

Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD DE
INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*, EN PACIENTES
ATENDIDOS EN LA UMAE, HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMN
SXXI.**

**TESIS DE POSGRADO QUE
PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA
DR. YAHIR MARRUFO FERNANDEZ**

**TUTOR:
DR. ERIC MOISES FLORES RUIZ
MÉDICO PEDIATRA INFECTOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE
INFECTOLOGÍA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMN SIGLO XXI.**

**COMITÉ: DRA. GUADALUPE MIRANDA NOVALES PRESIDENTA, DRA.
JULIA ROCÍO HERRERA MÁRQUEZ, SECRETARIA, DR. JOSÉ GUILLERMO
VÁZQUEZ ROSALES VOCAL. ADSCRITOS DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA
DEL CMN SXXI,**

CIUDAD DE MEXICO, MARZO DE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I. Resumen.....	2
II. Antecedentes.....	3
III. Justificación.....	13
IV. Planteamiento del problema.....	14
V. Objetivos.....	14
VI. Material y métodos.....	14
VII. Descripción de variables.....	16
VIII. Estrategia de trabajo.....	18
IX. Análisis estadístico.....	18
X. Resultados.....	19
XI. Discusión.....	27
XII. Conclusiones.....	31
XIII. Referencias.....	32

I. RESUMEN

Antecedentes: La infección por *C. difficile* (ICD) es la causa principal de diarrea infecciosa nosocomial en el mundo y en la última década se ha producido un alarmante aumento en la incidencia y severidad de la ICD. *C. difficile* es un bacilo Gram positivo, anaerobio estricto, formador de esporas que se adquiere a partir del medio ambiente o por vía fecal-oral.

En población pediátrica la epidemiología para ICD, no se encuentra bien documentada con pocos estudios realizados y desconocimiento por los médicos pediatras de su presentación, a pesar del aumento en los factores de riesgo en la actualidad. Los síntomas clínicos varían ampliamente, desde la colonización asintomática hasta la colitis pseudomembranosa, sin encontrarse estudios que la clasifique de acuerdo a lo establecido o que describan la presentación clínica más común.

Objetivo: Conocer la presentación clínica y clasificación de gravedad de ICD en pacientes atendidos en la UMAE Hospital de pediatría CMN SXXI.

Material y métodos: Descriptivo, retrospectivo, transversal, observacional, realizado en pacientes atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI. El estudio se llevó a cabo en 39 pacientes con diarrea y cultivo para *C. difficile* positivo, durante diciembre de 2014 a octubre de 2015.

Resultados: Se encontró que los adolescentes fue el grupo etario más afectado con ICD en 38%. La presentación clínica más común fue la presencia de diarrea líquida (62%), con 6 evacuaciones al día promedio. La mayoría de los casos se clasificaron como ICD leve en 84% de los casos. La estancia hospitalaria promedio fue de cuatro días y todos los casos severos con estancia prolongada (+7días). Solo el 38% contaba con administración de antibiótico, y en los casos severos en el 83%. En caso de uso de antibiótico lo más frecuente era la administración de dos o más antibióticos.

Discusión y conclusiones: *C. difficile* cursa con un cuadro clínico afebril con evacuaciones líquidas no sanguinolentas en la mayoría de los casos y la presentación más frecuente es la leve-moderada con un mínimo de casos severos y ninguno complicado. Es más frecuente en adolescentes y puede afectar a lactantes en presencia de factores de riesgo. La mayoría de los pacientes responden a tratamiento con medidas generales y término o suspensión de esquema antibiótico. Se debe realizar búsqueda intencionada de ICD en pacientes hospitalizados con factores de riesgo no importando su condición clínica. En los últimos 20 años este es el único estudio en México realizado en población pediátrica sobre ICD y se necesitan más estudios para conocer su incidencia y factores de riesgo.

II. ANTECEDENTES

Microbiología fisiopatogenia.

C. difficile es un bacilo gram positivo, anaerobio estricto, formador de esporas y se adquiere a partir del medio ambiente o por vía fecal-oral. Forma dos toxinas responsables de la enfermedad intestinal, la enterotoxina tipo "A" y la citotoxina tipo "B". [1] Aunque estas toxinas son inmunológicamente diferentes, su purificación es difícil. La enterotoxina "A" es quimiotáctica para los neutrófilos, causando infiltración de polimorfonucleares en el íleon, liberación de citosinas, hipersecreción de líquidos y el desarrollo de una necrosis hemorrágica. La citotoxina "B" induce que la actina se despolimerice, lo que da lugar a la destrucción del citoesqueleto celular, esto junto con el factor de adhesión y la hialuronidasa con actividad hidroelectrolítica, causa aumento de la permeabilidad vascular con apertura de las uniones celulares y hemorragia secundaria. Ambas toxinas inducen la producción de factor de necrosis tumoral alfa e interleucinas proinflamatorias, que contribuyen a la respuesta inflamatoria asociada y formación de pseudomembranas, que permite su persistencia en la mucosa intestinal de los pacientes. Idealmente se necesitan ambas toxinas para el desarrollo de infección por *Clostridium difficile* (ICD), sin embargo la toxina A desempeña un papel más crítico en la patogénesis de la diarrea, porque induce el daño tisular extenso, la acumulación de líquido e hipersecreción. La toxina B por otro lado, no tiene actividad enterotóxica directa notable y desempeña un papel sólo cuando hay daño tisular, que permite la inoculación en la mucosa intestinal. [2,3]

La capacidad de *C.difficile* para formar esporas, es clave para su supervivencia, haciéndola resistente a los ácidos gástricos; pasando fácilmente al intestino delgado que tras la exposición a los ácidos biliares, permite su inoculación en la mucosa intestinal, y en el medio ambiente le permiten su supervivencia en superficies inanimadas reportada de hasta 5 meses [4] facilitando así su transmisión. [1,3]

C. difficile es parte de la biota intestinal normal en un pequeño número de individuos sanos y de pacientes hospitalizados. La enfermedad se desarrolla más en los individuos que toman antibióticos ya que se altera la biota entérica

normal, permitiendo el sobrecrecimiento de estos microorganismos relativamente resistentes, y haciendo al paciente más susceptible a la adquisición exógena de *C. difficile*. [1]

EPIDEMIOLOGIA

La infección por *C. difficile* (ICD) es la causa principal de diarrea infecciosa nosocomial en el mundo, reportándose entre 20-30% de los casos de diarrea asociada a antibiótico [5] lo que la convierte la causa más común de la misma y en la última década se ha producido un alarmante aumento en la incidencia y severidad de la ICD [5,6].

En adultos la incidencia de ICD fue estable hasta finales de 1990, pero se ha presentado un aumento sustancial tanto en infecciones adquiridas en la comunidad como hospitalarias a partir del año 2000 [6]. La mayoría de reportes epidemiológicos se derivan de bases de datos hospitalarias de índole administrativa tales como los de la “Nationwide Inpatient Sample” de Estados Unidos [7]. También se observa un aumento en la mortalidad debido a *Clostridium difficile* a nivel global de 6.9%, 2.1 por cada 100,000 habitantes en población en general y de hasta 47.5 por cada 100,000 habitantes en mayores de 85 años, de acuerdo a reportes del “Centro para el Control de Enfermedades” (CDC). [8]

En población pediátrica la epidemiología para ICD, no se encuentra bien documentada [9] pero reportes recientes en los Estados Unidos sugieren un aumento de la tasa de incidencia de ICD nosocomial. Kim J. Smathers y colaboradores evaluó la incidencia anual de la enfermedad por *C. difficile* de 2001 a 2006 en 22 hospitales pediátricos, encontrado aumento en el número de ingresos (2,4 a 4.0/1000 admisiones; $P = 0,04$) así como el número de casos por pacientes tratados por día en el hospital (4.4 y 6.5 casos/10 000 pacientes-día, $p = 0,06$) [10]. Nylund CM. y colaboradores evaluaron datos de 1997, 2000, 2003 y 2006 demostrando un aumento en el número de ICDs, de 3.565 casos en 1997 a 7.779 casos en 2006 (total de casos, 21 274, $p < 0,01$) [11], Zilderberg MD y colaboradores también demostraron un aumento de las hospitalizaciones atribuibles a *C. difficile*, de 7,24 a 12.80/10 000. Otros autores han documentado un aumento de la incidencia de 9% a 14% por año.

Observándose también un aumento similar en los casos asociadas a la comunidad [7]. Otro estudio pediátrico en EE.UU. mostró un aumento de 2,2 a 23,5 casos por cada 100,000 personas con ICD [9]. Esto es debido a un aumento en los factores de riesgo como el uso indiscriminado de antibióticos, medicamentos de supresión de ácido gástrico, contaminación de productos cárnicos, que incrementa la transmisión de persona a persona por la exposición de esporas y fómites en el medio ambiente, contribuyendo al aumento de ICD adquirida en la comunidad, que en los últimos años puede haber cambiado la epidemiología en niños [12], agregado a la aparición de la cepa epidémica productor de toxina *C. difficile* (América del Norte Tipo 1 de campo pulsado [NAP1]) [8]. En América Latina se encuentran 2 estudios realizados en Costa Rica demostrando que *C. difficile* fue el agente etiológico de diarrea asociada a antibióticos en 25% de los casos en población adulta [13] y en población pediátrica se encontró un estudio de agentes etiológicos de diarrea nosocomial asociada antibióticos en niños reportándose a *C. difficile* causal en 15.4% de los casos [14].

En México, en una búsqueda realizada en Septiembre de 2015 en PubMed bajo el término "*Clostridium difficile*", llama la atención que existen al menos 10.378 publicaciones y contrastante resulta el hecho de que sólo 11 de estas publicaciones están realizadas en México y tres realizadas en población pediátrica. La mayoría de estas referencias son casos clínicos aislados y siete de estos trabajos fueron publicados antes del 2012. Estos datos nos hacen reflexionar si acaso esta infección es "rara" en nuestro país o debido al desconocimiento de la entidad no se busca adecuadamente por lo que probablemente existe un subdiagnóstico de ésta, los datos y publicaciones en otros países apoyan más este último hecho. [15]

El estudio más reciente e importante, fue publicado por la revista de Gastroenterología de México por Ramírez Rosales y E. Cantu-Llanos, en el cual evalúan la mortalidad asociada con ICD en una serie de 66 casos, de un hospital privado del norte del país. Los resultados son interesantes y demuestran que la mortalidad por esta entidad puede ser cercana al 10%. Todas las defunciones ocurrieron en sujetos hospitalizados en la Unidad de

Cuidados Intensivos fueron pacientes de mayor edad y tenían el antecedente de uso de antibióticos de forma intrahospitalaria. [15,16]

Para entender esta disparidad entre la enfermedad presente en población pediátrica y la enfermedad en adultos, es importante tener en cuenta que la gravedad de la enfermedad en adultos está fuertemente asociada con tres factores: infecciones con una cepa hipervirulenta de la bacteria conocida como NAP1, la edad del paciente y la presencia de co-morbilidad preexistente. Mientras que la mayoría de los estudios pediátricos la evidencia sugiere que la cepa NAP1 hipervirulenta está presente en menos de 20%, la cepa NAP1 es responsable de más del 50% de los casos de ICD en adultos [17,18]. En niños encontramos un estudio de cohorte realizado en Canadá entre agosto de 2008 y julio de 2012 de 299 pacientes con detección de ICD que en contraste con los informes en adulto reporta que la cepa NAP4 fue el tipo más común, lo que representa el 24% de los aislamientos nosocomiales y NAP1 fue el segundo más común en el 11% [19].

En menores de 3 años la enfermedad clínica asociada a ICD es mínima o no se presenta [7] debido a la inmadurez de los enterocitos que condiciona una falta de susceptibilidad y receptores de las toxinas a nivel intestinal, que ocasiona una pobre señalización celular y baja capacidad del intestino infantil para suprimir el crecimiento de *C. difficile* [20,21]. También se presenta una elevada frecuencia de portadores y colonizados por *C. difficile* en hasta un 67% de todos los recién nacidos, 26% en menores de 1 año y 13% a los 3 años de edad gracias a la presencia de factores de protección inmunitaria maternos. Estas tasas de colonización se elevan en niños alimentados con biberón y antecedente de cesárea (por retraso en la adquisición de anaerobios supresores) [22].

En diversos estudios realizados desde la década de 1980 muestran que la colonización por *C. difficile* aumenta durante el primer año de vida, alcanzando su punto máximo alrededor de los 6 meses de edad [33], y disminuye paulatinamente con la edad en paralelo con un aumento de la complejidad de la microbiota intestinal y maduración de la mucosa [22]. En el recién nacido el intestino es estéril y la enfermedad clínica rara vez se identifica

y no se puede determinar si representan la verdadera enfermedad o solo estado de portador asintomático, siendo difícil discernir entre la colonización adquirida por parto vaginal o infección adquirida [17]; por lo que se deben identificar todos los factores de riesgo como ruptura de membranas, estancias previas en unidades de cuidados intensivos y uso de terapia antibiótica previa, recomendándose su detección como entidad infecciosa después del año a 3 años de edad cuando la biota intestinal ya es similar a la de un adulto [9,22].

FACTORES DE RIESGO.

Los factores de riesgo para el desarrollo de ICD en los adultos están bien establecidos en la literatura e incluyen principalmente el uso de antibióticos, medicamentos supresores de producción ácido gástrico, hospitalización prolongada, edad avanzada, inmunosupresión y diversas comorbilidades y al ser un microorganismo que puede vivir varios días en forma de spora en el medio ambiente, la ICD está fuertemente asociada a la atención médica ya que se ha recuperado de las manos del personal hospitalario, bañeras, oxímetros, termómetros y pisos del hospital[17]. Un estudio prospectivo de casos y controles, realizado durante 1 año en Islandia, evaluó los factores de riesgo para el desarrollo ICD, donde se reporta un total de 128 ICD la incidencia bruta en mayores de 18 años de edad fue de 54 casos anuales por cada 100.000 habitantes encontrándose que la incidencia aumenta exponencialmente con la edad avanzada (319 por 100.000 habitantes en > 86 años de edad). Los factores de riesgo independientes incluyeron: uso de antibióticos como dicloxacilina (odds ratio [OR]: 7,55, 95% intervalo de confianza [IC]: 1,89 a 30,1), clindamicina (OR: 6,09 IC del 95%: 2,23 a 16,61), ceftriaxona (OR: 4.28, 95% IC: 1.59–11.49), vivir en un casa de retiro (OR: 3,9; IC del 95%: 1,69 a 9,16), hospitalización reciente (OR: 2,3, IC 95%: 1,37 a 3,87), uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) con antecedente de administración en 54% de los casos detectados con ICD, siendo el factor de riesgo más comúnmente identificado el uso de antibióticos de amplio espectro y estancia reciente en instituciones de salud [23]. En México se encuentra un único estudio de 113 casos de un hospital de tercer nivel que determinó los factores de riesgo asociados con la infección por *C. difficile*: uso de

bloqueadores H2 (OR: 21,73, IC 95%: 7,14-66,67, $p < 0,001$), edad menor a 65 años (OR: 10,21, IC 95%: 2,74-38,00, $p < 0,001$), uso previo de cefalosporinas (OR: 3,41, IC 95%: 1,56-7,46, $p = 0,002$) y fluoroquinolonas (RM: 3,11, IC 95%: 1,12-8,62, $p = 0,029$) y finalmente la hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos (OR: 2,76, IC 95%: 1,38-5,49, $p = 0,004$) [16]. Sin embargo, debido a la escasez de información pertinente en estudios pediátricos las guías publicadas para el manejo de ICD en los adultos afirman que existe falta de conocimiento sobre ICD en población pediátrica [24], pero los factores de riesgo para niños de adquirir ICD no son tan diferentes que para población adulta y son, el antecedente de uso de antibióticos, inhibidores de bomba de protones, enemas repetidos, uso de pañales, sonda nasogástrica, gastrostomía, yeyunostomía y colostomía [25].

CUADRO CLINICO.

Se define como caso de ICD a la presencia de diarrea y un resultado de prueba de laboratorio de heces positivo para la presencia de toxinas de *C. difficile* o hallazgos histopatológicos y colonoscópicos que demuestren la presencia de *C. difficile*. Los mismos criterios deben ser usados para diagnosticar ICD recurrente [8,17].

Los síntomas clínicos varían ampliamente desde la colonización asintomática hasta la colitis pseudomembranosa, por lo que se clasifica de acuerdo a variables clínicas y laboratoriales de la siguiente manera:

- ICD leve a moderada: caso clínico típico que incluye diarrea acuosa, dolor abdominal bajo y síntomas sistémicos como fiebre, anorexia, náuseas y malestar general. La leucocitosis y sangre oculta en heces ocurren con frecuencia, pero las heces sanguinolentas abundantes son infrecuentes [8].
- ICD severa: ICD mas leucocitosis periférica igual o mayor a 15.000 células o aumento en la concentración de creatinina sérica de 1,5 veces por encima de la basal [8].
- ICD severa complicada: ICD más hipotensión, shock, sepsis, íleo, megacolon, perforación o muerte secundaria asociada a ICD [8]. Esta ocurre con mayor frecuencia en niños neutropénicos con leucemia,

enfermedad de Hirschsprung, pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y otras comorbilidades crónicas [10,26].

Una historia de tratamiento con agentes antimicrobianos o antineoplásicos dentro de las 8 semanas previas está presente en la mayoría de pacientes con ICD [6]. En la práctica clínica el uso de antimicrobianos a menudo se considera parte de la definición operativa de ICD, pero es un término incorrecto por qué se puede presentar ICD en ausencia del uso de antimicrobianos por lo general en los casos adquiridos en la comunidad [6,8].

Siendo la presencia de diarrea la principal presentación clínica de ICD, definimos diarrea como la presencia de 3 o más evacuaciones no formadas en 24 horas y la diarrea asociada a antibióticos como la diarrea inexplicable que ocurre a las 2 horas de inicio de esquema antibiótico o con antecedente de administración de antibióticos hasta 2 meses previos. A veces los pacientes pueden tener una enfermedad leve debido a los antibióticos donde la diarrea tiene una duración menor a 48 horas, no cumpliendo con la definición [26].

DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de ICD debe basarse en una combinación de hallazgos clínicos y de laboratorio [17] y solo se debe realizar las pruebas diagnósticas en aquellos pacientes con sospecha clínica y con heces diarreicas a menos que se sospeche de íleo debido a *C. difficile* o con fines epidemiológicos y estudio [8]. Se cuenta con diversos métodos diagnósticos con diferente sensibilidad y especificidad:

- Inmunoensayo enzimático (EIA): son pruebas rápidas para la detección de toxinas A y B de *C. difficile*, obteniéndose resultados en cuestión de horas estos kits son capaces de identificar la enfermedad causada por cepas con toxina A negativo / toxina B-positivo. Su principal ventaja es la rapidez de los resultados por lo que tienen un enfoque clínico alternativo para cuando se tiene una duda diagnóstica, es el más realizado y disponible en los Estados Unidos pero son menos sensibles que el cultivo de citotoxicidad celular, con una sensibilidad de 65% - 85% y especificidad de 95% -100%, actualmente están

en desuso para estudios epidemiológicos debido a su falta de sensibilidad [8,17,27].

- Cultivo de heces selectivo: Es la prueba más sensible y es esencial para los estudios epidemiológicos, sin embargo no identifica aquellas cepas no toxigenicas de *C. difficile* por lo que se reportarían estados de portador asintomáticos de cepas no infectantes. [28]

- Coprocultivo de citotoxicidad específica (CECD): Aunque el cultivo de heces no es clínicamente práctico debido al tiempo de respuesta de crecimiento de los clostridios, la sensibilidad y la especificidad del cultivo de heces seguido por la identificación de un aislamiento de toxina “B” interpretada por un laboratorio con experiencia ofrece el estándar de “ORO”, con una especificidad de 99-100% y sensibilidad 80-90% [5,29]. El procedimiento es laborioso y los resultados estarán disponibles al menos 72 a 96 horas posteriores. No obstante el coprocultivo de citotoxicidad específica tiene la ventaja de permitir la caracterización de cepas para la investigación, estudios epidemiológicos y el reporte de brotes [1, 8, 9,30].

- PCR genes toxigénicos: Reacción en cadena de polimerasa (PCR) parece ser rápido, sensible y específico y en última instancia, puede responder a las preocupaciones de la falta de sensibilidad de otras pruebas [6,28], sin embargo tienen un alto costo por lo que su disponibilidad es escasa y hay pocos estudios que evalúen su verdadera sensibilidad y especificidad frente a cultivos de citotoxicidad [1].

- GDH: Esta prueba se realizó como complemento y estrategia potencial para superar la falta de sensibilidad del cultivo específico utilizando un método de dos pasos con la detección de EIA de glutamato deshidrogenasa (GDH) como cribado inicial, sin embargo sus resultados se debe de confirmar con cultivos selectivos de citotoxicidad. Muchos resultados parecen diferir en el uso de GDH; por lo tanto hasta que se disponga de más datos de la sensibilidad se recomienda solo como medida provisional y rápida [8,31].

Pero además de los estudios de laboratorio la realización de estudios de gabinete como la sigmoidoscopia puede ser suficiente cuando el colon distal

está involucrado, pero si la presencia de pseudomembranas está restringida al colon ascendente y transversal se debe realizar una colonoscopia. Las características de la mucosa intestinal presenta un gran espectro de cambios, incluyendo, eritema, edema, friabilidad, ulceración, hemorragia, y la presencia de pseudomembranas. Sin embargo, la demostración de pseudomembranas por endoscopia, es un hallazgo anatómico patognomónico, pero no etiológico. [8,17]

TRATAMIENTO.

El tratamiento para ICD se basa en:

- **MEDIDAS GENERALES:** Dentro de las medidas generales el primer paso es la suspensión de tratamientos antimicrobianos de amplio espectro que se encuentren relacionados con el desarrollo de la ICD [17], tan pronto como sea posible ya que esto puede influir en el riesgo de recurrencia y se debe evitar el uso de agentes antiperistálticos, ya que puede ocultar los síntomas y precipitar complicaciones como el megacolon tóxico [6, 8,17].
- **ANTIBIOTICO:** Una vez que se sospeche ICD se debe iniciar esquema antibiótico empírico [1], el metronidazol es el fármaco de elección inicial a dosis de 30 mg/kg/día vía oral, 3 veces al día, durante 10 a 14 días, para aquellos casos de ICD de leve a moderada y ante la evidencia de un episodio inicial de ICD grave la vancomicina es el fármaco de elección, a dosis de 40 mg/kg/día, máximo de 2 gr al día vía oral 4 veces al día durante 10-14 días. Así mismo en casos de íleo por ICD se debe administrar vancomicina por vía rectal 500 mg en aproximadamente 100 ml de solución salina, cada 6 horas como un enema de retención [8,9]. Históricamente la resistencia de *C.difficile* a metronidazol es rara, y no hay evidencia de la que nueva cepa NAP1 lo sea. Un estudio reciente controlado, aleatorizado en adultos, evaluó a un subgrupo de pacientes con enfermedad grave y sugirió que el tratamiento con vancomicina era superior al metronidazol incluso en pacientes infectados con la cepa NAP1, sin embargo la extrapolación de estos datos al tratamiento en los niños es difícil y se deben de realizar más estudios al respecto [17].

Hasta un 30% de los pacientes tratados para ICD pueden cursar con recurrencia después de la suspensión del tratamiento. En la práctica clínica no se puede hacer distinción entre la recurrencia o reinfección con una nueva cepa de clostridio, pero los pacientes con una recurrencia usualmente responden a un segundo curso del mismo tratamiento [17].

Para el tratamiento de la primera recurrencia, se debe usar el mismo régimen inicial, basado en la evaluación de la gravedad de presentación. Posterior a la segunda recurrencia o para tratamiento a largo plazo, no se recomienda la administración del metronidazol debido al potencial de neurotoxicidad acumulativa; por lo que a partir de la segunda recurrencia de ICD, el tratamiento con vancomicina es la elección. [8,17]

- PREVENCIÓN: Se basa en medidas generales de higiene y prevención de infecciones nosocomiales. Así como evitar el uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro [17]. El uso de probióticos como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, y *Saccharomyces boulardii*, han mostrado un efecto benéfico en la prevención y tratamiento de CDI, dentro de los que se incluyen cambios en el pH intestinal, disminución de la colonización e invasión por organismos patógenos, inhibición de producción de citosinas pro inflamatorias, y señalización y modificación de la respuesta inmune [32].
- TRASPLANTE FECAL: Este tratamiento relativamente nuevo, se basa en la ausencia de biota intestinal normal como la causa principal de la ICD y en particular, para la infección recurrente. Consiste en la instilación de heces fecales de un donador sano, mostrando un alto grado de éxito en estudios de serie de casos [33].
- CIRUGÍA: La intervención quirúrgica puede ser requerida en los casos severos de ICD, con complicaciones como megacolon tóxico perforación intestinal sobre todo en aquellos que no responde a tratamiento médico. En casos fulminantes se debe tener una estrecha vigilancia para una detección temprana de peritonitis y datos de abdomen agudo que indiquen perforación [10].

III. JUSTIFICACION

La infección por *Clostridium difficile* es la causa principal de diarrea infecciosa nosocomial en el mundo, además en la última década se ha producido un alarmante aumento en la incidencia y severidad, encontrándose importantes estudios a nivel mundial; sin embargo, sólo una pequeña proporción de estudios son realizados en población pediátrica, por lo que probablemente se subestiman la incidencia real y gravedad de la misma [8]. Una encuesta realizada en el año 2012 a los pediatras de un centro de tercer nivel de atención, identificó falta de conocimientos en el tratamiento y prácticas relacionadas con el diagnóstico de ICD en niños [24].

En el hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional siglo XXI, no hay estudios o reportes recientes sobre ICD, a pesar de tener una población con factores de riesgo y un uso de antibióticos con prevalencia de hasta 40% en pacientes hospitalizados (encuesta 2009) siendo el último estudio realizado en nuestro hospital del año 1987 que reporta la participación de *C. difficile* en diarrea asociada a antibióticos [34]. Así mismo solo contamos con reportes sobre diarrea nosocomial, encontrándose un total de 163 casos en un lapso de 13 años de 1999 a 2012, que sugiere esta sub diagnosticada y además en los años 2011 y 2012 solo se reportan 1 y 6 casos respectivamente.

Debido a que la detección *C. difficile* es de reciente aplicación en el laboratorio de investigación, y con una población con factores de riesgo para ICD, es importante describir la presentación clínica y clasificación de severidad de la ICD.

IV. PLANTEAMIENTO

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuál es la presentación clínica de ICD en pacientes atendidos en la UMAE hospital de pediatría de CMN SXXI conforme a la clasificación de la enfermedad?

V. OBJETIVO

° Descripción clínica y clasificación de la ICD en presentación leve a moderada, severa y complicada, en pacientes atendidos en la UMAE Hospital de pediatría CMN SXXI.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS.

- Diseño del estudio: Transversal, descriptivo, retrospectivo, observacional.
- Lugar de estudio: Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Población o universo de estudio: Pacientes con cultivo específico para *C. difficile* positivo y diarrea, atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

Definición de la población de estudio.

La población en estudio consta de pacientes que cumplieron criterios de inclusión, atendidos en la UMAE, hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión.

- Pacientes coprocultivo específico con estudio de citotoxicidad (CECD) positivo y diarrea.
- Pacientes de ambos géneros.
- Pacientes de 0 a 17 años de edad al momento de la toma de muestra.
- Pacientes atendidos en la consulta externa u hospitalización en la UMAE, hospital de pediatría del CMN SXXI.

Criterios de no inclusión

- Realización de Coprocultivo específico con estudio de citotoxicidad no asociados a diarrea (pacientes asintomáticos).

Criterios de eliminación.

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

Tamaño de muestra.

- No se requiere cálculo de tamaño de muestra al ser un estudio descriptivo.

RECURSOS

- Humanos: Residente de pediatría, personal de laboratorio de investigación.
- Materiales: Equipo de cómputo, hojas blancas, impresora.
- Financieros: Fondos propios del investigador, recursos proporcionados por el laboratorio de Investigación de la UMAE, hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

VII. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición
Sexo	Nominal	Género fenotípico asignado al paciente desde el nacimiento, condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino.	Determinado por las características fenotípicas externas, identificadas y reportado en expediente clínico.	Hombre / mujer
Edad	Continua	Condición de tiempo transcurrido desde el nacimiento	Edad cumplida en años y a la fecha de toma de CECD.	Años
ICD	Ordinal	Desarrollo de patología por <i>C. difficile</i> , que condiciona aumento en la frecuencia y disminución en la consistencia de las evacuaciones intestinales, secundarios al efecto toxigénico de <i>C. difficile</i> .	ICD leve a moderada: a la presencia de diarrea y CECD positivo ICD severa: ICD mas leucocitosis periférica igual o mayor a 15.000 células o aumento en la concentración de creatinina sérica de 1,5 veces por encima de la basal. ICD complicada: ICD más hipotensión, sepsis, íleo, megacolon o perforación intestinal, documentado en el expediente clínico físico.	- leve a moderada. - Severa - Complicada
Características de la diarrea.	Nominal	Descripción que permite identificar físicamente, el carácter propio de las evacuaciones.	Descripción de características de las evacuaciones de acuerdo al código de evacuaciones de enfermería. Consistencia: Formada (F), Pastosa (P), Blanda (B), Suelta (parte líquida y copro(S) Líquida (L), Espumosa (E). Ácido/olor, Abundante (AB), Descolorida (D), Constituyentes anormales: Con moco(C/M), Con sangre(C/S), Color: Amarillo(A), Café(C), Negro(N), Verde (V). Numero de evacuaciones en 24 horas	Letras y números
Hipotensión	Nominal	Presión baja de la sangre sobre la pared de las arterias.	Medición de la presión arterial por debajo del percentil 5(P5) para edad sexo y talla.	Presente o ausente.
Fiebre	Nominal	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de la normal y manifiesta la reacción del organismo frente a alguna enfermedad	Aumento de la temperatura corporal por arriba de 38.5 grados centígrados, o más de 38 grados centígrados por más de 2 horas.	Presente o ausente.
Uso y tipo de Antibiótico	Discreta Nominal	Es una sustancia química producida por un ser vivo o derivado sintético, que suprime o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles.	Presencia o antecedente de administración de antibiótico tomando en cuanto solamente el ultimo esquema antibiótico, documentado hasta 3 meses previos en expediente físico o electrónico, especificando tiempo de administración en días al momento de toma de CECD, y clasificación por grupos, Penicilinas, cefalosporinas, ureidopenicilina, carbapenemicos, glucopeptido, aminoglicosido, quinolonas, imidazoles.	Días, y Clasificación por grupos
Endoscopia	Nominal	Técnica diagnóstica que consiste en la introducción de una cámara o lente dentro de un tubo o endoscopio a través de un orificio natural, una incisión quirúrgica o una lesión para la visualización de un órgano hueco o cavidad corporal.	Antecedente de realización de panendoscopia de tubo digestivo o colonoscopia, 3 meses previos a la toma de muestra.	Ausente o presente.

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición
Inhibidores de secreción de ácido gástrico.	Nominal	Fármacos que se administran con el fin de disminuir la producción de ácido gástrico, se encuentran 2 tipos principales inhibidores de bomba de protones y bloqueadores de receptores H2.	Administración de ranitidina, omeprazol o pantoprazol.	Presente o ausente
Coprocultivo	Nominal	Cultivo de microorganismos en las heces.	Coprocultivo negativo o positivo para diferentes microorganismos.	Negativo o positivo
Días de estancia hospitalaria.	Cuantitativa	Unidad de tiempo que permanece paciente hospitalizado.	Tiempo en días transcurrido de la fecha de ingreso a hospitalización a la fecha de toma de muestra de CECD.	Días
Uso de esteroide, inmunosupresores y quimioterapia.	Nominal	Sustancia química orgánica de naturaleza lipídica, vegetal o animal, que constituye la base de hormonas, enzimas, vitaminas, esteroides, con función biológica variada.	Administración o uso de esteroides, inmunosupresores o quimioterapia documentado en expediente físico o electrónico.	Presente o ausente.
Recurrencia de ICD	Nominal	Síntomas que vuelven a ocurrir o aparecer con cierta frecuencia o de manera iterativa.	Recurrencia de diarrea en las primeras 2 semanas posteriores al primer episodio de ICD	Presente o ausente.
Recaída de ICD	Nominal	Situación en la que un paciente se ve aquejado nuevamente por la enfermedad de la que estaba convaleciente.	Recurrencia de diarrea entre la segunda y octava semana, posteriores al episodio previo de ICD	Presente o ausente.
Reinfección de ICD	Nominal	Segunda o posterior infección en un organismo ocasionada por un mismo tipo de agente patógeno	Recurrencia de la diarrea después de 8 semanas del episodio previo de ICD.	Presente o ausente.

VIII. ESTRATEGIA DE TRABAJO.

Se acudió al laboratorio de investigación, para analizar los resultados obtenidos de coprocultivo con estudio de citotoxicidad específico para *C. difficile* (CECD), realizados entre diciembre de 2013 a octubre de 2015. Se identificó a pacientes menores de 17 años de edad y se verificó en expediente clínico físico y electrónico que los pacientes cursaran con diarrea al momento de la toma de muestra. Se diagnosticaron como ICD aquellos pacientes con resultado de CECD positivo y presencia de diarrea. Se usó la hoja de recolección de datos que incluía: nombre, número de seguridad social, sexo, edad, fecha de toma de muestra de CECD, paciente hospitalizado o atendido en consulta externa, fecha de ingreso a hospitalización, principal enfermedad de base y servicio tratante, presencia o no de diarrea sanguinolenta y sus características, fiebre, hipotensión, nivel sérico de creatinina y leucocitos en sangre, fecha de inicio de tratamiento antibiótico (clasificado por grupos), tiempo de uso y número de antibióticos usados, uso de inhibidor de secreción de jugo gástrico, búsqueda de resultados de coprocultivo, antecedente de realización de procedimiento endoscópico de tubo digestivo bajo, días de estancia intrahospitalaria y tiempo de uso de antibióticos en días, administración de quimioterapia, inmunosupresores, esteroides y clasificación de ICD de acuerdo a los datos obtenidos. Sin embargo al no reportarse ningún paciente con ICD complicada, únicamente se clasificó como leve-moderada y severa.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se llevó a cabo mediante el análisis descriptivo. Para las variables cualitativas como frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se reportaron en promedios y aquellas con una distribución anormal, se calculó mediana, valores mínimo y máximo, utilizando el programa para análisis epidemiológico de datos "Epidat" y SPSS.

X. RESULTADOS

De un total de 67 muestras de 52 pacientes a los que se les realizó cultivo para la búsqueda de *Clostridium difficile*, en 41(61.2%) se logró su aislamiento, en 2 pacientes no se encontró el expediente por lo que se excluyeron del análisis final, realizando el análisis de 39 casos de ICD.

En cuanto al sexo se observa una distribución equitativa con el 56.4% de los casos en hombres y 43.5% en mujeres. La mediana de edad fue de 13 años, siendo el paciente de menor edad de 3 meses y el de mayor edad de 17 años, de acuerdo a grupo etario predomina la presentación de ICD en adolescentes, con 26 pacientes representando el 66.6% de los casos (Tabla y Figura 1).

En relación a las características clínicas, se observó un promedio de 4.7 evacuaciones por día con un rango de 3 hasta 10 evacuaciones. Se presentaron 62% de los casos con evacuaciones líquidas y solo el 25% de los casos con presencia de sangre en evacuaciones. En ningún caso se documentó la presencia de fiebre (Tabla 2). La mediana de leucocitos en sangre fue de 7790 u/mL, con cuartiles en percentil 25 de 5.410 u/mL y percentil 75 de 13.030 u/mL. Así mismo el valor de creatinina se reporta con una mediana de 0.38 mg/dL, con un valor mínimo de 0.13 y un máximo de 10.83mg/dL, este último no contando como criterio de severidad ya que no se documentó elevación de su valor basal en dicho paciente. (Tabla 2)

Nosotros clasificamos la enfermedad sin encontrar casos complicados, la mayoría se clasificó como leve con 84% de los casos. Observándose que en los casos severos (16%) a diferencia de los leves todos fueron mujeres y el 50% adolescente. Así mismo el número promedio de evacuaciones fue mayor a comparación de los casos leves con 6 evacuaciones promedio por día y el 83.3% cursaban con estancia intrahospitalaria prolongada (+7 días). Y en ellos el uso de antibiótico estaba presente en 83.3% de los casos. (Tabla 3, figuras 1,2,3)

La estancia intrahospitalaria presentó una mediana de 4 días en promedio. En cuanto al uso de antibióticos se documentó su administración previa en 15 pacientes (38.4%), siendo lo más frecuente la administración de dos o más antibióticos de manera secuencial o simultánea (Figura 3). El

número de días de administración de antibiótico al momento de la toma de muestra para CECD tuvo una mediana de 9 días, con un mínimo de 4 y un máximo de hasta 46 días de administración. En relación al antecedente de administración de esteroides, inmunosupresores o quimioterapia, lo presentaron el 51.2% de los casos. El uso de antiácidos se observó en la gran mayoría de los pacientes con 87.9%. Solo el 28% contaba con antecedente de procedimiento endoscópico, y en ninguno se reportó datos de colitis pseudomembranosa como hallazgo. (Tabla 3)

En cuanto al servicio tratante de los pacientes, el 52% de los pacientes a cargo de gastroenterología con 20 casos, siendo los demás servicios con menos de 10% de los casos, nefrología (4), reumatología (4), oncología (4), hematología (2), neurología (2), cardiología (1), neurocirugía (1) y pediatría (1). (Tabla 1). De los 39 casos solo a 27 se les realizó coprocultivo general, de los cuales 25 se reportaron negativos y 2 positivos con reporte de *Stenotrophomonas maltophilia* considerada como biota intestinal normal (Tabla 2).

En cuanto al tratamiento, se encontró que los pacientes respondieron a medidas generales y conductas no especificadas por falta de reporte en expediente clínico en el 28% de los casos, otro 36% respondió a la suspensión o término de esquema antibiótico, en tres casos (7%) se dio tratamiento específico con Metronidazol y un paciente (3%) recibió tratamiento con Vancomicina. Se observó adecuada respuesta al tratamiento establecido con remisión de la diarrea a las 48 horas en 74% de los casos, en el 26% de los casos restantes no se pudo dar seguimiento por falta de reporte en expediente clínico. Se encontraron un total de cuatro recaídas (10%) que fueron tratadas previamente con medidas generales o suspensión de antibióticos, dos de las cuales respondieron a tratamiento con Metronidazol, otra más a Vancomicina y la cuarta en cuestión a medidas generales y suspensión de antibiótico. También se encontraron tres casos de reinfección, un caso fue tratado con Metronidazol y las otras dos con medidas generales o suspensión de esquema antibiótico (Tabla 2). Cabe aclarar que en los 39 casos, se observó que el control de la enfermedad de base o comorbilidades asociadas a la atención médica, se relacionaron con el control de la ICD.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile*.

Dato	CECD positivo + Diarrea= Infección por <i>C. difficile</i>	
	N= 39 (%)	
Sexo	Femenino	22 (56.4)
	Masculino	17 (43.5)
Edad	Años	13* (0-17)
Servicio tratante	Gastroenterología	20 (52)
	Nefrología	4 (10)
	Reumatología	4 (10)
	Oncología	4 (10)
	Hematología	2 (5)
	Neurología	2 (5)
	Otros	3 (8)

Nota: CECD= Cultivo específico para *Clostridium difficile*. * Mediana.

Figura 1. Distribución porcentual por grupos etarios de la infección por *C. difficile*

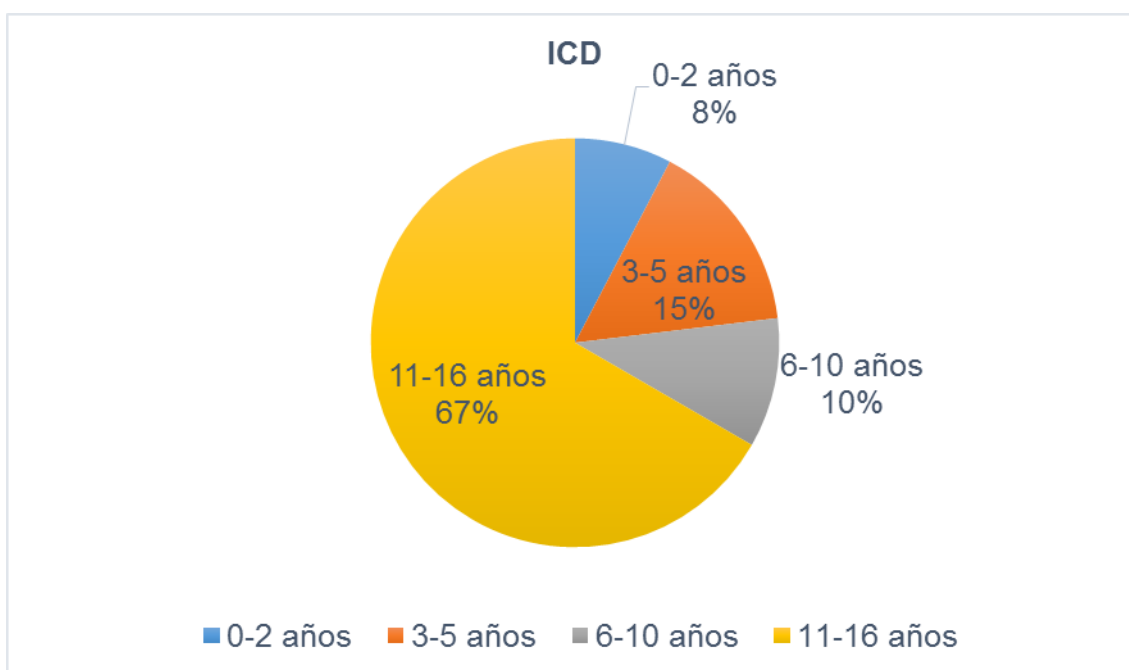


Tabla 2. Condiciones clínicas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile*.

Dato	CECD positivo + Diarrea= Infección por <i>C. difficile</i>	
	N= 39 (%)	
ICD	Leve- Moderada	33 (84)
	Severa	6 (16)
DEIH	Días	4* (Min 1 - Max 10)
Uso de antibióticos	No	24 (61.5)
	Si	15 (38.4)
Tipo de antibiótico^a	Ureidopenicilina	4 (26.6)
	Glicopeptidos	4 (26.6)
	Aminoglucoídos	4 (26.6)
	Carbapenemicos	3 (7.6)
	Cefalosporinas	3 (7.6)
	Clindamicina	1 (2.5)
	Otras	4 (26.6)
	Diarrea	# evacuaciones promedio por día
Líquidas		24 (62)
Pastosas		15 (38)
Con sangre		10 (25)
Sin sangre		29 (75)
Con moco		2 (5)
Remisión posterior a tratamiento		29 (75)
Tratamiento establecido	Sin reporte solo medidas generales y conductas no específicas.	11 (28)
	Suspensión o término de esquema antibiótico	14 (36)
	Metronidazol	3 (8)
	Vancomicina	1 (3)
	Seguimiento	Recaída
Reinfección		3 (5)
Coprocultivo general	Si	27 (69) negativos.
	No	12 (31)
Endoscopia	Si	11 (28)
	No	28 (72)
Leucocitos	u/MI	7790* (5,410 - 13,030)
Creatinina	Mg/Dl	0.38* (Min 0.13, - Max 10.83)

Nota: CECD= Cultivo específico para *Clostridium difficile*. * Mediana. ^a La suma total no concuerda con el número de casos, secundario a que se administra más de 1 antibiótico de manera simultánea.

Tabla 3. Condiciones clínicas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* según la clasificación de gravedad de la CDC.

Dato		Total ICD N=39(%)	Condición leve a moderada N= 33(%)	Condición severa N = 6(%)
Edad	0 a 2 años	3 (7.6)	1 (3)	2 (33)
	3 a 5 años	6 (15.3)	5 (15.1)	1 (16)
	6 a 10 años	4 (10.2)	4 (12.1)	0
	11 a 17 años	26 (66.6)	23 (69.7)	3 (50)
Sexo	Masculino	22 (56.4)	22 (66.7)	0
	Femenino	17 (43.5)	11 (33.3)	6 (100)
DEIH	<7 días	20 (51.2)	19 (58.4)	1 (16.7)
	≥7 días	18 (46.1)	13 (40.6)	5 (83.3)
Uso de antibióticos previos	Si	15 (38.4)	10 (30.3)	5 (83.3)
	No	24 (61.5)	23 (69.1)	1 (16.7)
Numero de antibióticos administrados.	1	6 (15.3)	4 (12.1)	2 (33.3)
	2	8 (20.5)	5 (15.2)	3 (50)
	+3	1 (2.5)	1 (3)	0
Uso esteroides, inmunosupresores Quimioterapia.	Si	20 (51.2)	19 (57.6)	1 (16.7)
	No	19 (48.7)	14 (42.4)	5 (83.3)
Uso antiácidos	Si	34 (87.1)	29 (87.9)	5 (83.3)
	No	5 (12.8)	4 (12.1%)	1 (16.7)

Nota: DEIH= días de estancia intrahospitalaria.

Figura 2.

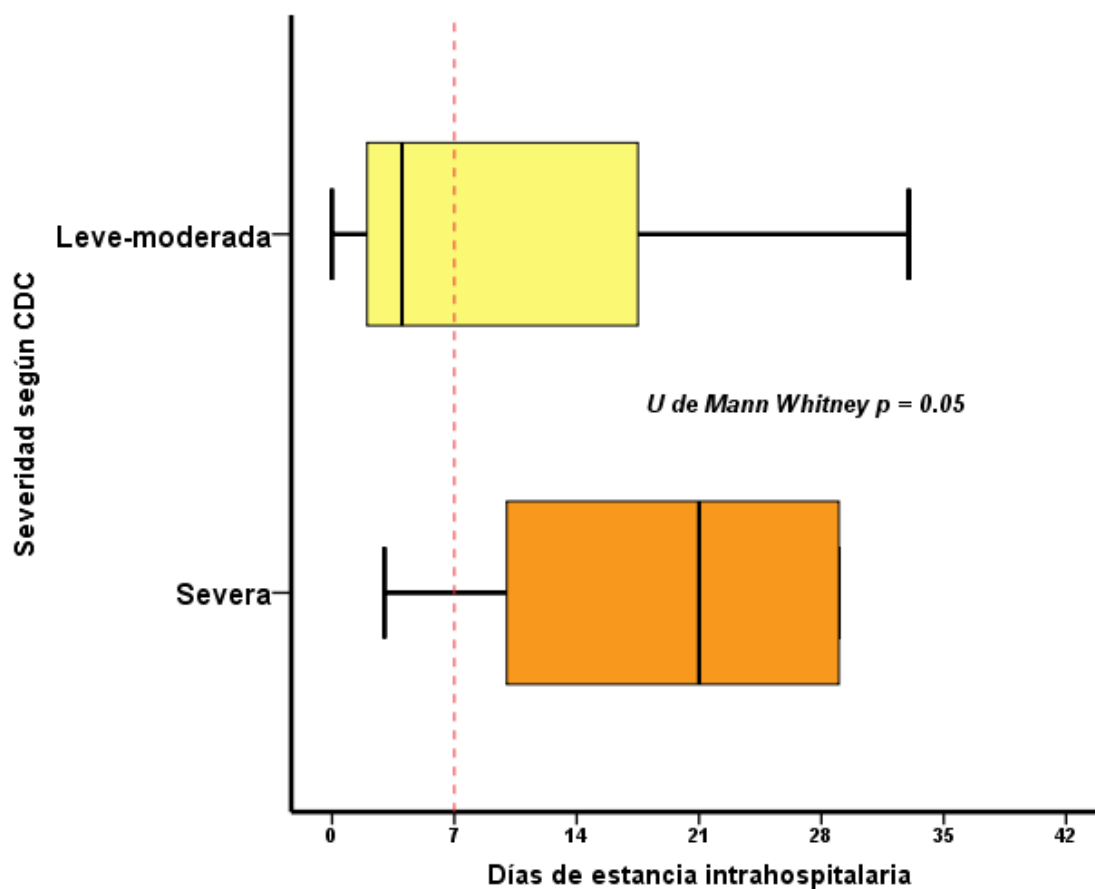


Figura 2. Distribución de días de hospitalización de los niños con infección por *C. difficile* según la severidad del cuadro clínico basado en la clasificación de la CDC. La barra vertical dentro de la caja es la mediana, los bordes de la caja representan los percentiles 25 y 75, los bigotes los valores externos.

Figura 3.

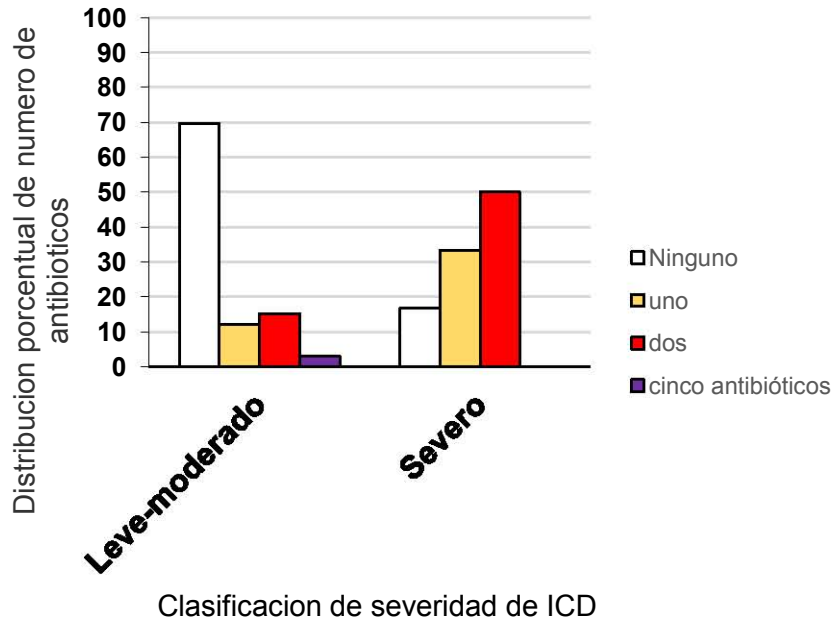


Figura 3. Frecuencias porcentuales del número de antibióticos administrados a los pacientes según su severidad (CDC). Leve moderado n= 33 y severo N=6.

Figura 4.

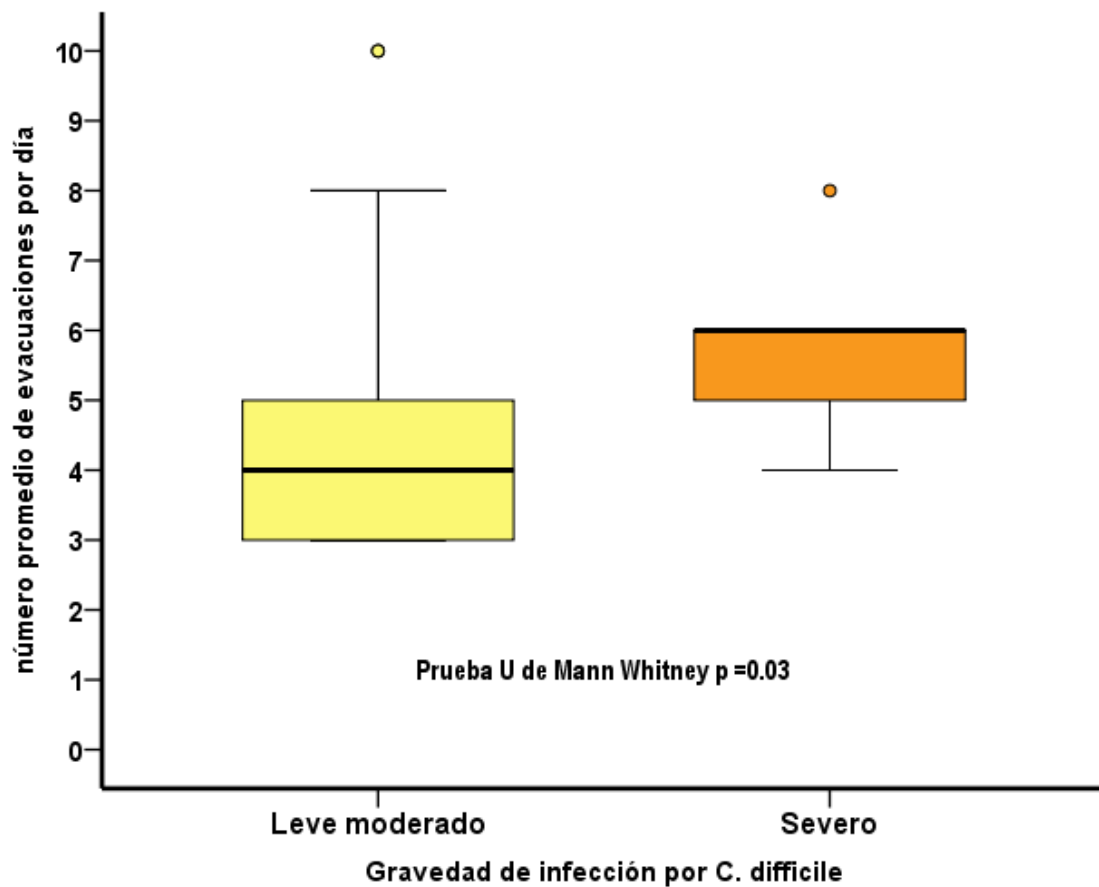


Figura 4. Distribución del número de evacuaciones promedio por día, de los niños con infección por C. difficile según la severidad del cuadro clínico basado en la clasificación de la CDC. La barra vertical dentro de la caja es la mediana, los bordes de la caja representan los percentiles 25 y 75, los bigotes los valores externos.

XI. Discusión.

En la última década se ha observado a nivel mundial un aumento en la incidencia de infección por *Clostridium difficile* [6], tanto en adultos como en niños. La presentación clínica es variada y de acuerdo a nuestro conocimiento, este es el único estudio sobre descripción clínica y clasificación de severidad de la ICD en México.

Aunque la incidencia de ICD en niños no se encuentra bien documentada [9], al momento nosotros no hemos encontrado alguna evidencia sobre mayor afectación por algún sexo. K. Duleba y colaboradores, en su estudio “*Clostridium difficile* infection” en niños hospitalizados, informó un discreto predominio de varones (33 hombres contra 31 mujeres en 64 pacientes) [35].

A nivel mundial la ICD tiene un claro predominio en adultos mayores en comparación con la población pediátrica [8]. En particular para la población pediátrica no se recomienda la búsqueda de ICD en niños menores de 3 años, dado a la falta de susceptibilidad a *C. difficile* por falta de receptores de sus toxinas a nivel intestinal, lo que aumenta la frecuencia de colonización en pacientes asintomáticos [21] por lo que la búsqueda bacteriológica solo suele recomendarse para fines de vigilancia epidemiológica [22]. En este estudio se pudo evidenciar la mayor tasa de aislamientos en nuestra población en adolescentes (67%), en el grupo de lactantes tuvimos tres casos (7.6%). En ellos, procedimos a revisar la presencia de otras causas que explicaran la presencia de diarrea. En dos lactantes estaban diagnosticados con alergia alimentaria y remitió la diarrea con el control dietético, por lo tanto la presencia del *C. difficile*, se podrían considerar como portadores asintomáticos. El tercer paciente cursaba con sepsis nosocomial en tratamiento con antibiótico (linezolid), sin identificarse otra causa de diarrea, por lo que se consideró como ICD.

Tal como se reporta en la literatura, la presentación clínica suele ser muy variada y en población pediátrica va desde la colonización asintomática hasta la colitis con diarrea sanguinolenta, dolor abdominal y fiebre [17]. En nuestro

estudio, la presentación clínica más común fue con evacuaciones líquidas no sanguinolentas, pero ningún paciente manifestó fiebre. Una posible explicación a la condición afebril encontrada pudiera ser el hecho de haberse tomado las muestras de cultivo en pacientes estables, observándose fiebre, pero de 48 a 72 horas antes de la toma de cultivo por lo que no se podría discernir o identificar o adjudicar a ICD. Es importante aclarar, nosotros no analizamos la presencia de otros síntomas como dolor y distensión abdominal, debido a que éstos no son confiables o frecuentemente documentados cuando se obtiene de los expedientes.

En cuanto a la clasificación de la enfermedad la mayoría se clasificó como leve, concordante con el estudio de K. Duleba de población pediátrica, quien reporta la mayoría de los casos como no severos (66%) [35]. Encontramos en los casos severos mayor asociación y frecuencia en mujeres adolescentes, con estancia intrahospitalaria prolongada (+7días) y administración de antibióticos. Un hallazgo en nuestro trabajo fue el observar la presencia de solo mujeres en los casos severos, hecho no comentado en el estudio de Duleba [35]. Aunque por el momento, nuestro estudio no fue realizado para dar una explicación a esta observación, no logramos identificar alguna condición clínica que lo justificara.

Como en otros estudios, nosotros también pudimos observar un efecto del tiempo de estancia intrahospitalaria con la mayor posibilidad de presentar una ICD de clasificación severa. En nuestro estudio los casos de ICD se empezaron a evidenciar en promedio a los cuatro días de estancia y los casos severos se reportaron después de los siete días. La explicación a este fenómeno ha sido relacionada al incremento en la exposición de los pacientes a un medio ambiente cargado de esporas, tal como se ha demostrado en los hospitales [23]. Por esto, Bauer TM y colaboradores en su estudio con adultos, sugirió que aquellos con comorbilidades y factores de riesgo, después de 3 días de hospitalización se les debería realizar un coprocultivo para la búsqueda de *C. difficile* [36]. Antes se consideraba la infección por *C. difficile* como sinónimo de “diarrea asociada a antibióticos”, sin embargo, las guías actuales de la IDSA y CDC, consideran que solo el 30% de las diarreas asociadas a

antibiótico en pacientes “hospitalizados” pueden ser atribuidas a *C. difficile* [8]. Nosotros tuvimos solo un 38.3% de los casos con *C. difficile* y antecedente de administración de antibiótico en pacientes hospitalizados. Sin embargo, esta proporción se incrementó hasta el 83.3% en aquellos con ICD severa. En estos pacientes, destaca que se utilizó más de un antibiótico simultáneo o escalonado, esta observación ha sido previamente informada por Vesteynsdottir y colaboradores, quienes también encontraron mayor severidad en pacientes con antecedente de estar recibiendo más de un antibiótico. Otro factor de riesgo, relacionado en la actualidad con el aumento en la incidencia de ICD, es el uso de inhibidores de secreción de ácido gástrico, sobre todo los inhibidores de bomba de protones [23]. Aunque en población pediátrica éstos no parecen tener tanto impacto como en la población adulta, K. Duleba y colaboradores reportaron este antecedente solo en el 15% de sus casos [35]. En nuestro estudio, el 83% contaron con éste antecedente; por lo que pensamos que nosotros abusamos del uso de inhibidores de secreción de ácido gástrico. Es necesario realizar un estudio comparativo para confirmar si nuestros pacientes son más susceptibles a ICD por el uso de estos inhibidores.

Otro factor estudiado como riesgo para adquirir ICD es la presencia de comorbilidades [23]. Nosotros encontramos, que todos los pacientes tenían una comorbilidad asociada, hecho justificable por ser un centro de tercer nivel de atención, observando que las enfermedades gastrointestinales fueron más frecuentes. Sin embargo, pensamos que esto se encuentra relacionado con el servicio de gastroenterología quienes tienen un mayor conocimiento sobre la realización de CECD en el hospital y lo solicitan con mayor frecuencia, ya sea de manera específica o como protocolo de estudio de diarrea. Este hecho es concordante con lo referido por K. Duleba, quien también reporta a la comorbilidad como un factor de riesgo, sin una tendencia por alguna enfermedad específica [35].

El tratamiento para ICD se basa en medidas generales y suspensión a la brevedad de antibióticos, siendo el Metronidazol el tratamiento médico de primera elección [17]. Sin embargo al realizarse el análisis sobre el tratamiento establecido en nuestros pacientes, solo se logró identificar a tres pacientes que recibieron tratamiento con Metronidazol y uno con Vancomicina, en los cuales

hubo remisión de la diarrea y solo uno de estos con control de CECD negativo a los 10 días de iniciado el tratamiento. Sin embargo se pudo identificar que respondieron a control de su enfermedad de base, medidas generales y suspensión o término de esquema antibiótico y 26% de los casos se perdieron en el seguimiento de la enfermedad por no documentarse de manera clara en expediente clínico.

Entendemos que a nivel pediátrico existe mucho desconocimiento sobre la ICD [24] y no podemos conocer la frecuencia o características previas de ICD en nuestro hospital. Sin embargo el presente estudio tiene limitaciones, en primer lugar el CECD tiene poco tiempo de implementación, por lo que limita el conocimiento de su solicitud por parte de los médicos tratantes. En segundo lugar al no contarse con un buen control epidemiológico de pacientes atendidos con diarrea, la búsqueda de casos de ICD fue a través de los reportes de laboratorio lo que limitó la muestra a pacientes con sospecha de ICD o como protocolo de estudio de diarrea. En tercer lugar al ser un estudio retrospectivo los datos que se pueden obtener del expediente clínico son limitados y poco confiables. Así mismo es cuestionable que en los reportes de diarrea nosocomial en nuestro hospital solo hay 6 casos registrados en el año 2012, no concordante con nuestro estudio que en un lapso de 23 meses observamos 39 pacientes atendidos con diarrea.

XII. CONCLUSIONES.

Concluimos que *Clostridium difficile* en población pediátrica cursa con cuadro clínico afebril y evacuaciones líquidas no sanguinolentas en la mayoría de los casos y la presentación más frecuente es la leve-moderada con un mínimo de casos severos y ninguno complicado. El mayor grupo afectado son los adolescentes e incluso puede afectar a lactantes, por lo que no se debe descuidar esta posibilidad en niños menores de 3 años cuando hay presencia de factores de riesgo. La principal asociación observada con aumento del riesgo para presentar ICD severa fue el uso de antibióticos y la estancia intrahospitalaria prolongada, por lo que se debe optimizar el control de antibióticos y minimizar los días de estancia intrahospitalaria en nuestra población. Se debe sensibilizar a los médicos a realizar búsqueda intencionada de *C.difficile* en aquellos pacientes hospitalizados con factores de riesgo y establecer un adecuado control de las diarreas nosocomiales en todos los pacientes no importando su condición clínica. En México la ICD en población pediátrica no se encuentra bien documentada y se requieren más investigaciones para conocer su incidencia y factores de riesgo en nuestra población.

XIII. REFERENCIAS.

- 1) Poutanen Susan M., Simour Andrew E. *Clostridium difficile-associated diarrhea in adults*. Canadian Medical Association. 2004; 171(1); 51-58.
- 2) Seddon SV, Hemingway I, Borriello SP. Hydrolytic enzyme production by *Clostridium difficile* and its relationship to toxin production and virulence in the hamster model. *J Med Microbiol* 1990; 31:169-74.
- 3) Poxton IR, McCoubrey JM, Blair G. The pathogenicity of *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7:421-7.
- 4) Castañeda Narvaez JL., Ordoñez Ortega J., La supervivencia de los gérmenes intrahospitalarios, Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2014, Vol. XXVII Num.107, 394-396.
- 5) Seema A., Mudasir Mushtaq. *Antibiotic Associated Diarrhea in Children*. Indian Pediatrics. Volume 46-2009; 491-496.
- 6) Khanna Sahil, MBBS, Pardi Darrell S. *Clostridium difficile Infection: New Insights Into Management*. Foundation for Medical Education and Research. 2012; 87(11), 1106-1117.
- 7) Zilderberg MD, Tillotson GS, Mc Donald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997-2006. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(4): 604-609.
- 8) Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, 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 (5).
- 9) Chaitanya Pant, Abhishek Deshpande, Muhammad A. Altaf, Anil Minocha, Thomas J. Sfera, Università Studi di Torino. *Clostridium difficile infection in children: a comprehensive review*. Current Medical Research & Opinion. 2013; 29 (8), 967-984.
- 10) Kim J. Smathers SA, Prasad P., Leckerman KH., Coffin S., Zaoutis T. Epidemiological features of *Clostridium difficile* – associated disease among inpatients at children's hospital in the United States 2001-2006. *Pediatrics* 2008; 122(6):1266-1270.
- 11) Nylund CM, Goudie A. Garza JM, Fairbrother G. Cohen MB. *Clostridium difficile* infection in hospitalized children in the United States, *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 65(5):451-457.
- 12) Otten AM, Reid-Smith RJ, Fazil A, Weese JS. Disease transmission model for community-associated *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Infect*. 2010;138(6):907-914.
- 13) Zumbado R. Impacto de *C. difficile* como agente de diarrea nosocomial en un Hospital de Costa Rica. Trabajo de graduación Lie Microbiol Quim Clin. Universidad de Costa Rica, San José, CR 2005; 5-40.
- 14) Ruiz-Corella MA., Altamirano-Silva, Rodríguez-Cavallini, Gamboa-Coronado, *Clostridium perfringens* y *Clostridium difficile* como agentes etiológicos de diarrea nosocomial asociada a antibióticos en niños costarricenses, Laboratorio de Investigación en Bacteriología Anaerobia y Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Rev Biomed 2007; 18:81-87.
- 15) J.M. Remes-Troche, *Clostridium difficile-associated diarrhea infection: Is it time for us to start worrying in Mexico?* Revista de Gastroenterología de México. 2012; 77 (2):58-59.
- 16) Ramírez-Rosales A. y Cantú-Llanos E., *Mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diarrea asociada a infección por Clostridium difficile*. Revista de Gastroenterología de México. 2012; 77(2):60-65.
- 17) Gordon E., Schutze, MD, Rodney E. Willoughby MD, American Academy of Pediatrics. *Clostridium difficile Infection in Infants and Children*. Official Journal of the American Academy of Pediatrics. 2013; 131:196-200.
- 18) Mulvey M, Boyd D, Du T, Hizon R, Miller M, Gravel D, et al: The molecular epidemiology of *Clostridium difficile* in Canadian hospitals: 2007–2011. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2013, 24(Suppl B):5B.
- 19) Schwartz K., Darwish I., Richardson SE, Mulvey MR., Thampi NR., Severe clinical outcome is uncommon in *Clostridium difficile* infection in children: a retrospective cohort study, *BMC Pediatrics* 2014, 14:28.
- 20) Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, Israel EJ, O'Keane CJ, Gong D et al. Diminished *Clostridium difficile* toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. *J Clin Invest* 1992; 90:822–829.
- 21) Adlerberth I., Haihui HA., Lindberg EB, Aberg N., Hesselmar B, Saalman R., et al. Toxin-Producing *Clostridium difficile* Strains as Long-Term Gut Colonizers in Healthy Infants, *Journal of Clinical Microbiology* 2014; 52(1) 173–179.
- 22) Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010;51(1).
- 23) Vestreinsdottir & S. Gudlaugsdottir & R. Einarsdottir & E. Kalaitzakis & O.

- Sigurdardottir & E. S. Bjornsson, Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-positive diarrhea: a population-based prospective case-control study, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31:2601–2610.
- 24) Klatte JM, Myers AL, Livingston RA, et al. Pediatric physicians' knowledge, attitudes, and beliefs regarding *Clostridium difficile*-associated disease prevention, testing, and treatment. *Am J Infect Control* 2012; 40:577.
 - 25) Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, et al. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1401–6.
 - 26) Richard L. Guerrant, Thomas Van Gilder, Ted S. Steiner, Nathan M. Thielman, Laurence Slutsker, Robert V. Tauxe, et al. Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea, IDSA guidelines 2001; 32(1) 331-351.
 - 27) Vanpoucke H, De Baere T, Claeys G, Vanechoutte M, Verschraegen G. Evaluation of six commercial assays for the rapid detection of *Clostridium difficile* toxin and/or antigen in stool specimens. *Clin Microbiol Infect* 2001;7:55-64.
 - 28) Lance RP, Maitry S, Mehta, PA, Patel, Mt (ASCP), et al, Laboratory Testing for *Clostridium difficile* Infection, Light at the End of the Tunnel, *American Society for Clinical Pathology*, 2011; 136: 372-380.
 - 29) Wilkins TD, Lyerly DM. *Clostridium difficile* testing: after 20 years, still challenging. *J Clin Microbiol* 2003;41:531-4.
 - 30) Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): data review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile*-infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009; 15:1053-1066.
 - 31) Barbut F, Lalande V, Daprey G, et al. Usefulness of simultaneous detection of toxin A and glutamate dehydrogenase for the diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19:481–484.
 - 32) Hedge DD, Strain JD, Heins JR, et al. New advances in the treatment of *Clostridium difficile* infection (CDI). *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:949-64
 - 33) Gustafsson A, Lund-Tonnesen S, Berstad A, et al. Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:721–727.
 - 34) Camorlinga-Ponce M, Gamboa M, Barragan JJ., Munoz O, Fekety FR., Torres JF. Epidemiological aspects of *Clostridium difficile* in a pediatric hospital and its role in diarrheal disease. *Eur. J. Clin. Microbiol.* 1987; 6(5):542-6.
 - 35) K. Duleba & M. Pawłowska & M. Wietlicka-Piszczyńska, *Clostridium difficile* infection in children hospitalized due to diarrhea, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2014) 33:201–209.
 - 36) Bauer MP, Veenendaal D, Verhoef L, Bloembergen P, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clinical and microbiological characteristics of community-onset *Clostridium difficile* infection in The Netherlands. *Clin Microbiol Infect* 15(12):1087–1092.