



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DEL OESTE "DR. JOSÉ GREGORIO HERNÁNDEZ"

**PREVALENCIA DE CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN PACIENTES CON CIRROSIS  
HEPÁTICA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en  
Gastroenterología

Tutor: William Folkmanas

María Fernanda Ollarves Carrero

María Antonieta Gori Betancourt

Caracas, diciembre 2012

**Tutor**

William Folkmanas



**Directora del Postgrado de Gastroenterología  
Hospital "Dr. José Gregorio Hernández"**

Sonia Mendoza



**Coordinador del Postgrado de Gastroenterología  
Hospital "Dr. José Gregorio Hernández"**

William Folkmanas



**Asesor Estadístico**

Douglas Angulo



## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios  
A nuestros padres, por su apoyo incondicional  
y ayuda afectuosa en todo momento y  
a nuestros pacientes, a quienes va  
dirigido este trabajo.

## **INDICE**

|                        | <b>pp.</b> |
|------------------------|------------|
| <b>INTRODUCCION</b>    | <b>6</b>   |
| <b>MÉTODOS</b>         | <b>19</b>  |
| <b>RESULTADOS</b>      | <b>22</b>  |
| <b>DISCUSIÓN</b>       | <b>27</b>  |
| <b>CONCLUSIONES</b>    | <b>30</b>  |
| <b>RECOMENDACIONES</b> | <b>31</b>  |
| <b>REFERENCIAS</b>     | <b>32</b>  |
| <b>ANEXOS</b>          | <b>35</b>  |

## PREVALENCIA DE CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

Maria Fernanda Ollarves Carrero, C.I. 13.992.942. Sexo: Femenino, E-mail: [mfollarves@gmail.com](mailto:mfollarves@gmail.com). Telf: 0424-2115944/0212-2575375. Dirección: Hospital General del Oeste. Especialización en Gastroenterología

María Antonieta Gori Betancourt, C.I. 14.350.021. Sexo: Femenino, E-mail: [mariantogori@hotmail.com](mailto:mariantogori@hotmail.com). Telf: 0412-7215606/0212-4354906. Dirección: Hospital General del Oeste. Especialización en Gastroenterología

Tutor: William Folkmanas, C.I. 7.235.828. Sexo: Masculino, E-mail: [mwefolk@gmail.com](mailto:mwefolk@gmail.com). Telf: 0412-8142600. Dirección: Hospital General del Oeste. Especialista en Gastroenterología

### RESUMEN

**Objetivo:** determinar la prevalencia de Clostridium difficile en pacientes cirróticos del Hospital "Dr. José Gregorio Hernández", Policlínica Metropolitana y Centro Médico de Caracas entre abril del 2010 y abril del 2011. **Método:** El estudio fue prospectivo, correlacional y multicéntrico. Se incluyeron 39 pacientes, con edad promedio de  $61 \pm 11$  años, de los cuales 25 (64,1 %) eran mujeres y 14 (35,9 %) hombres, el diagnóstico de cirrosis hepática era de etiología alcohólica en el 46,2% de los casos, Hepatitis C en 20,5%, inmunológica y criptogénica en el 10,3% y en menor porcentaje enfermedad biliar primaria y hepatitis B. **Resultados:** Se realizó determinación de toxina de Clostridium difficile al total de la muestra estudiada siendo positiva en 1 paciente (2,6%). Los resultados no fueron estadísticamente significativos al relacionar infección por Clostridium difficile y uso de inhibidores de la bomba de protones y antibióticos. **Conclusión:** No hay evidencia en la investigación de que exista relación entre la infección por Clostridium difficile y las variables estudiadas, ya que los resultados no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo no se puede concluir que no exista relación entre las mismas.

**Palabras clave:** Clostridium difficile, cirrosis hepática, infección, toxina, Chlid Pugh, MELD

### ABSTRAC

#### PREVALENCE OF CLOSTRIDIUM DIFFICILE IN PATIENTS WITH LIVER CIRROSIS

**Objective:** To determine the prevalence of Clostridium difficile in patients with cirrhosis of the Hospital "Dr. Jose Gregorio Hernandez ", Polyclinic Metropolitana and Centro Medico de Caracas between April 2010 and April 2011. **Method:** The study was a prospective, multicenter and correlational. We included 39 patients, mean age  $61 \pm 11$  years, of which 25 (64.1%) were female and 14 (35.9%) men, the diagnosis of liver cirrhosis of alcoholic etiology was at 46.2 % of cases, hepatitis C in 20.5%, immunological and cryptogenic in 10.3% and to a lesser extent primary biliary disease and hepatitis B. **Results:** We performed determination of Clostridium difficile to the total study sample being positive in 1 patient (2.6%). The results were not statistically significant by linking Clostridium difficile infection and the use of inhibitors of proton pump and antibiotics. **Conclusion:** There is no evidence in the investigation of a link between infection with Clostridium difficile and the variables studied, since the results were not statistically significant. However we can not conclude that there is no relationship between them.

Key words: Clostridium difficile, liver cirrhosis, infection, toxin, Chlid Pugh, MELD

## **INTRODUCCIÓN**

Este estudio evaluará la prevalencia de infección por *Clostridium difficile* en un grupo de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología, con la finalidad de comparar si el comportamiento es similar a lo descrito por otros autores en otras latitudes, sobre la relación existente entre la presencia de esta infección en pacientes cirróticos y su repercusión en el pronóstico de esta enfermedad.

### **Planteamiento del problema**

La investigación tiene como finalidad determinar la prevalencia de infección de *Clostridium difficile* en pacientes cirróticos realizando una prueba de laboratorio, en este caso determinando la Toxina de *Clostridium difficile*, en muestras de heces del paciente, lo que permite detectar de forma práctica la presencia de este microorganismo en pacientes predispuestos.

### **Importancia y justificación de la investigación**

La finalidad es comparar el aumento de la morbimortalidad en quienes tengan la infección y poder tratarlos para mejorar su pronóstico y calidad de vida.

Con el surgimiento de exámenes de laboratorio como la Toxina de *Clostridium difficile*, los pacientes mediante un procedimiento rápido y seguro pueden obtener resultados que orienten al médico a tratar un proceso infeccioso que pudiera deteriorar la calidad de vida del paciente.

### **Antecedentes**

La cirrosis ha sido reconocida como una de las causas más comunes de inmunodeficiencia, y las infecciones bacterianas como un factor importante de morbimortalidad<sup>1</sup>; sin embargo, la mayoría de las investigaciones han estado focalizadas en la peritonitis bacteriana espontánea, en la que los factores predisponentes, el tratamiento óptimo y la profilaxis son bien

conocidos y se actualizan periódicamente, mientras que el impacto de las otras infecciones bacterianas ha sido menos estudiado<sup>2</sup>.

El estudio principal de Hallar es que la translocación bacteriana se produce en pacientes cirróticos con el hígado más gravemente enfermo. Esto es consistente con estudios experimentales que demuestran que la translocación se produce sólo en animales cirróticos con ascitis, que tienen una albúmina sérica inferior y niveles más altos de bilirrubina, es decir, una función hepática más pobre, en comparación con los animales cirróticos sin ascitis<sup>3</sup>.

Cirera et al informan los resultados de un estudio de 101 pacientes cirróticos que analiza la evidencia de la translocación bacteriana intestinal en el momento de la cirugía (transplante hepático o resección hepática), las tasas de translocación a ganglios mesentéricos fueron de 21% en Child A, 16% en Child B, y 38% en pacientes Child C, siendo significativamente mayor las tasas de translocación en los pacientes Child C<sup>3</sup>.

Desde el año 2000, se ha reportado un incremento en la prevalencia de *Clostridium difficile* en los Estados Unidos, Canadá y Europa. La mayor incidencia de infección se ha visto en pacientes hospitalizados y es una causa cada vez más frecuente de morbilidad y mortalidad entre los pacientes ancianos hospitalizados<sup>4,5</sup>. En pacientes cirróticos es mayor el riesgo de desarrollar esta infección y la recurrencia de la misma por varias razones: la falla hepática y el deterioro de la respuesta inmune, la necesidad de tratamiento continuo con antibióticos, y factores nosocomiales<sup>6</sup>.

## **Marco teórico**

Las infecciones en pacientes con cirrosis hepática constituyen una importante causa de descompensación clínica, hospitalización y muerte. Estas infecciones son producidas por bacterias o virus, ocasionalmente hongos y rara vez parásitos<sup>1</sup>.

Las infecciones bacterianas constituyen una de las complicaciones más frecuentes. La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) o las bacteriemias se consideran responsables, directa o indirectamente, del 25% de la mortalidad de los pacientes cirróticos<sup>1</sup>.

La incidencia de infecciones bacterianas en pacientes cirróticos que ingresan en un hospital es elevada. Diferentes estudios han observado que entre un 30 y un 50% de los pacientes cirróticos presentan una infección al momento de su ingreso, o la desarrollan durante la hospitalización, siendo las infecciones más frecuentes las infecciones urinarias (IU), la PBE, las bacteriemias y las infecciones respiratorias<sup>1</sup>.

En la cirrosis hay alteración de tres pilares que apoyan la barrera intestinal (la microflora intestinal, la integridad de la mucosa, y la inmunidad), que explican la alta tasa de translocación bacteriana observada<sup>2</sup>.

Los pacientes y los modelos de animales con cirrosis muestran anormalidades en la función motora coordinada del intestino delgado y la demora favorece el sobrecrecimiento intestinal de enterobacterias. El daño a la pared intestinal, el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y la mayor producción de óxido nítrico han sido propuestos como posibles factores en que se basa la dismotilidad intestinal de la cirrosis<sup>2</sup>.

La cirrosis también se asocia con alteraciones estructurales y funcionales en la mucosa intestinal, que pueden aumentar la permeabilidad a las macromoléculas y las bacterias.

La defensa inmunológica de los ganglios linfáticos mesentéricos son defectuosos en la cirrosis, y junto con el notable aumento en la tasa de translocación bacteriana, permite que las bacterias entéricas y sus productos, (como las endotoxinas) puedan llegar a la sangre. Varios modelos humanos y experimentales en cirrosis han mostrado deficiencia en la capacidad de la fagocitosis mediada por los neutrófilos, y en la función efectora de las células inmunes que circulan en la sangre<sup>2</sup>.

La hiperemia esplácnica que sigue la hipertensión portal afecta la adhesión y la migración de las células fagocíticas en las vénulas mesentéricas, proporcionando otro mecanismo que contribuye a la alteración inmunológica de la respuesta en la cirrosis<sup>2</sup>.

El *Clostridium difficile* se describió por primera vez en 1935, pero hasta 1977 se establecieron vínculos entre los microorganismos y la enfermedad. Es un bacilo gram positivo, anaerobio, formador de esporas subterminales grandes, de forma oval, localizadas en el intestino. Posee dos enterotoxinas que producen amplios daños en las células del intestino y así ocasiona diarrea. Los pacientes pueden presentar un amplio espectro de la enfermedad, que va desde la diarrea simple no complicada asociada al uso de antibióticos, hasta la colitis pseudomembranosa, potencialmente mortal. El *Clostridium difficile* no tiene serotipos. Existen cepas patógenas y saprofitas. Las últimas producen cantidades variables de toxina A (enterotoxina) y B (citotoxina)<sup>7</sup>. La toxina por *Clostridium difficile* es encontrada en el 95% de los pacientes con colitis pseudomembranosa,<sup>4</sup> pero algunos reportes indican que la toxina de *clostridium difficile* puede identificarse en muestras de excremento de adultos asintomáticos.

Actualmente se ha evidenciado mayor virulencia, lo cual puede ser el resultado de una nueva secuencia de genes, lo que se conoce como "hiper virulentos" (cepa C PAN 1 / 027), que parece cambiar la toxina vinculante. Esta variedad es más resistente al metronidazol, que se considera tratamiento de primera línea.<sup>4</sup>

Alrededor del 20% de los adultos hospitalizados son portadores en heces de *Clostridium difficile*, pero no tienen diarrea.<sup>8</sup>

El organismo puede ser aislado en el cultivo de las heces de un 3% - 5% de los adultos sanos, y aproximadamente 10% - 30% de los pacientes adultos hospitalizados están colonizados.<sup>4</sup>

La diarrea líquida es el síntoma cardinal de la infección por *Clostridium difficile*, mientras que puede causar un espectro de manifestaciones desde el estado asintomático hasta la enfermedad severa fulminante con megacolon tóxico.<sup>9</sup>

Aunque asintomáticos, estas personas sirven como un reservorio de la contaminación del medio ambiente. La respuesta inmune del huésped a *Clostridium difficile* puede jugar un papel en la determinación de la condición de un individuo portador. Datos sobre el tratamiento de los portadores asintomáticos son limitados y el tratamiento de rutina no se recomienda.

La incidencia anual de la infección por *Clostridium difficile* asociada a diarrea en los EE.UU es más de 250.000 casos, según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).<sup>4</sup>

Leucocitosis inexplicable en pacientes hospitalizados (incluso en ausencia de diarrea) puede reflejar una infección subclínica por *Clostridium difficile*. En un estudio prospectivo de 60 pacientes con leucocitosis inexplicable, el 58% resultó positivo para la toxina de *Clostridium difficile*.<sup>10</sup>

Más de la mitad de los pacientes infectados por *Clostridium difficile* presentan enteropatía perdedora de proteínas con ascitis, edema palpebral e hipoalbuminemia.<sup>11, 12</sup>

En años recientes se ha observado aumento en las tasas de infección, en la morbilidad y mortalidad asociadas con esta infección, en regiones tan diversas como Europa, Canadá y Estados Unidos. El impacto en la evolución clínica de los pacientes es alarmante: entre 2002 y 2006, en Reino Unido ocurrieron 15 mil muertes relacionadas con la enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD). La población adulta de edad avanzada fue la mayormente afectada, con una tasa de mortalidad hasta de 19%. Durante la última década, se ha observado una situación similar en Estados Unidos, es decir, un aumento progresivo en el número de pacientes con diagnóstico de EACD, hasta alcanzar 300 casos por 100 mil habitantes, sobre todo en personas mayores de 64 años.<sup>13</sup>

El conocimiento de la epidemiología y de la biología de la EACD es escaso en el hemisferio sur. Es probable que en esta extensa región del mundo existan situaciones más apremiantes y con mayor impacto en la salud pública que en otras regiones del mundo. En América Latina se ha generado el interés por esta infección de manera más lenta y algunos

centros han iniciado investigaciones para conocer las características de los pacientes con EACD.

13

Adrián Camacho Ortiz et al, en su trabajo reportan que de los 25 países que la Organización Panamericana de Salud considera pertenecientes a América Latina, encontramos al menos un informe reciente de EACD en Brasil, Chile, Argentina, Perú, Costa Rica, México y Jamaica. Es decir, solo se han registrado casos de EACD en menos de la tercera parte de estos países, además, la información proviene de centros regionales de los mismos.<sup>13</sup>

El uso frecuente de inhibidores de bomba de protones y antibióticos, que se usan como protocolo de profilaxis en cirróticos ingresados por hemorragia digestiva activa o reciente, en ascitis refractaria a tratamiento o con historia de PBE y las frecuentes hospitalizaciones para tratar complicaciones, ponen al paciente en contacto con un ambiente en el cual hay alta probabilidad de exposición al *Clostridium difficile*<sup>14</sup>.

Los antibióticos más frecuentemente implicados en la predisposición a la infección por *Clostridium difficile* son las fluoroquinolonas, clindamicina, cefalosporinas y penicilinas, pero prácticamente todos los antibióticos, como el metronidazol y vancomicina, pueden predisponer a *Clostridium difficile*.

En América Latina, el control de la venta de antibióticos por las farmacias es pobre o nulo. Por ejemplo, 90% de 125 farmacéuticos en Caracas, Venezuela, sugirieron la prescripción de antibióticos con un interrogatorio menor de 10 segundos; además, no se hizo el intento de referir al paciente a un médico.

Dial et al exponen que el uso actual de los inhibidores de la bomba de protones está asociada con un mayor riesgo de enfermedad asociada a *Clostridium difficile*<sup>15</sup>.

Lowe et al concluyen que el uso de inhibidores de la bomba de protones no es un factor de riesgo para producir diarrea asociada a *Clostridium difficile* en una comunidad de pacientes mayores que residen en Ontario, Canadá<sup>15</sup>.

Cunningham et al en un estudio controlado de pacientes hospitalizados mostraron un aumento del riesgo de presentar diarrea asociada a *Clostridium difficile* en pacientes con terapia con IBP (aunque el riesgo es máximo cuando se combinaron IBP con antibióticos o quimioterapia)<sup>15</sup>.

Pepin et al realizaron un estudio retrospectivo de análisis de los pacientes hospitalizados con diarrea asociada a *Clostridium difficile* e identificaron los antibióticos y la edad avanzada como factores de riesgo importantes<sup>15</sup>.

Zilberberg et al encontraron que el 50% de los pacientes mayores de 65 años infectados por *Clostridium difficile* en terapia intensiva tienen mayor mortalidad a los 30 días que pacientes más jóvenes<sup>16</sup>.

Yearsley et al realizaron un estudio prospectivo y encontraron que la diarrea asociada a *Clostridium difficile* se asoció de forma independiente con el uso de antibióticos, la terapia de supresión de ácido, y el sexo femenino<sup>15</sup>.

La infección por *Clostridium difficile* es la principal causa de diarrea asociada a antibiótico, representa aproximadamente el 15% - 25% de todos los episodios de diarrea asociada a antibióticos<sup>4</sup>.

Kazakova et al examinaron factores de riesgo asociados con un brote en el hospital por una cepa epidémica emergente, y encontraron factores de riesgo para diarrea asociada a *Clostridium difficile* con el uso de fluoroquinolonas, cefalosporinas e inhibidores de la bomba de protones<sup>15</sup>.

José Cadena et al en su estudio indicaron una asociación entre el uso de fluoroquinolona y la recurrencia de la infección por *Clostridium difficile*, además, el aumento de la mortalidad entre los primeros 90 días posterior al diagnóstico en pacientes con infección severa o recurrente, en contraposición con los pacientes con infección primaria<sup>17</sup>.

Se han obtenido resultados alentadores con agentes como cisaprida y propranolol, que reducen la carga de bacterias entéricas disminuyendo el tiempo de tránsito intestinal en los pacientes y los animales con cirrosis<sup>2</sup>.

Existen otros factores de riesgos asociados a la infección de *Clostridium difficile*, entre los que se encuentran: enfermedades crónicas, situaciones que alteran la flora intestinal, agentes quimioterápicos, concentraciones de albúmina menor de 3 mg/ dl, terapia con antagonista de receptores H2 y falla renal.<sup>4</sup>

La recaída o re infección se ve en 10 al 25% de los pacientes tratados con *Clostridium difficile* y la presentación clínica puede ser igual o más severa que la inicial.<sup>18</sup>

Actualmente y en vista de la creciente prevalencia de la infección por esta bacteria, ha surgido gran interés por su estudio, identificación y tratamiento.

El enfoque óptimo para el diagnóstico de laboratorio de *Clostridium difficile* es incierto. Hay dos categorías de pruebas de laboratorio para *Clostridium difficile*: ensayos para detectar la presencia de la toxina, y los ensayos de detección de organismo. Los métodos de ensayo disponibles varían entre los laboratorios.<sup>19</sup>

En general, las series de pruebas (3 muestras) aumentan la sensibilidad de los ensayos de la toxina más comúnmente usados a rangos aceptables.

Los ensayos citotóxicos son muy sensibles (67-100%) y específicos (85-100%), sin embargo, son costosos, requieren 48 horas para completarse, y tienen poca estandarización<sup>20</sup>.

En la prueba de inmunoensayo (ELISA), se utilizan técnicas para detectar la presencia de toxina A y/o B. Tienen sensibilidades en un rango entre 63-99%, con especificidad de 75-100%. Estas pruebas son menos costosas que los ensayos citotóxicos y el rendimiento es mayor. Se prefieren los ensayos que detectan tanto la toxina A y B porque algunas cepas circulantes expresan sólo la toxina B.

El cultivo directo de *Clostridium difficile* en las heces proporciona la medida de diagnóstico más sensible. Este estudio no se realiza con frecuencia porque es costoso y no diferencia entre *Clostridium difficile* toxigénico y no toxigénico<sup>8</sup>. Con fines epidemiológicos se deben realizar estudios con base en cultivos bacterianos, dado que han emergido clonas de *Clostridium difficile* A-/B+ en varios países y pudieran ser dominantes en ciertos hospitales, por lo que la simple detección de toxina A no es una herramienta recomendable.<sup>4</sup>

Estudios de las partículas de látex se centran en la detección de glutamato deshidrogenasa. Esta prueba se ha demostrado que carece de especificidad y sensibilidad y no se recomienda.

La tecnología de la PCR se puede utilizar para detectar la presencia de las toxinas A o B; esta prueba es sensible y específica y esta disponible comercialmente. Sin embargo, cuestiones de costos puede impedir su uso generalizado en la actualidad. La tecnología necesaria para esta técnica se limita generalmente a los centros de investigación<sup>20</sup>.

En el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* un primer paso importante es el cese de la incitación a los antibióticos tan pronto como sea posible. Si los antibióticos en curso son esenciales para el tratamiento de la infección primaria, puede ser prudente, si es posible, seleccionar el tratamiento antibiótico que es menos implicado en la infección por *Clostridium difficile* asociada a los antibióticos, como los aminoglucósidos parenterales, sulfonamidas, macrólidos, vancomicina, o tetraciclina.

Se debe incluir políticas de control de la infección. Los pacientes con infección presunta o probada por *Clostridium difficile* deben tener precauciones de contacto, y los trabajadores de la salud deben lavarse las manos antes y después del contacto con el paciente. La higiene de las manos con agua y jabón es más efectivo en la eliminación de las esporas de *Clostridium difficile* en comparación con los desinfectantes para manos a base de alcohol, ya que las esporas de *Clostridium difficile* son resistentes a la muerte por alcohol.<sup>21,22</sup>

El cuidado a la corrección de las pérdidas de líquidos y los desequilibrios de electrolitos también es importante. Las indicaciones del tratamiento para pacientes con manifestaciones típicas de la infección por *Clostridium difficile* (por ejemplo, diarrea, dolor abdominal, náuseas y

vómitos) y un ensayo de diagnóstico positivo deben recibir antibióticos para el tratamiento de *Clostridium difficile*<sup>23</sup>. El tratamiento empírico es adecuado en espera de los resultados de las pruebas diagnósticas si la sospecha clínica es alta. El tratamiento de *Clostridium difficile* no está indicado en pacientes que tienen un ensayo de la toxina positiva, pero son asintomáticos.

La terapia para la infección leve por *Clostridium difficile* consiste en metronidazol oral o vancomicina oral<sup>24</sup>. Varios ensayos aleatorizados han demostrado una eficacia equivalente de metronidazol y vancomicina para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* no complicada<sup>17,25</sup>. La duración recomendada de tratamiento inicial con antibióticos para infección leve es de 10 a 14 días<sup>5</sup>.

**Variables:**

| <b>Variable</b>     | <b>Concepto</b>   | <b>Dimensión</b>                         | <b>Indicador</b>   | <b>Subindicador</b>           |
|---------------------|---|--|--|-------------------------------|
| Edad                | Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de elaboración del expediente.   | años cumplidos                           | Se utilizaron intervalos de 18 a 90 años   | 18 años hasta 90 años         |
| Sexo                | Diferencia física y constitutiva del hombre y la mujer  |  | Categoría genotípica y fenotípica del ser humano   | Masculino o Femenino          |
| Cirrosis hepática   | Enfermedad crónica que consiste en la sustitución del tejido hepático normal por tejido fibroso                                     | Clinico                                  | Ausente y presente   | Si no                         |
| Child Pugh          | Sistema para clasificar el grado de disfunción hepática de los pacientes con cirrosis hepática                                      | Clase A, B y C                           | Ausencia, presencia leve o moderada de ascitis, encefalopatía, niveles de albúmina, bilirrubina y tiempo de protrombina. | Puntaje de 5-6, 7 - 9 y 10-15 |
| Meld                | Modelo matemático de predicción de supervivencia de una persona con enfermedad hepática basado en valores de laboratorio rutinarios | Valores de bilirrubina, INR y creatinina | Valores de 6 a 40  |                               |
| Toxina C. Difficile | La toxina producida por C. difficile es la responsable de   |  | Ausente y presente   |                               |

|                                     |  |                     |                     |  |
|-------------------------------------|--|---------------------|---------------------|--|
|                                     | enfermedades gastrointestinales  |                     |                     |  |
| Antibióticos                        | Sustancia química producida por un ser vivo o derivada sintética con acción bactericida o bacteriostática de ciertas clases de microorganismos sensibles | Tipo de antibiótico | Uso actual o desuso |  |
| Inhibidores de la Bomba de Protones | Medicamentos cuya acción principal es la inhibición irreversible de la ATPasa, enzima encargada de estimular la secreción ácida gástrica                 | Tipo de IBP         | Uso actual o desuso |  |

**Objetivo general:**

Evaluar la frecuencia de la infección por *Clostridium difficile* en pacientes cirróticos que acudieron al Hospital Dr. José Gregorio Hernández, Centro Médico de Caracas y Policlínica Metropolitana en el período abril 2010 al abril 2011.

**Objetivos específicos:**

1. Calcular la frecuencia de la infección por *Clostridium difficile* en pacientes cirróticos que acuden a la consulta y hospitalizados.
2. Comparar las características clínicas de los pacientes cirróticos con y sin infección por *Clostridium difficile*.
3. Determinar el Child Pugh y el MELD de los pacientes cirróticos con y sin infección por *Clostridium difficile*.
4. Relacionar el uso de inhibidores de bomba de protones y antibióticos con la presencia de infección por *Clostridium difficile* en pacientes cirróticos.

**Hipótesis:**

La infección por *Clostridium difficile* en pacientes cirróticos estaría asociada con una alta morbilidad y mortalidad tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de estudio:**

El estudio fue prospectivo, correlacional y multicéntrico.

### **Población y muestra:**

La población fueron pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología, que acudieron al Hospital “Dr. José Gregorio Hernández”, Policlínica Metropolitana y Centro Médico de Caracas, entre abril 2010 y abril de 2011.

La muestra estuvo conformada por 39 pacientes de uno u otro sexo, en edades comprendidas entre 37 y 92 años. El muestreo fue intencional de tipo no probabilístico.

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con edades comprendidas entre 18 y 95 años de edad.
- Pacientes de uno u otro sexo.
- Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática

### **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de HIV
- Pacientes con diagnóstico de neoplasias de cualquier tipo

## **Procedimientos:**

### **Recolección de los datos:**

Una vez seleccionados los pacientes para el estudio se realizó la historia clínica de los mismos y se vació la información obtenida en la hoja de registro creada para tal fin (apéndice 2).

Se Procedió a solicitar muestra de heces en fresco de cada paciente, para procesar en el Servicio de Microbiología del Centro Médico de Caracas, la toxina de *Clostridium difficile*. Para la medición se usaron, en lo posible, muestras de heces en fresco o refrigeradas, si su procesamiento no fue inmediato, esto debido a que la toxina se puede degradar a niveles no detectables en las 4 horas posteriores a la recolección de la muestra si se almacena a temperatura ambiente<sup>25</sup>.

Para el procesamiento de las muestras se utilizó el kit ensayo Xpect® *Clostridium difficile* Toxin A/B de Remel, que es un ensayo inmunocromatográfico rápido in vitro para la detección cualitativa directa de toxina A y/o B de *Clostridium difficile* en muestras de materia fecal humanas<sup>26</sup>.

Se solicito además en todos los casos pruebas de laboratorio que incluyo hematología completa, función renal y hepática, pruebas de coagulación; en casos en los que estuvo indicado se solicitaron pruebas especiales como concentración de amonio, cultivos, etc. Estas muestras se procesaron en el laboratorio de la institución de donde provino el paciente, a cargo del personal (bioanalistas, microbiólogos, etc.) del mismo.

### **Tratamiento estadístico adecuado**

Para el análisis de variables continuas y predictoras, que son variables cuantitativas, se utilizó la prueba de T de Student. Igualmente para variables dicotómicas, para comparación por ejemplo de las muestras con y sin diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*, se utilizó también la prueba de T de Student.

Para analizar variables cualitativas o nominales, se utilizó la prueba de chi cuadrado, con un valor de significancia estadística del 5%.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 39 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática. Estos recolectaron la muestra de heces para procesar la determinación de toxina de *Clostridium difficile* e inmediatamente se les tomó muestra sanguínea para obtener los datos para calcular el Child Pugh y el Meld.

En cuanto a la edad de los pacientes estudiados fue de  $61 \pm 11$  años. La distribución del sexo de los pacientes fue 25 (64,1 %) mujeres y 14 (35,9 %) hombres. Tabla 1

Con respecto al tiempo de diagnóstico de cirrosis hepática 29 pacientes (74,4%) tenían menos de 10 años del diagnóstico, 7 (17,9%) entre 10 y 20 años y 3 (7,7%) tenían más de 20 años de diagnosticados. Tabla 1

Del total de pacientes estudiados la causa de la Cirrosis se distribuyó de la siguiente manera: 18 (46,2%) fueron de etiología alcohólica, 8 (20,5%) Hepatitis C, 4 (10,3%) inmunológica y criptogénica, 3 (7,7%) enfermedad biliar primaria y 2 (5,1%) por Hepatitis B. Tabla 1

Según los antecedentes patológicos de los pacientes, la mayoría 23 (59%) no tenían otras comorbilidades. Tabla 1

En la población de cirróticos estudiada solo el 15,4% (6 pacientes), se presentaron con diarrea y 84,6% (33 pacientes) no tenían este síntoma para el momento del estudio. Tabla 1

29 pacientes que representan el 74,4% tenían uso de inhibidores de la bomba de protones y 10 (25,6%) no. En relación al uso de antibióticos solo 7 (17,9%) los tenían indicado. Tabla 1

Según como se presentaron los pacientes al ser incluidos en el estudio, 25 (64,1%) se encontraban hospitalizados y 14 (35,9%) eran ambulatorios. Tabla 1

La Toxina de Clostridium difficile solo resulto positiva en 1 paciente (2,6%) del total de la muestra estudiada. Tabla 1

Los signos y síntomas de la población estudiada se distribuyeron según frecuencia de la siguiente manera: ascitis 19 (48,7%), hemorragia digestiva superior 7 (17,9%), encefalopatía hepática 5 (12,8%), infección del tracto urinario 4 (10,3%), infección respiratoria baja 4 (10,3%) y peritonitis bacteriana espontánea 2 (5,1%). Tabla 2

Se Calculó para cada paciente como predictores de severidad de la enfermedad las escalas de MELD y de Child Pugh, observándose según la escala de MELD un valor promedio de  $15 \pm 6$ . Según la clasificación de Child Pugh la mayoría de los pacientes eran Clase B 19 (48,7%), 11 Clase A (28,2%) y Clase C 9 (23,1%). Tabla 3

Con relación a la presencia de toxina de Clostridium difficile y su asociación al uso de inhibidores de la bomba de protones se observo que el paciente infectado era usuario de inhibidor de la bomba de protones Tabla 4 y estaba bajo tratamiento antibiótico Tabla 5 .

**Tabla 1.**  
**Característica de la muestra en pacientes con Cirrosis hepática**

| <b>Variables</b>                        | <b>Parámetros</b> |
|---|-------------------|
| N                                       | 39                |
| Edad                                    | 61 ± 11           |
| Sexo                                    |                   |
| Masculino                               | 14 (35,9%)        |
| Femenino                                | 25 (64,1%)        |
| Tiempo con diagnóstico                  |                   |
| < 10 años                               | 29 (74,4%)        |
| Entre 10 y 20 años                      | 7 (17,9%)         |
| > 20 años                               | 3 (7,7%)          |
| Etiología                               |                   |
| Alcohólica                              | 18 (46,2%)        |
| Inmunológica                            | 4 (10,3%)         |
| Hepatitis B                             | 2 (5,1%)          |
| Hepatitis C                             | 8 (20,5%)         |
| Criptogénica                            | 4 (10,3%)         |
| Enfermedad biliar primaria              | 3 (7,7%)          |
| Comorbilidades                          |                   |
| Si                                      | 16 (41,0%)        |
| No                                      | 23 (59,0%)        |
| Diarrea                                 |                   |
| Si                                      | 6 (15,4%)         |
| No                                      | 33 (84,6%)        |
| Uso de inhibidores de bomba de protones |                   |
| Si                                      | 29 (74,4%)        |
| No                                      | 10 (25,6%)        |
| Uso de antibiótico                      |                   |
| Si                                      | 7 (17,9%)         |
| No                                      | 32 (82,1%)        |
| Hospitalizado                           |                   |
| Si                                      | 25 (64,1%)        |
| No                                      | 14 (35,9%)        |
| Toxina de Clostridium difficile         |                   |
| Positiva                                | 1 (2,6%)          |
| Negativa                                | 38 (97,4%)        |

**Tabla 2.**  
**Signos y síntomas en pacientes con Cirrosis hepática**

| <b>Variables</b>                  | <b>n</b> | <b>%</b> |
|-----------------------------------|----------|----------|
| Ascitis                           | 19       | 48,7     |
| Hemorragia digestiva superior     | 7        | 17,9     |
| Encefalopatía                     | 5        | 12,8     |
| Infección del tracto urinario     | 4        | 10,3     |
| Infección respiratoria baja       | 4        | 10,3     |
| Peritonitis bacteriana espontánea | 2        | 5,1      |

**Tabla 3.**  
**Predictores de severidad de enfermedad en pacientes con Cirrosis hepática.**

| <b>Variables</b>            | <b>Parámetros</b> |
|-----------------------------|-------------------|
| Escala MELD                 | 15 ± 6            |
| Clasificación de Child-Pugh |                   |
| Clase A                     | 11 (28,2%)        |
| Clase B                     | 19 (48,7%)        |
| Clase C                     | 9 (23,1%)         |

**Tabla 4.**  
**Relación de la presencia de toxina Clostridium difficile y uso de inhibidores de bomba de protones.**

|   | <b>Toxina Clostridium difficile</b> |              |                 |              |
|---|-------------------------------------|--------------|-----------------|--------------|
|   | <b>Positivo</b>                     |              | <b>Negativo</b> |              |
| <b>Uso de inhibidores de la bomba de protones</b> | <b>n</b>                            | <b>%</b>     | <b>n</b>        | <b>%</b>     |
| Si  | 1                                   | 100,0        | 28              | 73,7         |
| No  | 0                                   | 0,0          | 10              | 26,3         |
| <b>Total</b>                                      | <b>1</b>                            | <b>100,0</b> | <b>38</b>       | <b>100,0</b> |

$\chi^2 = 0,000$  (p = 1,000)

**Tabla 5.**  
**Relación de la presencia de toxina Clostridium difficile y uso de antibióticos.**

|                            | <b>Toxina Clostridium difficile</b> |              |                 |              |
|----------------------------|-------------------------------------|--------------|-----------------|--------------|
|                            | <b>Positivo</b>                     |              | <b>Negativo</b> |              |
| <b>Uso de antibióticos</b> | <b>n</b>                            | <b>%</b>     | <b>n</b>        | <b>%</b>     |
| Si                         | 1                                   | 100,0        | 6               | 15,8         |
| No                         | 0                                   | 0,0          | 32              | 84,2         |
| <b>Total</b>               | <b>1</b>                            | <b>100,0</b> | <b>38</b>       | <b>100,0</b> |

$\chi^2 = 0,715$  (p = 0,397)

## DISCUSIÓN

Los pacientes con cirrosis tienen un riesgo aumentado de infecciones bacterianas graves debido a múltiples alteraciones del sistema inmunitario; además, la mucosa gastrointestinal es más permeable por el edema favoreciendo el pasaje transmural de bacterias entéricas a la circulación.

La población de pacientes cirróticos estudiada fue predominantemente del sexo femenino como lo reportado por Yearsley et.al. y la etiología más frecuente fue la alcohólica (46.2%) similar a la de otras series prospectivas como la de Sebastian Mathurin et.al. (46,9%) y la de Borzio et.al. donde la etiología alcohólica fue del 40%.<sup>15,14</sup>

En múltiples estudios se plantea que la mayoría de los pacientes cirróticos infectados por *Clostridium difficile* tienen un grado avanzado de enfermedad hepática además de asociarse la presencia de otras enfermedades crónicas, en este estudio la mayoría de los pacientes no presentaron comorbilidades sin embargo la paciente que resulto positiva para la detección de *Clostridium difficile* tenía diagnóstico de diabetes mellitus e hipotiroidismo, lo que se correlaciona a los hallazgos de otros autores.

La infección por *Clostridium difficile* tiene una amplia gama de formas de manifestarse, que van desde pacientes asintomáticos hasta la colitis pseudomembranosa. En el estudio de Jasmohan S Bajaj et.al. titulado “*Clostridium difficile* Is Associated With Poor Outcomes in Patients With Cirrhosis”, se incluyeron paciente cirróticos sin diarrea para detectar presencia de toxina de *Clostridium difficile*, con la finalidad de asociar su presencia a peor pronóstico de la enfermedad. En la presente investigación predominaron los pacientes sin diarrea con un 84,6%, sin lograr demostrar en ellos la presencia de la infección a pesar de contar con los factores de riesgo para adquirir la misma.<sup>14</sup>

Es de suponer que las descompensaciones agudas en los pacientes cirróticos conllevan a incrementar el porcentaje de indicación de hospitalización para iniciar tratamiento médico específico, esto sobretodo debido a que se trata de paciente inmunosuprimidos con todas las

alteraciones antes expuestas de su integridad celular. En el presente estudio el 64,1% de los pacientes requirieron hospitalización, son estos pacientes específicamente los que señala la literatura como los de mayor riesgo de adquirir o ingresar con la infección por *Clostridium difficile*.

La relación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y la infección por *Clostridium difficile* ha sido ampliamente estudiada, Dial S et.al., Lowe et.al., Cunningham et.al., consideran que existe una estrecha relación entre su uso y las posibilidades de adquirir la infección. En el presente estudio la paciente que resultó positiva tenía uso continuo y prolongado de inhibidores de la bomba de protones, lo cual se asemeja a lo descrito por estos autores<sup>15</sup>

Con respecto al uso de antibióticos solo 17,9% los pacientes tenían indicado antibiótico como tratamiento de alguna complicación de su enfermedad o por alguna infección. Cunningham et.al., Pepin et.al., Cadena et.al., Kazakova et.al., identificaron a los antibióticos como un factor de riesgo importante.<sup>17</sup>

Aunque por la limitada muestra en el presente estudio, no se pudo concluir ninguna de las 2 variables (uso de inhibidores de la bomba de protones y antibióticos) como verdaderos factores de riesgo.

La relación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones y antibióticos no fue estadísticamente significativa, es decir, según la muestra no hay evidencia que soporte el hecho de que la infección por *Clostridium difficile* se asocie al uso de inhibidores de la bomba de protones ni al uso de antibióticos.

El grado de severidad de la cirrosis hepática medida según las escalas de MELD y Child Pugh, demuestran que el mayor porcentaje de los pacientes tenían un grado avanzado de la enfermedad, dado por una clasificación de MELD en promedio de 15, que se corresponde a una sobrevida media de menos de 90 días, esto acentuándose cada vez mas a medida que la puntuación es mayor y a un Child Pugh entre B y C en un 71,8% de los casos, lo cual se corrobora incluso al examen físico, evidenciando que el 48,7% de los pacientes tenían ascitis, el

17,9% hemorragia digestiva superior y el 12,8% encefalopatía hepática, que se traducen como signos de complicaciones crónicas de la enfermedad hepática. Esta asociación esta descrita en el estudio principal de Hallar en el que la translocación bacteriana se produjo en pacientes cirróticos con un grado avanzado de enfermedad. La paciente con resultado positivo para toxina de *Clostridium difficile* tenia una escala de Child Pugh C.

Algunas de las limitaciones en el estudio incluyen que no se pudo determinar toxina de *Clostridium difficile* en muestras seriadas, ya que no contamos con su determinación en el hospital y al elevado costo del kit.

Adicionalmente, dificultades hospitalarias con respecto al funcionamiento del área de emergencia durante el postgrado lo que limitaba la consulta de pacientes cirróticos a la misma.

Inherente a la recolección de la muestra no hubo suficientes consultas de pacientes cirróticos que se presentaran con diarrea lo que limito la comparación con un grupo sin diarrea.

## CONCLUSIONES

La relación entre el uso de inhibidores de la bomba de protones no fue estadísticamente significativa, es decir, no hay evidencia que soporte el hecho de que la infección por *Clostridium difficile* se asocie a su uso.

La relación entre el uso de antibióticos no fue estadísticamente significativa, es decir, no hay evidencia que soporte el hecho de que la infección por *Clostridium difficile* se asocie a su uso.

En la muestra estudiada se evidenció una baja prevalencia de infección por *Clostridium difficile* en pacientes con cirrosis hepática. Se necesita ampliar la población para poder emitir conclusiones al respecto.

## **RECOMENDACIONES**

Realizar trabajos de investigación donde se procesen al menos tres muestras de heces para aumentar la sensibilidad de la detección de la toxina de *Clostridium difficile*.

Realizar trabajos de investigación donde se utilice la determinación de *Clostridium difficile* por cultivo en muestras de heces.

Difundir las ventajas y desventajas de este método diagnóstico entre los médicos y personal de salud.

Iniciar protocolos de estudio con un mayor número de pacientes y protocolos donde se determine su nivel predictivo en otras patologías.

Ampliar la muestra motivo del estudio, o establecer estudios retrospectivos que puedan incluir mayor número de pacientes.

Realizar estudios prospectivos que incluyan un grupo control y un grupo problema (diarrea).

## REFERENCIAS

1. Sebastian Mathurin, Adrian Chapelet, Valeria Spanevello, et al. *Medicina (Buenos Aires)*. Infecciones en Pacientes Hospitalizados por Cirrosis. 2009; 69: 229-38.
2. Agustín Albillos, Antonio de la Hera. *Journal of Hepatology*. Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation: working out the role of probiotics and antioxidants, 2002; vol 37; 523-6.
3. Guadalupe García Tsao. *Journal of Hepatology*. Bacterial translocation: cause or consequence of decompensation in cirrhosis? , 2001; 43; 150-5.
4. Robin B. McFee, DO, MPH, FACPM, and George G. Abdelsayed, MD, FACP, FACG. *Clostridium difficile*. *DM*, July 2009; 439-466
5. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431.
6. Hu MY, Katchar K, Kyne L, et al. Prospective derivation and validation of a clinical prediction rule for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Gastroenterology* 2009; 136:1206.
7. Portillo-López MI, Castellanos-Urdaibay A, Cortés-Nava E, Chiprut R. Infección por *Clostridium difficile*. *Gac Med Mex* 2002; 138 (1): 57-66.
8. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of *Clostridium difficile* and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000; 342:390.
9. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. *N Engl J Med* 2008; 359:1932.
10. Rao SS, Edwards CA, Austen CJ, et al. Impaired colonic fermentation of carbohydrate after ampicillin. *Gastroenterology* 1988; 94:928.
11. Dansinger ML, Johnson S, Jansen PC, et al. Protein-losing enteropathy is associated with *Clostridium difficile* diarrhea but not with asymptomatic colonization: a prospective, case-control study. *Clin Infect Dis* 1996; 22:932.
12. Rybolt AH, Bennett RG, Laughon BE, et al. Protein-losing enteropathy associated with *Clostridium difficile* infection. *Lancet* 1989; 1:1353.

13. Adrián Camacho-Ortiz, Alfredo Ponce-de-León y José Sifuentes-Osornio. Gac Méd Méx. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en América Latina. 2009: Vol. 145 No. 3.
14. Jasmohan S Bajaj, Ashwi N Ananthkrishnan, Muhammad Hafeezullad, Yelena Zadvornova, Alexis Dye. Am J Gastroenterology. Clostridium difficile Is Associated With Poor Outcomes in Patients With Cirrhosis: A National and Tertiary Center Perspective, 2010; 105; 106–13.
15. Lowe DO, Mamdani MM, Kopp A, Low DE, Juurlink DN. Clinical Infection Disease. Proton pump inhibitors and hospitalization for Clostridium difficile-associated disease: a population-based study, 2006; 43: 1272–6.
16. Marya D. Zilberberg, MD, MPH; Andrew F. Shorr, MD, MPH; Scott T. Micek, PharmD; Joshua A. Doherty, BS; Marin H. Kollef, MD. Clostridium difficile-associated disease and mortality among the elderly critically ill. Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 9; 2583 – 88.
17. Cadena Jose, Thompson George, Patterson Jan E, Nakashima Brandy, Owens Aaron, Echevarria Kelly, Mortensen Eric M. The American Journal of the Medical Sciences. Clinical Predictors and Risk Factors for Relapsing Clostridium difficile Infection, 2010; 339; 4: 350-55.
18. Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, et al. Recurrent Clostridium difficile diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. Clin Infect Dis 1997; 24:324
19. Luo RF, Banaei N. Is repeat PCR needed for diagnosis of Clostridium difficile infection? J Clin Microbiol 2010; 48:3738.
20. Jennifer A Curry, Braden R Hale, Duane R Hospenthal, Joseph Lee. Dataweb: <http://emedicine.medscape.com/>. Updated: Aug 25, 2009.
21. Wilcox MH, Howe R. Diarrhoea caused by Clostridium difficile: response time for treatment with metronidazole and vancomycin. J Antimicrob Chemother 1995; 36:673.
22. Koo HL, Koo DC, Musher DM, DuPont HL. Antimotility agents for the treatment of Clostridium difficile diarrhea and colitis. Clin Infect Dis 2009; 48:598.

23. Nelson R. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2007; :CD004610.
24. Leffler DA, Lamont JT. Treatment of Clostridium difficile-associated disease. Gastroenterology 2009; 136:1899.
25. Lyerly, D.M., Krivan, H.C., Wilkins, T.D. Clin. Microbiol. Rev. Clostridium difficile: Its disease and toxins, 1988; 1; 1-18.
26. Prospecto del producto. Remel. Xpect Clostridium difficile Toxin A/B.
27. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med 1989; 320:204.
28. Riggs MM, Sethi AK, Zabarsky TF, et al. Asymptomatic carriers are a potential source for transmission of epidemic and nonepidemic Clostridium difficile strains among long-term care facility residents. Clin Infect Dis 2007; 45:992.
29. Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas: Redacción y preparación de la edición de una publicación biomédica. Febrero 2006; 1-29.
30. David Moher, MSc, Kenneth F. Schulz, PhD, MBA, Douglas Altman, DSc por el grupo CONSORT. Rev Sanid Milit Mex. La declaración de CONSORT: Recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. 2002; 56 (1) Ene-Feb: 23-28.

**ANEXOS**

**Apéndice 1**

**Declaración de consentimiento informado**

Sr./Sra. ...., de ..... años de edad, manifiesta que ha sido informado/a y autorizo participar en el estudio titulado “**Prevalencia de Clostridium difficile en pacientes con cirrosis hepática**”.

He sido informado/a de los posibles beneficios que la realización de dicho procedimiento puede tener sobre mi bienestar y salud.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que se me realicen el procedimiento, con la finalidad de cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Caracas, ..... de ..... de 20.....

.....

Firma

## Apéndice 2

### Prevalencia de Clostridium difficile en pacientes con cirrosis hepática

Historia \_\_\_\_\_ Centro de salud: \_\_\_\_\_

Nombre y Apellido: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Etiología de la CI hepática: \_\_\_\_\_

Tiempo de Dx: \_\_\_\_\_

Child Pugh: \_\_\_\_\_ MELD: \_\_\_\_\_

Tratamiento: IBP Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Cual? \_\_\_\_\_ Duración \_\_\_\_\_

Antibióticos Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Cual? \_\_\_\_\_ Duración \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

Co-morbilidades: \_\_\_\_\_

Motivo de consulta: \_\_\_\_\_

Hospitalizado: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Ascitis \_\_\_\_\_ Encefalopatía hepática Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ Grado \_\_\_\_\_

HDS \_\_\_\_\_ PBE \_\_\_\_\_ Infección urinaria \_\_\_\_\_ Neumonía \_\_\_\_\_

Otros \_\_\_\_\_

Laboratorios:

|       |       |       |     |        |       |        |       |     |     |
|-------|-------|-------|-----|--------|-------|--------|-------|-----|-----|
| Hb    | Hto   | WBC   | Ne  | PLT    | Glic  | BUN    | Creat | TGO | TGP |
|       |       |       |     |        |       |        |       |     |     |
| Bil T | Bil D | Bil I | LDH | Prot T | Album | Amonio | PT    | PTT | INR |
|       |       |       |     |        |       |        |       |     |     |

|          |                |                   |             |             |
|----------|----------------|-------------------|-------------|-------------|
| Ex orina | Cultivos _____ | Toxina Cdifficile | Otros _____ | Otros _____ |
|          |                |                   |             |             |

Evolución: \_\_\_\_\_