



INFLUENCIA DEL USO DE INHIBIDORES DE
SECRECIÓN ÁCIDA EN PACIENTES INFECTADOS CON
CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN UN HOSPITAL DEL
SERVICIO VALPARAÍSO- SAN ANTONIO.

Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico

DANIELA GARCÍA DONOSO

Director de Tesis: Q.F. Guillermo González
Co-Director de tesis: E.U Eugenia Olivares

2013

Agradecimientos

A mi familia, porque mi vida no hubiera sido lo mismo sin ustedes.

A mis amigos, porque me acompañan en el diario vivir, en mis múltiples caídas y también en las levantadas.

A mis profesores, porque me enseñaron cosas más allá de la química y la farmacología.

A aquellos que decidieron quedarse como parte de mi pasado y no avanzar a mi presente, porque también gracias a ellos soy quien soy.

A mis pacientes que me permitieron usar sus datos para hacer esta tesis.

A todos los que me quieren y los que quiero.

GRACIAS!

Y para los que quieren nombres:

A Vale & Lolito, Pala, Roh, Álvaro, Chanchi, Coté, Pauli, Deivid, Karime, Mayito, Rosa, Nini, Fallau, Miguel, Juanito, Felpo, Camilo, Ale, Ja, Chio, Mauri, Romi C, NutriDani, Carolaina y Berni, Luxo, Susi, Camicami, Teté, Manu, Pablo, Dora, Vane, Iván, Nacha, Kazu, Chela, Heim & Pili, Rugby, Estefano, Seba, Franquito y Fran, Pole & Dani's, Tere & César, Elisa, WHADS, profe Pili, profe Guillermo, Eugenia, Rodri y profe Ceci.

Gracias por el cariño, la comprensión, las experiencias vividas y las enseñanzas, las cosas compartidas y las buenas risas juntos.

A mi Meme, mi mami, mi papi, Paula, Frangee, Andipandi, Maca, Cartero, Lao y sobrinos, gracias por creer en mí, por apoyarme y quererme siempre.

Índice

1. Resumen	iv
2. Abstract	v
3. Introducción	1
3.1 Definición del problema	1
3.2 <i>Clostridium difficile</i>	1
3.3 Infecciones asociadas a <i>Clostridium difficile</i>	2
3.4 Factores de riesgo y prevención	3
3.5 Técnicas de detección	4
3.6 Terapia de inhibición de secreción ácida	5
4 Hipótesis	7
5 Objetivos	8
5.1 Objetivo general	8
5.2 Objetivos específicos	8
6 Pacientes y métodos	9
6.1 Pacientes y Métodos	9
6.2 Análisis de la información	10
6.2.1 Caracterización de los pacientes con Infecciones asociadas a CD en el HEP	10
6.2.2 Identificación de otros posibles factores de Riesgo	10
6.3 Análisis estadístico	10
6.4 Comité de ética	11
6.5 Declaración de intereses	11
7 Resultados	12
7.1 Características clínicas de los pacientes	12
7.2 Uso de medicamentos y presencia de factores de riesgo	14
7.2.1 Influencia del uso de supresores de secreción ácida sobre la positividad de CD	14
7.2.2 Influencia del uso de antibióticos sobre la positividad del CD	15
7.2.3 Otros factores de riesgo	17
8 Discusión	20
9 Conclusiones	25
10 Bibliografía	26
11 Anexos	30

Índice de gráficos.

Gráfico 1. Número de casos de IACD por mes en los últimos 3 años en HEP ..	1
Gráfico 2. Tasa endémica de IACD en 2011 y 2012.....	3

Índice de tablas.

Tabla 1. Distribución de pacientes toxina positivos por mes y por sector de hospitalización	12
Tabla 2. Características clínicas de los pacientes de la muestra.....	14
Tabla 3. Influencia de inhibidores de secreción ácida sobre CD.....	14
Tabla 4. Uso de antibióticos en casos y controles.....	15
Tabla 5 Uso de antibióticos por familia en casos y controles.....	16
Tabla 6. Razón de probabilidades para los antibióticos más utilizados.....	16
Tabla 7. Cuantificación de otros factores de riesgo.....	17
Tabla 8. Odds ratio calculado para cada factor de riesgo	18

Índice de figuras.

Figura 1. Selección de casos y controles.....	12
---	----

1. Resumen

El aumento de las infecciones asociadas a *Clostridium difficile* (CD) son fuente de preocupación a nivel mundial. Las características del bacilo y la agresividad del cuadro clínico han hecho necesario dar mayor atención a los posibles factores de riesgo, uno de éstos es la terapia con inhibidores de secreción ácida. **Objetivo:** Identificar la influencia de los inhibidores de secreción ácida sobre la incidencia de infecciones asociadas a CD como factor de riesgo. **Metodología:** Luego de la aprobación del comité de ética de un hospital local, se realizó un estudio retrospectivo de caso y control pareado, incluyendo como casos a pacientes que tuvieran un resultado positivo en la prueba para detección de toxinas de CD en 2012 y que accedieran a participar de este estudio. Se evaluaron mediante razón de probabilidades los siguientes factores de riesgo: exposición a omeprazol y/o ranitidina, exposición a antibióticos, falla renal, diabetes mellitus, inmunosupresión, malignidad y otras enfermedades gastrointestinales. **Resultados:** Se parearon 34 casos, que cumplieron los criterios de inclusión, a sus controles. El 58% de los casos presentó uso de inhibidores de secreción ácida en relación con un 44% de los controles (OR=1,667; IC 95%= 0.6803, 5.358; $p>0,05$). Dentro de los factores de riesgo analizados, el uso de antibióticos fue estadísticamente significativo en relación al grupo control (OR=5; IC 95%=1.219-33.54; $p<0,05$) **Conclusiones:** El uso de ranitidina y omeprazol presentó un mayor riesgo según razón de probabilidades, pero la significancia estadística no fue suficiente para justificar el factor de riesgo probablemente por el tamaño de muestra.

2. Abstract

The rise in *Clostridium difficile* (CD) associated diseases is a world-wide concern, the bacillus characteristics and the severity of its clinical manifestations has made the determination of possible risk factors necessary, one of these is the acid suppression therapy. **Objectives:** To identify the influence of acid suppression therapy over the incidence of CD associated disease as a risk factor. **Methods:** After the ethics committee approval at a local hospital, a retrospective pair-matched case-control study was conducted, including as cases the patients who had a positive result for the CD toxin detection test in 2012 and who agreed to participate in this study. The odds ratio was evaluated for the following risk factors: omeprazol and/or ranitidine exposure, antibiotics exposure, renal failure, diabetes mellitus, immunosuppression, malignancy and other gastrointestinal diseases. **Results:** 34 cases, who fulfilled the inclusion criteria, were matched with their controls. 58% of the cases showed use of acid suppression therapy compared to 44% of the control group (OR=1,667; IC 95%= 0.6803, 5.358; $p>0,05$). Within the analyzed risk factors, antibiotic use had a statistical significance in comparison to the control group (OR=5; IC 95%=1.219-33.54; $p<0,05$). **Conclusion:** The use of ranitidine and omeprazole showed a higher risk according to odds ratio, but the statistical significance was not enough to justify the risk factor, probably due to the small sample size.

3. Introducción

3.1 Definición del problema

Las infecciones asociadas a *Clostridium difficile* (CD) son fuente de preocupación a nivel mundial. Las características del bacilo, la agresividad del cuadro clínico y el rápido aumento de casos tanto en Chile como en el exterior han hecho necesaria una mirada más atenta a los posibles factores de riesgo para esta infección intrahospitalaria. Actualmente hay algunos ya identificados: Personas hospitalizadas mayores de 65 años, el uso sostenido de antibióticos, en especial, de clindamicina, de cefalosporinas de tercera generación y de fluoroquinolonas. Aunque también hay otros como el uso de inhibidores de secreción ácida, que hasta el momento no se han probado definitivamente. La agencia de los Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA), emitió un comunicado en febrero de 2012 en que hace notar una alta relación estadística entre el uso de éstos y las infecciones asociadas a *Clostridium dificcile* (IACD) (1). Y aunque una asociación estadística no prueba causa, es suficiente para generar políticas de salud.

Como se puede observar en el gráfico, según la información provista por la oficina de Infecciones Asociadas a Atención de Salud (IAAS) del Hospital Dr. Eduardo Pereira (HEP), un hospital de alta complejidad de la red del Servicio de Salud Valparaíso- San Antonio, se ha presentado un aumento creciente de casos de IACD en los últimos años (2).

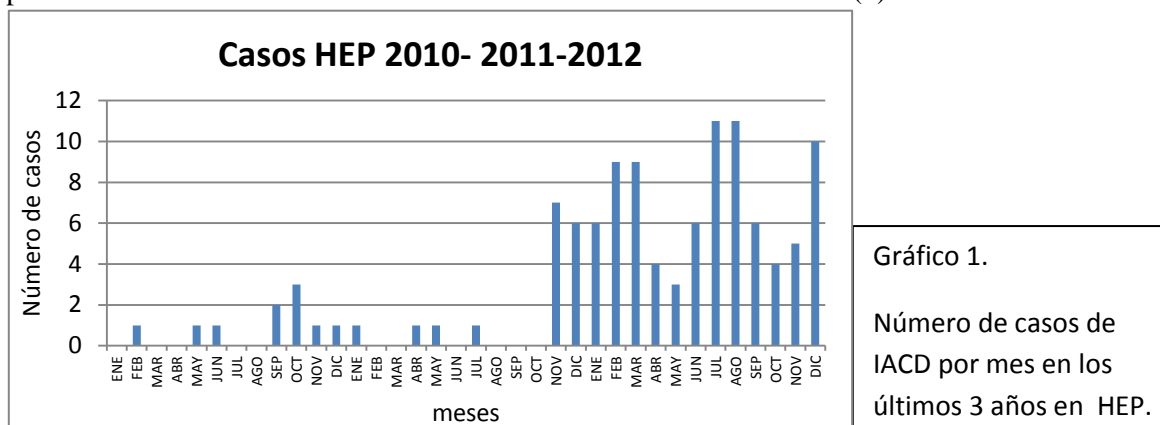


Gráfico 1.

Número de casos de IACD por mes en los últimos 3 años en HEP.

En base a esta información nos pareció interesante identificar la influencia de los inhibidores de secreción ácida sobre la incidencia de infecciones asociadas a CD en el HEP.

3.2 *Clostridium difficile*

Clostridium difficile (CD) es un bacilo anaerobio estricto gram positivo formador de esporas y, en un alto porcentaje de los casos, productor de toxinas A, B y/o binaria, dependiendo de la cepa, responsables de la patogenicidad del bacilo (3). Forma parte de la flora saprófita en más de un 50% de los neonatos y cerca de un 5% de adultos sanos, quienes se consideran portadores asintomáticos (4), pero en la gran mayoría de los casos su presencia provoca infecciones intestinales, siendo responsable de cerca de un 20% de infecciones asociadas al uso de antibióticos.(5).

Las características del cuadro infeccioso van a depender del estado fisiológico del paciente, su sistema inmune y también de las toxinas que produzca la bacteria. Se han descrito variadas cepas de CD productoras ya sea sólo de toxina A, sólo de toxina B, productoras de ambas, y productoras de toxina A, toxina B y toxina binaria (3). La toxina A, una enterotoxina, actúa activando y reclutando mediadores inflamatorios, mientras que la Toxina B tiene un efecto directamente citotóxico sobre las células del epitelio intestinal del hospedero, pudiendo presentarse así un cuadro de infección por CD productor sólo de toxina B. El rol de la toxina binaria no está del todo claro, pero se cree que potencia la toxicidad de las toxinas A y B, siendo considerado un factor de virulencia adicional (3).

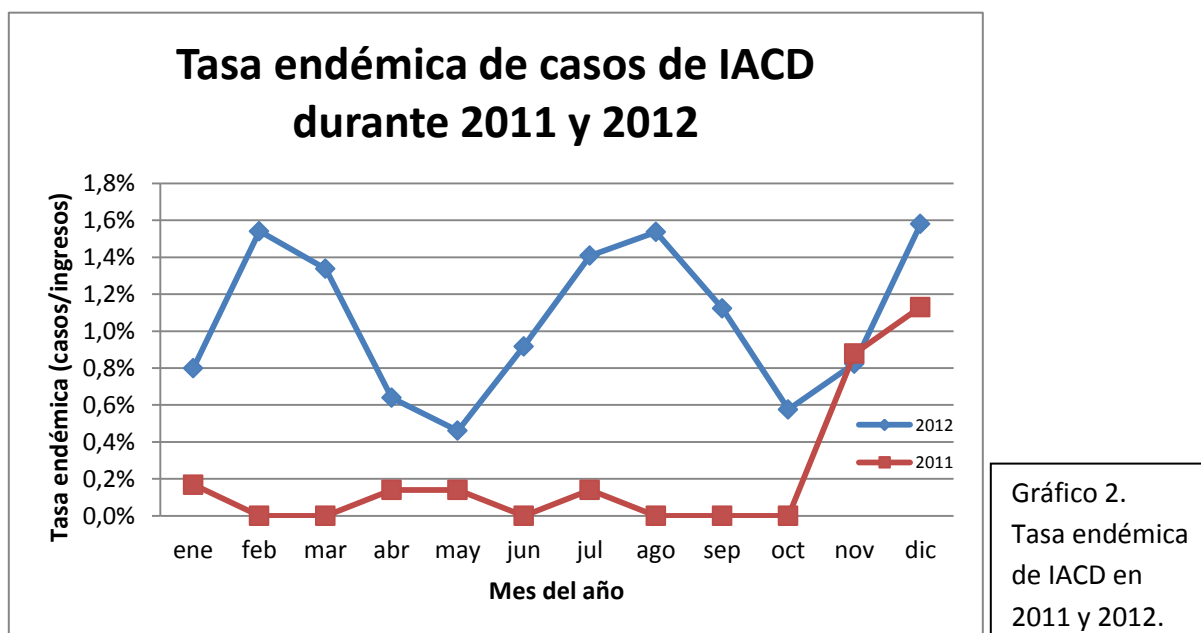
La caracterización de las diferentes cepas de CD mediante técnicas moleculares ha ayudado a la epidemiología a identificar aquellas responsables de brotes epidémicos. Es así como se ha podido identificar la cepa hiperproductora de toxinas A y B, NAP-1/B1/027, North American Pulse Field type 1 de acuerdo a la técnica de electroforesis en gel de campos pulsantes (PFGE), BI por análisis con endonucleasas de restricción y ribotipificación 027 (3), una cepa que provoca un cuadro clínico más agresivo y que ha ido en aumento en los últimos 10 años a nivel mundial. En Chile, según la información proporcionada por el Instituto de Salud pública, la cepa que se encuentra con mayor frecuencia en nuestro país, se ha identificado como clon 001 (PFGE) que corresponde a una variante de B1/NAP-1, con ribotipificación 027, que está altamente relacionada con la producción de la toxina binaria y con la presión selectiva por resistencia a fluoroquinolonas.

3.3 Infecciones asociadas a *Clostridium difficile*

La severidad del cuadro clínico provocado por esta bacteria puede ir desde un simple malestar intestinal hasta Colitis pseudomembranosa, una entidad clínica que consiste en una inflamación intestinal que provoca una necrosis de la mucosa. Esta, al desprenderse deja expuesta una zona erosionada, este proceso puede desencadenar un síndrome inflamatorio general, llegando incluso a provocar la muerte (6). En otros casos más severos puede provocar colitis fulminante que cursa como un síndrome inflamatorio general, con fiebre alta, dolor abdominal difuso, hipotensión, taquipnea y puede incluir o no la presencia de diarrea, en especial en el caso de un íleon parálítico en el que hay absoluta ausencia de motilidad intestinal (7).

A nivel mundial se ha observado un aumento explosivo de casos de infecciones asociadas a *Clostridium difficile*, un buen ejemplo es Estados Unidos, donde en el año 2000 se presentaban menos de 150.000 casos por año y sólo hasta el 2006 ya había aumentado a más de 300.000 casos por año (8). En Chile hay poca información disponible respecto a los casos de infecciones por CD, pero las cifras entregadas por la sociedad Chilena de

infectología, que analizó un brote ocurrido en un hospital de la región metropolitana, demuestran el aumento, en ese hospital, de 4,7 casos por cada 10.000 días paciente en el 2009 a 16,9 casos por cada 10.000 días paciente en el segundo semestre del 2011 (9). En el HEP, según las cifras manejadas por el departamento de Infecciones asociadas a atención de salud (IAAS), los casos de infección por CD han aumentado de 10 casos en el 2010 a 125 casos en el 2012. Aún teniendo en cuenta un cambio en el método de diagnóstico utilizado en este hospital, el que presenta mayor sensibilidad y especificidad que el anterior, el escenario nacional hace ver la presencia de un aumento real de pacientes con infecciones por CD, motivando la identificación de factores de riesgo relacionados (2).



3.4 Factores de riesgo y prevención

Hasta el momento, los principales factores de riesgo identificados y comprobados en estudios realizados en diferentes partes (10, 11) del mundo son: Edad, uso previo de antibióticos, días de hospitalización y género. Entonces las pacientes mayores de 60 años, con amplio uso de antibióticos, que lleven mayor número de días hospitalizadas son la población de mayor riesgo, cabe destacar que el género se presenta como un factor de riesgo más asociado con la recurrencia de la infección que con la adquisición de ésta (12). La importancia de determinar qué factores constituyen un riesgo para aumentar la probabilidad de adquirir una IACD radica en el manejo y la prevención de futuros casos al evitar estos factores de riesgo.

Las medidas generales de prevención se aplican con todos los pacientes de un establecimiento de atención de salud. Estas son definidas por el Ministerio de Salud en un comunicado del 7 de mayo de 2012 y establecen que “todos los fluidos corporales (sangre,

heces, orina, expectoración, saliva, secreciones, y pus entre otros), visibles o no, y las mucosas y piel no intacta de todos los pacientes se consideran potencialmente infectantes, por lo que se usaran guantes indemnes para su manipulación. Los guantes deben cambiarse entre pacientes. Siempre se realizará higiene de manos después de retirárselos” (17).

En el mismo comunicado (17) se establecen las medidas de control específicas para prevención de nuevos casos, las que se ponen en marcha al identificar la posible presencia de un nuevo caso. Ante la sospecha y/o confirmación de un caso se realiza un aislamiento de contacto del paciente como se establece en el comunicado anterior: el paciente deberá tener una habitación individual, o compartir la habitación con pacientes infectados con el mismo agente etiológico, en cuyo caso se le llamará cohorte, en la cual tendrá acceso a un baño diferente al de los pacientes no infectados, también deberá tener un velador y artículos de la unidad, como termómetro, chatas y vajilla, individuales; el uso de delantal es obligatorio para quienes atiendan directamente al paciente, así como los guantes, tanto para atender al paciente como para manipular material contaminado. Mascarillas y protección ocular deberán ser utilizados sólo en caso de riesgo de salpicaduras y por último, la higiene de manos posterior al contacto con cada paciente debe realizarse con abundante agua y con jabón para permitir el arrastre mecánico de las esporas. Cabe resaltar que en el caso en que se asigne una sala o sector para un grupo de pacientes con IACD, el personal que los atienda no puede compartir funciones en otros servicios, es decir debe ser exclusivo para la cohorte (17). Además la limpieza del inmobiliario debe realizarse en forma diaria, utilizando soluciones altamente cloradas, junto con la limpieza de los artículos de uso individual, los que deben ser lavados con agua y con jabón, previo a las soluciones cloradas. Todo esto debe ser llevado a cabo en conjunto con las normas usuales de manejo de Infecciones Intrahospitalarias, para evitar la diseminación de las esporas y así prevenir la aparición de nuevos casos.

3.5 Técnicas de detección

Dada la inespecificidad de los síntomas iniciales de esta infección y los graves resultados de la falla en una pesquisa, es común que se evalúe la presencia de CD en cualquier diarrea clínicamente significativa, es decir 3 o más deposiciones acuosas en un solo día. Las pruebas de diagnóstico se realizan con muestras de heces acuosas, en las cuales se confirma la presencia de la bacteria mediante la detección de toxinas producidas por CD, también se puede realizar un cultivo, que constituye la prueba de referencia o gold standard, pero este demora de 1 a 3 días y requiere un medio en específico para discriminar la presencia de una cepa toxigénica o una no toxigénica, por lo que se deja este método comúnmente para confirmación de resultados negativos dudosos. Los principales métodos de detección de las toxinas son mediante PCR, Enzimoimmunoensayo (EIA) y citotoxicidad

en cultivo de tejidos, este último es el gold standard para determinar presencia de toxinas A y B. La detección de toxinas mediante PCR presenta mayor sensibilidad y especificidad que un EIA y la prueba de citotoxicidad, además demora cerca de una hora en producir resultados, pero tiene mayor costo que el EIA; por otra parte en ensayo de citotoxicidad demora mucho más que el EIA (entre 24-48 hrs) en generar resultados y presenta un costo inclusive más alto que el de PCR (13), por lo que la elección de los hospitales públicos apunta comúnmente al enzimoimmunoensayo, que demora menos de 24 hrs en dar resultados, presenta una especificidad cercana al 95% y una sensibilidad similar a la de citotoxicidad del 75%. Dentro de los inmunoensayos podemos encontrar los kit rápidos de detección de toxinas A y B de *Clostridium difficile*, los que corresponden a inmunocromatografía, esta prueba demora tan solo 20 minutos en dar resultados con una sensibilidad y especificidad, cercana al 80% y 90% respectivamente(14), tal es el caso del kit Xpect *C. difficile* toxin A/B test de Remel utilizado en el HEP (15) proporcionando un resultado rápido y útil para comenzar tratamiento. En el año en curso se adquirió un equipo que realiza PCR, el cual viene provisto de lo necesario para detectar tanto la presencia de las cepas toxigénicas de CD, como específicamente la cepa hipertoxigénica NAP-1/BI/027; según su fabricante presenta una sensibilidad de 93,39% y una especificidad de un 94,02%; según la información provista por el laboratorio clínico del hospital (15) desde que se adquirió el equipo han habido 20 resultados positivos para cepa toxigénica de CD y de éstos 11 hipertoxigénicos NAP-1/BI/027.

3.6 Terapia de inhibición de secreción ácida

La terapia de supresión ácida es en la actualidad una de las terapias más frecuentes. Se administra para disminuir el reflujo gastro-esofágico y para prevenir la formación de úlceras gástricas, tanto por enfermedades por hipersecreción de ácido, como para evitar posibles daños gástricos en pacientes con polifarmacia. Es en este último grupo que se encuentran la mayoría de los pacientes hospitalizados. El alto uso de estos medicamentos en el último tiempo asumiendo que no tenían riesgo alguno, se ha visto revertido al descubrir, en variados estudios, importantes asociaciones estadísticas entre éstos y algunas reacciones adversas como tendencia a fracturas óseas luego de exposiciones prolongadas a inhibidores de bomba de protones, interacción con antiagregantes plaquetarios y aumento de incidencia de infecciones gastrointestinales, con especial énfasis en CD (16). Se postula que la hipoclorhidria generada por estos medicamentos podría ser el mecanismo mediante el cual se reduciría una de las principales barreras de defensa frente a microorganismos potencialmente patógenos, aumentando así la incidencia de infecciones (16) pero las esporas de CD son resistentes al pH gástrico (2). En el HEP los medicamentos utilizados como inhibidores de secreción ácida son 2: Ranitidina y Omeprazol; este último presenta una restricción de prescripción, mediante una solicitud adicional para dispensarlo.

Debido al amplio uso de los inhibidores de la secreción ácida en pacientes hospitalizados en el Hospital Eduardo Pereira, además del aumento en la incidencia de infecciones por esta bacteria, nos pareció de interés estudiar la relación entre el uso de estos fármacos y las diarreas por *Clostridium difficile*.

4. Hipótesis

En el Hospital Dr. Eduardo Pereira, el uso de inhibidores de secreción ácida, como ranitidina u omeprazol, es mayor en pacientes con diarrea asociada a CD que en aquellos con diarrea por otras causas.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general:

Identificar la influencia de los inhibidores de secreción ácida sobre la incidencia de infecciones asociadas a CD como factor de riesgo.

5.2 Objetivos específicos:

Caracterizar a los pacientes con infecciones asociadas a CD en el HEP respecto a edad, género, fecha de infección y servicio en el que se encuentran.

Identificar otros posibles factores de riesgo para las infecciones asociadas a CD, tales como el uso y tipo de antibiótico y otras comorbilidades presentes en los pacientes.

6. Pacientes y Métodos

6.1 Pacientes y métodos

Después de ser aprobado el proyecto por el comité de ética del HEP, se llevó a cabo un estudio caso-control, retrospectivo y observacional para detectar la posible influencia del uso de supresores de ácido clorhídrico en la aparición de diarreas por *Clostridium difficile*.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes hospitalizados a los que se realizó una prueba de laboratorio para identificar toxinas A y B de CD en el hospital Eduardo Pereira de la ciudad de Valparaíso durante el año 2012 y que habían sido ingresados en una base de datos creada por la unidad de IAAS del Hospital.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes mayores de 18 años, que dieron su consentimiento informado para utilizar sus datos de la ficha clínica y que fueron admitidos a los servicios de Medicina, Cirugía, médico quirúrgico, pensionado y a la UCIM del HEP con un diagnóstico de diarrea posterior a la hospitalización y con dolor abdominal, cuyas heces fueron analizadas para CD toxina A y B. El diagnóstico de diarrea se basó en una disminución de la consistencia de las heces y un aumento en la frecuencia de 3 o más veces al día, que persistiesen más de 48 horas.

Los datos relacionados con CD fueron obtenidos del laboratorio de microbiología del HEP. Para aquellos pacientes que fueron admitidos más de una vez por el mismo problema, sólo se tomaron los datos de la primera hospitalización. La información de identificación de los pacientes se eliminó una vez que se recolectaron los datos necesarios para la investigación.

Para los controles, se seleccionaron pacientes que hubieran presentado diarreas por otras causas, justificando el requerimiento de una prueba de detección de toxinas de CD, y que hubiesen estado bajo condiciones similares a cada caso, tales como: fecha de ingreso (+/- 30días), género, grupo etario y sector de hospitalización (5).

Ya que la exposición a antibióticos se considera el factor de riesgo más común para el desarrollo de diarreas por CD, se consignaron los siguientes datos para cada paciente tanto para caso como controles: Clase y número de antibióticos recibidos durante la hospitalización y en el período anterior al desarrollo, hasta 28 días previos a la infección, incluyendo monodosis, especificando la duración del tratamiento y la dosis recibida.

La exposición a supresores del ácido clorhídrico (Bloqueadores H₂ o Inhibidores de la bomba de protones) fueron considerados si la exposición ocurrió antes de la hospitalización y se continuó durante ella y antes del desarrollo de la diarrea o bien, si la

exposición al medicamento ocurrió al menos 3 días antes de la diarrea, en el caso de exposiciones por menos de 3 días y al menos 5 días antes de la diarrea en el caso de exposiciones prolongadas por más de 3 días.

Se consignaron también como factores de riesgo, comorbilidades tales como: Diabetes mellitus, insuficiencia renal, inmunosupresión y enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

6.2 Análisis de la información

6.2.1 Caracterización de los pacientes con IACD en el HEP

Se tomaron en cuenta los datos estadísticos provistos por la unidad de IAAS respecto a los datos de todo el hospital sobre edad, género y servicio en el que se encuentran, y para caracterizar la muestra estudiada se aplicó estadística descriptiva.

6.2.2 Identificación de factores de Riesgo

Se analizó la información de la muestra respecto a otros factores de riesgo en estudio tales como Diabetes en tratamiento, falla renal e inmunosupresión con estadística descriptiva y razón de probabilidades.

6.3 Análisis estadístico

El análisis estadístico de las diferentes variables estudiadas fue realizado utilizando test paramétricos y no paramétricos de acuerdo a sus requerimientos. Para medir la asociación entre las diarreas por CD en los pacientes hospitalizados y los factores primarios y secundarios se utilizó razón de probabilidades para datos pareados. Se determinó una probabilidad $< 0,05$ como estadísticamente significativa.

El análisis estadístico consideró los siguientes parámetros sobre casos y controles: género; grupo etario; sector de hospitalización; uso de inhibidores de secreción ácida, omeprazol y ranitidina en este caso, juntos y por separado; uso de antibióticos, por tipo y tiempo; presencia de falla renal, ya sea por insuficiencia renal aguda o crónica en cualquiera de sus etapas; diabetes mellitus en tratamiento farmacológico, con insulina o con hipoglicemiantes orales; inmunosupresión, como estado patológico en el caso del síndrome retroviral, por terapia inmunosupresora, o por dosis de corticoides equivalentes a ≥ 10 mg de prednisona; otras enfermedades gastrointestinales, como Crohn, colitis ulcerosa o colitis indeterminada; y malignidad, correspondiendo a sujetos con procesos cancerígenos activos y en quimioterapia.

Un análisis de regresión logística condicional multivariable se utilizó para analizar la asociación odds con la positividad de CD. La variable dependiente fue a positividad de CD, mientras que los efectos de todas las otras variables estudiadas fueron analizadas en cada caso usando el programa de estadística OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versión 3.01, desarrollado por Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. Disponible en <http://www.OpenEpi.com>.

6.4 Comité de ética

El proyecto de esta tesis fue presentado al Comité de ética del HEP, presidido por el Dr. José Miguel Verscheure con fecha 7 de enero del 2013, donde se determinó su aprobación. Este mismo comité aprobó las modificaciones realizadas al proyecto el día 6 de mayo de 2013. Se adjunta una copia de ambas aprobaciones en la sección Anexos.

6.5 Declaración de intereses

Cabe señalar que la investigadora de este proyecto no presenta conflictos de intereses, directa ni indirectamente, con ningún laboratorio farmacéutico que pudiera estar involucrado en el desarrollo de este estudio, ni con el Hospital en el que éste se llevó a cabo.

7. Resultados

7.1 Características clínicas de los pacientes

En el laboratorio clínico del HEP en el año 2012 se realizaron 544 pruebas de detección rápida de toxina A/B de CD con el Kit Xpect *C.difficile* toxin A/B de Remel. Una vez aplicados los criterios de exclusión, se llegó a una población objetivo de 84 pacientes con prueba de toxina A y B positiva y 306 pacientes con toxina negativa. Según la información provista por la oficina de IAAS, el grupo de pacientes toxina positiva del año 2012 está compuesto por 50 hombres y 34 mujeres, con una edad promedio de 66,2 años, desde 20 años a 91, con 14 pacientes menores de 50 años, 9 pacientes entre 50 y 60 años, 22 pacientes entre 61 y 70 años, 22 pacientes entre 71 y 80 años y 17 pacientes entre los 81 y 91 años. En la Tabla 1 Se muestra los casos positivos de acuerdo a cada servicio.

Tabla 1. Distribución de pacientes toxina positivos por mes y por sector de hospitalización (2).

Sector	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Medicina	4	2	2	2	2	1	4	8	2	2	2	4
Cirugía	2	4	2	1	1	5	6	1	1	2	2	5
Médico Quirúrgico	0	3	2	0	0	0	0	0				
UCIM	0	0	3	0	0	0	1	1	3	0	1	1
Pensionado	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Total	6	9	9	4	3	6	11	11	6	4	5	10
Tasa endémica (%)	0,8	1,5	1,3	0,6	0,5	0,9	1,4	1,5	1,1	0,6	0,8	1,6

Como se puede observar en la tabla la presencia de uno o dos casos en cirugía y medicina es parte del escenario usual del hospital, fijando una tasa endémica de base de alrededor de 0,5%, pero en varios meses se vio un aumento tanto del número de pacientes en estos sectores como en aquellos sectores en los que usualmente no hay casos de IACD presentes, como Pensionado, UCIM o médico quirúrgico, en los que podemos observar la diseminación de un posible brote. Es la posibilidad de estos brotes la que hace fundamental explorar a cabalidad los factores de riesgo de la población en el hospital.

De acuerdo a la normativa vigente del Ministerio de Salud, debe pedirse el consentimiento informado y por escrito del paciente para utilizar los datos de la historia clínica. De acuerdo a esto, se logró el consentimiento de 34 pacientes, a los cuales se parearon 34 controles, en base a los criterios descritos previamente. Las características de la muestra se resumen en la Tabla 2 y en la figura 1 se muestra paso a paso la selección de pacientes incluidos finalmente al estudio

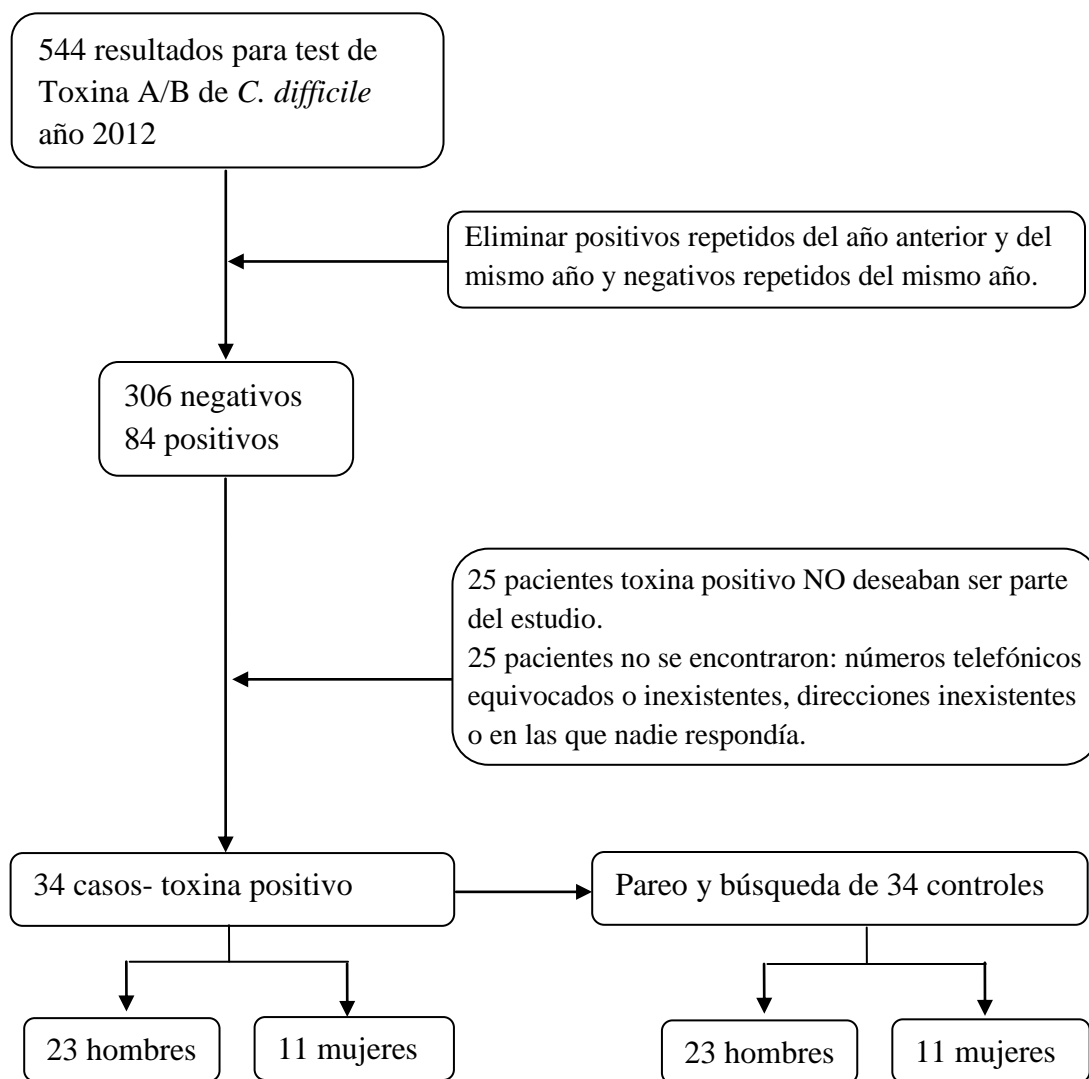


Figura 1: Selección de casos y controles.

Tabla 2: Características clínicas de los pacientes de la muestra.

Criterio	Casos	Controles
Género:		
• Hombres	23	23
• Mujeres	11	11
Fecha del test (X^2, gl=3, p=0,639)		
• 1^{er} Trimestre	8	5
• 2^o Trimestre	3	6
• 3^{er} Trimestre	13	13
• 4^o Trimestre	10	10
Sector de hospitalización:		
• Medicina	16	16
• Cirugía	8	8
• Médico quirúrgico	1	1
• UCIM	9	9
Rango de edad (X^2=0,33, gl=3, p=0,954)		
• <60 años	9	11
• 61-70 años	12	11
• 71-80 años	6	5
• 81-90 años	7	7

Como se puede observar, la mayoría de los pacientes de la muestra pertenecen al grupo de mayor riesgo, es decir, pacientes mayores de 60 años. Lo que no sólo coincide con las estadísticas presentadas en la literatura, sino también con el tipo de pacientes admitidos en el Hospital comúnmente. Las diferencias en los rangos tanto de edad como de fecha del test corresponden a pacientes que no tenían controles en su rango específico, por lo que se escogieron pacientes de rango de edad o fecha cercano, que fueran del mismo género y que hubieran estado en el mismo sector médico.

7.2 Uso de medicamentos y presencia de factores de riesgo

7.2.1 Influencia del uso de supresores de secreción ácida sobre la positividad de CD.

En la tabla 3 se muestra la correlación entre la prescripción de supresores de ácido clorhídrico con la positividad del CD.

Tabla 3.- Influencia de inhibidores de secreción ácida sobre CD.

	Sin inhibidores de secreción ácida	Con inhibidores de secreción ácida	Omeprazol	Ranitidina
casos	14 (41,2%)	20 (58,8%)	6 (17,6%)	15 (44,1%)
Controles	19 (55,8%)	15 (44,2%)	4 (11,8%)	11 (32,4%)

Hubo una tendencia a una mayor positividad en los casos que se prescribió ranitidina y omeprazol, mostrando una razón de probabilidades (OR por su sigla en inglés Odds Ratio) mayor para el uso de inhibidores de secreción ácida, tanto juntos como separados, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (OR= 1,83, p= 0,2379), debido posiblemente al bajo número de pacientes que se lograron reclutar para el estudio. En la tabla 8 se resumen los valores de los OR para estos y el resto de los factores de riesgo considerados en este estudio.

7.2.2 Influencia del uso de antibióticos sobre la positividad del CD

El número de antibióticos administrados a cada paciente, durante los 28 días previos a la prueba de laboratorio, varía desde 0 hasta 4. En el grupo de casos, sólo 2 pacientes no presentaban uso alguno de antibióticos, mientras que en el grupo de controles este número aumentaba a 10. El número de pacientes con uso de un solo antibiótico, tanto para casos como para controles, fue de 10; no así para el número de pacientes con uso de 2 antibióticos, que superan 50% del grupo de los casos, con 18 pacientes, y 11 pacientes en grupo de los controles. Sólo 3 de los 34 casos habían utilizado 3 antibióticos, y 2 de los controles cumplían con este mismo criterio; 1 caso y 1 control utilizaron 4 antibióticos diferentes en el tiempo previo a la prueba de toxina para CD. Si se calcula la razón de probabilidades para el uso de 2 o más antibióticos se obtiene un valor de 2,8, con un intervalo de confianza de 1,030 a 8,671 con una significancia estadística de 0,04139. En la Tabla 4 se muestra la influencia del uso de antibióticos sobre la positividad del CD.

Tabla 4.- Uso de antibióticos en casos y controles.

	Con Antibióticos (*)	Sin antibióticos
Casos	32 (94,1%)	2 (5,9%)
Controles	24 (70,6%)	10 (29,4%)

(*)Antibióticos: Aminoglicósidos (amikacina, gentamicina), Beta lactámicos (penicilinas: penicilina sódica; aminopenicilinas: amoxicilina/ac. clavulánico, ampicilina; Antiestafilocócicas: cloxacilina), cefalosporinas (1era generación: cefazolina; 3ra generación: cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima), Fluoroquinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino), Carbapenámicos (ertapenem, imipenem), lincosamidas (clindamicina), glicopéptidos (vancomicina), metronidazol.

Se puede observar una mayor tendencia a presentar el factor de riesgo en el grupo con CD, y tanto la razón de probabilidades, que establece que el riesgo de adquirir IACD es 5 veces mayor al utilizar antibióticos que sin utilizarlos, como el valor $p < 0,05$, avala los datos observados a simple vista (ver tabla 8). Cabe destacar que si se eliminaran de la lista de antibióticos considerados a vancomicina y metronidazol, que como se verá más adelante, podrían ser un factor protector, la relación persiste intacta, tanto la razón de probabilidades como la significancia estadística. Para ahondar más en los efectos de cada antibiótico por

separado, se presenta un desglose por familia del uso de los distintos antibióticos en casos y controles en la Tabla 5.

Tabla 5.- Uso de antibióticos por familia en casos y controles.

	Casos (%) n=34	Controles (%) n=34
Con antibióticos	32 (94,1)	24 (70,6)
Beta-lactámicos		
- Penicilinas	0 (0,0)	1 (2,9)
- Aminopenicilinas	3 (8,8)	0 (0,0)
- Antiestafilocócicas	0 (0,0)	3 (8,8)
Cefalosporinas		
- 1 ^a generación	2 (5,8)	1 (2,9)
- 3 ^a generación	28 (82,3)	19 (55,9)
Fluoroquinolonas		
- 1 ^a generación	6 (17,6)	0 (0,0)
- 2 ^a generación	1 (2,9)	0 (0,0)
Carbapenámicos	3 (8,8)	2 (5,8)
Aminoglicósidos	2 (5,8)	3 (8,8)
Lincosamidas	5 (14,7)	1 (2,9)
Glicopéptidos	1 (2,9)	2 (5,8)
Metronidazol	6 (17,6)	10 (29,4)

Como podemos ver, las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y ceftazidima) son las más utilizadas, tanto en casos como en controles; a continuación siguen fluoroquinolonas de primera generación (ciprofloxacino 17,6%), metronidazol (17,6%) y lincosamidas (clindamicina 14,7%). Si bien metronidazol presenta un alto uso en casos y controles, al analizar un poco más a fondo aplicando razón de probabilidades obtenemos un valor de 0,5, lo que nos indicaría un posible factor protector, esto se observa también en el caso del glicopéptido vancomicina.

Tabla 6.- Razón de probabilidades para los antibióticos más utilizados.

Casos	Controles		OR	I.C. 95%	Valor P 2 colas
	+	-			
Cefalosporinas (3ra generación)	+ 12	13	2,6	0.9505, 8.123	0,06357
	- 5	4			
Lincosamidas (clindamicina)	+ 1	5	NC*		
	- 0	28			
Fluoroquinolonas (1 ^a generación)	+ 0	6	NC*		
	- 0	28			
Metronidazol	+ 1	5	0,5	0.1687, 4.659	0,3018
	- 9	19			
Glicopéptidos (Vancomicina)	+ 0	1	0,5	0.01695, 6.574	0,6250
	- 2	31			

*NC: no calculable

En la tabla 6 se puede observar el cálculo de razón de probabilidades para los antibióticos más utilizados en los pacientes de la muestra, además de aquellos más relacionados con el tratamiento de IACD. Cabe destacar que al realizar el pareo para analizar mediante razón de probabilidades no se encuentran datos en los que se presente un control con fluoroquinolonas de primera generación o clindamicina y un caso sin éstos, si bien el uso de éstos no es alto en los pacientes en general, su uso se presentó sólo en los casos (controles 0,0%), o en un caso y su control respectivo en el caso de clindamicina; en estos casos la razón de probabilidades no puede calcularse directamente, pues requeriría dividir por cero. Al analizar los datos obtenidos, nuevamente se observa una tendencia a mayor proporción de casos con uso de antibióticos en comparación a los controles, presentando más del doble de probabilidades de adquirir IACD al utilizar cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona, cefotaxima o ceftazidima, que sin éstas, pero nuevamente la significancia estadística no avala los datos, presentando valores p mayores a 0,05.

7.2.3 Otros factores de riesgo

Como ya ha sido especificado en la sección de pacientes y métodos, se estudiaron también otros factores de riesgo presentes en la literatura. En la tabla 7 se presentan los pacientes de la muestra que presentaban el factor de riesgo en el grupo de casos y controles.

Tabla 7.- Cuantificación de otros factores de riesgo.

	Diabetes en tratamiento	Falla renal	Inmuno suprimidos	Otras enfermedades GI.	Malignidad
Controles	4 (11,8%)	6 (17,6%)	4(11,8%)	3 (8,8%)	1 (2,9%)
Casos	7 (20,6%)	11 (32,4%)	4 (11,8%)	4 (11,8%)	1 (2,9%)

La muestra presentaba un alto porcentaje de pacientes con Diabetes No insulino requirente, tanto en casos como en controles, pero sólo unos pocos en tratamiento con hipoglicemiantes inyectables u orales, considerado como factor de riesgo a estudiar en esta investigación (10), los valores nuevamente son demasiado pequeños para tener una correlación estadísticamente significativa, pero se observa una tendencia en los datos brutos a la asociación. Para el criterio de falla renal, se presentaron pocos casos en la muestra con TFG menor a 15mL/min sin embargo, al analizar los datos de la muestra en general, se hace evidente una tendencia a relación entre falla renal general y la presencia de IACD aun con la falta de significancia estadística. En lo que respecta a los últimos tres factores de riesgo considerados, los casos presentados en la muestra son muy pocos para demostrar una diferencia estadísticamente significativa, por lo que no fue corroborada la información presente en la literatura mediante razón de probabilidades (10). En el grupo de controles se encontraron 2 pacientes con cáncer activo y en tratamiento quimioterapéutico y en el grupo caso se presentaron 4 pacientes con cáncer, pero sólo uno con quimioterapia. La mayoría de los pacientes inmunosuprimidos de la muestra en general, se encontraban expuestos a

terapias de dosis equivalentes a 10 mg o más de prednisona, sólo 1 caso presentaba síndrome retroviral. Respecto a otras enfermedades gastrointestinales, si bien los controles presentaban varios pacientes quienes habían sufrido gastrectomías o hemicolectomías, modificando tanto la flora como el proceso de absorción de estos pacientes, sólo se consideraron las enfermedades inflamatorias intestinales, es decir, enfermedad de Crohn y patologías que puedan causar inflamación y/o úlceras en el tracto intestinal. En base a este criterio se incluyeron en los casos los diagnósticos de enfermedad de Crohn, obstrucción intestinal, H. pylori previo y hemorragia digestiva alta; mientras que en los controles se presentaron diagnósticos de diverticulosis, síndrome diarreico y obstrucción intestinal. En la tabla 8 se presenta un resumen las razones de probabilidades calculadas para cada uno de los factores de riesgo analizados en este estudio.

Tabla 8.- Odds ratio calculado para cada factor de riesgo.

Casos (n=34)	Controles (n=34)		Odds ratio	I.C. 95% (mín, máx.)	Valor P 2 colas	
	+	-				
Inhibidores de secreción ácida	+	9	11	1,833	0.6803, 5.358	0.2379
	-	6	8			
Ranitidina	+	5	10	1,667	0.6037, 4.943	0.3323
	-	6	13			
Omeprazol	+	1	6	2	0.4979, 9.789	0.3438
	-	3	24			
Antibióticos	+	22	10	5	1.219, 33.54	0.02246
	-	2	0			
Diabetes mellitus en tratamiento	+	0	7	1,75	0.507, 6.822	0.3877
	-	4	23			
Falla renal	+	3	8	2,667	0.7298, 12.42	0.1460
	-	3	20			
Inmuno suprimidos	+	2	2	1	0.1041, 9.605	>0.9999
	-	2	28			
Otras enf. Gastrointestinales	+	1	3	1	0.1718, 5.82	>0.9999
	-	3	27			
Malignidad	+	0	1	1	0.02564, 39	>0.9999
	-	1	32			

Como se puede observar en la tabla 8 la mayoría de los factores de riesgo tiene una razón de probabilidades mayor a 1, 6, excepto inmunosuprimidos, enfermedades gastrointestinales y malignidad, que dan un OR de 1. Pero al fijarnos en los valores p para establecer la significancia estadística, reparamos en que sólo los antibióticos tienen significancia estadística como factor de riesgo.

8. Discusión

Este estudio se inició en vista del aumento de los casos de CD en el HEP, que coincide con el ingreso de una cepa más virulenta al país y con poca información respecto a factores de riesgo diferentes a antibióticos, y también por el aumento indiscriminado del uso de medicamentos como omeprazol y ranitidina, bajo la impresión de que estos no reportarían ningún daño. En un principio, se realizó una base de datos en la sección de IAAS del HEP, donde se recolectó información de las fichas de cada paciente que presentara IACD; en base a ésta, se estimó que un alto porcentaje de pacientes con el diagnóstico había utilizado alguno de los inhibidores de secreción ácida disponibles en éste hospital. Para iniciar el estudio se diseñó un proyecto de cohorte incluyendo a todos los pacientes incluidos en la base de datos del hospital, pero apegándose a la nueva ley de derechos y deberes del paciente, en la que se estipula que el paciente tiene derecho a “ser incluido en estudios de investigación científica sólo si lo autoriza”(18), fue necesario ubicar a cada uno de ellos y pedirles su consentimiento para incluirlos dentro del estudio, lo que redujo el número de pacientes a estudiar, como se pudo observar en la sección de resultados, por esta razón fue necesario realizarle una modificación al modelo de estudio a utilizar y se estableció un caso y control pareado con todos los pacientes que se pudieran contactar. El resultado de esto fue una muestra que, si bien, presenta una tendencia positiva a la presencia de los factores de riesgo, luego del análisis estadístico no presentan significancia estadística ($p < 0,05$) que los valide, con excepción de los antibióticos.

La significancia estadística, que indica la posibilidad de que la diferencia de los datos sea por azar y no por el factor de riesgo, depende tanto del tamaño de la muestra como de la magnitud de la diferencia(19), teniendo en cuenta que los valores de asociación para la razón de probabilidades son en su mayoría favorables, podemos atribuir la poca significancia estadística al pequeño tamaño de muestra, éste no sólo por la necesidad de encontrar a cada paciente previo a la realización del estudio, sino también porque la población de interés fue de sólo 84 pacientes, correspondientes a todos los pacientes del año 2012. Para aumentar el tamaño de la muestra se podrían haber ampliado el periodo de estudio: ya sea incluyendo pacientes del año anterior o del año siguiente. La primera opción no fue realizada pues en el año anterior se utilizaba un kit de detección de toxinas de CD de otra marca con menor sensibilidad y especificidad, lo que podría generar un factor de confusión. Por otra parte, incluir a los pacientes del año en curso no parecía ser necesario, pues se tenía una mayor expectativa de encontrar pacientes con IACD y con inhibidores de secreción ácida, teniendo en cuenta que la información en la que se basó el estudio se habían considerado el uso de éstos incluso un mes antes del episodio y en una sola ocasión, dato que no se considera válido para este estudio, pues el efecto de los inhibidores de

secreción ácida sobre la microflora se observa sólo luego de periodos prolongados, o cuando el número de horas que permanece el paciente con un pH estomacal menor a 4, necesario para evitar la proliferación de bacterias que viven a pH mayores, es muy escasa(20).

Se ha propuesto en numerosas ocasiones que al disminuir la acidez del medio gástrico se elimina la principal barrera de entrada del sistema gastrointestinal, pero teniendo en cuenta que la spora del CD es resistente al ácido, es posible que la responsabilidad no sea sólo del aumento del pH, sino que de la disrupción de la flora que esto provoca (21). Entonces al inhibir la secreción ácida y aumentar el pH gástrico, se va disminuyendo la posibilidad de destruir las bacterias orofaríngeas que se degluten y otras bacterias provenientes del medio, aumentando el crecimiento de bacterias no pertenecientes a flora normal del paciente, las que pueden infectar el jugo gástrico y la mucosa gástrica (22), afectando no sólo la sobrevivencia de la flora saprófita estomacal sino también la flora intestinal, donde el bacilo podrá volver a su estado vegetativo fácilmente y sin flora que le compita.

Durante la realización de este estudio no fue posible acceder a las fichas de todos los pacientes contactados, pues en varias ocasiones éstas no existían o se hallaban extraviadas. Para sortear este problema se procedió a extraer información de estos pacientes de sus epicrisis, los registros de despacho de farmacia y de los exámenes médicos del nuevo sistema informático del laboratorio. Aun así hubo pacientes de los que simplemente no se encontraron registros completos y tuvieron que ser descartados, estos se consideraron como si no hubieran sido encontrados en el resumen de selección de pacientes. Por esta razón se recomienda revisar los protocolos de registro de información de los pacientes, ya sea de sus epicrisis y registros de farmacia como de su ficha, para evitar este tipo de situaciones a futuro.

En pos de seguir realizando estudios retrospectivos en el hospital, se sugiere la propuesta a todos los pacientes de la posibilidad de usar sus datos en futuros estudios, de manera de saber de antemano quienes aceptan esta posibilidad o desean negarse, y así evitar un largo y costoso periodo de búsqueda previo a cualquier ensayo retrospectivo, teniendo en cuenta, además, que esto generaría un error muestral tipo 1 pues sólo es posible contactar a aquellos pacientes que tengan una residencia fija, dejando fuera de la muestra un porcentaje no menor de pacientes. También sería recomendable la mejora de los sistemas de registro, de manera tal que se pueda obtener información actualizada y corroborada de cada caso de estudio.

El principal objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre inhibidores de secreción ácida con la incidencia de IACD, teniendo en cuenta que es el primer estudio al

respecto realizado en este hospital, se podría considerar un estudio explorativo o piloto, que trazará las pautas para llevar a cabo investigaciones más profundas en este tema. Los resultados obtenidos al analizar el uso de omeprazol y ranitidina presentan una proporción levemente mayor dentro de los casos de estudio que los controles, aun teniendo en cuenta que no es posible establecer que esta no sea por azar. Llama la atención la escasa diferencia entre los casos y los controles respecto a estos dos factores, la cual puede ser determinada por la indicación médica de éstos, así como por la relación con la indicación de una prueba de toxina CD, la cual por consenso se ordena sólo con heces semilíquidas o líquidas, situación que no se cumplía en todos los casos, pues se aplicaba como control prequirúrgico, lo que implicaría que los pacientes no necesariamente tienen algún malestar gastrointestinal siquiera. Como ya fue mencionado, los inhibidores de secreción ácida se destinan a pacientes con riesgo de úlcera además del reflujo gastroesofágico, para el que se utiliza especialmente omeprazol por su efecto a nivel del esfínter gastroesofágico, esto en conjunto con la restricción de su uso, debieran acotar el uso de inhibidores de secreción ácida, lo que explicaría por qué es tan difícil observar una diferencia entre casos y controles, respecto al uso de omeprazol por ejemplo, que fue menos prescrito en general a los pacientes de la muestra. En un estudio realizado en Estados Unidos en 2008 (10), se encontró una razón de probabilidades de 3,08 para uso de inhibidores de bomba de protones e IACD, y lo mismo se puede apreciar en otras publicaciones (16, 21). Además, en marzo de este año se publicó un metaanálisis que analiza la asociación entre antagonistas H₂ de histaminas e IACD (23), el cual afirma que la asociación es positiva, basándose en estudios realizados en 6 países, 9 de ellos multicéntricos.

La asociación del uso de antibióticos con IACD, un factor de riesgo ampliamente conocido, pone en manifiesto información sobre el uso de éstos en el hospital:

- Más del 50% de los casos utilizó por lo menos 2 antibióticos previo al diagnóstico de IACD, presentando como factor de riesgo no sólo es uso de determinados antibióticos, sino también el número de antibióticos administrados en un periodo de 28 días.
- Las cefalosporinas de tercera generación se presentan en alto número, tanto en casos como controles, presentando una tendencia, al observar los datos en bruto, entre el uso de éstas y el riesgo de obtener IACD, la cual no se puede confirmar al realizar el análisis, pues no presenta un valor p estadísticamente significativo. La relación real observada en otros países sí avala la tendencia de los datos brutos; en Colombia (24), un estudio realizado en 2011 establece como factor de riesgo no sólo cefalosporinas de tercera generación sino también de segunda generación; una situación similar ocurrió en Australia, donde la tasa de IACD disminuyó bruscamente de 2,09 casos por cada 1000 altas a 0,87 casos por cada

- mil altas entre los años 1998 y 1999, también por una disminución del uso de cefalosporinas de tercera generación (25) .
- Las fluoroquinolonas de primera generación son ampliamente usadas en las infecciones urinarias por su bajo impacto gastrointestinal (en comparación a otros ATB) y su buen espectro, sin embargo podrían constituir un agente de presión selectiva, teniendo en cuenta que la variante de CD más presente en Chile, el clon 001, es una variante de la cepa canadiense NAP-1/BI/027, y que más de la mitad de los resultados positivos de este año analizados por PCR en el laboratorio clínico son de la cepa canadiense (15), la cual presenta una alta resistencia a fluoroquinolonas, requiriendo el manejo de este factor con mayor cautela que en algunos otros antibióticos. Esto coincide con las sospechas presentadas en 2011 por investigadores en Santiago (26).
 - El uso de clindamicina, ha sido probado como factor de riesgo para IACD hace ya varios años y en los datos obtenidos en este estudio, es destacable que ningún control presenta uso de clindamicina, pero en los casos estudiados si se presenta el uso de éste antibiótico. En Estados Unidos (27), en un hospital del estado de Virginia, en 1994, luego de detectar el factor de riesgo que constituía clindamicina para la adquisición de IACD en sus dependencias, se estableció una política de restricción de éste medicamento en todo el hospital, generando, a los 6 meses, una disminución a cerca de la mitad de la tasa promedio de casos de IACD por mes, disminuyendo no sólo la resistencia al antibiótico, sino también disminuyendo el número de muestras analizadas por sospecha de IACD en un 20 %; cuando el estudio se publicó, en 1998, la medida de restricción se mantenía y los niveles de cada uno de los indicadores mencionados se mantenían o iban disminuyendo aun más.
 - El uso de metronidazol y vancomicina se presentan como factor protector (OR 0,5), pues son antibióticos con actividad conocida frente a CD, aun así no serían recomendables como profilaxis, pues la posibilidad de seleccionar otros microorganismos resistentes no justifica el uso como profilaxis.

Los criterios de diabetes en tratamiento y falla renal corroboraron en este hospital la información presente en la literatura respecto a una mayor asociación entre estos e IACD. En el servicio de Nefrología del Hospital clínico de la universidad de Chile, en el año 2003 (28), se realizó un estudio retrospectivo observacional, en el que se detectó una tasa de 7 casos/100altas al año en comparación al hospital completo, el cual tenía una tasa de 0,53 casos/100altas al año, aun con “capacitación del personal sanitario, adherencia al lavado de manos y cumplimiento del aislamiento de contacto” (28), lo que los lleva a concluir que la tendencia se debe a la falla renal como tal. En este estudio se mencionan como posibles causas la “inmunosupresión, desnutrición y anormalidades de la motilidad

intestinal en pacientes urémicos”(28) . Por otra parte, en un hospital general de Costa Rica, entre diciembre del 2009 y abril del 2012, se realizó un estudio retrospectivo de caso y control no pareado, en el que se encontró una razón de probabilidades de 3,4 para diabetes como factor de riesgo (29). Estos factores mínimamente modificables, por lo tanto, el enfoque de prevención para ellos sería disminuir otros posibles factores de riesgo, como el uso de antibióticos, o el uso de inhibidores de secreción ácida. Cabe mencionar que sería distinta la asociación si se calculase el OR sólo con pacientes con diagnóstico de diabetes con y sin tratamiento de hipoglicemiantes orales y/o inyectables; en el caso de los pacientes con falla renal, si sólo se incluyen tasas de filtración glomerular menores a 15mL/min no se ve asociación, pero al analizar la asociación con insuficiencia renal en general si se observa una razón de probabilidades mayor a 1.

Los factores analizados como Malignidad, inmunosupresión y otras enfermedades gastrointestinales presentan un OR de 1, esto quiere decir que las probabilidades de adquirir IACD con o sin el factor de riesgo en específico son las mismas, esta diferencia con los datos establecidos en la literatura puede ser tanto por el tamaño de la muestra como por diferencias epidemiológicas, ya sea características de la población, del ambiente, o de la cepa presente en nuestro país (10).

Se recomienda continuar realizando estudios, con mayor número de pacientes, para poder determinar con mejor validez estadística la asociación tanto entre IACD e inhibidores de secreción ácida, como entre IACD y otros factores de riesgo. Además de evaluar otros aspectos que no fueron abordados en esta ocasión, como la eficacia del tratamiento de primera línea con metronidazol, del tratamiento de segunda línea, y los porcentajes de recaídas y reinfecciones.

9. Conclusiones

1. En este estudio no fue posible determinar estadísticamente la asociación del uso de inhibidores de secreción ácida con la incidencia de IACD, bajo el marco de un 95% de significancia estadística ($p=0,2379$). Si fue posible observar una tendencia positiva a la asociación en los datos brutos de la muestra.

2. El uso de antibióticos en los pacientes de la muestra es mayor al 70%, y las cefalosporinas de tercera generación corresponden a una gran proporción de éstos, teniendo en cuenta su potencial factor de riesgo, sería útil evaluar los protocolos actuales de administración de ésta.

3. El uso de fluoroquinolonas y la resistencia de la cepa canadiense de CD a éstas, resalta la necesidad de identificar las cepas presentes en el Hospital, para mejorar el enfoque de las medidas preventivas y establecer protocolos de uso de antibióticos como estos, sería recomendable tener los equipos necesarios para identificar la presencia de esta cepa en forma constante en el hospital.

4. Los factores de riesgo de diabetes en tratamiento y falla renal presentaron una razón de probabilidades bastante marcada, aun cuando la significancia estadística no es la apropiada, teniendo en cuenta que un alto porcentaje de los pacientes que ingresan a este hospital presentan estos factores de riesgo, sería recomendable evitar el uso de antibióticos, como fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y lincosamidas, e inhibidores de secreción ácida en estos pacientes.

5. No fue posible establecer una razón de probabilidades diferente de uno o una significancia estadística para los factores de riesgo descrito en la literatura como Malignidad, inmunosupresión y otras enfermedades gastrointestinales. Se sugiere realizar estudios más a fondo en estos factores.

10. Bibliografía

- (1) FDA. Comunicado de FDA sobre seguridad de medicamentos: La diarrea asociada con *Clostridium difficile* puede estar relacionada con los medicamentos contra la acidez estomacal denominados inhibidores de la bomba de protones. En: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm292419.htm> (página visitada en 24/6/2013)
- (2) Oficina de Infecciones asociadas a atención de salud, Hospital Dr. Eduardo Pereira.
- (3) Kachrimanidou, M., Malisiovas, N. *Clostridium difficile* infection: A comprehensive review. *Critical reviews in microbiology* 37,178-187 (2011)
- (4) Fekety, R., Shah, AB., Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile* colitis. *Journal of American Medical Association* 269, 71-75 (1993)
- (5) Miller, A. D., Smith, K. M., Winstead, P. S. & Martin, C. A. *Clostridium difficile* – associated diarrhea: a review and update on changes in disease virulence and treatment response. *Pharmacy and therapeutics* 31, 510 – 520 (2006).
- (6) Durarte, I. Lecciones de anatomía patológica, patología del intestino. Pontificia Universidad Católica de Chile. En: http://escuela.med.puc.cl/publ/anatomiapatologica/04digestivo/4intestino_1.html (página visitada 20/11/2012)
- (7) Byrn JC, Maun DC, Gingold DS, Baril DT, Ozao JJ, Divino CM. Predictors of mortality after colectomy for fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Archives of Surgery*, 143, 150–4; discussion 155. (2008).
- (8) Rupnik, M., Wilcox, M. H. & Gerding, D. N. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nature reviews. Microbiology* 7, 526–36 (2009).
- (9) Sociedad Chilena de Infectología. Resumen del informe sobre las infecciones por *Clostridium difficile* en hospital de urgencia asistencia pública Dr. Alejandro del Río (HUAP). 2–5 Santiago (2012).

-
- (10) Aseeri, M., Schroeder, T., Kramer, J. & Zackula, R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for clostridium difficile-associated diarrhea in hospitalized patients. *The American journal of gastroenterology* 103, 2308–13 (2008).
 - (11) Turco R, Martinelli M, Miele E, Roschetto E, Del Pezzo M, Greco L, Staiano A. Proton pump inhibitors as a risk factor for paediatric *Clostridium difficile* infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 31, 754–9 (2010).
 - (12) Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent *Clostridium difficile* diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 24, 324–33 (1997).
 - (13) F. M. Trejo¹, M. E. Rusconi¹, L. Guzzetti¹, M. I. Zamboni, M. C. Guardati, S. Lejona, P. F. Pérez. Comparación de métodos diagnósticos de diarreas asociadas a *Clostridium difficile*. *Revista Argentina de Microbiología* 42, 165–171 (2010).
 - (14) Planche T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A, Krishna S. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 8:777-784.(2008)
 - (15) Centro de costo Laboratorio Clínico, Centro de responsabilidad de apoyo Diagnóstico-Terapéutico, Hospital Dr. Eduardo Pereira.
 - (16) Heidelbaugh, J. J., Goldberg, K. L., Inadomi, J. M. Adverse risks associated with proton pump inhibitors: a systematic review. *Gastroenterology & Hepatology* 5, 725–734 (2009).
 - (17) Subsecretaría de redes asistenciales, Departamento de calidad y seguridad del paciente. Indicaciones para el manejo de infecciones por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados. Circular N°8 (2012).
 - (18) Ley 20.584. “Carta de derechos y deberes de los pacientes”. Ministerio de Salud (2012)

-
- (19) Manterola C, Pineda V. El valor de “p” y la “significación estadística”. Aspectos generales y su valor en la práctica clínica. Rev. Chilena de Cirugía. Vol 60 - Nº 1, págs. 86-89 (2008)
- (20) M. Robinson, Review article: the pharmacodynamics and pharmacokinetics of proton pump inhibitors – overview and clinical implications. Alimentary Pharmacology and Therapeutics; 20 (Suppl. 6): 1–10. (2004)
- (21) Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. Canadian Medical Association Journal, 171(1), 33-38 (2004).
- (22) Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, Hameeteman W, Stockbrügger RW. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2001; 15: 379(2000)
- (23) Tleyjeh IM, Abdulhak AB, Riaz M, Garbati MA, Al-Tannir M, Alasmari FA, Alghamdi M, Khan AR, Erwin PJ, Sutton AJ, Baddour LM. The Association between Histamine 2 Receptor Antagonist Use and *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. PLoS ONE 8(3): e56498. doi:10.1371/journal.pone.0056498 (2013)
- (24) Maria Gabriela Becerra, Sigilfredo Ospina, Santiago Leon Atehortua, Dedsy Yajaira Berbesi. Factores de riesgo para la infección por *Clostridium difficile*. Infectio.15(4): 220-226 (2011)
- (25) Thomas C, Stevenson M, Williamson DJ, Riley TV. *Clostridium difficile*–Associated Diarrhea: Epidemiological Data from Western Australia Associated with a Modified Antibiotic Policy. Clinical Infectious Diseases 35:1457–62 (2002)
- (26) Hernández-Rocha C, Barra-Carrasco J, Pizarro-Guajardo M, Ibáñez P, Bueno SM, Sarker MR, Guzman AM, Alvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. Epidemic *Clostridium difficile* ribotype 027 in Chile. Emerging Infectious Diseases 18(8):1370-2 (2012)

-
- (27) Climo MW, Israel DS, Wong ES, Williams D, Coudron P, Markowitz SM. Hospital-wide Restriction of Clindamycin: Effect on the Incidence of *Clostridium difficile*-Associated Diarrhea and Cost. *Annals of Internal Medicine* 128:989-995 (1998)
- (28) Patricia Herrera R, Alejandro Cotera F, Alberto Fica C, Teresa Galdo A, Miriam Alvo A. Alta incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes nefrológicos. *Revista médica de Chile*, 131(4), 397-403. (2003).
- (29) Wong-McClure RA, Guevara-Rodríguez M, Abarca-Gómez L, Solano-Chinchilla A, Marchena-Picado M, O'Shea M, Badilla-Vargas X. *Clostridium difficile* outbreak in Costa Rica: control actions and associated factors. *Revista Panamericana de Salud Publica*. 32(6):413–8. (2012)

11. Anexos

11.1. Consentimiento informado para:

- A.- Pacientes alfabetizados
- B.- Paciente analfabetos con un testigo.
- C.- Paciente con apoderado
- D.- Paciente difunto, con aprobación de un familiar directo.
- E.- Paciente sin CD.
- F.- Paciente sin CD difunto, con aprobación de un familiar directo.

11.2 Certificados de autorización del comité de ética:

A. Autorización del proyecto “Influencia del uso de inhibidores de secreción ácida en pacientes infectados con *Clostridium difficile* en un hospital del Servicio Valparaíso-San Antonio.”

B. Autorización de modificaciones en la metodología del proyecto “Influencia del uso de inhibidores de secreción ácida en pacientes infectados con *Clostridium difficile* en un hospital del Servicio Valparaíso- San Antonio.”

Consentimiento informado A.-

Le invitamos a participar de un estudio de tesis de pre grado para optar al título de Químico Farmacéutico desarrollado por la alumna Daniela García Donoso y dirigido por el profesor de la Universidad de Valparaíso Q.F Guillermo González y con la enfermera del Hospital Eduardo Pereira, E.U. Eugenia Olivares.

La investigación se titula “Influencia del uso de inhibidores de secreción ácida en pacientes infectados con *Clostridium difficile* en un hospital del servicio Valparaíso- San Antonio.”

El *Clostridium difficile* es una bacteria que puede causar infecciones gastrointestinales, su efecto puede ser desde una diarrea simple hasta colitis pseudomembranosa, que es una diarrea que puede causar la muerte.

Esta investigación busca identificar factores que pudieran hacer más propensa a una persona a desarrollar infecciones por *Clostridium difficile*, si acepta participar sólo se utilizará la información de su ficha clínica durante el periodo de hospitalización en el cual tuvo una infección asociada a *Clostridium difficile*.

Su participación es totalmente voluntaria y su negativa a participar no será en modo alguno sancionada.

Su información de identificación será eliminada del estudio una vez que se hayan clasificado los datos obtenidos de su ficha.

Su participación es gratuita, no presenta efectos adversos y ninguno de los participantes en este estudio recibe dinero por ello.

Una vez finalizada la investigación se le comunicaran los resultados del estudio si usted así lo desea a la dirección que usted proporcione para ello.

Si tiene alguna duda respecto a esta información a la investigación en sí, puede contactarse con la alumna tesista, en persona, por correo electrónico a daniigd@hotmail.com, o por celular al 09-96140344

Formulario de consentimiento informado:

Yo, _____, declaro que me ha sido leído y he leído la información proporcionada por la investigadora, he podido preguntar mis dudas y han sido contestadas satisfactoriamente. Autorizo voluntariamente a la investigadora para que utilice la información presente en mi ficha clínica para su investigación.

Firma

Fecha

Consentimiento informado B.-

Le invitamos a participar de un estudio de tesis de pre grado para optar al título de Químico Farmacéutico desarrollado por la alumna Daniela García Donoso y dirigido por el profesor de la Universidad de Valparaíso Q.F Guillermo González y con la enfermera del Hospital Eduardo Pereira, E.U. Eugenia Olivares.

La investigación se titula “Influencia del uso de inhibidores de secreción ácida en pacientes infectados con *Clostridium difficile* en un hospital del servicio Valparaíso- San Antonio.”

El *Clostridium difficile* es una bacteria que puede causar infecciones gastrointestinales, su efecto puede ser desde una diarrea simple hasta colitis pseudomembranosa, que es una diarrea que puede causar la muerte.

Esta investigación busca identificar factores que pudieran hacer más propensa a una persona a desarrollar infecciones por *Clostridium difficile*, si acepta participar sólo se utilizará la información de su ficha clínica durante el periodo de hospitalización en el cual tuvo una infección asociada a *Clostridium difficile*.

Su participación es totalmente voluntaria y su negativa a participar no será en modo alguno sancionada.

Su información de identificación será eliminada del estudio una vez que se hayan clasificado los datos obtenidos de su ficha.

Su participación es gratuita, no presenta efectos adversos y ninguno de los participantes en este estudio recibe dinero por ello.

Una vez finalizada la investigación se le comunicaran los resultados del estudio si usted así lo desea a la dirección que usted proporcione para ello.

Si tiene alguna duda respecto a esta información a la investigación en sí, puede contactarse con la alumna tesista, en persona, por correo electrónico a daniigd@hotmail.com, o por celular al 09-96140344

Formulario de consentimiento informado:

Testigo:

Yo, _____, declaro que he sido testigo de la lectura exacta del documento de consentimiento al potencial participante

_____ y confirmo que ha tenido oportunidad de aclarar sus dudas y que ha consentido la utilización de su información clínica libremente.

Firma

Fecha

Huella dactilar del participante

Consentimiento informado C.-

Le invitamos a participar de un estudio de tesis de pre grado para optar al título de Químico Farmacéutico desarrollado por la alumna Daniela García Donoso y dirigido por el profesor de la Universidad de Valparaíso Q.F Guillermo González y con la enfermera del Hospital Eduardo Pereira, E.U. Eugenia Olivares.

La investigación se titula “Influencia del uso de inhibidores de secreción ácida en pacientes infectados con *Clostridium difficile* en un hospital del servicio Valparaíso- San Antonio.”

El *Clostridium difficile* es una bacteria que puede causar infecciones gastrointestinales, su efecto puede ser desde una diarrea simple hasta colitis pseudomembranosa, que es una diarrea que puede causar la muerte.

Esta investigación busca identificar factores que pudieran hacer más propensa a una persona a desarrollar infecciones por *Clostridium difficile*, si acepta participar sólo se utilizará la información de su ficha clínica durante el periodo de hospitalización en el cual tuvo una infección asociada a *Clostridium difficile*.

Su participación es totalmente voluntaria y su negativa a participar no será en modo alguno sancionada.

Su información de identificación será eliminada del estudio una vez que se hayan clasificado los datos obtenidos de su ficha.

Su participación es gratuita, no presenta efectos adversos y ninguno de los participantes en este estudio recibe dinero por ello.

Una vez finalizada la investigación se le comunicaran los resultados del estudio si usted así lo desea a la dirección que usted proporcione para ello.

Si tiene alguna duda respecto a esta información a la investigación en sí, puede contactarse con la alumna tesista, en persona, por correo electrónico a daniigd@hotmail.com, o por celular al 09-96140344

Formulario de consentimiento informado:

Yo, _____, declaro que me ha sido leído y he leído la información proporcionada por la investigadora, he podido preguntar mis dudas y han sido contestadas satisfactoriamente. Autorizo voluntariamente a la investigadora para que utilice la información presente en la ficha clínica de _____, de quien soy apoderado, para su investigación.

Firma

Fecha

Consentimiento informado D.-

Le invitamos a participar de un estudio de tesis de pre grado para optar al título de Químico Farmacéutico desarrollado por la alumna Daniela García Donoso y dirigido por el profesor de la Universidad de Valparaíso Q.F Guillermo González y con la enfermera del Hospital Eduardo Pereira, E.U. Eugenia Olivares.

La investigación se titula “Influencia del uso de inhibidores de secreción ácida en pacientes infectados con *Clostridium difficile* en un hospital del servicio Valparaíso- San Antonio.”

El *Clostridium difficile* es una bacteria que puede causar infecciones gastrointestinales, su efecto puede ser desde una diarrea simple hasta colitis pseudomembranosa, que es una diarrea que puede causar la muerte.

Esta investigación busca identificar factores que pudieran hacer más propensa a una persona a desarrollar infecciones por *Clostridium difficile*, si acepta participar sólo se utilizará la información de su ficha clínica durante el periodo de hospitalización en el cual tuvo una infección asociada a *Clostridium difficile*.

Su participación es totalmente voluntaria y su negativa a participar no será en modo alguno sancionada.

Su información de identificación será eliminada del estudio una vez que se hayan clasificado los datos obtenidos de su ficha.

Su participación es gratuita, no presenta efectos adversos y ninguno de los participantes en este estudio recibe dinero por ello.

Una vez finalizada la investigación se le comunicaran los resultados del estudio si usted así lo desea a la dirección que usted proporcione para ello.

Si tiene alguna duda respecto a esta información a la investigación en sí, puede contactarse con la alumna tesista, en persona, por correo electrónico a daniigd@hotmail.com, o por celular al 09-96140344

Formulario de consentimiento informado:

Yo, _____, declaro que me ha sido leído y he leído la información proporcionada por la investigadora, he podido preguntar mis dudas y han sido contestadas satisfactoriamente. Autorizo voluntariamente a la investigadora para que utilice la información presente en la ficha clínica de mi difunto familiar _____ para su investigación.

Firma

Fecha

Consentimiento informado E.-

Le invitamos a participar de un estudio de tesis de pre grado para optar al título de Químico Farmacéutico desarrollado por la alumna Daniela García Donoso y dirigido por el profesor de la Universidad de Valparaíso Q.F Guillermo González y con la enfermera del Hospital Eduardo Pereira, E.U. Eugenia Olivares.

La investigación se titula “Influencia del uso de inhibidores de secreción ácida en pacientes infectados con *Clostridium difficile* en un hospital del servicio Valparaíso- San Antonio.”

El *Clostridium difficile* es una bacteria que puede causar infecciones gastrointestinales, su efecto puede ser desde una diarrea simple hasta colitis pseudomembranosa, que es una diarrea que puede causar la muerte.

Esta investigación busca identificar factores que pudieran hacer más propensa a una persona a desarrollar infecciones por *Clostridium difficile*, si acepta participar sólo se utilizará la información de su ficha clínica durante el periodo de hospitalización en el cual tuvo una infección gastrointestinal similar a la infección asociada a *Clostridium difficile*.

Su participación es totalmente voluntaria y su negativa a participar no será en modo alguno sancionada.

Su información de identificación será eliminada del estudio una vez que se hayan clasificado los datos obtenidos de su ficha.

Su participación es gratuita, no presenta efectos adversos y ninguno de los participantes en este estudio recibe dinero por ello.

Una vez finalizada la investigación se le comunicaran los resultados del estudio si usted así lo desea a la dirección que usted proporcione para ello.

Si tiene alguna duda respecto a esta información o a la investigación en sí, puede contactarse con la alumna tesista, en persona, por correo electrónico a daniigd@hotmail.com, o por celular al 09-96140344

Formulario de consentimiento informado:

Yo, _____, declaro que me ha sido leído y he leído la información proporcionada por la investigadora, he podido preguntar mis dudas y han sido contestadas satisfactoriamente. Autorizo voluntariamente a la investigadora para que utilice la información presente en mi ficha clínica para su investigación.

Firma o Huella

Fecha

Consentimiento informado F.-

Le invitamos a participar de un estudio de tesis de pre grado para optar al título de Químico Farmacéutico desarrollado por la alumna Daniela García Donoso y dirigido por el profesor de la Universidad de Valparaíso Q.F Guillermo González y con la enfermera del Hospital Eduardo Pereira, E.U. Eugenia Olivares.

La investigación se titula “Influencia del uso de inhibidores de secreción ácida en pacientes infectados con *Clostridium difficile* en un hospital del servicio Valparaíso- San Antonio.”

El *Clostridium difficile* es una bacteria que puede causar infecciones gastrointestinales, su efecto puede ser desde una diarrea simple hasta colitis pseudomembranosa, que es una diarrea que puede causar la muerte.

Esta investigación busca identificar factores que pudieran hacer más propensa a una persona a desarrollar infecciones por *Clostridium difficile*, si acepta participar sólo se utilizará la información de su ficha clínica durante el periodo de hospitalización en el cual tuvo una infección gastrointestinal similar a la infección asociada a *Clostridium difficile*.

Su participación es totalmente voluntaria y su negativa a participar no será en modo alguno sancionada.

Su información de identificación será eliminada del estudio una vez que se hayan clasificado los datos obtenidos de su ficha.

Su participación es gratuita, no presenta efectos adversos y ninguno de los participantes en este estudio recibe dinero por ello.

Una vez finalizada la investigación se le comunicaran los resultados del estudio si usted así lo desea a la dirección que usted proporcione para ello.

Si tiene alguna duda respecto a esta información o a la investigación en sí, puede contactarse con la alumna tesista, en persona, por correo electrónico a daniigd@hotmail.com, o por celular al 09-96140344

Formulario de consentimiento informado:

Yo, _____, declaro que me ha sido leído y he leído la información proporcionada por la investigadora, he podido preguntar mis dudas y han sido contestadas satisfactoriamente. Autorizo voluntariamente a la investigadora para que utilice la información presente en la ficha clínica de mi difunto familiar _____ para su investigación.

Firma

Fecha

Certificado de autorización del comité de ética A.-



MINISTERIO DE SALUD
SERVICIO DE SALUD
VALPARAISO – SAN ANTONIO
HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA R
DIRECCION _____ /

**CERTIFICADO**

El suscrito certifica que, el Comité de Ética del Hospital “Dr. Eduardo Pereira Ramírez”, del Servicio de Salud Valparaíso- San Antonio, en la reunión del día 07 de Enero de 2013, se determinó autorizar el Proyecto de Investigación “Influencia del uso de inhibidores de secreción ácida en pacientes infectados con Clostridium Difficile en un hospital del servicio de Salud Valparaíso – San Antonio” de la alumna Daniela García Donoso, de la Carrera de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso..



DR. JOSE MIGUEL VERSCHURE SOTO
DIRECTOR
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA

Valparaíso, Enero 07 año 2013

Certificado de Autorización del comité de ética B.-



MINISTERIO DE SALUD
SERVICIO DE SALUD
VALPARAISO – SAN ANTONIO
HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA R
DIRECCION _____ /

**CERTIFICADO**

El suscrito certifica que el Comité de Ética del Hospital “Dr. Eduardo Pereira Ramírez”, del Servicio de Salud Valparaíso- San Antonio, en la reunión del día 06 de Mayo de 2013, determinó autorizar las modificaciones en la Metodología realizadas al Proyecto de Investigación “Influencia del uso de inhibidores de secreción ácida en pacientes infectados con Clostridium Difficile en un Hospital del Servicio de Salud Valparaíso – San Antonio” de la alumna Daniela García Donoso, de la Carrera de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, las que corresponden a un cambio desde estudio retrospectivo de cohorte a estudio de caso y control, puesto que la investigación cumple con lo establecido en la Ley N°20.584 que regula los Derechos y Deberes que tienen las personas en relación a acciones vinculada a su atención de salud



DR. JOSE MIGUEL VERSCHEURE SOTO
DIRECTOR
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA

Valparaíso, Mayo 08 año 2013