. Otro aspecto a considerar es la pérdida de seguimiento de algunos pacientes, lo que limita la evaluación precisa de desenlaces como la mortalidad o la recurrencia. Finalmente, la confirmación diagnóstica de la CDI se basó en distintos métodos disponibles en la práctica clínica habitual, lo que introduce cierta heterogeneidad en la muestra.

A estos aspectos se suma un posible sesgo de información, ya que, al tratarse de un estudio retrospectivo basado en registros clínicos, la calidad e integridad de los datos no siempre pudo ser verificada. Algunas variables, como la duración del tratamiento antibiótico o la resolución completa de los síntomas, podrían haber estado subregistradas o no reflejarse adecuadamente en las historias clínicas revisadas.

El principal aporte de este estudio radica en la propuesta y validación preliminar de un índice pronóstico fácilmente aplicable desde el inicio del cuadro clínico, utilizando variables disponibles de forma inmediata. Su simplicidad, estabilidad y adecuación a la práctica diaria lo convierte en una herramienta valiosa para orientar decisiones terapéuticas y estratificar el riesgo de forma más eficiente. Además, el índice ModATLAS puede considerarse una herramienta sostenible en términos de salud pública al favorecer una estratificación del riesgo basada en datos accesibles, promover una atención equitativa y reducir la necesidad de intervenciones innecesarias, lo que repercute en un uso más racional de los recursos sanitarios. Asimismo, al facilitar un abordaje temprano y adecuado del tratamiento según el perfil de riesgo, contribuye a mejorar los desenlaces clínicos y a reducir

potencialmente la carga económica asociada a la CDI.

Los resultados obtenidos abren la puerta a futuras investigaciones que, mediante diseños prospectivos y muestras más amplias, permitan validar el uso del ModATLAS como una herramienta sencilla y eficaz para mejorar la atención clínica en pacientes con CDI.

9. CONCLUSIONES

El índice ModATLAS ha demostrado ser una herramienta útil para estimar la gravedad de la infección por *Clostridioides difficile*, mostrando una asociación significativa entre el uso previo de antibióticos y el grado de severidad del cuadro clínico.

Su concordancia con los criterios SHEA-IDSa ha sido moderada y estadísticamente significativa, lo que respalda su fiabilidad como sistema de clasificación pronóstica.

No se han encontrado asociaciones significativas entre la puntuación ModATLAS y los desenlaces clínicos de curación, recurrencia o mortalidad, aunque los resultados muestran una tendencia coherente con el perfil de riesgo.

Comparado con el índice clásico, ModATLAS presenta un comportamiento similar en la predicción de curación y recurrencia, sin ventajas claras en estos aspectos.

Tampoco se han observado diferencias relevantes en la duración de la estancia hospitalaria en función del nivel de gravedad estimado por ModATLAS.

No se ha identificado correlación entre la puntuación total del índice y los días de ingreso, lo que limita su utilidad en este ámbito.

En conjunto, el ModATLAS se consolida como una herramienta pronóstica sencilla, inmediata y eficaz para orientar decisiones clínicas desde el inicio del proceso diagnóstico.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Gaway BJ, Khanna S. Clostridioides difficile infection: landscape and microbiome therapeutics. Gastroenterol Hepatol. 2023;19:319-28.
2. Singh KB, Khouri A, Singh D, Prieto J, Dutta P, Nnadozie MC, et al. Testing and diagnosis of Clostridioides difficile infection in special scenarios: a systematic review. Cureus. 2024;16(2):e59016. doi:10.7759/cureus.59016
3. Guery B, Galperine T, Barbut F. Clostridioides difficile: diagnosis and treatments. BMJ 2019;366:l4609. doi:10.1136/bmj.l4609
4. 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. doi:10.7189/jogh.09.010407
5. Bouza E, Aguado JM, Alcalá L, Almirante B, Alonso-Fernández P, 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). Rev. Esp. Quimioter. 2020;33:151-75. doi:10.37201/req/2065.2020
6. Abreu YA, Velarde-Ruiz Velasco JA, Zavala-Solares MR, Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez RI, Aldana-Ledesma JM, et al. Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por Clostridium difficile. Rev. Gastroenterol Mex 2019;84:204-19. doi:10.1016/j.rgmx.2018.12.001
7. Anjewierden S, Han Z, Brown AM, Donskey CJ, Deshpande A. Risk factors for Clostridioides difficile colonization among hospitalized adults: a meta-analysis and systematic review. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;42:565-72. doi:10.1017/ice.2020.1236
8. Álvarez-Villalobos NA, Ruiz-Hernandez FG, Méndez-Arellano AC, Azamar-Márquez JM, Camacho-Ortiz A. Epidemiologic profile of community-acquired Clostridioides difficile infections: a systematic review and meta-analysis. Epidemiol Infect. 2025;153:e46. doi:10.1017/S0950268825000202
9. Hensgens MPM, Goorhuis A, Dekkers OM, Kuijper EJ. Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. J. Antimicrob Chemother. 2012;67:742-8. doi:10.1093/jac/dkr508
10. Van Rossen TM, Ooijevaar RE, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Dekkers OM, Kuijper EJ, Keller JJ, et al. Prognostic factors for severe and recurrent Clostridioides difficile infection: a systematic review. Clin Microbiol Infect. 2022;28:321-31. doi:10.1016/j.cmi.2021.09.026

11. Eeuwijk J, Ferreira G, Yarzabal JP, Robert-Du Ry Van Beest Holle M. A systematic literature review on risk factors for and timing of *Clostridioides difficile* infection in the United States. *Infect Dis Ther.* 2024;13:273-98. doi:10.1007/s40121-024-00919-0
12. Czepiel J, Drózdź M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38:1211-21. doi:10.1007/s10096-019-03539-6
13. Manzoor F, Manzoor S, Pinto R, Brown K, Langford BJ, Daneman N. Does this patient have *Clostridioides difficile* infection? A systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2023;29:1367-74. doi:10.1016/j.cmi.2023.06.010
14. Nagy E. What do we know about the diagnostics, treatment and epidemiology of *Clostridioides (Clostridium) difficile* infection in Europe? *J Infect Chemother.* 2018;24:164-70. doi:10.1016/j.jiac.2017.12.003
15. 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. doi:10.1093/cid/ciz009
16. 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;11:465-71. doi:10.14740/jocmr3854
17. Hocquart M, Lagier JC, Cassir N, Saidani N, Eldin C, Kerbaj J, et al. Early fecal microbiota transplantation improves survival in severe *Clostridium difficile* infections. *Clin Infect Dis.* 2018;66:645-50. doi:10.1093/cid/cix762
18. Miller MA, Louie T, Mullane K, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Derivation and validation of a simple clinical bedside score (ATLAS) for *Clostridium difficile* infection which predicts response to therapy. *BMC Infect Dis.* 2013;13:148. doi:10.1186/1471-2334-13-148
19. Mulherin DW, Hutchison AM, Thomas GJ, Hansen RA, Childress DT. Concordance of the SHEA-IDSA severity classification for *Clostridium difficile* infection and the ATLAS bedside scoring system in hospitalized adult patients. *Infection* 2014;42:999-1005. doi:10.1007/s15010-014-0671-8
20. 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;72:1871-5. doi:10.2146/ajhp150076
21. Hernández-García R, Garza-González E, Miller M, Arteaga-Muller G, Galván-de Los Santos AM, Camacho-Ortiz A. Application of the ATLAS score for evaluating the severity of *Clostridium difficile* infection in teaching hospitals in Mexico. *Braz J Infect Dis.* 2015;19:399-402. doi:10.1016/j.bjid.2015.05.005

22. 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:e1-48. doi:10.1093/cid/cix1085
23. Paláu-Dávila L, Garza-González E, Gutiérrez-Delgado EM, Camacho-Ortiz A. Predictors of severe outcomes in patients with Clostridium difficile infection from a Hispanic population. Indian J Gastroenterol. 2017;36:38-42. doi:10.1007/s12664-016-0722-4

11. ANEXOS

11.1. RESOLUCIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA



INFORME COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN 05 DE FEBRERO DE 2025

TÍTULO: Análisis de la potencia de una modificación del Índice “ATLAS” como herramienta de predicción pronóstica en la infección por *Clostridiodes difficile*

INVESTIGADOR PRINCIPAL HUIS: Eduardo Malmierca Corral

INVESTIGADOR PRINCIPAL UEM: Marta Martínez Álvarez

SERVICIO O UNIDAD: Medicina Interna

CLASIFICACIÓN: No-EPA

COMENTARIOS DEL GRUPO EVALUADOR:

Una vez revisado el contenido del proyecto presentado por los evaluadores de la Comisión, no existen aspectos metodológicos a corregir en el protocolo presentado o que impidan su realización en nuestro centro.

CONCLUSIÓN:

El proyecto puede llevarse a cabo en el centro hospitalario.

Dr. Jorge F. Gómez Cerezo
Presidente de la Comisión de Investigación

Olga M. Reillo Sánchez
Secretaria de la Comisión de Investigación

11.2. TABLA DE VARIABLES

Tabla 11. Variables necesarias para el estudio.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN/DESCRIPCIÓN
PUNTUACIÓN CLASS ATLAS TOTAL	Cuantitativa discreta	Puntuación CLASSATLAS = puntuación edad (Ag) + puntuación tratamiento (Tr) + puntuación leucocitos (L) + puntuación albúmina (Al) + puntuación Creatinina (S)
PUNTUACIÓN MOD-ATLAS TOTAL	Cuantitativa discreta	Puntuación MODATLAS = puntuación edad (Ag) + puntuación tratamiento (Tr) + puntuación leucocitos (L) + puntuación albúmina (Al) + puntuación Creatinina (S)
PUNTUACIÓN CLASS ATLAS CATEGORIZADA	Cualitativa ordinal	Bajo: puntuación ≤ 3
		Medio: puntuación 4-7
		Alto: puntuación ≥ 8
PUNTUACIÓN MOD ATLAS CATEGORIZADA	Cualitativa ordinal	Bajo: puntuación ≤ 3
		Medio: puntuación 4-7
		Alto: puntuación ≥ 8
CLASS ATLAS CATEGORIZADO EN 2 GRUPOS	Cualitativa dicotómica	Leve-moderado: < 6
		Severo: ≥ 6
MOD ATLAS CATEGORIZADO EN 2 GRUPOS	Cualitativa dicotómica	Leve-moderado: < 6
		Severo: ≥ 6
PUNTUACIÓN SHEA-IDS A	Cualitativa ordinal	Leve moderado: recuento leucocitario $< 15,000 \text{ mm}^3$ + Creatinina sérica $< 1,59 \times$ línea de base
		Severo: complicados + no complicados =

		recuento leucocitario $\geq 15,000 \text{ mm}^3$ o Creatinina sérica $\geq 1,59$ x línea de base (para complicados: hipotensión, shock, íleo intestinal o megacolon).
CURACIÓN	Cualitativa dicotómica	Si / No Curación: normalización del tránsito intestinal.
RECURRENCIA	Cualitativa dicotómica	Recurre / No recurre Recurrencia: aparición de un nuevo episodio de diarrea dentro de las 8 semanas posteriores a la curación.
MORTALIDAD	Cualitativa dicotómica	Si / No
MUERTE O RECURRENCIA	Cualitativa dicotómica	Si / No Pacientes que o bien fallecen o bien recurren, según definición previa.
TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA	Cuantitativa discreta	Número de días que un paciente permanece hospitalizado.
CIRUGÍA GASTROINTESTINAL RECIENTE	Cualitativa dicotómica	Si / No
USO DE IBP	Cualitativa dicotómica	Si / No
ANTIBIÓTICO SISTÉMICO DURANTE LA INFECCIÓN (≥ 1 DIA)	Cualitativa dicotómica	Si / No Codificada como 0 (No) y 2 (Si) para su uso en la puntuación ATLAS.
USO DE	Cualitativa	Si / No

ANTIBIÓTICO PREVIO (< 90 DIAS)	dicotómica	Codificada como 0 (No) y 2 (Si) para su uso en la puntuación ATLAS.
RECuento LEUCOCITARIO (cell/mm ³)	Cualitativa ordinal	<16,000
		16,000-25,000
		>25,000
		Codificado como 0 (<16,000), 1 (16,000-25,000) y 2 (≥25,000) para su uso en la puntuación ATLAS.
ALBUMINA SÉRICA (g/dL)	Cualitativa ordinal	≤2,5
		2,6-3,5
		≥3,5
		Codificado como 0 (>3,5), 1 (2,6-3,5) y 2 (≤2,5) para su uso en la puntuación ATLAS.
CREATININA SÉRICA (mg/dL)	Cualitativa ordinal	<1,36
		1,36-2,03
		>2,03
		Codificado como 0 (<1,36), 1 (1,36-2,03) y 2 (>2,03) para su uso en la puntuación ATLAS.
RECuento LEUCOCITARIO (cell/mm ³) según SHEA-IDSA	Cualitativa dicotómica	<15,000
		≥15,000
CREATININA SÉRICA (mg/dL) según SHEA-IDSA	Cualitativa dicotómica	<1,59
		≥1,59
EDAD (años)	Cualitativa ordinal	<60
		60-79

		<p>≥80</p> <p>Codificado como 0 (<60), 1 (60-79) y 2 (≥80) para su uso en la puntuación ATLAS.</p>
AÑOS	Cuantitativa continua	Edad en años concretos de cada paciente
CLASIFICADOR	Cualitativa nominal	Variable que indica qué sistema de puntuación (Class o ModATLAS) ha clasificado al paciente dentro de un subgrupo pronóstico determinado