



Máster Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional

Epidemiología de la infección por
Clostridioides difficile en el Área 2 de Salud
de la Región de Murcia (años 2017 - 2022)

Trabajo de Fin de Máster presentado por

Mariano León Rosique

Tutora Académica

Dra. Amaya Jimeno Almazán

Tutora Hospitalaria

Dra. Francisca Nazaret Cobos Trigueros

Universidad Miguel Hernández de Elche

- 2024 -





JIMENO ALMAZAN, AMAYA

24/06/2024 07:58:47

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.c) de la Ley 39/2015. Los firmantes y las fechas de firma se muestran en los recuadros.
Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.carm.es/verificardocumentos> e introduciendo del código seguro de verificación (CSV) CARM-dc20f77a-31ee-cc24-0309-0050569b6280



INDICE

I. ASPECTOS PRELIMINARES	4
Título, autor, tutores, visto bueno y firmas.....	4
Resumen. Palabras clave	5
Summary. Keywords.....	6
II. CUERPO DEL TRABAJO	7
Justificación	7
Objetivos e hipótesis	7
Introducción.	8
Metodología	10
Diseño.....	10
Población: ámbito geográfico, criterios de inclusión, exclusión, y muestreo....	11
Variables a estudio.....	11
Recogida de variables	12
Análisis de datos.....	13
Dificultades y limitaciones.....	13
Plan de Trabajo	14
Consideraciones éticas	15
Autorización por CEIC local y Oficina Investigación responsable.....	15
Confidencialidad y seguridad del paciente	15
Consentimiento informado de los sujetos incluidos.....	15
Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos.....	15
Presupuesto	15
Resultados	16
Distribución geográfica.....	16
Características basales de los casos con ICD	18
Prevalencia de factores de riesgo para ICD.....	18
Diagnóstico microbiológico.....	20
Episodios y recurrencias	20
Factores de riesgo de ICD e influencia en recurrencias.....	21
Lugar de adquisición de ICD	21
Tratamiento de la ICD	23
Desenlaces	25
Análisis e interpretación de los resultados	26

24/06/2024 07:58:47

JIMENO ALMAZAN, AMAYA

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.c) de la Ley 39/2015. Los firmantes y las fechas de firma se muestran en los recuadros. Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.carm.es/verificardocumentos> e introduciendo el código seguro de verificación (CSV) CARM-422077a-31e6-c24-0309-00050569b6280



Consideraciones finales y conclusiones	30
Recomendaciones para futuras investigaciones.....	31
III. BIBLIOGRAFÍA.....	32
IV. ANEXOS	39
ANEXO I. MAPA SANITARIO DE LA REGIÓN DE MURCIA (AREAS DE SALUD Y MUNICIPIOS).....	39
ANEXO II. POBLACIÓN ADULTA RESIDENTE EN EL ÁREA 2 SEGÚN DATOS DEL PADRÓN MUNICIPAL (FUENTE: CREM)	40
ANEXO III. ACEPTACIÓN POR COMITÉ DE ETICA LOCAL DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN AL QUE SE ADHIERE EL TFM	41
ANEXO IV. INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE.....	43



I. ASPECTOS PRELIMINARES

Título

Epidemiología de la infección por *Clostridioides difficile* en el Área 2 de Salud de la Región de Murcia (años 2017 - 2022)

Autor

Mariano León Rosique

Tutora académica

Amaya Jimeno Almazán

Tutora hospitalaria

Nazaret Cobos Trigueros

Visto bueno de las tutoras y firma del alumno

Dra. Amaya Jimeno Almazán

Dra. Nazaret Cobos Trigueros

D. Mariano León Rosique



Resumen

Introducción: *Clostridioides difficile* es el principal causante de diarrea asociada a consumo de antibióticos en hospitales y su frecuencia se está incrementando entre los pacientes ambulatorios. Es una entidad clínica relacionada con un incremento tanto de la morbimortalidad como en importantes costes económicos.

Material y métodos: Estudio observacional descriptivo unicéntrico de los casos de infección por *Clostridioides difficile* (ICD) en población adulta entre 2017 y 2022 en el Área 2 de Salud de la Región de Murcia.

Objetivos: Determinar la incidencia de ICD en esta zona geográfica y estimar la influencia de determinados factores de riesgo en los episodios totales y las recurrencias.

Resultados: Se incluyeron 478 casos de 409 pacientes. Predominaron mujeres (60,3%) sobre hombres (39,7%) ($p < 0,001$). La edad mediana fue de 76 [63-84] años. La incidencia de ICD mostró un aumento significativo, de 25,46 casos por 100.000 habitantes/año en 2017 a 55,86 casos por 100.000 habitantes/año en 2022. Los casos de origen nosocomial y comunitarios aumentaron en términos absolutos pero no así los asociados a cuidados sanitarios ($p < 0,001$). El factor de riesgo más frecuente fue el uso previo de antibióticos (83,2%). La edad avanzada, el consumo previo de fármacos antibióticos o antiseptores y el sexo no se correlacionaron con una mayor tasa de recurrencias o número de episodios de ICD.

Conclusiones: La incidencia de ICD ha aumentado en el Área de Salud 2 de la Región de Murcia en el periodo 2017-2022. No encontramos relación entre los factores de riesgo estudiados y una mayor tasa de recurrencias de ICD.

Palabras clave

Clostridioides difficile, epidemiología, infección nosocomial, colitis pseudomembranosa, diarrea.



Summary

Introduction: *Clostridioides difficile* is the primary cause of antibiotic-associated diarrhea in hospitals, and its frequency is increasing among outpatients. This clinical entity is associated with both increased morbidity and mortality as well as significant economic costs.

Materials and Methods: This is a single-center observational descriptive study of *Clostridioides difficile* infection (CDI) cases in the adult population from 2017 to 2022 in Health Area 2 of the Region of Murcia.

Objectives: To determine the incidence of CDI in this geographical area and to estimate the influence of certain risk factors on the total episodes and recurrences.

Results: A total of 478 cases from 409 patients were included. Women predominated (60.3%) over men (39.7%) ($p < 0.001$). The median age was 76 [63-84] years. The incidence of CDI showed a significant increase, from 25.46 cases per 100,000 inhabitants/year in 2017 to 55.86 cases per 100,000 inhabitants/year in 2022. Nosocomial and community-acquired cases increased in absolute terms, but those associated with healthcare did not ($p < 0.001$). The most frequent risk factor was prior use of antibiotics (83.2%). Advanced age, prior consumption of antibiotics or antisecretory drugs, and sex were not correlated with a higher rate of recurrences or number of CDI episodes.

Conclusions: The incidence of CDI has increased in Health Area 2 of the Region of Murcia during the period 2017-2022. We did not find a relationship between the studied risk factors and a higher rate of CDI recurrences.

Keywords

Clostridioides difficile, epidemiology, cross infection, pseudomembranous enterocolitis, diarrhea.



II. CUERPO DEL TRABAJO

Justificación

Clostridioides difficile (antes denominado *Clostridium difficile*) es uno de los principales patógenos implicados en infecciones nosocomiales y la causa más común en todo el mundo de diarrea infecciosa y colitis asociada a consumo de antibióticos ¹. Aunque esto lo convierte en un patógeno de alto interés clínico, no se disponen de datos actualizados de incidencia de Infección por *C. Difficile* (ICD) en nuestro medio. En el último informe de vigilancia de ICD del ECDC (European Center for Disease Prevention and Control), publicado en mayo de 2024 con datos recogidos hasta el año 2020, participaron un total de 1798 centros, de los cuales solo cuatro fueron españoles ². A pesar de la falta de datos oficiales, informes de vigilancia y control de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) procedentes del Equipo IRAS-PROA del Área II de Salud de la Región de Murcia, sugieren que la ICD ha aumentado progresivamente en incidencia en los últimos años. Por todo esto, creemos justificado elaborar en nuestro medio un estudio epidemiológico que compruebe el aumento de incidencia de ICD y evalúe la relación actual de diferentes factores de riesgo asociados a esta entidad.

Objetivos e hipótesis

Objetivos

- Determinar la incidencia de ICD en el Área 2 de Salud de la Región de Murcia durante el período de 2017-2022.
- Estimar la posible influencia de los factores de riesgo frecuentemente asociados con casos de *C. difficile* en el número de episodios totales y de recurrencias en nuestro medio.

Hipótesis

- La incidencia de ICD interanual en el Área 2 de Salud de la Región de Murcia ha aumentado en el periodo estudiado.
- Los factores de riesgo para ICD presentan una diferente influencia en el número de episodios y de recurrencias de ICD.

24/06/2024 07:58:47

JIMENO ALMAZAN, AMAYA

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.c) de la Ley 39/2015. Los firmantes y las fechas de firma se muestran en los recuadros. Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.carm.es/verificar-documentos> e introduciendo el código seguro de verificación (CSV) CARM-420776-31e-c24-0309-0005056946280



Introducción.

Clostridioides difficile, antes clasificado como *Clostridium difficile*, es una bacteria Gram positiva anaerobia en forma de bastoncillo y productora de esporas que produce una enfermedad entérica con una morbilidad elevada³. Existen varios términos asociados a la patología producida por esta bacteria como son diarrea secundaria a *C. difficile*, enterocolitis pseudomembranosa o simplemente colitis pseudomembranosa. Sin embargo, actualmente se prefiere el término de episodio de ICD para referirse a un cuadro clínico producido por esta bacteria, y que se define como⁴:

“Un cuadro clínico consistente en diarrea y evidencia microbiológica de toxinas libres de C. difficile mediante ensayo de inmunoenzimología sin evidencia razonable de otra causa que lo justifique.

O un cuadro clínico compatible con ICD y una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) positiva, preferiblemente con un valor de umbral de ciclo (Ct) bajo, o cultivo toxigénico positivo de C. difficile.

O colitis pseudomembranosa diagnosticada durante la endoscopia, después de la colectomía o en la autopsia, en combinación con una prueba positiva para la presencia de C. difficile toxigénica.”

Además, se define la recurrencia como *“la ICD que recurre dentro de las 8 semanas posteriores a un episodio anterior, siempre que los síntomas del episodio anterior hayan resuelto tras completar el tratamiento inicial”*⁵.

El cultivo toxigénico y las pruebas de citotoxicidad son las técnicas de referencia para el diagnóstico microbiológico de la ICD. Estas son técnicas laboriosas y lentas y, por lo tanto, han sido reemplazadas en la práctica clínica por la aplicación de algoritmos de múltiples pasos que incluyen técnicas de inmunoenzimología para la detección de glutamato deshidrogenasa (GDH), la determinación de toxina A y B y la realización de técnicas moleculares⁶. Los más aplicados son los algoritmos de dos pasos y tres pasos (Figuras 1 y 2).

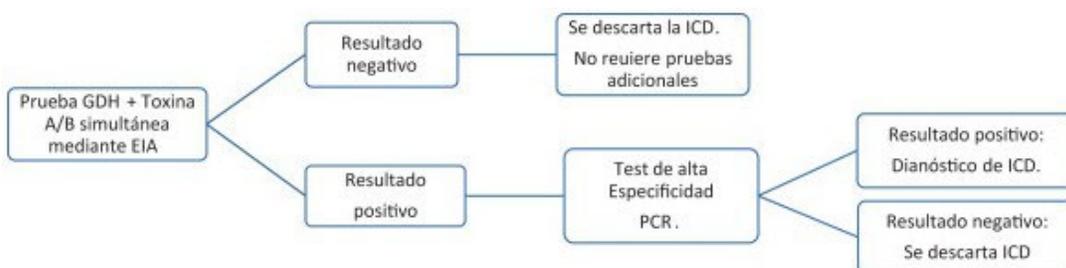


Figura 1. Algoritmo de 2 pasos para el diagnóstico de ICD (Adaptado de Mateu *et al*)⁶.



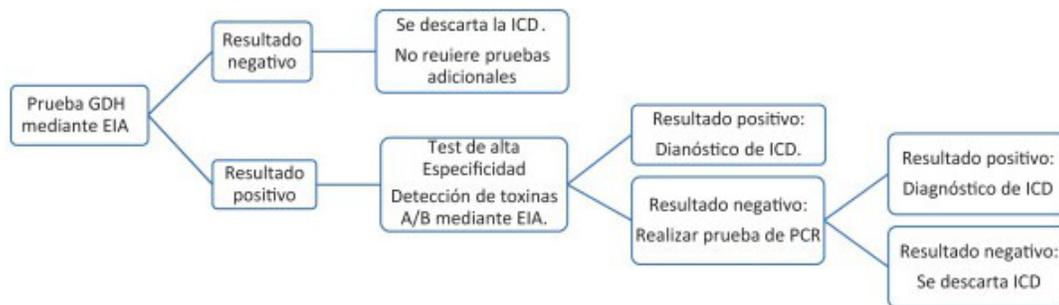


Figura 2. Algoritmo de 3 pasos para el diagnóstico de ICD (Adaptado de Mateu *et al*)⁶.

Los datos sobre incidencia de ICD en nuestro medio son escasos. Según el último gran estudio publicado sobre la incidencia de ICD en España⁷, que incluye datos de 2012 hasta 2019, señala que, en nuestro país, la prevalencia de ICD hospitalaria ha aumentado significativamente desde 14,1 casos /10.000 hospitalizaciones en 2012 a 35.9 casos /10.000 hospitalizaciones en 2019, siendo aproximadamente dos tercios de los casos de adquisición nosocomial. A nivel europeo, en el último estudio del ECDC² (con datos de 2018 a 2020) muestran incidencias estables o en descenso, aumentando únicamente en Hungría, Países Bajos y Croacia.

La ICD es una entidad con una importante mortalidad asociada. Así, según un estudio⁸ que comparó la mortalidad de casos de ICD (n = 174.903) con controles apareados hospitalarios (n= 1.318.538) objetivó un 77% más de mortalidad por cualquier causa en el grupo de ICD, con una mortalidad directamente atribuible del 10.9%. Estos resultados son similares a los encontrados en un metanálisis⁹ de 12 estudios diferentes donde la OR para muerte por ICD frente a controles fue de 1,899 (intervalo de confianza al 95% 1,269-2,840).

Los episodios de ICD suponen un aumento de días de estancia y de gasto sanitario. Cada nuevo caso de ICD nosocomial prolonga la hospitalización de un paciente entre 3 y 25 días adicionales^{10,11, 12}. En EEUU, las ICD suponen un sobre costo estimado en más de mil millones de dólares por año¹³.

La tasa de reingreso de los pacientes es frecuente, ya sea por recurrencia de la ICD o por otras morbilidades agravadas durante la ICD o predisponentes a la misma. Así, en un estudio realizado sobre 94.668 hospitalizaciones debidas a ICD¹⁴, objetivaron una tasa de reingreso a los 30 días del 25,7%, siendo la cuarta parte de estos reingresos causados por recurrencia de ICD. Estos reingresos por recurrencias fueron más graves que los primeros episodios en cuanto a mortalidad, días de estancia y costo de las mismas.



Se han descrito numerosos factores de riesgo para la adquisición de ICD en la literatura. Entre los factores modificables, por su peso específico, el más importante es el consumo previo de antibióticos, especialmente de clindamicina, cefalosporinas de tercera generación y amoxicilina-clavulánico¹⁵. Otros factores de riesgo de interés son la hospitalización, la edad avanzada y el uso previo tanto de inhibidores de la bomba de protones como inhibidores del receptor H2 de la histamina (anti H2) durante al menos dos semanas^{16, 17}. Otros factores de riesgo con impacto tanto en la incidencia como en la morbimortalidad de la ICD descritos con frecuencia son la enfermedad inflamatoria intestinal, la cirugía gastrointestinal, la presencia de comorbilidades (especialmente aquellas que impliquen inmunosupresión, cáncer o fallo renal) y el uso de corticoides o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)¹⁸. Con respecto al riesgo de recurrencia de ICD, se han identificado como principales factores de riesgo la edad avanzada, la continuación del uso de antibióticos o su reintroducción, el uso de fármacos para suprimir la secreción gástrica y la infección con cepas hipervirulentas^{19,20}.

En los últimos quince años, el tratamiento de la ICD ha variado sustancialmente. Mientras que en 2010 la Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomendaba metronidazol para tratar un primer episodio de ICD, a partir de la actualización de 2017 y sucesivas, se prefieren vancomicina y fidaxomicina^{4, 21, 22}. Las guías europeas muestran similares recomendaciones de tratamiento desde el año 2021, recomendando fidaxomicina (o vancomicina si no hay disponibilidad de fidaxomicina) para tratar un primer episodio y una posible primera recurrencia de ICD⁵. El trasplante de microbiota fecal, fidaxomicina o vancomicina, son los tratamientos recomendados para el tratamiento de una segunda o ulterior recurrencia de ICD⁵. El anticuerpo monoclonal bezlotoxumab se considera como un tratamiento auxiliar a la vancomicina o fidaxomicina para un episodio de ICD con alto riesgo de recurrencia⁵.

Metodología.

Diseño.

Se propone un estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo y unicéntrico en el ámbito geográfico del Área de Salud número 2 de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (en adelante Área 2). El periodo de estudio es el comprendido entre los años 2017 y 2022.



Población: ámbito geográfico, criterios de inclusión, exclusión, y muestreo.

Ámbito geográfico: El Área 2 está situada en el suroeste de la Región de Murcia y está constituida por cuatro municipios de forma completa (Cartagena, Fuente Álamo, La Unión y Mazarrón). También incluye la porción de La Manga del Mar Menor que pertenece al municipio de San Javier. El resto del municipio de San Javier pertenece al Área de Salud número 8 de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia (en adelante Área 8). El centro hospitalario de referencia del Área 2 es el Complejo Hospitalario Universitario de Cartagena (CHC) y está conformado por el Hospital General Universitario Santa Lucía y el Hospital General Universitario Santa María del Rosell. El CHC en su conjunto tiene 788 camas. El CHC asume la atención a pacientes con patología nefrológica u oncológica del Área 8. En el anexo I incluimos el mapa sanitario de la Región de Murcia.

Esta región geográfica corresponde con un área densamente poblada y mayoritariamente urbana según la tipología Eurostat²³. Según datos del Centro Regional de Estadística de Murcia (CREM), en el año 2022 el Área 2 contó con un total de 291.412 habitantes, siendo su municipio más poblado Cartagena (216.961 habitantes, 74,4% del total del Área). La población urbana representó el 50,2% de los habitantes del Área 2 y se concentró en la conurbanación de Cartagena (población de 146.431 mientras que el resto (144.981 habitantes, 49,8%) residieron en localidades de menos de 20.000 habitantes en dicho año²⁴.

Criterios de inclusión: Se incluyen la totalidad de los casos de ICD con diagnóstico microbiológico (confirmado mediante enzimoimmunoensayo o PCR) realizado en el CHC durante el periodo de estudio. Se incluyen pacientes en régimen de ingreso hospitalario y régimen ambulatorio.

Criterios de exclusión: Se excluyen los pacientes menores de 18 años, los residentes en áreas de salud distintas al Área 2 y los portadores asintomáticos de *C. difficile*. Se excluyeron aquellos registros sin resolución clínica en los que se había realizado varios test diagnósticos, considerándose estos registros como duplicados.

Muestreo: No se planteó muestreo (estudio de la totalidad de casos).

Variables a estudio

Se analizaron las variables incluidas en la base de datos de ICD del Equipo IRAS - PROA del CHC. A continuación se describe el listado de las diferentes variables con sus valores y unidades.

24/06/2024 07:58:47

JIMENO ALMAZAN, AMAYA

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.c) de la Ley 39/2015. Los firmantes y las fechas de firma se muestran en los recuadros. Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.carm.es/verificar-documentos> e introduciendo el código seguro de verificación (CSV) CARM-422077a-31e-c24-0309-00050569b6280



Variables de tipo demográfico:

- Edad: años
- Sexo: Hombre, mujer
- Municipio de origen: Cartagena, La Unión, San Javier, Fuente Álamo y Mazarrón.
- Origen del episodio de ICD: Nosocomial, asociado a cuidados sanitarios o comunitario. En el caso de las ICD de origen nosocomial:
 - Servicio en el que se encuentra el paciente en el momento del diagnóstico.

Variables microbiológicas:

- Método de diagnóstico: Mediante Enzimo Inmuno Ensayo (EIA) o Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). En el CHC se sigue el algoritmo diagnóstico de tres pasos y no se practica el cultivo de *C. difficile* de forma rutinaria.

Factores de riesgo:

- Exposición antibiótica previa: Si, no. En el caso de exposición antibiótica previa:
 - Principios activos administrados agrupados por familias.
- Tratamiento previo (quince días o más) con fármacos anti secreción gástrica: Si, no.
 - En caso afirmativo: Inhibidores de bomba de protones, anti H2 o ambos
- Edad mayor de 65 años: Si, no.

Tratamientos recibidos:

- Tratamientos que se indicaron en cada caso de ICD: Ningún tratamiento, vancomicina oral, vancomicina en enemas, metronidazol, fidaxomicina, bexlotozumab o sus combinaciones.

Desenlaces:

- Estancia hospitalaria: En días.
- Mortalidad a 30 días del diagnóstico: Si, no. Se recoge mortalidad intra y extrahospitalaria.
- Recurrencias: Si, no.
- Número total de episodios y recurrencias de cada paciente.

Recogida de variables.

Para la obtención de las variables se explotó la base de datos de ICD del Equipo IRAS - PROA del CHC. Se trata de una base de datos construida a tal efecto y autorizada por el

Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) local. Los datos de la población residente en el área de estudio se obtuvieron en las bases de datos disponibles para consulta pública del Padrón Municipal disponibles en el Portal Estadístico de la Región de Murcia y publicadas por el Centro de Estadística de la Región de Murcia (CREM).

Análisis de datos.

Se ha realizado un análisis descriptivo estadístico detallado de los resultados. Las variables cualitativas se describen con el valor absoluto y porcentaje de distribución de cada una de las categorías. Las variables cuantitativas se describen con la media y desviación estándar cuando siguen una distribución normal, y con la mediana y rango, en caso contrario. Se presentan los resultados mediante gráficos, tablas y mapas de incidencia.

Se analizaron la evolución temporal de la incidencia anual mediante el cálculo de la incidencia anual de forma global y según los diferentes municipios de residencia. Para el análisis inferencial entre las diferentes variables se usó la prueba de chi-cuadrado y el test exacto de Fisher cuando se compararon proporciones y el test de la t de student cuando se compararon medias con distribución normal y la U de Mann-Whitney en caso contrario y en caso de medianas. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas con un valor de p inferior a 0,05. Para los cálculos y la elaboración de gráficos se usaron los paquetes informáticos Microsoft Office Excel 2016 e IBM SPSS Statistics versión 29.0.2.0. Los mapas de incidencias se realizaron mediante el paquete cartográfico QGIS versión 3.34.5 sobre mapas obtenidos previamente de varios repositorios cartográficos como GeoSalud, Cartociudad y el Centro Geográfico Nacional.

Dificultades y limitaciones.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones relacionadas con sesgos de variable omitida y sesgos de selección.

- **Sesgos de variables omitidas detectados:** No se han recogido la gravedad de cada caso de ICD ni la comorbilidad previa de cada paciente, dos sesgos de variable omitida importantes que limitan las conclusiones que se pueden extraer sobre todo en cuanto a desenlaces (estancia media, mortalidad). Se ha medido el consumo de antibióticos por número de antibióticos diferentes en los tres meses previos a cada episodio y no por Dosis Diarias Definidas (DDD) acumulados de cada antibiótico.



- **Sesgos de selección detectados:** Es posible que el censo no refleje de forma certera la población residente en el Área 2 al haber pacientes residentes en el área 2 pero empadronados en otros municipios, pacientes en situación irregular, etc. Se incluyen casos con diagnóstico microbiológico. El número real de casos puede ser mayor ya que existen casos no diagnosticados: resolución espontánea o sin tratamiento, desenlace rápidamente fatal sin confirmación microbiológica, infradiagnóstico, etc. Nuestro estudio no incluye los datos de ICD de otros centros hospitalarios (hospitales públicos de otras Áreas de Salud y centros privados).
- **Otras limitaciones detectadas:** No se han podido seguir las recomendaciones habituales para la vigilancia epidemiológica de la ICD en lo que se refiere a la medición de la incidencia de ICD de adquisición nosocomial, ²⁵ al no disponer del dato de pacientes ingresados en total cada día en el CHN en el periodo de estudio. Se ha optado por calcular la incidencia de infección nosocomial referida a la población total residente en el Área 2.

Plan de Trabajo

En la tabla 1 se muestra el cronograma de trabajo para la realización del TFM. Se han realizado todas las tareas previstas en el plazo previsto.

Tabla 1. Cronograma de trabajo previsto para la realización del Trabajo Fin de Máster (TFM).

		MES - AÑO									
		OCT - 2023	NOV - 2023	DIC - 2023	ENE - 2024	FEB - 2024	MAR - 2024	ABR - 2024	MAY - 2024	JUN - 2024	JUL - 2024
TAREA A REALIZAR	Solicitud de asignación de TFM.	X	X	X	X						
	Búsqueda bibliográfica.			X	X						
	Redacción de sinopsis del TFM.				X	X					
	Realización de base de datos.				X	X	X				
	Explotación de base de datos.							X	X		
	Elaboración de informe de seguimiento y resultados.							X	X	X	
	Redacción de TFM.					X	X	X	X	X	
	Presentación y exposición TFM.									X	X



Consideraciones éticas

Autorización por CEIC local y Oficina Investigación responsable.

El presente TFM se adhiere a un proyecto de investigación previamente autorizado por el CEIC local (CEIC del Hospital Santa María del Rosell, Área 2 y Área 8 de Salud del Servicio Murciano de Salud la Región de Murcia, Anexo I). Asimismo, se ha realizado y superado la formación a nivel ético precisada por la Universidad Miguel Hernández (UMH) e impartida por la Oficina de Investigación Responsable. Dicha oficina ha emitido una autorización para la presentación de este trabajo.

Confidencialidad y seguridad del paciente

Las bases de datos derivadas para el procesamiento estadístico fueron anonimizadas previamente a la realización del presente trabajo de investigación por el personal investigador responsable del proyecto al que se adhiere, con objeto de garantizar la seguridad y confidencialidad de los datos.

Consentimiento informado de los sujetos incluidos

Dadas las características del estudio (observacional retrospectivo) se consideró inviable formalizar el relleno de un documento de consentimiento informado por cada paciente. El CEIC local autorizó la exención del consentimiento informado del proyecto al que se adhiere el presente trabajo.

Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos

Conocer la incidencia real de la ICD así como la prevalencia de los de los diferentes factores de riesgo asociados a ICD puede permitir un mejor diseño, aplicación y seguimiento de estrategias de control de esta entidad. Estas estrategias pueden ser implementadas tanto en nuestro medio como en otros ámbitos con características poblacionales similares. Una mejor comprensión del posible impacto en el número de recurrencias y episodios totales de cada factor de riesgo puede ser útil para poner especial énfasis en la vigilancia de determinados colectivos y mejorar los scores de riesgo de recurrencia de ICD.

Presupuesto

No se han recibido ayudas públicas ni privadas para la realización del presente estudio. El equipo investigador ha asumido los costos derivados del mismo.



Resultados.

Distribución geográfica

Durante los años 2017-2022 se diagnosticaron en el Complejo Universitario de Cartagena (CHC), 499 casos de Infección por *Clostridioides difficile* (ICD). Atendiendo al origen geográfico, 478 casos correspondieron a residentes dentro de los límites del Área 2, mientras que 21 pertenecían a otras Áreas de Salud. De los pacientes que vivían fuera de los límites del Área 2, 14 eran pacientes del Área VIII, Área de Salud más próxima al CHC y de la cual el CHC es centro de referencia para algunas especialidades. Del resto de pacientes, 6 pertenecían a otras áreas de salud de la Región de Murcia y solo un paciente era de otra comunidad autónoma (Castilla La Mancha). Los casos de los pacientes no residentes en el Área II se excluyeron del análisis estadístico. En las tablas 2 y 3, se resumen los casos de ICD del Área 2 por municipios y año. Se realizó un análisis de correlación (regresión lineal) entre el número de total de casos y el año de diagnóstico, siendo la correlación positiva y estadísticamente significativa ($R= 0,88$, $R^2= 0,79$, $p= 0,017$).

Tabla 2. Casos de ICD en el Área 2 por municipio y año.

ÁREA 2	2017	2018	2019	2.020	2021	2022	TOTAL
Cartagena	45	47	43	68	77	100	380
Unión (La)	3	0	3	8	4	8	26
Mazarrón	4	6	4	16	7	15	52
La Manga (San Javier)	2	0	0	1	2	1	6
Fuente Álamo	3	3	2	1	0	5	14
CASOS TOTALES ÁREA II	57	56	52	94	90	129	478

Tabla 3. Casos de ICD diagnosticados en el CHC pertenecientes a otras Áreas de salud por municipio y año.

*Excepto pedanía de La Manga.

ÁREA 8	2017	2018	2019	2.020	2021	2022	TOTAL
San Javier*	1	0	2	1	0	0	4
Torre-Pacheco	0	1	0	1	1	3	6
Los Alcázares	1	0	0	0	0	3	4
San Pedro del Pinatar	0	0	0	0	0	0	0
CASOS TOTALES ÁREA 8	2	1	2	1	0	6	14
OTRAS ÁREAS DE SALUD	0	4	0	1	1	1	7

Con los datos recogidos en la tabla 2 y en el Anexo II, se calculó la incidencia de ICD en el Área de Salud 2. Al igual que en el caso anterior, se realizó un análisis de correlación (regresión lineal) entre la incidencia anual y el año de estudio, siendo la correlación nuevamente positiva y estadísticamente significativa ($R= 0,88$, $R^2= 0,78$, $p= 0,019$). La distribución de la incidencia por año y total por municipios se puede observar en la tabla 4.

Tabla 4. Incidencia de ICD por año y municipios en el Área 2 (casos por 100.000 habitantes/año).

	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2017-2022
Cartagena	26,57	27,77	25,25	33,76	44,62	57,94	35,98
Unión (La)	19,98	0	19,52	51,22	25,55	51,11	27,9
Mazarrón	15,88	23,38	15,19	59,46	25,84	55,38	32,52
La Manga (San Javier)	104,99	0	0	50,56	95,42	45,66	49,44
Fuente Álamo	24,15	24,13	15,59	7,70	0	37,41	18,16
AREA 2	25,46	24,96	22,93	41,00	38,99	55,86	34,87

La representación gráfica de la incidencia media del periodo evaluado por municipios se puede consultar en la figura 3. En la 4 se pueden observar la evolución de la incidencia media anual por 100.000 habitantes.

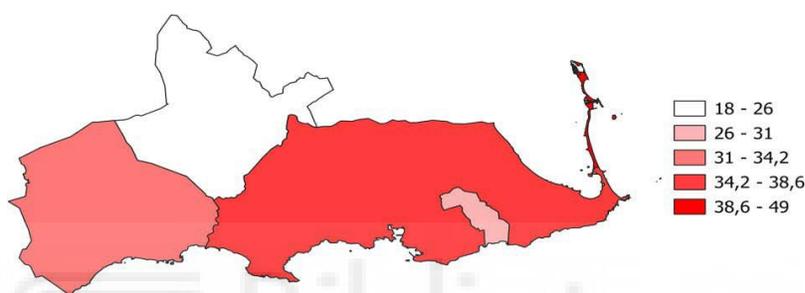


Figura 3. Distribución de la incidencia por municipios de ICD en el Área 2 en el periodo 2017-2022 (casos por 100.000 habitantes/año).

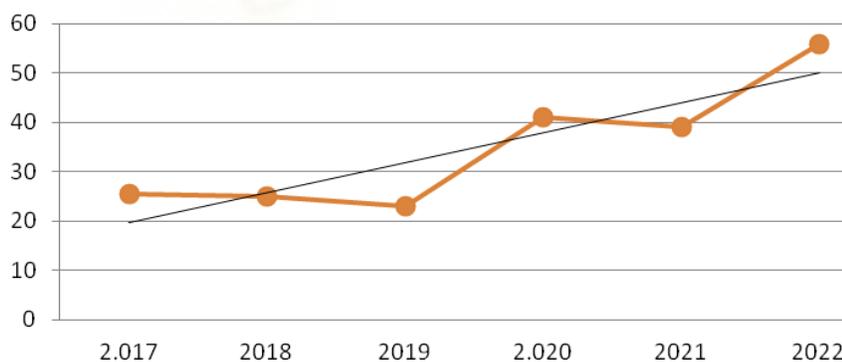


Figura 4. Incidencia de ICD en el Área 2 para cada año evaluado (casos por 100.000 habitantes/año).

El municipio con menor incidencia media interanual fue el de Fuente Álamo (18,16 casos por 100.000 habitantes/año) y el de mayor incidencia, la pedanía de La Manga perteneciente a San Javier, seguido de Cartagena, con 49,44 y 35,98 casos por 100.000 habitantes/ año respectivamente.

Los 478 casos evaluados se dieron en un total de 409 pacientes diferentes, resultando



353 (86,3%) pacientes que tuvieron un episodio único de ICD, 46 (11,2%) que tuvieron dos episodios, 7 (1,7%) con tres episodios y 3 (0,7%) pacientes con cuatro episodios. Además, 41 casos de ICD cumplían criterios para ser considerados recurrencias de episodios anteriores.

Características basales de los casos con ICD

De los 478 casos estudiados, 190 (39,7%) se dieron en varones y 288 (60,3%) en mujeres, siendo la diferencia en la incidencia por sexo estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

La edad no siguió en nuestro estudio una distribución normal. La edad mediana de los pacientes al diagnóstico de la ICD fue de 76 [Rango intercuartil, RIC, 63 – 84] años. Por sexos, los varones tuvieron una menor edad mediana (73,5 [RIC 63-81] años) que las mujeres (77,5 [RIC 63,25-85] años), siendo esta diferencia significativa ($p=0,009$). En la figura 5 se observa la pirámide poblacional con la distribución por edad y sexo.

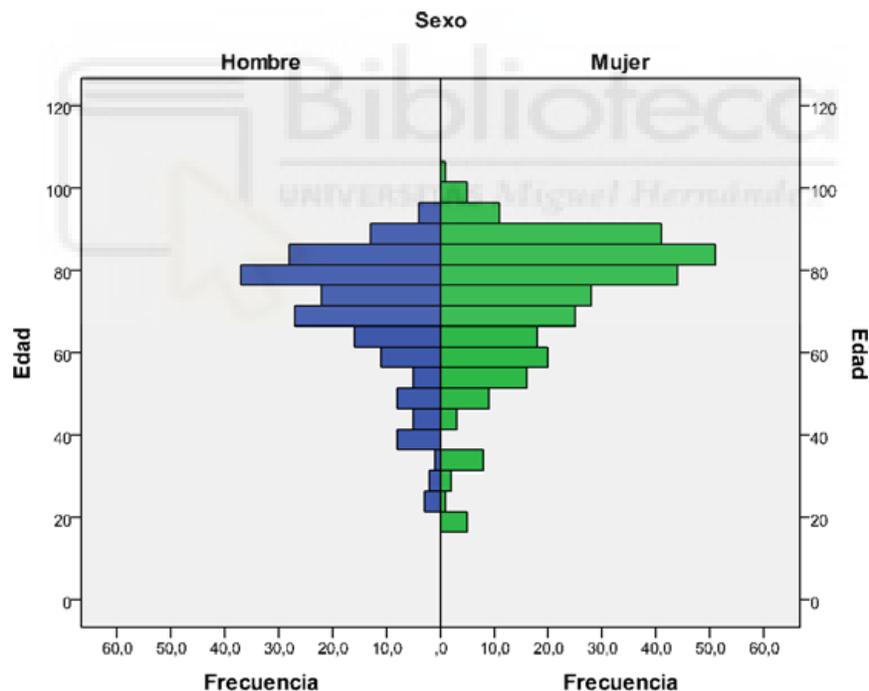


Figura 5. Pirámide poblacional de todos los casos de ICD diagnosticados en el CHC.

Prevalencia de factores de riesgo para ICD.

- **Edad superior a 65 años:** 348 (72,8%) de los casos se diagnosticaron en mayores de 65 años.



- **Uso de fármacos antiseoretos:** En 341(71,3%) de las ocasiones se habían administrado de forma previa fármacos antiseoretos frente a los 137 (28,7%) que no los recibieron. En cuanto a que fármacos antiseoretos se usaron, el 68,2% (326) fueron inhibidores de la bomba de protones, el 2,1% (10) de ellos fueron los antagonistas del receptor H2 y en 5 casos (1%), se había utilizado ambas familias.
- **Uso previo de antibioterapia:** Al diagnóstico, no habían recibido antibioterapia en los tres meses previos el 16,3% (78) de los casos. De los 83,7% (400) que si la habían recibido, 148 casos recibieron una familia de antibióticos, 128 casos recibieron dos familias, 60 casos recibieron tres familias, 36 casos recibieron cuatro, 17 cinco familias y hubo un caso que recibió 6 familias diferentes de antibióticos. La mediana fue de 2 [RIC 1-3] antibióticos (figura 6). La prevalencia de consumo de antibióticos previos al diagnóstico fue idéntica entre hombres y mujeres (83,7%). Sin embargo, los hombres tuvieron un consumo más variado de antibióticos, medido por la media de familias de antibióticos, siendo de 1,9 familias de antibióticos en varones frente a 1,65 familias de antibióticos en las mujeres ($p=0,049$).

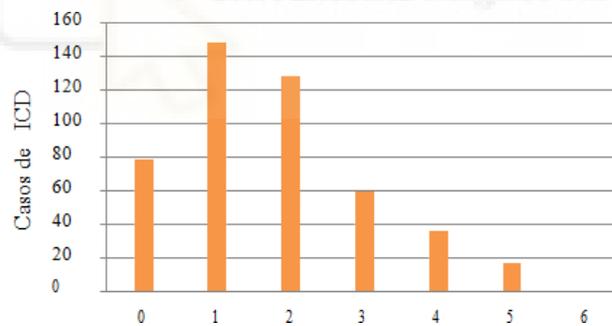


Figura 6. Número de antibióticos diferentes recibidos en los tres meses previos a cada episodio.

Los betalactámicos fueron los fármacos más usados, seguidos de las quinolonas y el metronidazol (Tabla 5). Dentro de la familia de los betalactámicos, los más usados fueron los pertenecientes al grupo de las cefalosporinas (49,4% las habían tomado previamente) seguidas de las penicilinas (41,8 % de los casos las recibieron antes del episodio de ICD).



Tabla 5. Consumo de antibióticos por familias previo a cada episodio de ICD.

ANTIBIOTERAPIA		N	%
BETALÁCTAMICOS	Cefalosporinas	236	49,4
	Penicilinas	200	41,8
	Carbapenemes	85	17,8
	Aztreonam	4	0,8
Quinolonas		114	23,8
Metronidazol		37	7,7
Fosfomicina		30	6,3
Linezolid		19	4,0
Clindamicina		19	4,0
Glucopéptidos		19	4,0
Macrólidos		14	2,9
Aminoglucósidos		14	2,9
Otros		43	9,0
Antibioterapia desconocida		16	3,3
Sin antibioterapia previa		78	16,3

Nótese que, al haber recibido más de un fármaco, combinaciones de diferentes fármacos fueron posibles y el porcentaje total supera el 100%

Diagnóstico microbiológico.

En total, se identificaron mediante enzimoimmunoensayo (EIA), 262 casos (54,8%) y precisaron de PCR confirmatoria 216 (45,2%) del total. No tenemos constancia de que en ninguno de que ninguna de las muestras se remitiera muestra para cultivo a un centro de referencia.

Episodios y recurrencias.

La distribución de los casos por sexos, número de episodios y de recurrencias se muestra en la tabla 6. Se observó un mayor número de episodios en las mujeres con respecto a los hombres con una relación 6:4 ($p < 0,001$). Al comparar si hubo diferencias entre sexos en cuanto al número de episodios (un, dos, tres o cuatro episodios), el número total o parcial de recurrencias (ninguna, una, dos o tres) o al considerar la variable número de episodios como dicotómica (uno frente a más de uno), no se evidenciaron diferencias significativas.

Tabla 6. Episodios de ICD y recurrencias en función de sexo.

	VARONES	MUJERES	N	P
EPISODIOS EN TOTAL	190	288	478	<0,001
Episodio único	145	208	353	0,548
Dos episodios	19	27	46	
Tres episodios	1	6	7	
Cuatro episodios	1	2	3	
RECURRENCIAS TOTAL	13	28	41	0,277
Ninguna recurrencia	154	220	374	0,722
Una recurrencia	11	19	30	
Dos recurrencias	1	3	4	
Tres recurrencias	0	1	1	

Factores de riesgo de ICD e influencia en recurrencias.

En la tabla 7 se analiza la influencia de cada uno de los factores de riesgo evaluados (edad > 65 años, uso previo de fármacos antiseoretos y antimicrobianos) en la posibilidad de tener una recurrencia.

El factor de riesgo más prevalente (consumo de antibióticos en los tres meses previos, 83,7%) fue significativamente más frecuente que el uso de fármacos antiseoretos y la edad superior a 65 años ($p < 0,001$). No hubo mayor número de recurrencias de las esperadas en los pacientes que habían consumido fármacos antiseoretos o eran mayores de 65 años ($p = 0,528$ y $0,440$) pero si se observó una menor tasa de recurrencias en el grupo que había consumido antibióticos previamente ($0,026$).

Tabla 7. Resumen de los diferentes factores de riesgo para ICD y su relación con recurrencias y episodios totales (*IBP = Inhibidores de bomba de protones. **Anti H 2 = Antagonistas del receptor H2).

		EPISODIOS TOTALES			RECURRENCIAS		
		N	%	P	N	%	p
Uso previo de fármacos antiseoretos	Si	341	71,3	0,548	29	70,7	0,528
	No	137	28,7		12	29,3	
Edad	>65 años	348	72,8	0,251	29	70,7	0,440
	<65 años	130	27,2		12	29,3	
Antibioterapia previa	Si	400	83,7	<0,001	29	70,7	0,026
	No	78	16,3		12	29,3	

Lugar de adquisición de ICD.

Con respecto al lugar de origen de la infección, 234 casos (49%) fueron de adquisición nosocomial, 129 (27%) asociados a cuidados sanitarios y 115 (24,1%) comunitarios (se puede observar la distribución por años en valores relativos y absolutos en las Figuras 7 y 8 respectivamente). Los cambios en la distribución de los casos según el lugar de origen a lo largo del tiempo en valores relativos no alcanzó significación estadística ($p = 0,140$) pero si en valores absolutos, aumentando la proporción de casos de adquisición nosocomial y cuidados sanitarios por encima de los asociados a cuidados sanitarios ($p < 0,001$).



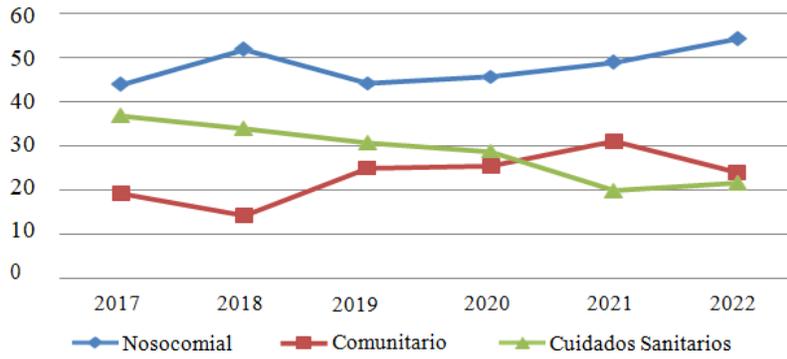


Figura 7. Porcentaje de casos por año y lugar de adquisición.

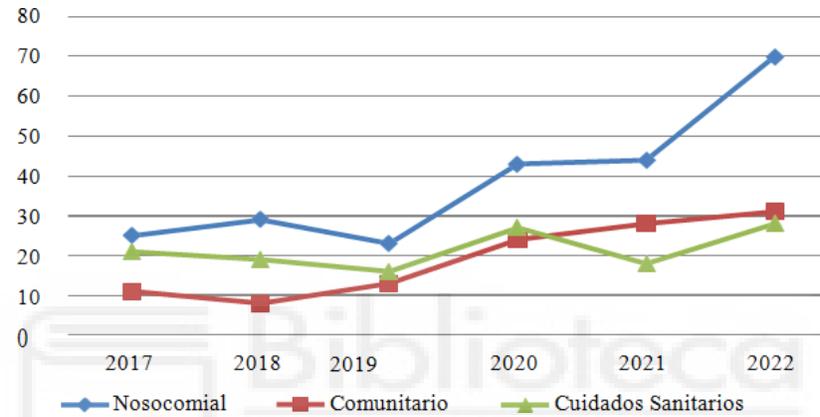


Figura 8. Número total de casos por año y lugar de adquisición.

En el análisis de los casos de adquisición nosocomial (234), los servicios con mayor frecuencia de aparición fueron los médicos, donde Medicina Interna (55,3%) Medicina Intensiva (9,5%) y Aparato Digestivo (8,3%), aglutinaron casi dos tercios del total (73,5%) (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de los casos de ICD de adquisición nosocomial por servicio.

SERVICIO	N	%
Medicina Interna	130	55,6
Medicina Intensiva	22	9,4
Aparato Digestivo	20	8,5
Oncología	16	6,8
Cirugía General	15	6,4
Urología	8	3,4
Otros	23	9,9
Total	234	100

La distribución de los factores de riesgo varió en función del lugar de adquisición, siendo todas estas diferencias estadísticamente significativas (tabla 9). Se realizó un análisis de residuos para ver la tendencia de estas diferencias. En este análisis se objetivó que los casos



de adquisición comunitaria presentaban mayor proporción de menores de 65 años y de mujeres y menos consumo previo de antibióticos que en los otros dos grupos.

Tabla 9. Presencia de los diferentes factores de riesgo según origen de ICD

		Nosocomiales		Comunitaria		Asociada a cuidados sanitarios		p
		n= 235	%	n= 114	%	n=129	%	
Edad	2: 65 años	185	78.8	67	58,8	96	74,4	<0,001
	< 65 años	50	21.2	47	41,2	33	25,6	
Antisecretores	Si	176	74.9	65	57	100	77,5	<0,001
	No	59	25.1	49	43	29	22,5	
Antibióticos	Si	211	89.8	82	71,9	107	82,9	<0,001
	No	24	10.2	32	28,1	22	17,1	
Sexo	Mujer	127	54	79	69,2	82	63,6	0,016
	Hombre	108	46	35	30,8	47	36,4	

Tratamiento de la ICD

La vancomicina oral fue el fármaco más utilizado. Así, el 70% del total de episodios fue tratado con vancomicina oral, y esta representó el 58,5% de los tratamientos utilizados en las recurrencias. Se puede comprobar el uso de cada tratamiento a lo largo del tiempo tanto en los episodios totales como en las recurrencias en las tablas 10 y 11. Se observó una tendencia progresiva a dejar de usar metronidazol, y a usar cada vez más frecuentemente vancomicina oral, fidaxomicina y anticuerpos monoclonales (figura 7) ($p<0,001$). En 40 (8,4%) casos iniciales se usaron tratamientos combinados (como por ejemplo vancomicina oral y enemas o vancomicina oral con bexlotuxumab).

En las recurrencias se encontró una mayor proporción de uso de fidaxomicina, bezlotuxumab y de tratamientos combinados que en los primeros episodios de ICD, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (tabla 12).

En 22 (4,6%) ocasiones, la ICD no fue tratada. En 7 porque el paciente estaba en situación terminal y falleció poco después. En el resto la causa por la cual se decidió no tratar es desconocida.



Tabla 10. Decisión de tratamiento y selección del mismo en ICD en los casos tratados en el CHC (años 2017-2022).

	N	%	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Sin tratamiento	22	4,6	1	3	1	2	5	10
Tratamiento único								
Vancomicina oral	335	70	20	39	38	73	76	89
Metronidazol	113	23,6	48	25	10	12	12	6
Fidaxomicina	62	13	1	4	10	21	4	22
Bezlotoxumab	7	1,5	0	0	0	2	1	4
Vancomicina en enemas	8	1,7	0	1	4	1	1	1
Tratamiento combinado	40	8,4	2	8	7	9	10	4
Otros tratamientos únicos o combinados	11	2,3	0	4	3	2	2	0

Tabla 11. Tratamiento usado para las recurrencias de ICD en el CHC (años 2017-2022).

	N	%	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Sin tratamiento	1	2,4	0	0	0	0	0	1
Vancomicina oral	24	58,5	0	3	5	5	4	7
Metronidazol	8	19,5	2	1	2	2	0	1
Fidaxomicina	11	26,8	0	0	0	6	0	5
Bezlotoxumab	4	17,1	0	0	0	1	0	3
Vancomicina en enemas	2	4,9	0	0	1	0	0	1
Tratamiento combinado	7	17,1	0	0	2	2	1	2
Otros tratamientos únicos o combinados	3	7,3	0	0	0	1	2	0

Tabla 12. Uso de diferentes tratamientos según si el episodio de ICD era una recurrencia o no.

	Recurrencia si/no	N	p
Vancomicina oral	Si	24	0,068
	No	311	
Metronidazol	Si	8	0,332
	No	105	
Fidaxomicina	Si	11	0,010
	No	51	
Bezlotoxumab	Si	4	0,001
	No	3	
Vancomicina en enemas	Si	2	0,145
	No	6	
Otros tratamientos	Si	3	0,060
	No	8	
Tratamiento combinado	Si	7	0,044
	No	33	

24/06/2024 07:58:47

JIMENO ALMAZAN, AMAYA

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.c) de la Ley 39/2015. Los firmantes y las fechas de firma se muestran en los recuadros. Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.carm.es/verificardocumentos> e introduciendo el código seguro de verificación (CSV) CARM-420777a-31e-c24-0309-00050569b6280



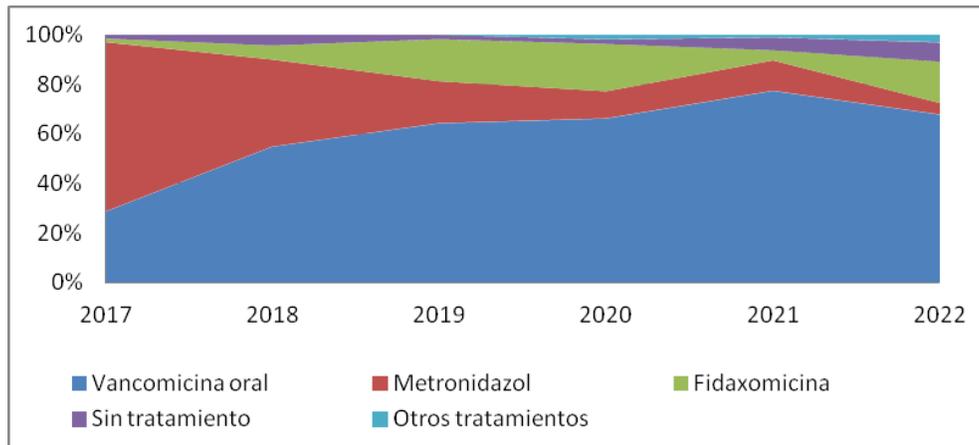


Figura 7. Evolución del porcentaje de uso de cada tratamiento en los episodios de ICD.

Desenlaces.

- Estancia hospitalaria:** Precisaron ingreso un total de 423 casos, el 88,5% del total. Así, permanecieron ingresados el 100% de los casos nosocomiales, el 86,8% de los casos asociados a cuidados sanitarios y el 66,7% de los casos comunitarios, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Los días de estancia media siguieron una distribución asimétrica, con una mediana de 13 [7- 25] días y una media de días de ingreso de $21,3 \pm 29,9$ días. Se observó una tendencia a ingresar más en varones (91,6 % de necesidad de ingreso en varones frente a 86% de las mujeres) estadísticamente no significativa ($p = 0,056$). Los varones permanecieron mayor tiempo medio de ingreso (26 días de media frente los 18 días de media en mujeres), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,004$).
- Mortalidad:** De los 88 pacientes (18,4%) que fallecieron en el mes posterior al diagnóstico, todos menos uno habían requerido ingreso hospitalario y 70 lo hicieron durante el curso de su ingreso (mortalidad hospitalaria 14,6%). Con respecto al peso en la mortalidad de los diferentes factores de riesgo para ICD analizados, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad según el origen de la ICD. Hubo una mayor mortalidad en el grupo de las nosocomiales y una menor mortalidad en el caso de las comunitarias y de las asociadas a cuidados sanitarios ($p = 0,038$). También se observó mayor mortalidad al mes del diagnóstico en el grupo de los mayores de 65 años ($p < 0,001$ respectivamente). No se encontraron diferencias en la mortalidad según sexo o consumo de fármacos antibióticos o antisecretores.



Análisis e interpretación de los resultados.

Según lo esperado, observamos un aumento significativo de la incidencia de la ICD en el Área 2 de la Región de Murcia durante el periodo estudiado (2019-2022).

La incidencia calculada en los años 2017, 2018 y 2019 (25,46, 24,96 y 22,93 casos por 100.000 habitantes / año respectivamente) es inferior a la del periodo medio descrita en 2019 en el estudio de Asensio *et al* (35 casos por 100.000 habitantes / año) ⁷. El aumento de los casos totales en el Área 2 se hace notable a partir de 2019, lo cual en un primer momento nos hizo plantear la duda de si pudo influir algún factor relacionado con la pandemia de COVID-19 en la evolución de la incidencia de ICD en nuestro medio. Estudios con un gran número de casos previos a la pandemia COVID-19 como el RECUR²⁶ muestran tasas estables de ICD hasta ese momento. Tras la pandemia, numerosos estudios han tratado de dilucidar el posible impacto del COVID-19 en la incidencia de ICD con resultados muy dispares. La mayoría de las revisiones y trabajos consultados refieren disminuciones de las tasas de incidencia o tasas estables y una minoría, menor tasa de incidencia ^{27, 28, 29, 30}. Estos datos nos hacen considerar que si bien la pandemia ha podido jugar un papel no claramente establecido en el aumento de la incidencia de ICD, son otros factores los posibles implicados en el cambio epidemiológico, entre los que se podrían encontrar el envejecimiento progresivo de la población, el aumento de la tasa poblacional de ingresos hospitalarios y especialmente, la mayor exposición a fármacos antiseoretos y antibioterapia en los pacientes más añosos.

Hemos observado diferencias en la incidencia media de ICD entre los diferentes municipios. Aunque es esperable una gran variabilidad interanual en la incidencia de ICD de pequeño tamaño poblacional, esta diferencia debería tender a diluirse cuando se observa la tendencia histórica. Así ocurre por ejemplo si se analiza el caso de Mazarrón, con tasas de incidencia desde 15,19 hasta 59,46 casos por 100.000 habitantes y año, con una incidencia media en el periodo de 32,52 casos por 100.000 habitantes y año, muy similar a la media del Área 2. De forma paralela, el municipio de Cartagena al ser el más poblado es el que muestra menores fluctuaciones interanuales y refleja mejor la media del total. El comportamiento observado en Fuente Álamo, con unas tasas de incidencia menores en todo el periodo al resto de los municipios, puede ser debido al azar pero también quizás a un efecto de protección por ser un área rural frente al resto del Área, mayoritariamente urbano. Sin embargo, los estudios que han evaluado el posible impacto de vivir en un área rural frente a un área urbana y su influencia en mayor o menor tasa de ICD en general muestran mayores tasas de ICD en

24/06/2024 07:58:47

JIMENO ALMAZAN, AMAYA

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.c) de la Ley 39/2015. Los firmantes y las fechas de firma se muestran en los recuadros. Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.carm.es/verificardocumentos> e introduciendo el código seguro de verificación (CSV) CARM-42077a-31e-c24-0309-00050569b6280



zonas rurales, explicado por una mayor proximidad a granjas³¹. Esto se debe a un potencial papel como germen zoonótico de *C. difficile* al ser un patógeno que afecta a numerosos animales de granja, especialmente al cerdo, y a estudios que correlacionan un mismo ribotipo más virulento (ribotipo 078) en cerdos y casos de ICD comunitario^{31,32}. La ganadería porcina además es especialmente relevante en el municipio de Fuente Álamo, siendo un importante motor de su economía. Así, pese a solo representar el 1.2% de la población total de la comunidad autónoma, contiene el 11.5% de las cabezas de ganado porcino de la Región de Murcia³³. Sin embargo, su tasa de ICD es baja, por lo que creemos que en nuestro caso la ganadería porcina no es un factor determinante en la evolución de las tasas de ICD locales.

Aunque sin diferencias estadísticamente significativas, donde más hemos observado aumento de casos de ICD ha sido en los grupos de adquisición nosocomial y comunitario. Para comprender estos resultados hemos revisado los datos disponibles de consumo de antibióticos de la Región de Murcia tanto a nivel hospitalario como comunitario definido por Dosis Diarias Definidas (DHD) y DHC por 1.000 habitantes respectivamente. Con respecto al consumo de antimicrobianos en los hospitales, la Región de Murcia se sitúa por debajo de la media nacional, pasando de 1,43 DHD en 2019* a 1,32 DHD en 2022³⁴. En concreto, el CHN se enmarca por debajo de la media de los hospitales de la Región en consumo total del antibióticos³⁵. Sin embargo, se observa una mayor prevalencia de uso de antibióticos en pacientes hospitalarios en mayores de 80 años siendo del 57,02% (IC del 95%: 52,98- 61-06%), frente a la media nacional que fue de 51,41% (IC del 95%: 50,61-52,21 %) en el año 2022.³⁴ La Región de Murcia es la segunda comunidad autónoma que más consumo de antibióticos presenta a nivel comunitario en el estado español en el periodo estudiado (2017-2022) en España.³⁴ Este consumo ha descendido entre los años 2017 y 2021, pasando de 28,55 DHD por 1000 habitantes en 2017 a 20,05 DHD en 2021, con un incremento en 2022 hasta 23,87 DHD.³⁴ A nivel nacional se observan en cuanto a consumo de antibióticos en la comunidad datos similares que muestran un descenso paulatino entre los años 2017 y 2020, con un leve repunte en los años 2021 y 2022.³⁴

Estos datos nos hacen pensar que dado que en el periodo estudiado no ha aumentado de forma significativa en total el consumo de antibióticos a nivel comunitario y hospitalario, el aumento significativo de los casos nosocomiales y comunitarios y la tendencia estable de

* Los datos de consumo de antimicrobianos a nivel hospitalario por comunidades autónomas solo están disponibles en la web del PRAN desde 2019, no así los datos a nivel comunitario de los que se disponen datos en abierto desde 2014



los casos asociados a cuidados sanitarios puede indicar cambios en la susceptibilidad de los pacientes y su comorbilidad, cambios epidemiológicos en las fuentes de infección y, sobre todo, diferencias en las prácticas de control de infecciones en diferentes entornos. Podría ser útil revisar otros factores como puede ser el consumo de corticoesteroides, quimioterápicos y terapias inmunomoduladoras tanto en la comunidad como a nivel hospitalario, así como cambios en los scores de comorbilidad para tratar de establecer mejor las tendencias. También creemos fundamental insistir en las correctas medidas de aislamiento, limpieza terminal de habitaciones y, sobre todo, reforzar el plan de higiene de manos del CHC, extenderlo al entorno residencial y fomentar la de higiene de manos entre los profesionales sanitarios (especialmente en el uso del jabón frente a soluciones hidroalcohólicas) para prevenir posibles casos de transmisión nosocomial.

La edad superior a 65 años y el consumo de fármacos antiseoretos están ampliamente aceptados y descritos en numerosos metanálisis, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica como factores de riesgo para tener una recurrencia de ICD ^{4, 5, 18, 19, 20, 21, 22}. En nuestro estudio llama la atención que no hemos demostrado un impacto en el número de episodios o de recurrencias según los factores de riesgo analizados (edad igual o superior a 65 años, uso de fármacos que disminuyen la secreción ácida gástrica, uso de antibioterapia previa al episodio y sexo femenino). La falta de significación estadística puede estar motivada, en nuestro caso, por haber analizado un escaso número de recurrencias. En nuestro estudio hemos encontrado menor número de recurrencias en el grupo de pacientes que habían estado expuestos a antibioterapia antes del primer episodio. Reconocemos que no está claro que el consumo previo de antibióticos pueda ser un factor de riesgo para recurrencias de ICD (si lo es, en cambio, el mantener o reintroducir el tratamiento antibiótico) ^{19, 20}, pero hubiéramos esperado una mayor incidencia en este grupo. Para comprender mejor este dato, estudiamos la mortalidad más allá de los 30 días en el grupo que había consumido antibióticos (datos no mostrados), encontrando menor supervivencia a largo plazo frente a los otros grupos, hecho que puede explicar parcialmente por que presentaron menos recurrencias. Se podría considerar que, una actitud más conservadora frente al uso de nuevos antibióticos en esta población, podría inducir menor número de recurrencias en estos pacientes.

Encontramos que, aproximadamente la mitad de los casos habían sido tratados con betalactámicos, especialmente cefalosporinas y derivados de la penicilina (familia en la que hemos incluido amoxicilina combinada o no con ácido clavulánico y piperacilina-



tazobactam), seguidos de las quinolonas. Ambos grupos de betalactámicos corresponden con los fármacos más utilizados en nuestra comunidad, donde amoxicilina-clavulánico ocupa el primer lugar del consumo en DHD en atención primaria y las cefalosporinas de tercera generación y la amoxicilina-clavulánico ocupan en primer y segundo lugar respectivamente en el consumo de DDD hospitalarias (piperacilina-tazobactam, en sexto lugar del consumo hospitalario)^{35, 36}. Siendo los fármacos de mayor riesgo y más utilizados (exceptuando clindamicina cuyo uso es menor), es esperable la frecuencia encontrada en los casos de ICD. Se han revisado también aquellos casos que habían recibido previamente al episodio de ICD tratamiento con metronidazol y se ha comprobado que no se trató de intentos de tratamiento de ICD. Estos casos recibieron metronidazol, habitualmente en combinación con betalactámicos, por una constelación de indicaciones entre las que se encontraban el uso de profilaxis quirúrgicas, el tratamiento de isquemia intestinal, diarreas con estudio de *C. difficile* previo negativo... (datos no mostrados) y no parece que estos usos prevengan la aparición de ICD mientras se mantenga la exposición principal a betalactámicos.

Con respecto al tratamiento de la ICD, hemos objetivado un cambio significativo, con un abandono progresivo del metronidazol a favor de vancomicina y fidaxomicina, acorde a las últimas recomendaciones de las guías de práctica clínica publicadas (años 2018 y 2021 respectivamente) y las recomendaciones regionales para el manejo de la ICD^{4, 5, 22,38}.

Diversos trabajos han analizado el sexo como factor de riesgo para contraer una ICD con resultados variables. En una revisión sistemática reciente, Eeuwijk *et al*¹⁷ encontraron en una mayoría de estudios analizados una asociación entre el sexo femenino con mayor tasa de ICD, mientras que en unos pocos trabajos no se encontró tal asociación. También existen trabajos, como el publicado por Kampouri *et al*, en los que se encuentra mayor incidencia en varones³⁹. Nosotros encontramos una mayor prevalencia en mujeres, más en concordancia con los datos presentados en su revisión por Eeuwijk *et al* que con el estudio de Kampouri *et al*. El aumento de casos entre la población femenina, especialmente en el caso de las asociadas a cuidados sanitarios podría ser debido a que la mujer en nuestro medio presenta una mayor esperanza de vida y mayor tasa de ingreso en residencias geriátricas (en Murcia el 65,1% de los usuarios de centros residenciales geriátricos son mujeres)⁴⁰. Habitualmente las mujeres suelen recibir antibioterapia con más frecuencia tanto a nivel comunitario como también hospitalario⁴¹. Es el caso de la Región de Murcia, donde el consumo de antibióticos es superior entre las mujeres al menos en el ámbito comunitario³⁷ (no se tienen datos de

consumo de antibióticos a nivel hospitalario por sexos en la comunidad autónoma de la Región de Murcia). Esta conclusión podría estar sometida a matización ya que no disponemos del dato de consumo en DDD y por tanto no podemos saber si las mujeres consumieron más cantidad de antibióticos que los varones en los casos de ICD que hemos estudiado.

La validez de nuestros resultados para evaluar la estancia media y la mortalidad son muy limitadas al carecer de datos sobre comorbilidades y gravedad de los episodios, sin embargo hemos encontrado datos concordantes con la literatura consultada. Así, nuestro valor de mortalidad registrado a 30 días (18,4%) es muy cercano al 19% (rango 8-53%) de mortalidad observado en la revisión sistemática realizada por Chakra *et al*⁴². Nuestras estancia media (21,3 ± 29,9 días) y mediana de estancia (13 [RIC 7-25] días) son ligeramente inferiores a las observadas por Boven *et al* (27,4 ± 30,8 días y 18 [RIC 7-37] días respectivamente¹².

Consideraciones finales y conclusiones

- **Incremento de incidencia de ICD:** La incidencia de ICD en el Área 2 de Salud de la Región de Murcia aumentó de 25,46 casos por 100,000 habitantes/año en 2017 a 55,86 casos por 100.000 habitantes/año en 2022, siendo este incremento estadísticamente significativo.
- **Uso de Antibióticos es el principal factor de riesgo:** El factor de riesgo más común asociado con la ICD fue el uso previo de antibióticos, presente en el 83,2% de los casos. Es fundamental gestionar y monitorizar el uso de antibióticos para prevenir infecciones, sin obviar el control del resto de factores de riesgo modificables y la correcta aplicación de las medidas de aislamiento e higiene de manos.
- **Predominio de casos en sexo femenino y en población mayor de 65 años:** La ICD afectó predominantemente a mujeres (60,3%) frente a hombres (39,7%). La edad mediana fue de 76 [RIC 63-84] años. El 72,8% de los casos se presentaron en pacientes mayores de 65 años.
- **El uso de antibióticos es el principal factor de riesgo:** El factor de riesgo más común asociado con la ICD fue el uso previo de antibióticos, presente en el 83,2% de los casos. Es fundamental gestionar y monitorizar el uso de antibióticos para prevenir



infecciones, sin obviar el control del resto de factores de riesgo modificables y la correcta aplicación de las medidas de aislamiento e higiene de manos.

- **Antibióticos más utilizados:** Entre los antibióticos más comúnmente asociados con los casos de ICD se encontraron las cefalosporinas, las penicilinas y sus derivados y las fluoroquinolonas, de forma similar a como se ha observado en la literatura.
- **Origen de los casos:** Los casos de origen nosocomial y comunitarios aumentaron en términos absolutos pero no así los asociados a cuidados sanitarios ($p < 0,001$), lo que puede indicar cambios epidemiológicos en factores de riesgo no evaluados así como diferencias en las fuentes de infección y en las prácticas de control de infecciones en diferentes entornos.
- **Ausencia de correlación de los factores de riesgo estudiados con recurrencias de ICD:** No se encontró una correlación significativa entre factores de riesgo como la edad avanzada, el consumo previo de antibióticos o antiseptores, y el sexo con una mayor tasa de recurrencias o el número de episodios de ICD; posiblemente motivado por un tamaño muestral pequeño.
- **Implementación progresiva de las recomendaciones de tratamiento:** Se ha observado una implementación de las recomendaciones de tratamiento de la IDSA y de la ESCMID de uso de vancomicina y fidaxomicina frente a metronidazol en el tratamiento de la ICD, así como el uso de bezlotoxumab como adyuvante.

Recomendaciones para futuras investigaciones

Creemos útil ampliar nuestro estudio incluyendo:

- 1.- **El estudio de la Dosis Diaria Definida** de los diferentes antibióticos para una mejor comprensión del papel del consumo de antibióticos como factor de riesgo de ICD.
- 2.- **La gravedad de los episodios** definidas por parámetros clínicos previamente validados.
- 3.- **El grado de comorbilidad** de los pacientes para poder analizar mejor el efecto de las variables que hemos estudiado, especialmente en el número de episodios por paciente, el número de recurrencias y las variables de resultado estancia media y mortalidad.

También recomendamos incluir en un futuro el consumo total de antibióticos tanto a nivel hospitalario como comunitario, así como de corticoides orales y parenterales, AINEs y otros factores de riesgo conocidos para adquirir ICD.



III. BIBLIOGRAFÍA.

1. Giles J, Roberts A. *Clostridioides difficile*: Current overview and future perspectives. Adv Protein Chem Struct Biol. 2022;129:215-45.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. *Clostridioides difficile* infections-Annual epidemiological report for 2018-2020. Stockholm: ECDC; 2024.
3. Sandhu BK, McBride SM. *Clostridioides difficile*. Trends Microbiol. 2018;26(12):1049-1050.
4. 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(7).
5. van Prehn J, Reigadas E, Vogelzang EH, Bouza E, Hristea A, Guery B, et al. 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.
6. Mateu L, Fernández-Rivas G, Sopena N. Diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* infection. Med Clin (Barc). 2020;155(1):30-5.



7. Asensio Á, Vallejo-Plaza A, Parra LM, Ortí-Lucas R, Salcedo I, Ramos A, et al. Epidemiology of *Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients in Spain: An eight-year review (2012–2019). *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2022;40(3):125-30.
8. Demont C, Dubberke ER, Olsen MA, Stwalley D. *Clostridium difficile* infection increases acute and chronic morbidity and mortality. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(1):65-71.
9. Gao T, He B, Pan Y, Deng Q, Sun H, Liu X, et al. *Association of Clostridium difficile* infection in hospital mortality: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control*. 2015;43(12):1316-20.
10. Gabriel L, Beriot-Mathiot A. Hospitalization stay and costs attributable to *Clostridium difficile* infection: a critical review. *J Hosp Infect*. 2014 Sep;88(1):12-21.
11. Boven A, Simin J, Andersson FL, Vlieghe E, Callens S, Zeebari Z, et al. *Clostridioides difficile* infection, recurrence and the associated healthcare consumption in Sweden between 2006 and 2019: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):468.
12. Gupta A, Ananthakrishnan AN. Economic burden and cost-effectiveness of therapies for *Clostridioides difficile* infection: a narrative review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211018654.

13. Kichloo A, El-amir Z, Dahiya DS, Al-Haddad M, Singh J, Singh G, et al. Rate and predictors of 30-day readmission for *Clostridioides difficile*: a United States analysis. *Ann Med*. 2022;54(1):150-8.
14. Miller AC, Arakkal AT, Sewell DK, Segre AM, Tholany J, Polgreen PM; CDC MInD-Healthcare Group. Comparison of Different Antibiotics and the Risk for Community-Associated *Clostridioides difficile* Infection: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(8).
15. Abad CLR, Safdar N. A Review of *Clostridioides difficile* Infection and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(2):323-40.
16. Huang CH, Tseng YH, Tsai WS, Su CC, Cheng CL, Kao Yang YH, et al. Association Between Risk of *Clostridium difficile* Infection and Duration of Proton Pump Inhibitor or H2-Receptor Antagonist Use in Hospitalized Patients. *Infect Dis Ther*. 2024 13, 373–383 (2024).
17. 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 Feb;13(2):273-98.
18. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 ;38(7):1211-22.

19. Song JH, Kim YS. Recurrent *Clostridium difficile* Infection: Risk Factors, Treatment, and Prevention. *Gut Liver*. 2019;13(1):16-24.
20. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Rolston DD, Hernandez AV, et al. Risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(4):452-60.
21. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al.; Society for Healthcare Epidemiology of America; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010;31:431-55.
22. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. 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).
23. Reig-Martinez E, Goerlich-Gisbert FJ, Cantarino-Martí I. Delimitación de áreas rurales y urbanas a nivel local. Bilbao: Fundación BBVA; 2016.
24. Centro Regional de Estadística de Murcia. Padrón Municipal de Habitantes de la Región de Murcia. 2023. Disponible en: https://econet.carm.es/inicio/-/crem/sicrem/PU_padron/p22/sec30_sec28.html

25. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kuttu PK; Ad Hoc *Clostridium difficile* Surveillance Working Group. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(2):140-5.
26. Ghosh S, Antunes A, Rinta-Kokko H, Chaparova E, Lay-Flurrie S, Tricotel A, Andersson FL. *Clostridioides difficile* infections, recurrences, and clinical outcomes in real-world settings from 2015 to 2019: The RECUR England study. *Int J Infect Dis*. 2024;140:31-38.
27. Yadlapati S, Jarrett SA, Lo KB, Sweet J, Judge TA. Examining the Rate of *Clostridioides* (Formerly *Clostridium*) *difficile* Infection Pre- and Post-COVID-19 Pandemic: An Institutional Review. *Cureus*. 2021 13;13(12).
28. Granata G, Petrosillo N, Al Moghazi S, Caraffa E, Puro V, Tillotson G, Cataldo MA. The burden of *Clostridioides difficile* infection in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Anaerobe*. 2022 74:102484.
29. Spigaglia P. *Clostridioides difficile* infection (CDI) during the COVID-19 pandemic. *Anaerobe*. 2022;74:102518.
30. Merchante N, Chico P, Márquez-Saavedra E, Riera G, Herrero R, González-de-la-Aleja P, Aller AI, Rodríguez JC, Rodríguez-Fernández M, Ramos JM, Trigo-Rodríguez M, Merino E. Impact of COVID19 pandemic on the incidence of health-care associated *Clostridioides difficile* infection. *Anaerobe*. 2022;75:102579.
31. Forrester JD, Cao S, Schaps D, Liou R, Patil A, Stave C, Sokolow SH, Leo G. Influence of Socioeconomic and Environmental Determinants of Health on Human



- Infection and Colonization with Antibiotic-Resistant and Antibiotic-Associated Pathogens: A Scoping Review. *Surg Infect (Larchmt)*. 2022;23(3):209-225.
32. Uzal FA, Songer JG, Prescott JF, Popoff MR, Diab SS, Uzal FA, Songer JG. Diseases Produced by *Clostridium difficile*. En: Uzal FA, Songer JG, Prescott JF, Popoff MR, editors. *Clostridial Diseases of Animals*. 2016.
33. Centro Regional de Estadísticas de la Región de Murcia. Datos básicos de la Región de Murcia (actualización continua). 2023. Disponible en : https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_datosBasicos/sec0.html
34. PRAN-Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Informes de consumo de antibióticos. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/lineas-de-accion/vigilancia/mapas-de-consumo>
35. Servicio de Gestión Farmacéutica de la Dirección General de Atención Hospitalaria. Consumo de antimicrobianos (Hospitales) año 2023. Región de Murcia. 2023, Murcia; Consejería de Salud Región de Murcia.
36. Consejería de Salud de la Región de Murcia. Informe de prevalencia de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias y uso de antimicrobianos en hospitales de agudos (EPINE-RM). Región de Murcia. Año 2022. *Bol Epidemiol Reg Mur*. 2023;43(879):8 p.
37. Servicio de Gestión Farmacéutica de la Dirección General de Atención Hospitalaria. Consumo de antimicrobianos (Sector Comunitario) año 2023 Región de Murcia. Murcia; Consejería de Salud Región de Murcia. 2023

38. Guía hospitalaria de terapéutica antimicrobiana en adultos. 3ª edición. Alcalde-Encinas, M; Blázquez-Garrido, R; Calle-Urra, JE, Cámara-Simón, M; Cobos-Trigueros, N; García-Vázquez, E et al. 2022 Murcia. Subdirección General de Calidad Asistencial, Seguridad y Evaluación, Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.
39. Kampouri E, Filippidis P, Wölfle M, Taveira A, Badinski T, Croxatto A, et al. *Clostridioides difficile* infection (CDI) epidemiology and patient characteristics in Switzerland. *Infect Dis Now*. 2022;52(5):267-72.
40. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). Centros residenciales dirigidos a personas mayores y a personas con discapacidad. Región de Murcia. Madrid: Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030; 2022.
41. Harvey EJ, De Brún C, Casale E, Finistrella V, Ashiru-Oredope D. Influence of factors commonly known to be associated with health inequalities on antibiotic use in high-income countries: a systematic scoping review. *J Antimicrob Chemother*. 2023; 78(4):861-870.
42. Abou-Chakra CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk factors for recurrence, complications and mortality in *Clostridium difficile* infection: a systematic review. *PLoS One*. 2014; 9(6):e98400.

ANEXO II. POBLACIÓN ADULTA RESIDENTE EN EL ÁREA 2 SEGÚN DATOS DEL PADRÓN MUNICIPAL (FUENTE: CREM).

	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Cartagena	169.375	169.241	170.307	171.80	172.584	172.584
Unión (La)	15.013	15114	15.366	15.618	15.654	15.654
Mazarrón	25.184	25.664	26.334	26.909	27.087	27.087
La Manga (San Javier)	1.905	1.889	1.925	1.978	2.096	2.190
Fuente Álamo	12.420	12.434	12.831	12.981	13.399	13.399
POBLACION ÁREA II	223.897	224.342	226.763	229.286	230.820	230.914



ANEXO III. ACEPTACIÓN POR COMITÉ DE ÉTICA LOCAL DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN AL QUE SE ADHIERE EL TFM



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Da Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. Ma del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º El CEI este CEI ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio:

Observacional

Cod. Protocolo	No consta	Nº Eudract	No procede
Cambios en la epidemiología, el tratamiento y la evolución de la infección por Clostridioides difficile en Cartagena			
Versión Protocolo	Vs. 1.0 de 30/04/20		
Consentimiento Informado	No procede		
Promotor:	no consta		

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El grupo control ha sido adecuadamente elegido y es correcto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.
- Cumplimiento de los preceptos éticos formulados en la orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:

Da Nazaret Cobos Trigueros, Sº Medicina Interna del Área II.

Lo que firmo en Cartagena, 11 de mayo de 2020.

Fdo.: Da Laly Gómez Sannicolás

JIMENO ALMAZAN, AMAYA

24/06/2024 07:58:47

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico administrativo archivado por la Comunidad Autónoma de Murcia, según artículo 27.3.c) de la Ley 39/2015. Los firmantes y las fechas de firma se muestran en los recuadros. Su autenticidad puede ser contrastada accediendo a la siguiente dirección: <https://sede.carm.es/verificardocumentos> e introduciendo del código seguro de verificación (CSV) CARM-dc20f77a-31ee-cc24-0309-0050569b6280



1º Emitida telemáticamente todas la aportaciones de los miembros del CEI a fecha de 11/05/20, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en las legislaciones vigentes:

-RD 223/2004 (regulación de Ensayos Clínicos con medicamentos) - Orden SAS 3470/2009 (Directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano, para que la decisión del CEIC sea válida.

3º El CEIC "H. S. M. del Rosell", tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

4º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente:	D. A. Javier Trujillo Santos	Médico Adjunto Medicina Interna/Infecciosa.
Vicepresidente:	D. José Valverde Molina.	Jefe Sección, Sa Pediatría
Secretaría:	Da Laly Gómez Sannicolás,	Secretaría Unidad Investigación.
Vocales:	D. José M. Bueno Ortiz,	Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo.
	D. Francisco Sánchez Rodríguez	Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Area II.
	D. Blas García Rojo	Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación.
	D. Federico Soria Arcos	Médico Adjunto Servicio Cardiología.
	Da Ma Teresa Roldan Chicano	Enfermera Diplomada.
	Da Ruth L. Manrique Medina	Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud
	D. Javier Aranda Lorca	Licenciado en Derecho
	D. Luis Escondrillas Gómez	Responsable Farmacia del HGUSL
	D. Eduardo Osuna Carrillo	Catedrático Medicina Legal y Forense.
	Albornoz	Médico adjunto So Pediatría, Vocal C. Bioética, Hospital
	D. Manuel Jesús Cuenca Burgos	HULAMM.

En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.



ANEXO IV. INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Fecha: a 30/05/2024

Nombre del tutor/a	AMAYA JIMENO ALMAZAN
Nombre del alumno/a	MARIANO LEÓN ROSIQUE
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	Epidemiología de la infección por Clostridioides difficile en el Área 2 de Salud de la Región de Murcia (años 2017 - 2022)
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240528133817
Código de autorización COIR	TFM MEL ALA MLR 240528
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación, al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: Epidemiología de la infección por Clostridioides difficile en el Área 2 de Salud de la Región de Murcia (años 2017 - 2022) ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, se autoriza la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable/
Vicerrectorado de Investigación y Transparencia

