



FACULTAD DE FARMACIA  
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

“EVALUACIÓN DEL USO DE VANCOMICINA LIOFILIZADA DE  
ADMINISTRACION ORAL EN PACIENTES TRATADOS POR  
*CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDI) DEL HOSPITAL DR. EDUARDO  
PEREIRA R”.

Tesis para optar al Título de Químico Farmacéutico

**CLAUDIA SOFÍA ALAMOS UBILLA**

Director de Tesis: Yanneth Moya Olave.  
Co-director de Tesis: Rubén Muñoz Rocha.

**2016**



*Dedicada en especial a Dios, por todo lo que me ha entregado.*

*A mi familia que amo y a mi esposo...*

*Quisiera agradecer el apoyo recibido en las muchas veces que me vi sin fuerzas para seguir, en las otras tantas que no creí poder llegar a esta instancia final. A pesar de todo siempre estuvieron ahí y por eso doy infinitas gracias a Dios por poner a esas personas en mi camino.*

*Para comenzar, agradezco a mis padres y a mi hermano por siempre darme ánimos y ayudarme día a día creer y confiar en lo que soy capaz, por cooperarme y ayudar a cumplir con mis obligaciones, por escucharme y sostenerme en momentos difíciles. Los amo y por siempre estarán conmigo y yo con ustedes.*

*A mi ahora esposo, por todos estos años en que cada día que no me sentía capaz, me dijo “creo en ti y sé que vas a lograrlo”, lo que me ayudó inmensamente y por eso te amo mucho.*

*A mis compañeros de estudio y amigos, quienes saben lo que se siente estudiar Química y Farmacia, y todo lo que implica: Andrea, Claudia, Leandro, Eva, Naty, Ely, Raúl, Karina, Mauricio, Isabella. Con todos compartí momentos tanto en lo profesional como en lo personal muy especiales, por eso los quiero y agradezco por estar conmigo en este proceso.*

*Agradezco también a la profesora Yanneth Moya, por esas conversaciones, esos consejos, por esas correcciones y sus impulsos para llegar al final del nuevo comienzo, y tengo toda la seguridad que jamás se olvidará de mí, por toda la adrenalina que implicó trabajar juntas. La quiero profe!!!*

*Gracias a Dr. Rubén Muñoz por su disposición conmigo y la ayuda brindada en este proyecto, además de felicitarlo por su capacidad de trabajar en equipo con los demás profesionales de la salud y su espíritu de crear cosas nuevas para el bien de todos.*

*Agradezco a la Srta. Elizabeth Nelson y Rodrigo Ibaceta, por la ayuda, correcciones y consejos en la realización de este trabajo*

*A otras dos personas que quisiera agradecer, son al Dr. Dálbora, quién de manera desinteresada, me orientó en la realización de este trabajo y tuvo toda la disposición de ayudarme. La otra persona quién quiero dar las gracias es a Débora Miranda, secretaria de unidad de infectología del HEP, quién desde mi llegada a la unidad siempre me dio su apoyo en todo momento.*

*A todos ellos y muchos más.....*

*...Gracias.*

## **INDICE**

<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Hipótesis.....</b>	<b>10</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>11</b>
<b>4. Pacientes y métodos.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Tipo de estudio y fuentes de información.....</b>	<b>12</b>
<b>4.2 Estudio de efectividad.....</b>	<b>14</b>
<b>4.3 Factores de riesgo.....</b>	<b>15</b>
<b>5. Resultados.....</b>	<b>16</b>
<b>6. Discusión.....</b>	<b>27</b>
<b>7. Conclusión.....</b>	<b>31</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>34</b>
<b>9. Anexos.....</b>	<b>35</b>

## Resumen.

La incidencia de infección por *C. difficile* ha aumentado progresivamente, siendo considerada la primera causa de diarrea nosocomial en países desarrollados. Esta patología conlleva un incremento en el presupuesto asistencial, asociado a un aumento en días de hospitalización y a una mayor morbimortalidad en los pacientes afectados.

El Hospital Dr. Eduardo Pereira, desde el año 2006, ha desarrollado estrategias para la prevención y el control de la infección por *C. difficile*, siendo sistematizadas en el 2012 con el registro de la vigilancia epidemiológica a un grupo en cohorte. Una de sus estrategias es la administración de vancomicina liofilizada por vía oral.

En este estudio se propone evaluar la eficacia de los tratamientos con vancomicina liofilizada por vía oral. Para ello se revisaron datos de la cohorte 2012-2014, siendo complementado con lo disponible en los programas computacionales ORDEN (farmacoterapias prescritas) y OMEGA (resultados de análisis de laboratorio). Se observa una mejora en la calidad de los registros con el transcurso del tiempo, sin embargo es necesario incluir en ellos, más datos farmacológicos y clínicos de los pacientes. Se comprueba que el perfil epidemiológico de nuestros pacientes coincide con el declarado en la literatura. Además se observa que, independiente al método diagnóstico y terapia administrada, el tratamiento farmacológico es eficaz, validando tanto el protocolo de diagnóstico como de tratamiento. Al analizar los motivos de falla terapéutica se determina que la presencia de comorbilidades en los pacientes

debe ser considerada al momento de estratificar la gravedad de la infección, y así seleccionar su tratamiento.

## **Abstract.**

The Clostridium difficile (CDI) infection incidence had rises progressively, being considerate as the first cause of nosocomial diarrhea on developed countries. This pathology had a rise on healthcare value, associated to more days of hospitalization, and a elevated morbimortality of the considerate patients.

Since 2006, Dr. Eduardo Pereira hospital has developed strategies for prevention and control on CDI infection, being systematized on 2012 with epidemiologic record control to cohort group. One of the strategies is administrate lyophilized vancomycin to patients on oral way.

This study wants to evaluate the treatment efficacy with lyophilized vancomycin. To do this, was revised 2012-2014 cohort data, complemented with available data on ORDEN (prescribed drug treatments) and OMEGA (laboratory analysis results) computer applications. Was observed an improve of data record quality on time. However, more pharmacological and clinical data was needed to include.

Was ratified the epidemiological profile of patients, it's coincident with declaration on international literature. It's determinate the, independent to diagnosis method and administrated therapy, the pharmacologic treatment it's efficient, validating the diagnosis and treatment protocols.

Analyzing the motives of therapeutically failures, the comorbidities presence had to be considerate at the moment of set the infection gravity, for the treatment selection.

## Introducción.

Vancomicina es un fármaco que se clasifica por su estructura como un antibiótico de tipo glicopeptídico, aislado en 1957 por el Dr. Kornfield, a partir de un hongo llamado *Streptomyces orientalis* (Rubistein, 2014). Su espectro de acción comprende microorganismos cocos Grampositivo (gram (+) y bacilos, como por ejemplo estreptococos, estafilococos, enterococos y clostridios (Liu, 2011), (Pérez, 2013).

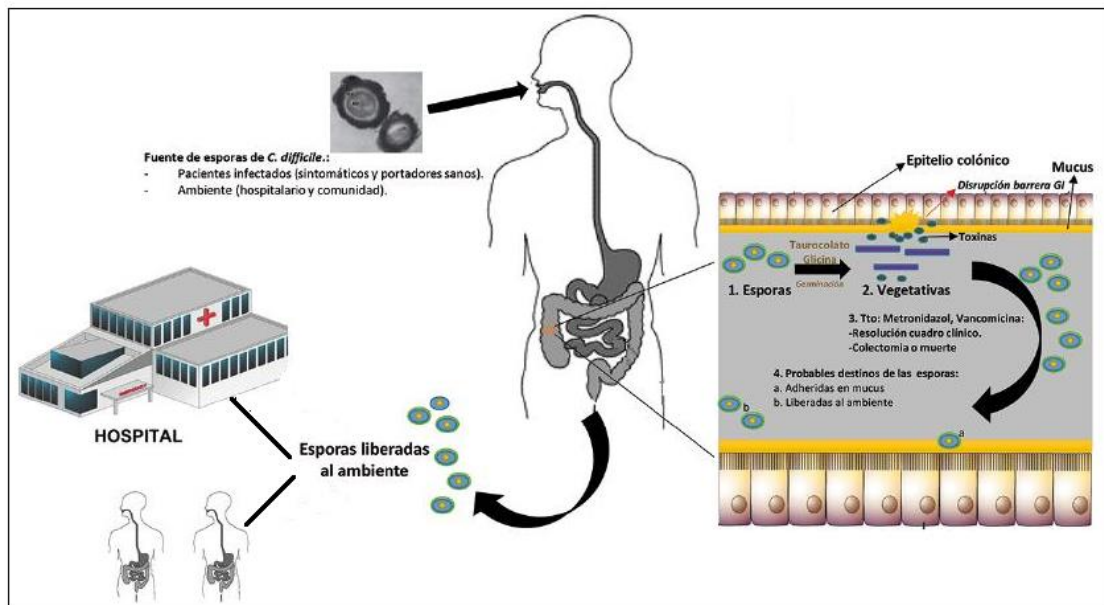
Con respecto a sus propiedades farmacocinéticas, vancomicina se absorbe muy poco por vía oral, alcanzando concentraciones plasmáticas de 1 µg/ml, lo cual favorece su utilización en este tratamiento ya que, en el caso de CDI, se requiere que vancomicina permanezca en la zona intestinal. Por otra parte vancomicina tiene una amplia distribución al ser administrada por vía intravenosa, alcanzando altas concentraciones en hígado, pulmón, corazón y riñones. Cuando se logra alcanzar el estado de equilibrio estacionario, el cual se produce dentro de los 2 primeros días, el volumen de distribución es de 0,4 a 0,9 l/kg. Dentro de sus características se sabe además que difunde a través de la membrana placentaria pero muy poco y a través de las meninges (en ausencia de inflamación); tiene poca afinidad por proteínas plasmáticas (30 a 60%), eliminándose fundamentalmente por vía renal, por filtración glomerular pasiva, recogiéndose hasta un 90% de la dosis inalterada en la orina. La vida media de eliminación es de 3 a 9 horas en pacientes con función renal normal.

Actualmente el principal uso de la vancomicina es el tratamiento de infecciones causadas por *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA), *methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis* (MRSE) en administración endovenosa; y en su forma oral es indicado como segunda línea de tratamiento para las infecciones asociadas a *Clostridium difficile* (CDI), (Rubistein, 2014).

*Clostridium difficile* (CDI) es un enteropatógeno bacilo gram (+), formador de esporas, que crece en condiciones anaerobias formando colonias

circulares e irregulares (Rodríguez-Pardo, 2013). CDI produce gran cantidad de esporas que son diseminadas al ambiente a través de las deposiciones (Sethi, 2010). Estas esporas pueden sobrevivir largo tiempo y son el principal foco de infección, por lo que el manejo ambiental adecuado en los diferentes centros de atención de salud es crítico para evitar un brote infeccioso (Barra-Carrasco, 2014). En el esquema (1) se muestra el ciclo de diseminación de las esporas CDI.

**Esquema 1:** Esquemización del ciclo infectante de infección asociada a CDI. (Barra-Carrasco, 2014).



Secuencia de las esporas de CDI, desde que ingresan al organismo, síntesis de toxinas, tratamiento y liberación al ambiente.

Recientemente se ha demostrado que las esporas de CDI se adhieren a células epiteliales intestinales Caco-2 in vitro alcanzando niveles de adherencia de 60 a 70% del total de esporas, sugiriendo que la adherencia de esporas a la mucosa intestinal podría ser un posible mecanismo de persistencia en el hospedero (Paredes-Sabja 2012). También se demostró que las esporas, a pesar de ser eficientemente reconocidas e internalizadas por

células fagocíticas, permanecen latentes y sobreviven a los macrófagos, causando efectos citotóxicos en éstos (Pituch, 2009).

Posterior a la formación de esporas y a la colonización, comienza la producción de toxinas A (TcdA) y/o B (TcdB) (Pituch, 2009), las cuales son las responsables del daño a la mucosa intestinal, induciendo una reacción inflamatoria aguda y estimulando la aparición de la diarrea (González, 2005).

Las toxinas A y B están codificadas por los genes *tcA* y *tcB*, que están localizados en un locus conocido como PaLoc (pathogenic locus), que posee además tres genes que codifican distintos reguladores para la expresión de las proteínas causantes de la toxicidad: un regulador positivo (TcdR), un regulador negativo (TcdC) y (TcdE) una proteína que facilita la secreción de estas toxinas permitiendo su paso a través de la pared celular de la bacteria.

**Tabla 1:** Actividad biológica de las toxinas de CDI (González, 2005)

<i>Efectos</i>	<i>Toxina A</i> <i>(enterotóxica)</i>	<i>Toxina B</i> <i>(citotóxica)</i>
Citototóxica en cultivos tisulares	±	++++
Entero-inflamatoria	++++	±
Secreción intestinal	++++	±

Principales toxinas sintetizadas por CDI y mecanismo por el cual ejercen su toxicidad.

Desde el año 2001 se observa un aumento de la incidencia de casos de IACD en Estados Unidos, Canadá y algunos países europeos, caracterizada por brotes nosocomiales con una letalidad elevada. Este fenómeno se produjo, en gran medida, por la aparición de una nueva cepa hipervirulenta que se ha caracterizado como tipo toxinogénico III, ribotipo PCR 027 (CD 027) (Arteaga, 2009). Esta cepa tiene una elevada patogenicidad, una capacidad de diseminación mayor (sus esporas son más resistentes a la desecación y pueden permanecer en las superficie durante un tiempo aproximado de 5

meses) (Alvarez, 2001) y un perfil de resistencia a antimicrobianos característico (resistencia a determinadas fluoroquinolonas), lo que le confiere un importante potencial epidémico en el ámbito hospitalario y en la comunidad. La cepa CD 027 es hiperproductora de toxina (producción de toxinas A y B de 16 a 20 veces superior al resto de cepas) debido a una delección en el gen regulador de la toxina TcdC (Pérez 2013).

Debido a las características mencionadas de la cepa CD 027, el diagnóstico de IACD ha ido en aumento en los últimos 10 años. Así, en Estados Unidos el número de casos ha sufrido un incremento con cifras que van desde 31/100.000 casos en 1996 a 61/100.000 en el año 2003 (McDonald, 2006). En España la incidencia promedio de CDI fue de 41,2 casos/100.000 altas para el período 1997 – 2005, con tendencia creciente aumentando incluso la mortalidad por eventos (se incrementó de un 0,1 a 0,69 defunciones por millón de habitantes), según los registros de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística España (Soler, 2008).

Otro estudio realizado en cuatro países europeos, señala que CDI ha causado un aumento en la estadía hospitalaria en 16 días en Inglaterra, 15 días en Alemania, 14 días en España y 13 días en los Países Bajos (Nogareda, 2009).

En Chile, no se está ajeno a esta realidad, lo que se refleja en un estudio realizado en el año 2000, que muestra una tasa de portación en adultos hospitalizados de un 10 a 20 %, lo que a la fecha ha ido en aumento dejando en evidencia que, las infecciones intrahospitalarias causadas por CDI son en la actualidad un problema frecuente en el ambiente hospitalario (Gardilicic, 2000).

Se ha determinado la existencia de ciertos factores de riesgo que estarían correlacionados a una mayor probabilidad de padecer una IACD, entre ellos: el ser adulto mayor de 65 años, presencia de comorbilidades o de inmunosupresión (VIH), pacientes con diagnóstico de cáncer, de enfermedades gastrointestinales (tales como las enfermedades inflamatorias

intestinales), con uso previo de antibióticos o inhibidores de bomba de protones, o con antecedentes de hospitalización previa. (Hernández, 2012) Se ha identificado al uso previo de antibióticos, como el principal factor de riesgo para contraer esta patología, esto fundamentado en la alteración de la microflora intestinal que ocasionan los antimicrobianos, permitiendo que las esporas de CDI presentes en el entorno colónico germinen y colonicen la superficie intestinal. Dentro de los antimicrobianos que más se asocian a IACD se encuentran los derivados de penicilina como ampicilina, amoxicilina o cefalosporinas, además de clindamicina y recientemente las fluoroquinolonas (Spencer, 1998).

Dentro de los métodos de diagnóstico para la detección de CDI se utilizan cultivo de heces, ensayo de neutralización de citotoxina, inmunoensayo para glutamato deshidrogenasa (GDH), inmunoensayo para toxina A y/o B, ensayos moleculares para los genes codificantes de ambas toxinas (tcdA y tcdB) y tcdC o una combinación de algunas de las anteriores para formar un algoritmo de detección rápida, con elevada sensibilidad y especificidad. Sin embargo, lo más importante para poder diagnosticar las infecciones asociadas a CDI de forma eficiente, es la existencia tanto de un adecuado análisis clínico y el diagnóstico de laboratorio de CDI puesto que no todos los pacientes portadores de cepas toxigénicas de CDI son sintomáticos (Planche, 2008). Por consiguiente, los análisis de laboratorio se deberían limitar sólo a pacientes que exhiben síntomas clínicos compatibles con aquellas de infecciones asociadas a CDI.

**Tabla 2:** Ensayos de diagnóstico para CDI. (Hernández, 2012)

Ensayo	Sensibilidad	Especificidad	Rapidez	Conveniencia	Economía
Neutralización de citotoxina	++	++++	++	++	+++
Cultivo toxigénico	++++	++++	+	+	+++
EIA de toxinas	+	++++	++++	++++	++++
Algoritmo a base de GDH**	+++	++++	++/++++	+++	+++
Moleculares (RPC, LAMP)**	++++	++++	+++	+++	++

\*Cada propiedad es evaluada de menor (+) a mayor (++++). Modificado de<sup>11</sup>. \*\*Ver texto.

Se muestran las distintas pruebas diagnósticas para CDI y sus características, destacándose las técnicas moleculares, con la desventaja de su costo. GDH: Glutamato deshidrogenasa, Lamp: loop-mediated isothermal amplification, PCR: polimerasa chain reaction

Las manifestaciones de las IACD varían desde cuadros de diarrea leve, sin manifestaciones sistémicas, hasta cuadros caracterizados por una colitis fulminante con megacolon tóxico y perforaciones en el tracto colónico. Otros síntomas son fiebre, dolor abdominal (generalmente hipogástrico) y leucocitosis periférica, sin embargo se encuentran en menos de 50% de los pacientes.

Los cuadros leves y moderados se manifiestan como diarrea acuosa de volumen variable, con o sin mucosidad y dolor abdominal. En general, estos pacientes no presentan compromiso sistémico o lo tienen con carácter leve. A su vez, los cuadros graves se caracterizan por fiebre o escalofríos, leucocitosis (mayor de 15.000 cels/mm<sup>3</sup>), aumento de la creatininemia (mayor o igual al 50% del valor base) o el hallazgo de colitis pseudomembranosa en la colonoscopia o colitis en la tomografía axial computarizada. Además, un cuadro grave, debería acompañarse de aumento del lactato sérico, hipotensión arterial, íleo o megacolon, entre otros (Unidad de control de IAAS-HEP, 2013).

En general, la diarrea de la infección asociada a CDI, se puede acompañar de mucus y sangre oculta en deposiciones; sin embargo, la presencia de melena o hematoquezia es infrecuente. Dada la existencia de

individuos portadores asintomáticos de cepas de CDI es importante definir adecuadamente un caso sospechoso de infección asociada a CDI. Para esto es recomendable determinar la presencia de al menos tres deposiciones diarreicas durante 24 horas, durante o después de la administración de antimicrobianos. Casos excepcionales lo constituyen pacientes con íleo o megacolon secundarios a infecciones asociadas a CDI, que pueden presentarse con escasa o sin diarrea. En este caso se puede considerar la búsqueda de CDI en deposiciones formadas o en hisopado rectal. Tratar pacientes con diarrea nosocomial, sin testear la presencia de CDI no es recomendable (Hernández, 2012).

El definir la gravedad de la diarrea asociada a CDI, al igual que el número de eventos (recurrencias), permite establecer el tratamiento farmacológico más adecuado para cada paciente (Pérez, 2013)

El tratamiento antimicrobiano de la diarrea asociada a CDI se basa en tres agentes: metronidazol, vancomicina y teicoplanina, y en el aporte de un agente de reciente incorporación: fidaxomicina. El planteamiento inicial para el manejo de CDI es considerar la retirada del tratamiento antimicrobiano causal y, si no es posible, dar preferencia a los que menos se asocian a CDI como macrólidos, tetraciclinas (incluyendo tigeciclina), aminoglicósidos, sulfamidas y glucopéptidos. En algunos casos, la diarrea se resuelve sin la administración de tratamiento específico al retirar el antimicrobiano, pero es difícil predecir qué pacientes desarrollarán manifestaciones graves de la enfermedad, y por tanto, el tratamiento dirigido está indicado cuando existen síntomas, al contrario que el portador asintomático, que no requiere tratamiento (Pérez 2013).

Como CDI es un microorganismo presente en la luz del colon, la actividad del antimicrobiano depende de la concentración que se alcance a este nivel, de esta manera se justifica el uso de metronidazol (cuya excreción en heces es de 6 a 15% de la dosis administrada) y de vancomicina administrada en forma oral (no es absorbida desde tracto gastro intestinal, alcanzando concentraciones fecales elevadas, sin prácticamente toxicidad sistémica)

Estudios clínicos demuestran eficacia equivalente de metronidazol y vancomicina en CDI leve a moderada, sin embargo otros han obtenido tasas de erradicación de CDI mayores con la utilización de vancomicina en enfermedad grave. Las guías clínicas han recomendado el uso de metronidazol sobre vancomicina en los casos de CDI leve a moderada atendiendo a criterios económicos y ecológicos. Sin embargo, existen antecedentes que tanto metronidazol como vancomicina incrementan de igual manera el riesgo de colonización por enterococo resistente a vancomicina.

En cuanto a sus características farmacocinéticas, probablemente hagan superior la terapia de vancomicina sobre metronidazol, aunque en infecciones leves a moderadas vancomicina no aporta ninguna ventaja frente a metronidazol.

La CDI se caracteriza por una alta tasa de recurrencia, que va desde 20% luego de la primera infección hasta 65% luego de una segunda recurrencia. Se define como recurrencia de diarrea asociada a CDI, como la aparición de síntomas y signos y test diagnósticos positivos para CDI a las pocas semanas o meses de haber recibido un tratamiento eficaz para la infección. Esta recurrencia es independiente del tratamiento administrado y se cree que es debido a reinfecciones con cepas de la misma o distinta estirpe del CDI. (González, 2005). Considerando que la diarrea asociada a CDI ocasiona una disrupción de la flora fecal normal, surge el trasplante de microbiota fecal (TMF) como alternativa terapéutica, basada en la recuperación de la flora bacteriana intestinal presente en los pacientes con CDI refractaria (Hundal, 2011) (Pérez, 2013).

Otra alternativa terapéutica basada en la recuperación de la flora normal del colon, es el uso de probióticos, los cuales son microorganismos no patogénicos (Heinlen, 2010). El agente probiótico más prometedor es *Saccharomyces boulardii*, aunque también se han evaluado especies de *Lactobacillus*. En otros estudios se señala a *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus* como agentes que reducían el riesgo de desarrollar infección por CDI en pacientes de más de 50 años de edad que precisaban tratamientos antimicrobianos por diferentes motivos. Hoy en día no

se recomienda su uso de manera sistemática y se podría valorar en casos refractarios con múltiples recurrencias y en combinación con vancomicina (Pérez, 2013).

En Chile, en 2010; se registra la primera forma farmacéutica de vancomicina oral, quedando solo en 2015 disponible en el mercado público (CENABAST). Ante esta realidad y desde el año 2006, el Hospital Dr. Eduardo Pereira, inicia tratamientos de CDI con preparaciones magistrales de papelillos de vancomicina liofilizada para ser administrada por vía oral. Este tratamiento se basa en la experiencia española en donde ante la no existencia comercializada una formulación oral de vancomicina, se emplea la formulación para administración iv por vía oral.

Posteriormente en el año 2012 se aprueba el protocolo de tratamiento para el CDI en ese centro asistencial y comienza el registro de datos de pacientes mantenidos en cohortes.

De esta manera, y en consideración a las actuales condiciones; se pretende evaluar el uso de la terapia farmacológica utilizada en el período 2012-2014 en pacientes con CDI para determinar su eficacia y de esta manera realizar un aporte al tratamiento por CDI en este hospital.

### **Hipótesis.**

La administración oral de vancomicina liofilizada inyectable es eficaz en el tratamiento de pacientes hospitalizados con diagnóstico de *Clostridium difficile* del hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso.

## Objetivos.

### GENERAL

- Evaluar el uso de vancomicina liofilizada inyectable en administración oral en pacientes tratados por *Clostridium difficile*.

### ESPECÍFICOS

- Caracterizar demográfica y clínicamente a los pacientes con *Clostridium difficile*, internados en el hospital Dr. Eduardo Pereira en tratamiento con vancomicina liofilizada inyectable en administración oral.
- Evaluar parámetros de eficacia clínica en pacientes tratados con vancomicina liofilizada inyectable en administración oral.
- Establecer relación estadística entre diferentes elementos y la eficacia de tratamientos farmacológicos, que permitan identificar factores de riesgo local.

## **Pacientes y métodos.**

### **Tipo de estudio y fuentes de información.**

Estudio de tipo retrospectivo observacional que analiza los casos de infección por *Clostridium difficile* (CDI) notificados y tratados (entre enero 2012 – diciembre 2014) en el Hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso (HEP). Cuenta con la aprobación del comité de Ética Clínica del establecimiento asistencial, del comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio, y del Comité de Bioética para la Investigación de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso.

El criterio de inclusión utilizado para la selección de los pacientes corresponde a pacientes adultos registrados durante el periodo 2012-2014 en la base de datos de pacientes con diagnóstico de CDI en la Unidad de Infectología del HEP. Como criterio de exclusión se considera el registro incompleto de los datos del paciente.

La información extraída desde la base de datos de la Unidad de Infectología, se complementa con lo disponible en el programa computacional ORDEN (que contiene registro de farmacoterapias prescritas durante las hospitalizaciones) y del programa computacional OMEGA (que contiene los resultados de análisis de laboratorio de pacientes hospitalizados). A partir de estos datos se elabora una nueva base de datos en formato Excel y asignando código alfa numérico, para la protección y confidencialidad de la información obtenida.

La caracterización demográfica de los pacientes se realiza sobre la base de su edad y género; mientras que la caracterización clínica contempla días de hospitalización, comorbilidades, hospitalizaciones previas, episodios de CDI durante el año anterior, lugar en donde probablemente contrae el CDI, método utilizado para realizar diagnóstico de CDI, gravedad de la infección por

CDI, esquema antimicrobiano prescrito para tratamiento del CDI y las condiciones clínicas del paciente en el alta médica.

Se definen los siguientes conceptos utilizados en la presente investigación:

- Comorbilidades: serán los diagnósticos registrados y que acompañan al diagnóstico principal. Considerando la prevalencia, se clasificarán en: hipertensión arterial, diabetes mellitus, daño hepático crónico, enfermedad renal crónica y otras.
- Hospitalización previa: corresponde al ingreso del paciente a un centro asistencial, durante el año previo al contraer la infección por CDI.
- Lugar en donde contrae probablemente la infección por CDI: para este concepto se distingue entre una infección de origen intrahospitalaria o ambulatoria. Se considera intrahospitalaria cuando el paciente comienza a presentar síntomas diarreicos o ingresa a la cohorte de CDI 48 horas después de su ingreso al recinto asistencial.
- Método diagnóstico para CDI: se distingue entre método para detección de toxina A/B (Inmunocromatografía /EIA de Remel); por PCR (polimerasa chain reaction) a través de GeneXpert (Cepheid; Sunnyvale, California), y por síntomas clínicos presentados. Se entiende como método mixto a la aplicación de dos técnicas de diagnóstico (serología y PCR)
- Gravedad de la infección por CDI y esquema de tratamiento prescrito: de acuerdo a los actuales protocolos existentes en el HEP se define como
  - **cuadro leve:** paciente con menos de 15.000 leucocitos/dL y valor de creatinina <1,5 veces el nivel previo. El tratamiento

farmacológico recomendado consiste en **metronidazol** por vía **oral**, en una dosis de 500 mg cada 8 horas por 10 días.

- **cuadro moderado:** paciente presenta más de 15.000 leucocitos /dL y valor de creatinina > 1,5 veces el nivel previo. El tratamiento farmacológico corresponde a 125 mg de **vancomicina** por vía oral cada 6 horas durante 10 días.
  - **cuadro severo** se define a la infección que se presenta con shock/hipotensión o íleo-megacolon en los pacientes. El tratamiento recomendado es combinado. El tratamiento combinado, consiste en administrar **vancomicina** en una dosis de 500 mg por vía oral cada 6 horas; (en caso de presentar íleo severo se recomienda administrar por sonda rectal); **junto a metronidazol** en una dosis de 500 mg cada 8 horas por vía intravenosa por 7-10 días.
- Condiciones del paciente al alta médica: se considera fecha y condición del paciente.(fallecido o vivo)

### **Estudio de efectividad**

La evaluación de la efectividad del tratamiento indicado a los pacientes con diagnóstico de CDI, se realiza mediante la determinación del fracaso o éxito terapéutico. Para ello se define:

- Éxito terapéutico: se denomina así a la condición del paciente dado de alta vivo, y que no presenta sintomatología diarreica posterior a la fecha de alta médica, en un periodo mínimo de un mes.
- Falla de eficacia: paciente que no presenta mejoría clínica, que requiere cambio en el esquema de antimicrobiano prescrito, fallece a causa de

la infección o presenta “recaída” de la infección. Se considera recaída de la infección cuando el paciente presenta nuevos síntomas de infección por CDI, hasta 30 días después del primer diagnóstico realizado.

En este punto se realizará la distinción entre tratamiento inicial (considerándose así al primer tratamiento administrado para la infección por CDI) y tratamiento de rescate (corresponderá a aquel tratamiento administrado al paciente ante los primeros síntomas de falla terapéutica del tratamiento inicial, aun cuando no termine el primero)

### **Factores de riesgo**

La determinación de factores de riesgo que pueden influir en el éxito terapéutico, se considera sobre la base de aquellos recomendados por la literatura, como los descritos por (Hernández, 2012) y (Unidad de control de IAAS-HEP, 2013), entre ellos:

- Edad
- Género
- Comorbilidades
- Procedimientos invasivos (uso previo de sondas enterales, cirugías previas en el tracto gastrointestinal y otros).
- Farmacoterapia prescrita (prescripción previa o concomitante de antibióticos, e inhibidores de la bomba de protones)
- Hospitalizaciones previas en el año.

Se determinará el grado de asociatividad de estos factores y la eficacia terapéutica del tratamiento. Para ello se utilizará test de Fisher, considerando un intervalo de confianza del 95% ( $p < 0,05$ ) (solamente si los datos tienen un valor inferior a 5), en caso contrario se utilizará el test Chi Cuadrado.

## Resultados.

De la base de datos con pacientes del HEP diagnosticados con *Clostridium difficile* (CDI) entre los años 2012 y 2014, se obtiene un total de 342 eventos, correspondientes a 315 pacientes. De éstos pacientes, 137 son mujeres (43,5%) y 178 hombres (56,5%).

Respecto a su edad los pacientes se distribuyen entre los 18 y 97 años, con un promedio de 67 años para los hombres y 69,7 años para las mujeres

Su distribución etaria, presenta a 108 pacientes menores de 65 años (34,3%), 130 pacientes se encuentran en el rango entre 65 y 80 años (41,3 %) y 77 pacientes son mayores de 80 (24,4 %). Fig. 1

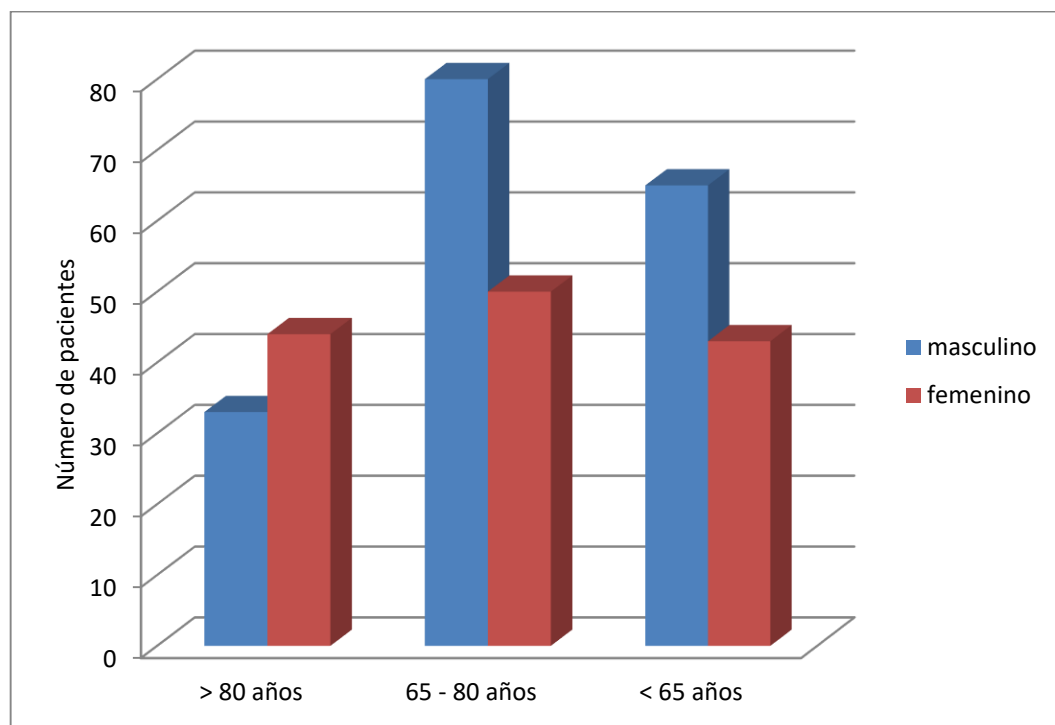


Figura 1: distribución de pacientes según género y edad (n=315).

En un 74% de la muestra en estudio, existe presencia de comorbilidades (n=233). Estas comorbilidades se presentan en un rango de 1 a 5 por cada paciente; siendo la moda 2 enfermedades. (Fig. 2)

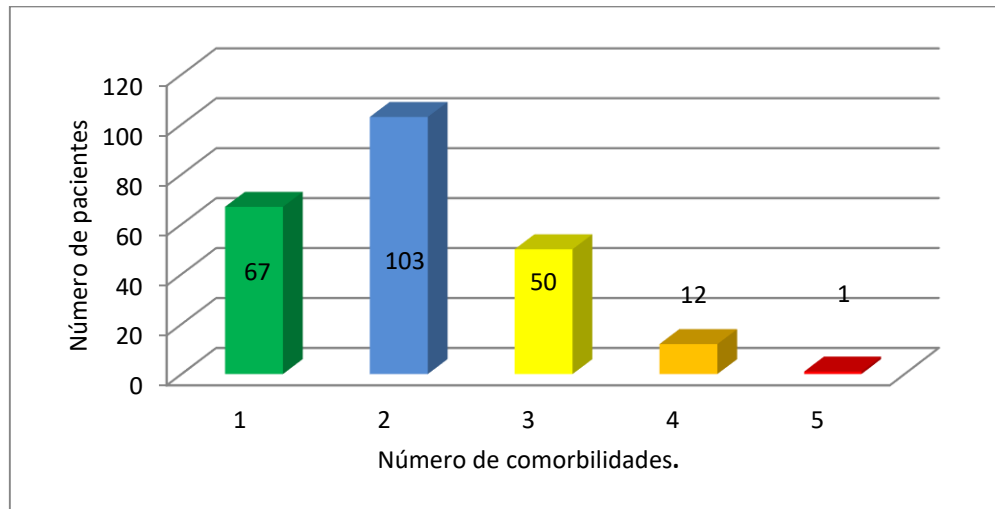


Figura 2: número comorbilidades por paciente al momento hospitalización (n=233).

De los pacientes con comorbilidades asociadas, se observa que 182 pacientes (57,8%), presentan hipertensión arterial, 106 pacientes (33,7%) con diabetes mellitus, 26 pacientes (8,3 %) con daño hepático crónico, 50 pacientes (15,9%) con enfermedad renal crónica y 112 pacientes (35,6 %) con otras comorbilidades. Fig. 3

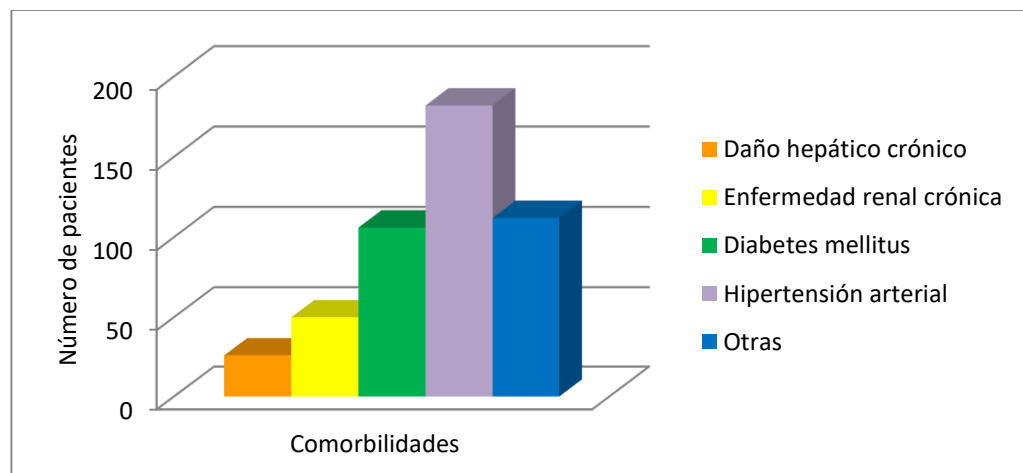


Figura 3: distribución de comorbilidades presentadas por los pacientes (n =315).

Los 315 pacientes presentan 342 eventos de hospitalización por CDI, en un rango entre 1 a 3 hospitalizaciones por paciente (Fig. 4). La mayoría de los pacientes (92,4 %) presentan sólo una hospitalización por CDI.

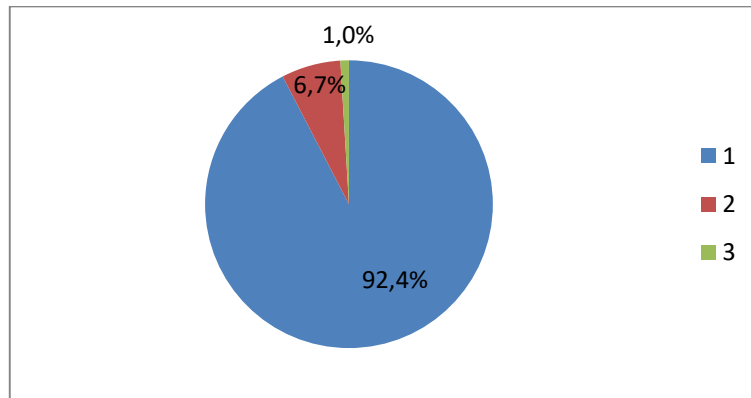


Figura 4: número de hospitalizaciones por CDI presentada en los pacientes durante el periodo analizado (n = 315).

Según protocolos vigentes en el HEP, si el paciente se re-hospitaliza en menos de un mes con la misma sintomatología, no se realiza una nueva prueba diagnóstica de laboratorio.

De esta manera los 342 eventos son diagnosticados sobre la base de 331 pruebas diagnósticas (Fig. 5).

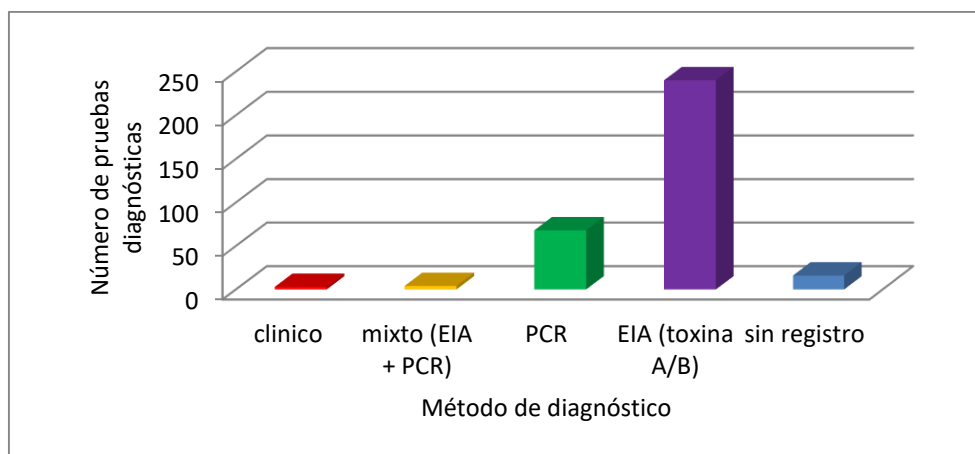


Figura 5: distribución según método de diagnóstico realizado (n = 331) PCR: reacción en cadena de polimerasa; Toxina A/B: presencia de toxinas A y/o B de CDI; EIA: cromatografía por enzimoimmunoanálisis

Según el servicio clínico donde se hospitaliza el paciente y en donde se realiza el diagnóstico de CDI, se observa que la mayoría pertenece a unidades de cirugía general y medicina interna. (Fig. 6).

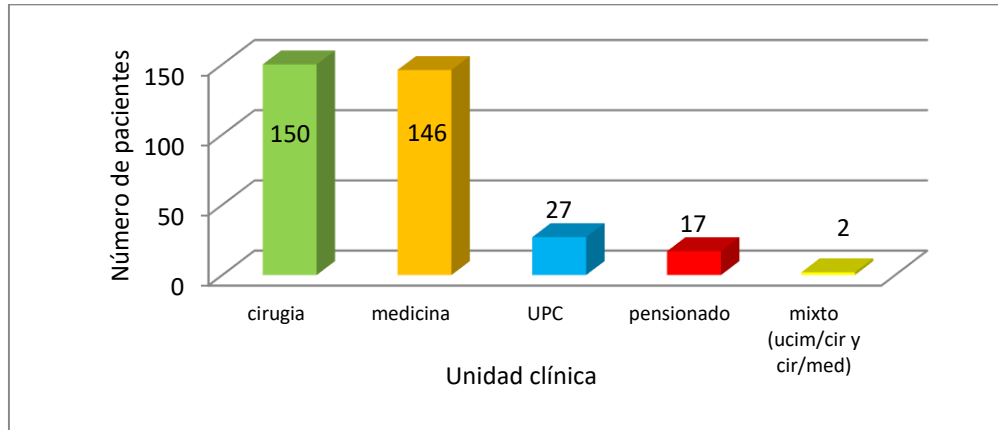


Figura 6: distribución de los pacientes con CDI según unidad clínica donde se hospitalizan (n: 342). UPC: unidad de paciente crítico; cir/med: cirugía y medicina; ucim/cir: unidad de cuidados intermedios y cirugía.

La mayoría de los pacientes evaluados (56,2%) presentan registros de hospitalizaciones previas durante el año anterior. (Fig. 7)

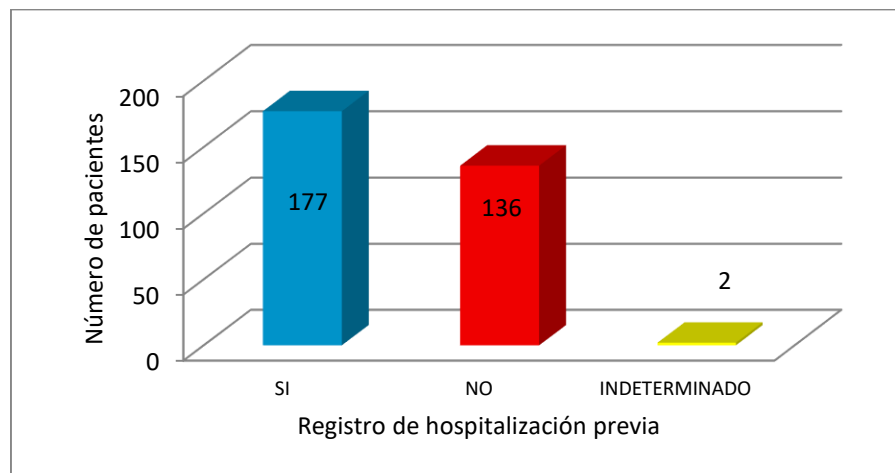


Figura 7: hospitalización previa durante el año anterior al evento CDI. (n = 315).

Según la gravedad de la infección (Fig.8), se observa que 214 eventos de los presentados se clasifican como leve, correspondiendo a un 62,6%.

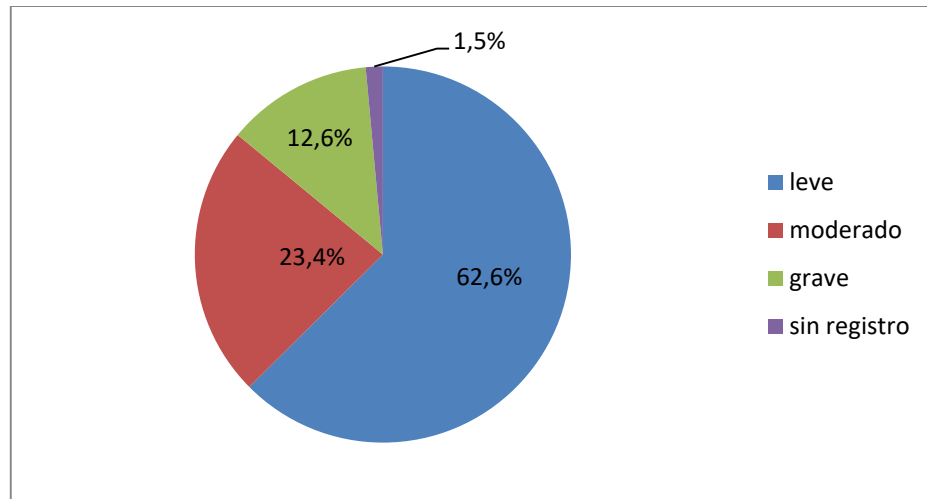


Figura 8: Clasificación de la infección según la clasificación de gravedad vigente en protocolos HEP. (n = 342).

De acuerdo al origen de la infección por CDI, se observa un predominio en un 65,5% de las infecciones adquiridas en el ambiente hospitalario, seguido de un 25,1% de las adquiridas en la comunidad. (Fig. 9)

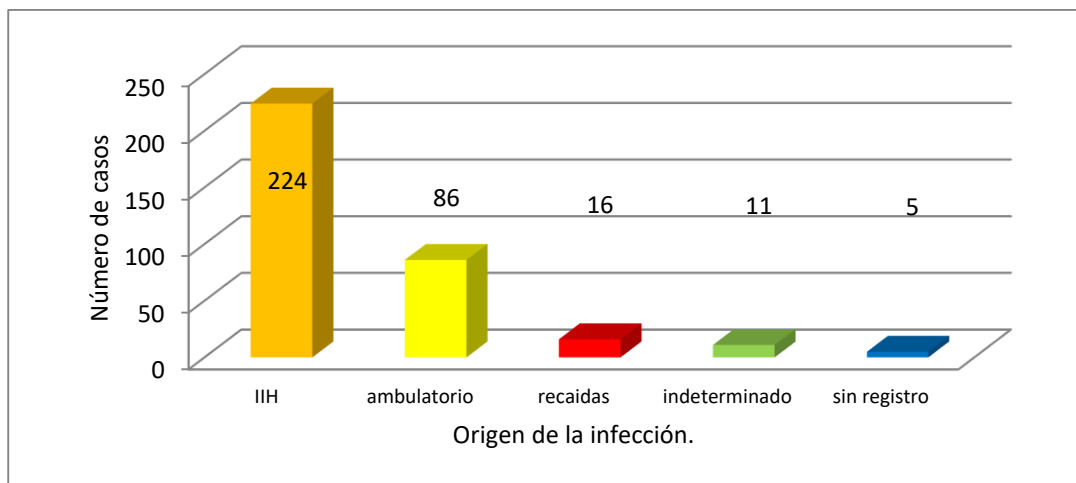


Figura 9: distribución de pacientes según lugar en donde habrían adquirido la infección. (n=342) IIH: Infección intrahospitalaria.

Para el estudio de la eficacia del tratamiento prescrito, no serán considerados 5 de los 342 eventos de la base de datos, por falta de registro de la efectividad (n=337). De éstos se tiene que 261 se resuelven de manera efectiva (77,5%), 51 presentan falla terapéutica (15,1%) y en 25 se clasifican como indeterminados, por disponerse de un registro ambiguo o poco claro (7,4%).

Al evaluar la efectividad del tratamiento farmacológico según el nivel de gravedad de la infección (Fig. 10) se destaca el predominio de ésta por sobre las fallas terapéuticas e indeterminados en todos los segmentos.

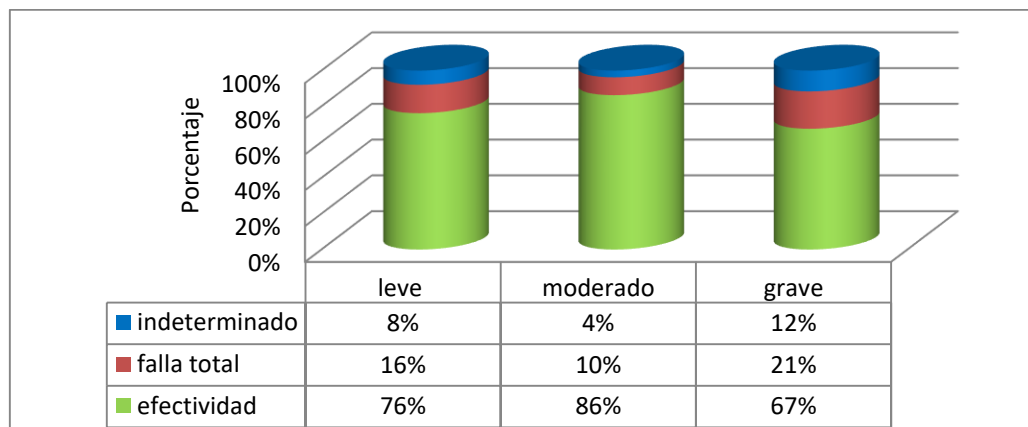


Figura 10: efectividad del tratamiento según gravedad de la infección. (n= 337).

En relación a los registros de pacientes con fallas terapéuticas, se observa que de las 51 fallas totales, 35 (68,6%) corresponden a la muerte del paciente. (Fig.11)

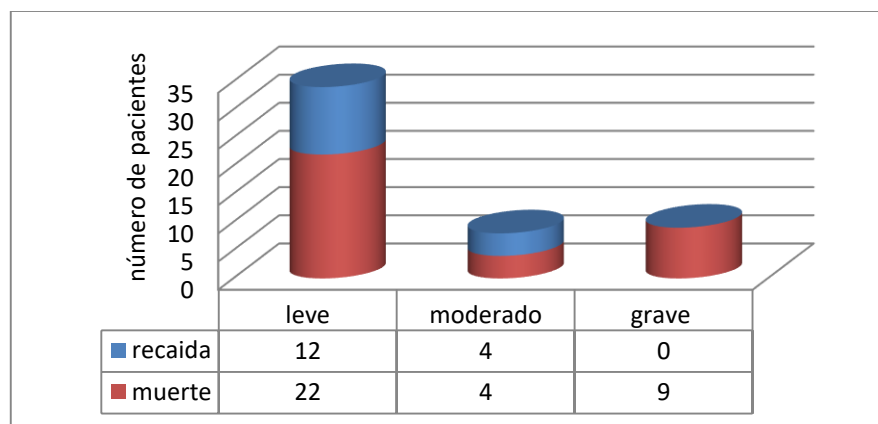


Figura 11: distribución de falla terapéutica según gravedad de la infección. (n=51)

Al analizar las recaídas (n=16) se puede determinar factores de riesgo que hayan predispuesto a la infección

Tabla 1: Porcentaje de pacientes con presencia de factores de riesgo que interfiere en las recaídas infecciosas (n=16)

Factores evaluados	Pacientes con registro	Factor Presente (%)	Factor Ausente (%)
Quimioterapia preexistente	0	0	0
Infección VIH	0	0	0
Cirugías intestinales	5 (31%)	31	0
Uso de sondas	5 (31%)	31	0
Inhibidores de bomba	10 (62,5%)	12,5	50
Uso previo de ranitidina	10 (62,5%)	37,5	25
Uso previo metoclorpramida	10 (62,5%)	18,7	43,8
Uso de antibiótico previo	16 (100%)	63	37

En 75 casos (22,3 %), se estipula la prescripción de un tratamiento farmacológico de rescate ante indicios de falla terapéutica del tratamiento inicial.

Al comparar el tratamiento inicial y de rescate (Fig.12), se observa que en ambos prevalece la efectividad (60% y 80% respectivamente).

Cabe señalar que en 60 de los 261 registros (considerados como efectividad total), se prescribe tratamiento de rescate (23 %).

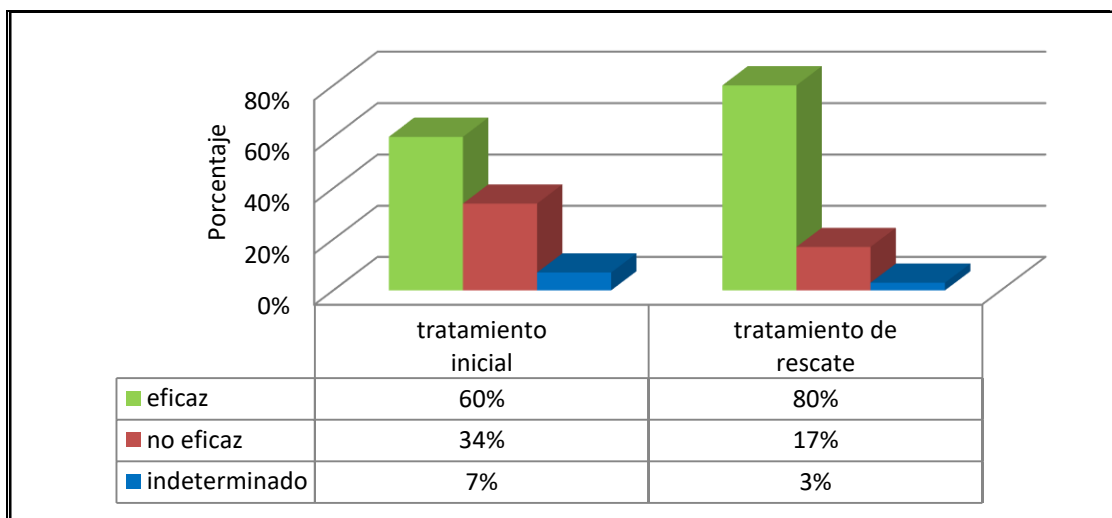


Figura 12: Eficacia de tratamiento inicial y tratamiento de rescate. (n = 337)

Al evaluar los tipos de prescripción realizada y la efectividad conseguida, se determina eficacia por sobre el 57% en los 3 tipos de tratamientos farmacológicos prescritos según protocolo. (Fig. 13)

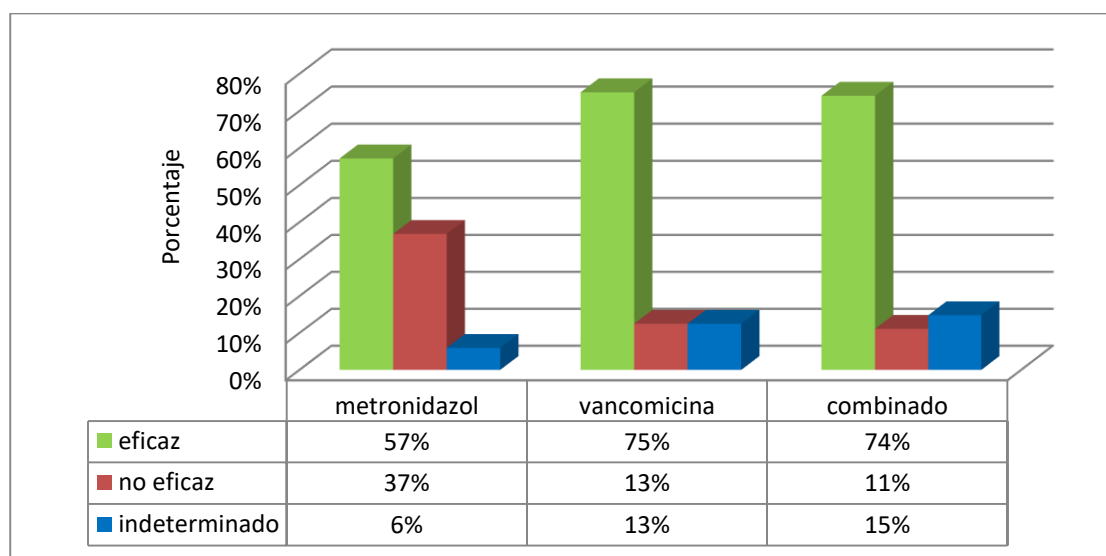


Figura 13: eficacia del tratamiento inicial según tratamiento farmacológico prescrito. (n= 337)

Los tratamientos de rescate se constituyen por la adición de un segundo antimicrobiano (vancomicina o metronidazol) o la sustitución por vancomicina. En la figura 14 se observa que, para el caso de sustitución, existe un 86% de eficacia.

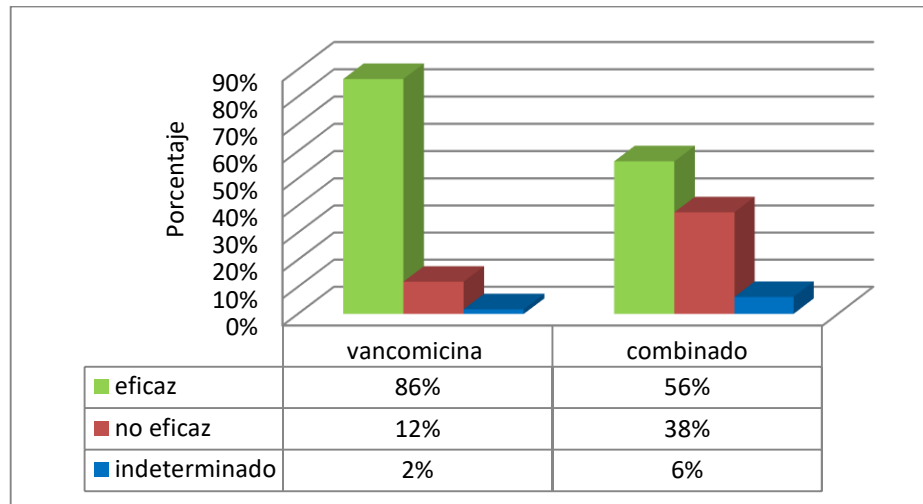


Figura 14: eficacia del tratamiento de rescate en infecciones por CDI. (n= 75)

Al evaluar la efectividad de aquellas infecciones de origen intrahospitalarios (n=224), se destaca un resultado eficaz de la farmacoterapia (Fig15), ya sea empleando tratamiento inicial o de rescate.

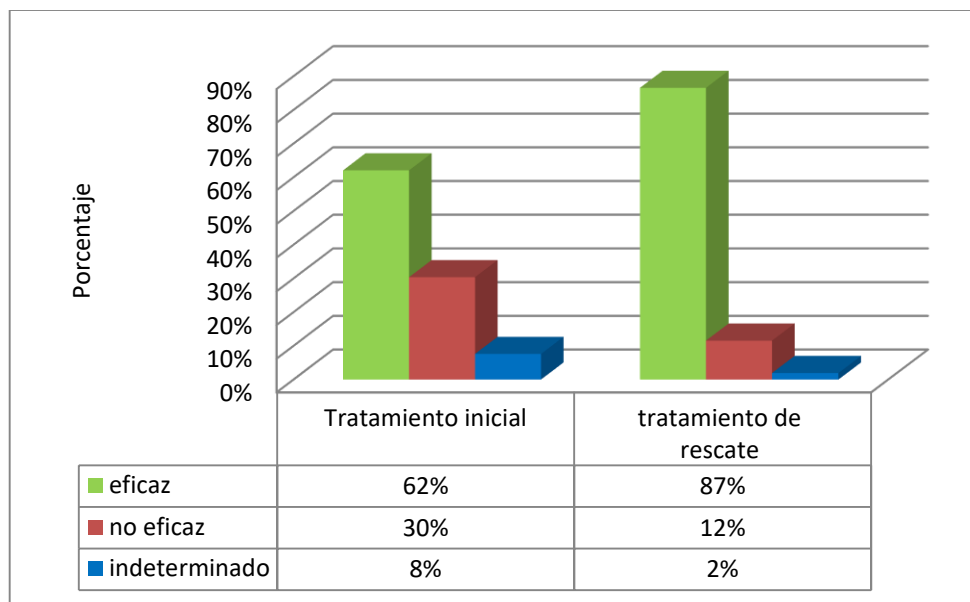


Figura 15: eficacia de tratamientos en infección por CDI de origen IIH (n=224).

Sabiendo que la determinación oportuna del agente infeccioso, es un factor que afecta la eficacia de la respuesta antimicrobiana, se determina la eficacia en los tratamientos iniciales según el método diagnóstico utilizado (Fig. 16). Se evidencia, que sólo el diagnóstico basado en la clínica del paciente, no obtiene resultados favorables.

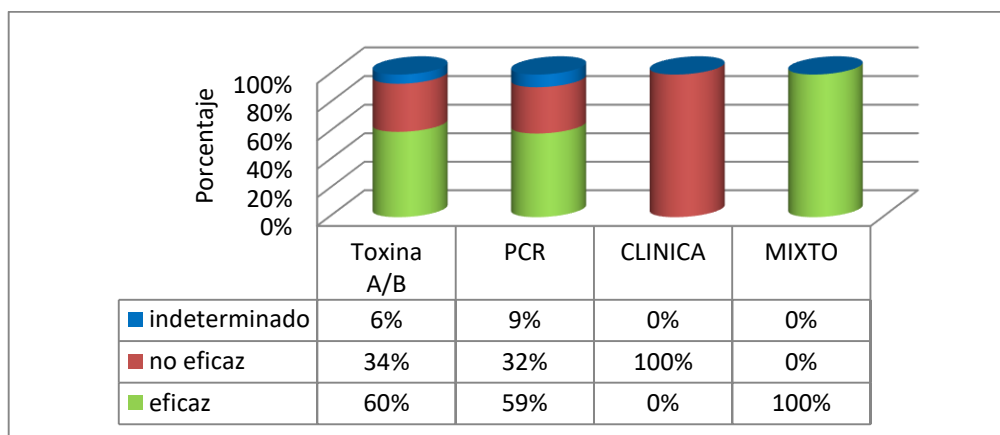


Figura 16: eficacia del tratamiento inicial en los distintos métodos de diagnóstico. (n=337) PCR: reacción en cadena de polimerasa; Toxina A/B: presencia de toxinas A y/o B de CDI

Si el mismo análisis anterior se realiza para tratamientos de rescate, podemos destacar que todos los métodos de diagnóstico realizado poseen una eficacia sobre el 75 %. Fig. (17).

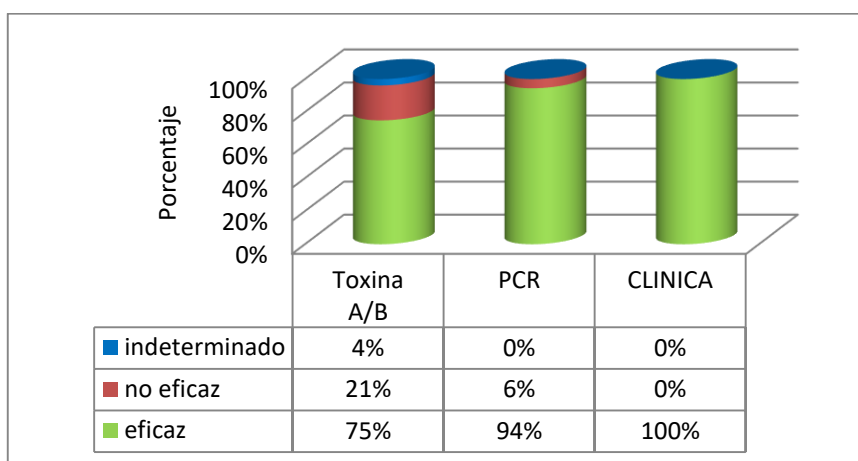


Figura 18: eficacia del tratamiento **de rescate** según los distintos métodos de diagnóstico PCR: reacción en cadena de polimerasa; Toxina A/B: presencia de toxinas A y/o B de CDI

La asociación entre los factores de riesgo y la eficacia del tratamiento para CDI, se evalúa sobre la base del test de Fisher (en el caso en que los datos correspondan a un valor inferior a 5), considerando un intervalo de confianza del 95%, es decir, será estadísticamente significativo el obtener un  $p < 0,05$ . En caso contrario será aplicado el Test Chi Cuadrado. En la tabla 2 se observa que la única asociatividad estadísticamente significativa es la presencia de comorbilidades en la eficacia del tratamiento inicial con metronidazol.

Tabla 2: Resultados del valor p, al asociar los distintos factores de riesgo y la eficacia del tratamiento tanto inicial como de rescate.

	metronidazol	vancomicina		Tratamiento combinado	
	Tratamiento inicial	Tratamiento inicial	Tratamiento de rescate	Tratamiento inicial	Tratamiento de rescate
<b>Género</b>	0,4315	1	0,6956	0,1073	0,1357
<b>Edad <math>\geq</math> 65 años</b>	0,0906	0,5407	0,2013	0,2530	1
<b>Presencia de comorbilidades</b>	<b>0,0099</b>	0,5352	0,9678	1	1

### Alcance

Originalmente se había planteado realizar el estudio de estabilidad de vancomicina liofilizada (en su formato de papelillo, confeccionado en el HEP) a través de técnicas de HPLC. Sin embargo, debido a las sugerencias del comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio, este fue postergado para ser realizado en un estudio posterior. Sobre esta base se deberían considerar la elaboración de protocolos de fabricación de papelillos de vancomicina liofilizada que permitan otorgar seguridad tanto al manipulador, como al medio en donde se realiza.

## Discusión.

El método retrospectivo utilizado en este estudio, como modelo de investigación, presenta ventajas para lograr los objetivos planteados, así como desventajas. Dentro de las ventajas podemos incluir el bajo costo en su realización, y la disposición de una base de datos que involucra casos de una patología poco frecuente, además de la posibilidad de relacionar distintos factores de riesgo y enfermedades asociadas a los pacientes (Fernández, 2001). Además, desde el punto de vista epidemiológico, se pudo disminuir el sesgo de la aparición de un brote epidemiológico al incluir un período de tres años de registro. En un estudio de prevalencia realizado previamente en HEP, se determinó una incidencia aproximada de 10 a 12 casos nuevos de pacientes con CDI por mes. De esta manera, la metodología adoptada (retrospectivo) permitió ingresar los pacientes con CDI dentro del período comprendido entre los años 2012 – 2014, obteniéndose una cantidad de 315 pacientes con casos nuevos (se evaluaron 342 eventos). De los 315 pacientes incluidos en el estudio, 21 pacientes presentaron 2 eventos infecciosos (1 recaída) y 3 presentaron un total de 3 eventos infecciosos (2 recaídas).

Respecto a las desventajas del método utilizado, se destaca principalmente la información incompleta que pueden existir en los registros, y la dificultad para identificar las variables confundentes (Aguayo, 2007). En este caso los registros de 5 pacientes fueron desestimados bajo este concepto y, en otros casos (para análisis específicos), se dejaron constatados como “indeterminados” cuando sus registros resultaban contradictorios.

En cuanto a la caracterización demográfica de los pacientes registrados, se tiene evidencia (Rodríguez-Pardo, 2013) que la infección por CDI afecta especialmente a pacientes mayores de 65 años (tasas de incidencia de hasta 228 casos/100.000 habitantes), internados en hospitales y geriátricos quienes, debido a la coexistencia de diferentes comorbilidades, presentan un elevado consumo de antibióticos (Sunshine, 2006). Los

resultados encontrados en este estudio presentan concordancia con la literatura, la cual muestra en un estudio (Gardilic, 2000), que la edad promedio de los pacientes con infección asociada a CDI es de 65,5 años y en nuestro caso, posee cierta similitud, puesto que se encontró un promedio de edad de 67,5 años en el periodo comprendido entre 2012 a 2014.

Otra investigación muestra una tasa de recurrencia de las infecciones asociadas a CDI que va desde 20 a 65% (González, 2005); esto no es concordante con los resultados obtenidos en la presente investigación, ya que se obtuvo un 7,6 % de recurrencia. Este dato podría avalar la eficacia del tratamiento protocolizado (pacientes en cohorte) como también la monitorización realizada.

En cuanto al método diagnóstico se puede decir que: todo diagnóstico de laboratorio se debe caracterizar por su rapidez, especificidad y sensibilidad elevadas, así como también un bajo costo. Para CDI se planteó como test de mayor especificidad la detección del efecto citopático de la toxina b en cultivos celulares (test de citotoxicidad) (Briceño 2000), el cual fue considerado como técnica de referencia, pero con muchas desventajas; sin embargo la detección de toxinas tiene más de un 90% de correlación con el test de citotoxicidad, con el alcance de tener una variación importante en la sensibilidad descrita en la literatura (53 y 100%). En nuestro estudio se observa que el 72,5% se hace sobre la base de determinación de toxina. Este es un método que demostró una alta especificidad, rapidez y un bajo costo; sin embargo su sensibilidad es baja (Hernández 2012). Por este motivo, en el año 2013, se incorporó de manera complementaria (para el caso de toxinas negativas y síntomas positivos para CDI) la técnica molecular de PCR, la cual es muy sensible y específica, pero de alto costo, lo cual fue detallado previamente en la tabla número 2 de forma cualitativa (Hernández, 2012). Si se consideran los protocolos internacionales, se recomienda el uso de la glutamato deshidrogenasa como método diagnóstico posterior a toxina, y antes que PCR. Sin embargo, estos estudios muestran una gran variabilidad en su rendimiento, con hasta un 15% de falsos negativos (Hernández 2012), provocando el

retraso del diagnóstico con consecuencias clínicas importantes. Con los resultados obtenidos, al evaluar la eficacia (tanto del tratamiento inicial, como de rescate) diferenciados según método diagnóstico, se destaca que los pacientes diagnosticados mediante serología obtuvieron similar eficacia a la de pacientes diagnosticados por PCR. Por otra parte también se muestra que el hacer diagnóstico de CDI teniendo solamente en cuenta la clínica del paciente, lleva a una alta probabilidad de fracaso terapéutico (100%), lo que lleva a reforzar el uso de las pruebas diagnósticas consideradas en el protocolo.

Múltiples factores de riesgo se han relacionado con la infección por CDI, siendo los más importantes la edad avanzada (Blanco, 2013) el uso de antimicrobianos, y la hospitalización previa. En el presente estudio, el 65,7% corresponde a pacientes mayores de 65 años. Este dato es concordante con la epidemiología, tanto del centro asistencial como de la ciudad de Valparaíso, así como con la literatura que señala que este grupo etario es más susceptible debido a su pluripatología (son más propensos a ser hospitalizados, a recibir agentes antimicrobianos de amplio espectro y a permanecer hospitalizados durante más tiempo). Por otra parte, un estudio determinó que por cada año de edad el riesgo para contraer esta infección aumenta en un 2%. Este incremento de la susceptibilidad, está relacionado con factores como: los cambios en la microbiota fecal, la reducción en la función de sus sistemas de defensa, particularmente del sistema de respuesta inmune humoral, asociado a sus múltiples comorbilidades (Blanco, 2013).

Todos los antibióticos tienen el potencial de promover la infección por CDI, sin embargo, antibióticos como clindamicina, penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas de segunda y tercera generación, y fluoroquinolonas, alteran la microbiota intestinal más que otros. Por ello, es importante contar con registros que especifiquen no solo el tipo de antimicrobiano utilizado, sino que también la duración de la terapia y el número de antibióticos involucrados.

El 56,2 % de los pacientes, tienen registro de hospitalización previa al evento infeccioso por CDI, lo cual es esperable considerándose este parámetro también un factor de riesgo dentro de la literatura.

El 65,5 % de los casos de CDI, tienen como origen el ambiente hospitalario, lo cual es un factor importante a considerar al momento de tomar medidas para el manejo adecuado de los pacientes que presentan infección por CDI, como lo son el aislamiento de éstos e higiene por parte del personal.

Al evaluar la eficacia de los tratamientos para los pacientes con CDI, distinguiendo según gravedad de la infección, podemos decir que la eficacia está por sobre un 67%, validando el protocolo de tratamiento implementado en el hospital según gravedad de la infección. Esto además es apoyado al diferenciar la causa de la falla terapéutica, ya que según los resultados, el 68,5 % de las fallas tienen como resultado la muerte del paciente, debiéndose esto al grado de compromiso de su estado general al momento de ingresar al centro asistencial.

Según los resultados obtenidos considerando las pautas de tratamiento implementadas en el HEP, como tratamiento inicial y de rescate, queda en evidencia la validez de las mismas, por tener una efectividad de un 60 % en el tratamiento inicial y de un 80% en el tratamiento de rescate, a modo general. Esto tiene mayor solidez al distinguir la eficacia del tratamiento inicial y de rescate según gravedad de la infección, observándose una eficacia sobre un 57 % en el tratamiento inicial y un 56% en el tratamiento de rescate, ya que nos indica que la eficacia es bastante alta, independiente de la gravedad del paciente, validando así las respectivas pautas de tratamiento.

## Conclusiones.

1. La caracterización demográfica y clínica de los pacientes con *Clostridium difficile*, internados en el hospital Dr. Eduardo Pereira en tratamiento con vancomicina liofilizada inyectable en administración oral, concuerda con las características definidas a nivel nacional, como internacional. Por lo tanto se concluye que los resultados son extrapolables a otros centros asistenciales.
2. Debido a la característica retrospectiva del estudio, la calidad de los registros varió en el transcurso del tiempo, observándose un mayor detalle en los últimos años. Sin embargo es necesario, especificar en la planilla de vigilancia algunos datos clínicos de importancia. Dentro de estos se puede señalar el uso previo de antibióticos (dosis, tiempo de uso), quimioterapia, inhibidores de bomba de protones, diagnóstico de VIH, uso previo de sondas, y parámetros clínicos que permitan clasificar en forma expedita la gravedad de la infección (leucocitos, creatinina).
3. En cuanto a los métodos de diagnóstico utilizados, el estudio validó el protocolo existente (clínica + toxinas como primera instancia, y PCR en caso de toxinas negativas y clínica positiva).
4. Los tratamientos antimicrobianos utilizados (vancomicina, metronidazol, o en esquema combinados) resultaron eficaces, tanto en su tratamiento inicial como de rescate. Esto lleva a validar el protocolo de tratamiento ya que permite detectar en forma precoz las posibles fallas terapéuticas, cambiando el tratamiento y disminuyendo los fracasos.

5. Al efectuar la relación estadística entre diferentes características del paciente y la eficacia de los tratamientos farmacológicos, se puede concluir que las comorbilidades resultan significativas en la eficacia terapéutica, de esta manera esta característica debe ser considerada al momento de clasificar la gravedad de la infección y condicionar su tratamiento. A modo de sugerencia puede ser aplicado el test de Charlson o APACHE II.
  
6. Se aprueba la hipótesis planteada en este estudio, corroborando que la administración oral de vancomicina liofilizada ha sido eficaz en el tratamiento de pacientes hospitalizados en el periodo comprendido entre 2012 - 2014 con diagnóstico de *Clostridium difficile* en el hospital Dr. Eduardo Pereira de Valparaíso.

## Referencias Bibliográficas.

- Alvarez M., González R., Briceno I., Cofré C., Labarca J., Vial P. y García P. 2001. Diagnosis of *Clostridium difficile* diarrhea: in search of a more efficient clinical focus. Rev Med Chile. 129 (6): 620-625.
- Barra-Carrasco J y Paredes-Sabja D. 2014. *Clostridium difficile* spores: a major threat to the hospital environment. Future Microbiol. 9 (4): 475-486.
- Bartlett J y Gerding D. 2008. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis. 46 (1):12-18.
- Blanco A., Ruiz O., Otero W. y Gómez M. 2013 Infección por *Clostridium difficile* en ancianos. Rev Col Gastroenterol. 28 (1): 53-63.
- Briceño I., Garcia P., Alvarez M., Ferres M. y Quiroga T. 2000. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: Evaluación de varios métodos de diagnóstico. Rev Chil Infect. 17 (4): 313-320.
- Gardilic M, Fica A., Chang M., Llanos C y Luzoro A. 2000. Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en un hospital de adultos. Estudio descriptivo Rev Chil Infect. 17 (4): 307-312.
- Heinlen L. y Ballard J. 2010, *Clostridium difficile* infection. Am J Med Sci. 340(3): 247-252.
- Hernández-Rocha C., Naour S., Álvarez-Lobos M. y Paredes-Sabja D. 2012. Infecciones causadas por *Clostridium difficile*: una visión actualizada. Rev Chilena Infectol. 29 (4): 434-445.
- McDonald L, Owings M y Jernigan D. 2006. *Clostridium difficile* infection in patients discharged from US short-stay hospitals, 1996- 2003. Emerg Infect Dis. 12 (3): 409-415.
- Nogareda F, Soler P y LLácer A. 2009. Increases in *Clostridium difficile*-related mortality rates in Spain (1999-2006). Enferm Infecc Microbiol Clin. 27 (8): 484-485.
- Paredes-Sabja D y Sarker M. 2012. Adherence of *Clostridium difficile* spores to Caco-2 cells in culture. J Med Microbiol. 61: 1208-1218.
- Pérez M., Hurtado A, Couto I., Gutiérrez J., Seoane L., Suárez J. y Galeiras R. 2013. Abordaje multidisciplinario de la infección por *Clostridium difficile*, Rev. Chilena Infectol. 30 (2): 165-185.

- Pituch H. 2009. *Clostridium difficile* is no longer just a nosocomial infection or an infection of adults. Int J Antimicrob Agents. 33 (1): 42-45.
- Planche T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A y Krishna S. 2008. Diagnosis of *Clostridium diffi cile* infection by toxin detection kits: a systematic review. Lancet Infect Dis. 8 (12): 777-784.
- Rodríguez-Pardo D., Mirelis B. y Navarro F. 2013. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*, Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 31(4):254–263
- Rubinstein E. y Keynan Y. 2014. Vancomycin revisited – 60 years later. Front. Public Health. 2 (217): 1-7.
- Sethi A., Al-Nassir W., Nerandzic M., Bobulsky G. y Donskey C. 2010. Persistence of skin contamination and environmental shedding of *Clostridium difficile* during and after treatment of *C. difficile* infection. Infect Control Hosp Epidemiol. 31 (1): 21-27.
- Soler P, Nogareda F y Cano R. 2008. Rates of *Clostridium difficile* infection in patients discharged from Spanish hospitals, 1997-2005. Infect Control Hosp Epidemiol. 29 (9):887-889.
- Spencer C. 1998. The role of antimicrobial agents in the aetiology of *Clostridium diffi cile*-associated disease. J Antimicrob Chemother. 41(C): 21-27.
- Sunenshine H y Mc Donald L. 2006. *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen. Cleve Clin J Med.73 (2): 187- 197.

## Anexos.

### 1.- Certificado aprobación Comité Hospital Dr Eduardo Pereira.



HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA R.  
Enrique Ibsen S/N° Cerro las Delicias  
Valparaíso

MINISTERIO DE SALUD  
SERVICIO DE SALUD  
VALPARAISO – SAN ANTONIO  
HOSPITAL DR. "EDUARDO PEREIRA R."  
**COMITÉ DE ETICA** /  
DRA. MLVC/mep

### CERTIFICADO

La suscrita certifica que el Comité de Ética del Hospital "Dr. Eduardo Pereira Ramírez", del Servicio de Salud Valparaíso- San Antonio, en la reunión del día 01 de Abril de 2015, determinó autorizar la realización del Estudio "**Evaluación de la eficacia de administración de vancomicina liofilizada en el tratamiento de Clostridium Difficile (CDI) en pacientes del Hospital Dr. "Eduardo Pereira R"**" de la alumna Claudia Álamos Ubilla, de la Carrera de Química y Farmacia de la Universidad de Valparaíso, de acuerdo a 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.

No obstante lo anterior, la aprobación ética final es determinada por el Comité Ético-Científico de la Dirección del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio, situación por la cual su estudio será derivado a dicha instancia para la resolución correspondiente.



*[Handwritten Signature]*  
**DRA. M. LORETO VENT CASTILLO**  
**DIRECTORA (S)**  
**HOSPITAL DR. "EDUARDO PEREIRA R."**  
**PRESIDENTE COMITÉ DE ETICA**

VALPARAISO, Abril 01 año 2015

## 2.- Certificado aprobación Comité Bioética Universidad de Valparaíso



CBI – Facultad de Farmacia

### ACTA DE EVALUACIÓN 11/2015

El Comité de Bioética para la Investigación (CBI) de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valparaíso, constituido por Sergio Blaimont, Marcela Escobar, Rafael Jiménez, Claudia Vega y Raúl Vinet y declara haber evaluado el protocolo experimental del proyecto “VALIDACION DEL USO DE VANCOMICINA LIOFILIZADA DE ADMINISTRACION ORAL EN PACIENTES TRATADOS POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE (CDI) DEL HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA R”, presentado por Claudia Álamos, alumna regular de la carrera de Química y Farmacia y dirigida por la Prof. Yanneth Moya.

Para su evaluación, el CBI revisó los antecedentes contenidos en la “SOLICITUD PARA LA APROBACIÓN DE INVESTIGACIÓN QUE INVOLUCRE AL SER HUMANO COMO SUJETO DE INVESTIGACION, EL USO DE MUESTRAS HUMANAS O EL USO DE DATOS PERSONALES” (Versión Diciembre 2014). La solicitud incluye como anexo un Convenio de Confidencialidad (Anexo I).

*Objetivo del Estudio.* El proyecto plantea como objetivo general validar el uso de vancomicina liofilizada en administración oral en pacientes tratados por Clostridium difficile (CDI) atendidos durante 2012-2014.

*Metodología.* Se trata de un estudio retrospectivo considerando a los pacientes hospitalizados entre los años 2012 al 2014 en el hospital Dr. Eduardo Pereira y que recibieron una prescripción de vancomicina liofilizada en administración oral para el tratamiento de CDI. Se contará con la aprobación de los Comités de Ética del centro hospitalario como del servicio de Salud Valparaíso - San Antonio. La selección de los pacientes se realizará utilizando como fuente la base de datos disponible en la Unidad de Infectología del Hospital Dr. Eduardo Pereira. Los investigadores se comprometen a no divulgar, utilizar o transferir información del proyecto.

- I. El CBI considera que los objetivos del proyecto han sido bien definidos y que la metodología asociada a sus logros se han establecido adecuadamente.
- II. En la valoración bioética del proyecto, el CBI no objetó otro aspecto que pudiera estar relacionado con el proyecto.
- III. Por lo anterior, el CBI de la Facultad de Farmacia **APRUEBA** el protocolo experimental, tal y cual se señala en el proyecto de tesis de pregrado, por el período de ejecución contemplado en el mismo.

Firman el Acta los miembros del Comité:



Marcela Escobar



Claudia Vega



Sergio Blaimont




Rafael Jiménez



Raúl Vinet

Valparaíso, 24 de junio de 2015.

### 3.- Certificado aprobación Comité Ético Científico Servicio de salud Valparaíso San Antonio



**SERVICIO DE SALUD  
VALPARAÍSO-SAN ANTONIO  
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO**  
DDQ/MCG/Int. N°50

**1126 05-08-15**

ORD.:  
ANT.: TESIS QUÍMICA Y FARMACIA UV  
MAT.: APROBACIÓN DE TESIS

**DE: DR. DAGOBERTO DUARTE QUAPPER  
DIRECTOR (S) SERVICIO DE SALUD  
VALPARAÍSO-SAN ANTONIO**

**A: Q.F. YANNETH MOYA OLAVE  
INVESTIGADORA PRINCIPAL  
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA  
UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO**

Respecto de la referencia, protocolo de investigación y tesis de pregrado de la carrera de Química y Farmacia, Universidad de Valparaíso, titulada: "EVALUACIÓN DEL USO DE VANCOMICINA LIOFILIZADA EN ADMINISTRACION ORAL EN PACIENTES TRATADOS POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDI), EN EL HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA R", el Comité Ético Científico del SSVSA determina su aprobación con fecha **4 de Agosto del 2015**, al constatar que no existen riesgos para la seguridad de los sujetos participantes en la investigación.

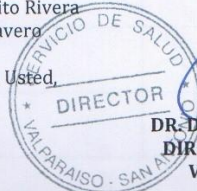
**TUTORA DE TESIS E INVESTIGADORA PRINCIPAL: Q.F. YANNETH MOYA OLAVE  
ALUMNA TESISTA: CLAUDIA ÁLAMOS UBILLA  
SITIO DE INVESTIGACIÓN: HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA, UNIDAD DE INFECTOLOGÍA.  
INGRESO A EVALUACIÓN: 8 DE JULIO DEL 2015  
PROYECTO DE TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACEÚTICO, ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA, UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO.**

ESTE ESTUDIO REQUIERE DE AUTORIZACIÓN EXPRESA DEL DIRECTOR DEL ESTABLECIMIENTO DE INVESTIGACIÓN PARA LA REVISIÓN DE FICHAS CLÍNICAS. ADEMÁS DEBE CONTAR CON UN DOCUMENTO DE RESGUARDO Y CONFIDENCIALIDAD, FIRMADO POR LA INVESTIGADORA PRINCIPAL, SOBRE LA INFORMACIÓN A LA CUAL SE ACCEDERÁ.

**MIEMBROS DEL COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO:**

1. Rodrigo Vergara Fisher	Presidente,	Médico Pediatra
2. Mariana Cubillos Gómez	Secretaria Ejecutiva	Odontóloga
3. Claudia Cartagena Salinas	Vicepresidente	Médico Broncopulmonar
4. Marta Colombo Campbell		Médico, Pediatra
5. Edith Cuadra Aravena		Secretaria Administrativa
6. Mirta Gárate Bernal		Enfermera Universitaria
7. Giulian Giachetti Herrera		Administrativo, Capacitación
8. Octavio Guzmán Aguilera		Asistente Social
9. Evelyn Quezada Collado		Administrativa
10. Anita Olivos		Médico, Cardiología
11. Eduardo Schele Stoller		Licenciado en Filosofía
12. Mariana Torres Brito		Químico Farmacéutico
13. Ana María Valdebenito Rivera		Químico Farmacéutico
14. Javier Valenzuela Clavero		Abogado

Saluda atentamente a Usted,



**DR. DAGOBERTO DUARTE QUAPPER  
DIRECTOR (S) SERVICIO DE SALUD  
VALPARAÍSO-SAN ANTONIO**

**DISTRIBUCIÓN:**  
➤ Investigadora Principal



SERVICIO DE SALUD  
VALPARAISO-SAN ANTONIO  
COMITÉ ÉTICO CIENTÍFICO  
ACTA DE APROBACIÓN N°47

ACTA DE APROBACIÓN

El Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso-San Antonio, evaluó Proyecto de Tesis titulado: "EVALUACIÓN DEL USO DE VANCOMICINA LIOFILIZADA EN ADMINISTRACION ORAL EN PACIENTES TRATADOS POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDI), EN EL HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA R" y resuelve su aprobación, de acuerdo a las normas vigentes nacionales para Investigación Científica en Seres Humanos, con fecha de 4 de Agosto del 2015.

TUTORA DE TESIS E INVESTIGADORA PRINCIPAL: Q.F. YANNETH MOYA OLAVE

ALUMNA TESISISTA: CLAUDIA ÁLAMOS UBILLA

SITIO DE INVESTIGACIÓN: HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA, UNIDAD DE INFECTOLOGÍA.

INGRESADO A EVALUACIÓN: 8 DE JULIO DEL 2015

Miembros del CEC	APRUEBA	RECHAZA
Claudia Cartagena Salinas		
Marta Colombo Campbell		
Edith Cuadra Aravena		
Mariana Cubillos Gómez		
Mirta Gárate Bernal		
Giulian Giachetti Herrera		
Octavio Guzmán Aguilera		
Anita Olivares		
Evelyn Quezada Collado		
Eduardo Schele Stoller		
Mariana Torres Brito		
Ana María Valdebenito		
Javier Valenzuela Clavero		
Rodrigo Vergara Fisher		



### APROBACIÓN DE DOCUMENTOS

El Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio, presidido por el Dr. Rodrigo Vergara Fisher, certifica con fecha 4 de Agosto del 2015 haber evaluado y aprobado Proyecto de Tesis "EVALUACIÓN DEL USO DE VANCOMICINA LIOFILIZADA EN ADMINISTRACION ORAL EN PACIENTES TRATADOS POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (CDI), EN EL HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA R".

TUTORA DE TESIS E INVESTIGADORA PRINCIPAL: Q.F. YANNETH MOYA OLAVE  
 ALUMNA TESISTA: CLAUDIA ÁLAMOS UBILLA  
 SITIO DE INVESTIGACIÓN: HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA, UNIDAD DE  
 INFECTOLOGÍA.  
 INGRESADO A EVALUACIÓN: 8 DE JULIO DEL 2015

Documentación Aprobada:

Protocolo de investigación, Tesis: "EVALUACIÓN DEL USO DE VANCOMICINA LIOFILIZADA EN ADMINISTRACION ORAL EN PACIENTES TRATADOS POR <i>CLOSTRIDIUM DIFFICILE</i> (CDI), EN EL HOSPITAL DR. EDUARDO PEREIRA R".	Aprobado
Hoja de Registro de Datos	Aprobada

Saluda atentamente a Usted,

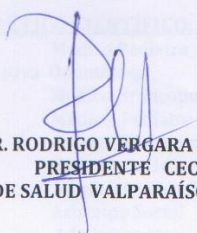
DR. RODRIGO VERGARA FISHER  
 PRESIDENTE CEC  
 SERVICIO DE SALUD VALPARAÍSO-SAN ANTONIO



VALPARAÍSO, 4 DE AGOSTO DE 2015

**DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS**

Este Comité de Evaluación Ética Científico del Servicio de Salud Valparaíso San Antonio, está organizado, actúa y emite sus dictámenes en pleno acuerdo con la Declaración de Helsinki (1964 y sus modificaciones de 1975,1983,1989,1996,2000,2002,2004 y 2008), con las Normas de la "Buena Práctica Clínica" (GCP) establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS, WHO) 1996, la Harmonized Tripartite Guidelines for Good Clinical Practice (1996), por las Normas Éticas Internacionales para las Investigaciones Biomédicas con sujetos humanos (Organización Panamericana de la Salud y por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), 1996, las Operational Guidelines for Ethics Comités that Review, Biomedical Research (WHO, 2000) y por las Regulaciones Nacionales (Norma Técnica nº 57 del 04 de junio de 2001, del Ministerio de Salud del Gobierno de Chile: Regulación de la ejecución de ensayos clínicos que utilizan productos farmacéuticos en seres humanos).

  
**DR. RODRIGO VERGARA FISHER**  
**PRESIDENTE CEC**  
**SERVICIO DE SALUD VALPARAÍSO-SAN ANTONIO**