



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN
PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DR. CARLOS AUGUSTO GÓMEZ PONCE

DIRECTOR DE TESIS

DR. RODOLFO NORBERTO JIMÉNEZ JUÁREZ



A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Carlos Augusto Gómez Ponce'.

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017





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.

HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. RODOLFO NORBERTO JIMÉNEZ JUÁREZ
JEFE DEL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

A mi esposa, Elizabeth, por ser mi mayor inspiración, gracias por tu infinito amor y por estar siempre a mi lado.

A mis padres, Jorge y Alcira, por su apoyo y su amor incondicional, sin ellos esto no hubiese ocurrido.

A mi hermano, Jorge, por ser mi mejor ejemplo de perseverancia, te admiro.

A mis suegros, Norma y Rafael, por su apoyo y por siempre tener las puertas abiertas de su casa.

A mis compañeras y amigas, Denisse, Tere y Vianey, por todo lo compartido en estos dos años.

A mis maestros, por todas sus enseñanzas.

Ganesha siempre remueve los obstáculos.

Om Gam Ganapataye Namaha.

Om Mani Padme Hum.



INDICE

INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO.....	8
ANTECEDENTES.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.	31
JUSTIFICACIÓN.....	31
OBJETIVOS	32
MATERIAL Y METODOS.....	33
CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	35
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.....	36
RESULTADOS.....	39
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIÓN	50
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	53
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

RESUMEN

Antecedentes: La infección por *Clostridium difficile* es un creciente problema de salud pública, en México se dispone de información limitada acerca de la prevalencia y el impacto de la enfermedad en la población pediátrica.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de la infección por *Clostridium difficile* en el Hospital Infantil de México Federico Gómez de Enero 2012 a Diciembre 2014, se identificaron las características demográficas las comorbilidades de los pacientes y factores de riesgo asociados. La infección por *Clostridium difficile* se definió de acuerdo a las guías de la IDSA 2010 con la presencia de diarrea y un estudio de determinación de toxinas A/B positivas.

Resultados: Se analizaron 69 pacientes con definición de ICD, de los cuales 51% fueron hombre y 49% mujeres, siendo los menores de 5 años el principal grupo etario afectado (57%), con una prevalencia 7.6%, menor a la reportada en la literatura, de acuerdo a la distribución por salas de hospitalización, Gastroenterología, Oncología y Urgencias reportaron el 70% del total de los pacientes. Dentro de los comorbilidades asociadas a la infección, las principales asociadas fueron: el uso de inmunosupresores por enfermedades malignas, las enfermedades inflamatorias intestinales e inmunodeficiencia secundaria. Dentro de los factores de riesgo, el uso de antibióticos fue el principal asociado. Se reportó una tasa de mortalidad de 5.7% siendo es ésta mayor que la reportada en otros estudios.

Conclusión: Es necesario generar mayor información para conocer el panorama epidemiológico de la ICD, principalmente en pacientes pediátricos.

INTRODUCCIÓN

La infección causada por *Clostridium difficile* es considerada actualmente un problema de salud pública por la alta morbilidad y mortalidad que provoca en pacientes que tienen una larga estancia intrahospitalaria y que son expuestos a un uso indiscriminado de antibióticos, principalmente aquellos con factores de riesgo, como inmunodeficiencias, enfermedades malignas y enfermedades inflamatorias intestinales, principalmente.

A nivel mundial se han realizado esfuerzos de todos los sistemas de salud para la implementación de programas enfocados en la prevención de esta infección de la que anualmente se registran en Estados Unidos millones de casos y que puede provocar la muerte en un corto plazo si no se realizan intervenciones de diagnóstico y tratamiento.

El advenimiento del uso de antibióticos de amplio espectro para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes nosocomiales de amplio espectro representa el principal factor de riesgo para el desarrollo de infección por *C. difficile*, los programas de control y uso racional de antibióticos para evitar la aparición de resistencias bacterianas permitirá de manera indirecta el control de la diarrea causada por antibióticos.

En la actualidad se disponen de diversas pruebas auxiliares de diagnóstico con grados variables de sensibilidad y especificidad que no permiten distinguir de manera certera un paciente con infección de un paciente colonizado, debido a esto se han descrito algoritmos de manejo de dos o tres pasos que involucran pruebas para detectar la producción de toxinas y el aislamiento de cepas de *C. difficile* toxigénicas y no toxigénicas, sin embargo el desarrollo de pruebas moleculares que detectan ADN, como la reacción en cadena de la polimerasa, que detecta la presencia de genes y locus de patogenicidad ha permitido mejorar el espectro de diagnóstico, sin embargo, aún con esas pruebas la detección oportuna de los factores de riesgo y el cuadro clínico son las piedras angulares de cualquier abordaje diagnóstico.

Se debe considerar el manejo de la infección por *C. difficile* como un abordaje multidisciplinario, con una vigilancia epidemiológica constante que monitorice los factores de riesgo individuales de los pacientes y de manera oportuna poder intervenir en aquellos que se pueden modificar, realizar un diagnóstico clínico oportuno en las etapas tempranas de la enfermedad apoyado en un estudio de laboratorio con alta sensibilidad y especificidad que permita tomar decisiones para el inicio de tratamiento temprano, esto permitirá evitar secuelas en el paciente y disminuirá los costos económicos en la atención de los mismos.

MARCO TEÓRICO.

Clostridium difficile es un bacilo anaerobio Gram positivo móvil, formador de esporas y productor de toxinas, fue detectado por primera vez en 1935 como parte de la microbiota intestinal de recién nacidos sanos (1). Llamado inicialmente *Bacillus difficilis* debido al crecimiento lento en los cultivos y la dificultad para aislar a la bacteria.

Antes de 1978 la enfermedad colitis pseudomembranosa y el *C. difficile* nunca habían sido vinculados. Esta enfermedad había ocurrido anterior a la época de los antibióticos, sin embargo, fue hasta el inicio de la era de los antibióticos que hubo un incremento en la colitis pseudomembranosa, particularmente en asociación al uso de las lincomicinas. Fue hasta 1974 con la publicación de Tedesco y colaboradores que se buscó la causa de la colitis asociada a clindamicina (2).

Desde ese entonces se conoce que el aislamiento de *C. difficile* es directamente proporcional a la gravedad del cuadro presentado por el paciente, desde un 10% en pacientes con colonización, hasta un 100% en pacientes con colitis pseudomembranosa, pasando por los diversos estadios con porcentajes variables de aislamiento, diferenciándose del resto de bacterias entéricas patógenas por la capacidad de provocar pérdida abundante de proteínas, diarrea crónica, colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico (3).

La patogénesis de la diarrea y colitis asociada a antibióticos se encuentra centrada en la disrupción de la microbiota indígena intestinal por la administración de antibióticos. La función más importante de la misma es la “resistencia a la colonización” y se refiere a la habilidad de la microbiota intestinal normal de resistir el crecimiento de microorganismos patógenos, incluyendo la competencia por nutrientes, ocupación de los nichos ecológicos y físicos, producción de sustancias antimicrobianas y la señalización a través del sistema inmune (4).

Durante períodos de estrés ambiental vegetativo, el *C. difficile* inicia la producción de esporas, ésta forma física es estable al estrés del oxígeno, a temperaturas extremas y a la desecación. Después de la ingesta de esporas por la vía fecal-oral, la germinación es iniciada por el ambiente que existe en el tracto gastrointestinal, se ha observado que algunos miembros de la de microbiota intestinal metabolizan los ácidos biliares primarios para producir ácidos biliares secundarios que han mostrado ser inhibitorios para el *C. difficile*. Por lo tanto, un mecanismo por el cual la interrupción de la microbiota habitual intestinal por los antibióticos puede conducir a la infección por *C. difficile* (ICD) es a través de la alteración de metabolismo in vivo de ácidos biliares (4).

La marca histopatológica de la ICD es el daño a la mucosa epitelial con la generación de una respuesta inflamatoria aguda con predominio de neutrófilos con la formación de una pseudomembrana consistente en células epiteliales desprendidas, células inflamatorias y un exudado fibrinoso. El daño al endotelio es

causado por el factor de virulencia más característico del *C. difficile*, las glucosiltransferasas toxinas TcdA (enterotoxina) y TcdB (citotoxina) (5), éstas se producen dentro del lumen gastrointestinal y son tomadas por las células de la mucosa a través de un proceso de endocitosis, ahí la toxina es autocatalizada liberando la subunidad activa A que es transferida al citoplasma de la célula del hospedero donde glucosida la trifosfatasa guanosina de la familia Rho provocando la disrupción de la actina del citoesqueleto provocando apoptosis y muerte celular por necrosis, manifestada por la pérdida de la unión celular con aumento de la permeabilidad epitelial (6).

Estudios de la cepa hipervirulenta BI/NAP1/027 han mostrado que *C. difficile* produce 16 a 20 veces más cantidad de toxinas A y B, además de una tercera toxina, la toxina binaria. Además presenta una mutación en el gen que codifica la proteína reguladora negativa TcdC, que incrementa la expresión de los genes de la toxina A y B así como la citotoxicidad en las células Vero. La toxina binaria induce la formación de protrusiones de microtúbulos que incrementa la adherencia bacteriana (5).

Además de las toxinas de *C. difficile*, existe una segunda clase de determinantes virulentos determinados para *C. difficile* las proteínas de la superficie (SLPs), que posee un rol inmunoregulatorio aún no comprendido.

Los pacientes infectados con *C. difficile* pueden montar una respuesta inmune adaptativa a las toxinas TcdA y TcdB. El nivel de la respuesta de

anticuerpos se encuentra inversamente correlacionado con el riesgo relativo de enfermedad recurrente. El espectro de infección por *C. difficile* varía desde colonización asintomática con diarrea moderada, a colitis fulminante y muerte. Esta variabilidad depende de factores del hospedero tales como edad, comorbilidades, y la respuesta inmune generada por la exposición a la bacteria. Después de la infección de *C. difficile*, ambas respuesta inmunes, innata y adaptativa, son activadas.

Los mecanismos de defensa innatos contra la infección por *C. difficile* incluyen: la microbiota intestinal endógena, la barrera mucosa, las células epiteliales y el sistema inmune de la mucosa. Las toxinas del *C. difficile* tienen múltiples efectos en estos mecanismos de defensa, incluyendo la estimulación para liberar múltiples mediadores pro-inflamatorios, el reclutamiento y la activación de una variedad de células del sistema inmune innato.

La acción de la toxina A de *C. difficile* sobre el asa intestinal provoca una respuesta inflamatoria intensa caracterizada por edema, aumento de la permeabilidad de la mucosa, degranulación de los mastocitos, muerte epitelial celular, y reclutamiento de neutrófilos. Las toxinas inducen la producción de múltiples citocinas y quimiocinas que propagan la inflamación y son responsables del daño al hospedero y de muchas de los cambios histopatológicos de las enfermedades causadas por *C. difficile* (7). Las toxinas de *C. difficile* activan los sensores de inmunidad innata intracelular y de superficie aumentando la respuesta

inflamatoria y bloqueando estas vías se incrementa la carga bacteriana, empeorando la enfermedad.

La activación de los mecanismos innatos y la liberación de mediadores proinflamatorios es seguida de una infiltración neutrofílica intensa local. Ésta es uno de los mayores hallazgos patológicos después de la infección por *C. difficile*. Los mastocitos intestinales son activados por las toxinas A y B provocando su activación, degranulación y liberando los mediadores de inflamación.

Los anticuerpos contra las toxinas de *C. difficile* se presentan naturalmente en el 60% de los adultos sanos y niños mayores. En modelos experimentales, la inmunización pasiva de ratones y hámsters con anticuerpos de *C. difficile* pueden ser protectores. En el caso de los pacientes infectados por *C. difficile*, pueden ser detectados los anticuerpos sistémicos contra las toxinas y varios antígenos no toxigénicos. La presencia de anticuerpos antitoxina A es fuertemente asociada a un estado de portador asintomático de *C. difficile*, y niveles de IgM antitoxina A durante un episodio agudo de infección por *C. difficile* correlaciona con el riesgo de desarrollar enfermedad recurrente (8). Pacientes que tuvieron infecciones recurrentes tenían niveles bajos de anticuerpos antitoxina A durante el episodio inicial en comparación con pacientes con un solo episodio de enfermedad.

Estudios recientes han mostrado que niveles bajos de anticuerpos antitoxina B correlaciona con un riesgo alto de desarrollar recurrencia. Esto sugiere que la respuesta inmune mediada por anticuerpos en respuesta las

toxinas de *C. difficile* tiene un importante rol en determinar el estado de portador asintomático y la predisposición a infecciones recurrentes. Además, los estudios de inmunización en humanos y animales han mostrado que anticuerpos antitoxina reducen la recurrencia (en ambos estudios) y mejoran la protección contra la enfermedad primaria (en modelo animal) (9, 10).

La respuesta de anticuerpos a los componentes no tóxicos de *C. difficile* también es observada en la enfermedad por *C. difficile*. Sin embargo, el rol de los anticuerpos de componentes no toxigénicos en la protección contra la infección por *C. difficile* es incierto.

Mientras la mayoría de los pacientes con infección por *C. difficile* (ICD) sintomática responde a la terapia antibiótica dirigida hacia el patógeno, hasta un 25% de pacientes tendrán síntomas recurrentes después de la terapia por *C. difficile* en la etapa inicial. El riesgo de recurrencia aumenta con cada episodio, resultando en una significativa morbilidad. Debido a las alteraciones en la microbiota intestinal por los antibióticos es un prerrequisito para la mayoría de los casos de infección por *C. difficile*, el rol de la microbiota intestinal ha sido estudiada en la enfermedad recurrente, exhibiendo un descenso de la diversidad microbiana de los organismos endógenos. Presumiblemente si la microbiota intestinal es incapaz de regresar a su estado basal, el paciente se encuentra en un riesgo elevado de reinfección o un recrecimiento de un *C. difficile* residual después del tratamiento.

El reciente incremento de la incidencia y la severidad de la infección por *C. difficile* desde los últimos 15 años ha sido asociado con la aparición diseminada con la cepa NAP1/BI/027. Existen muchos factores que son característicos de las cepas NAP1/BI/027, estas cepas típicamente son resistente a las nuevas fluoroquinolonas. Además poseen la toxina binaria y posee una mutación característica en el factor TcdC que juega un papel importante en la regulación de las toxinas TcdA y TcdB.

De acuerdo a las guías de la Asociación Americana de Infectología (IDSA), del 2010, se define a la Infección por *C. difficile* (ICD) como “la ocurrencia de diarrea (más de 3 evacuaciones líquidas al día) con un test positivo para toxinas por *C. difficile*, determinadas por inmunoensayo enzimático (EIA) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR)” (11).

Estas guías también definen a los casos de ICD adquiridos en el hospital en donde los síntomas inician 48 horas posteriores a una admisión hospitalaria y menos de 4 semanas después del egreso hospitalario. Los casos adquiridos en la comunidad son aquellos que inician síntomas en la comunidad o dentro de las primeras 48 horas de admisión hospitalaria o iniciaron más de 12 semanas después del último egreso hospitalario. Los pacientes con síntomas entre las 4 y 12 semanas posteriores al egreso hospitalario se consideran indeterminados.

Las guías también definen los casos de ICD severa como aquellos que presentan de una complicación relacionada a ICD o la presencia de 2 criterios

clínicos: leucocitosis (mayor a 15,000 cels/mm³), hipoalbuminemia (<2.5mg/dL) elevación de la creatinina de acuerdo a la edad. Las complicaciones de la ICD incluyen neumatosis intestinal, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, perforación gastrointestinal, intervención quirúrgica relacionada, ingreso a la unidad de cuidados intensivos el día de diagnóstico, o muerte atribuible a ICD.
(12-14)

ANTECEDENTES

Epidemiología

Fue a principios de este siglo cuando se reportan los primeros casos de infección por *Clostridium difficile* con alta mortalidad. En el 2002 se emite el primer reporte de una infección grave con alta mortalidad (15) donde en un período de 11 años se incrementa la incidencia de la infección, principalmente de la forma fulminante de 0% a 3.2%, además de un incremento en las formas graves y las complicaciones asociadas que requirieron procedimientos quirúrgico con una tasa de mortalidad de 57%.

Fue hasta el año 2005 (16), debido al incremento en los reportes de severidad y mortalidad de la ICD, donde se realiza un muestreo de 187 cepas de 8 centros hospitalarios en 6 estados donde se reportaron brotes de ICE entre los años 2000 y 2003, utilizando pruebas de análisis por endonucleasas de restricción (BI) , de electroforesis por campos pulsados (NAP1), toxinotipificación y PCR para localizar los genes PaLoc, los cuales codifican la subunidad beta de la toxina binaria, encontrando que las cepas BI/NAP1 se encontraron en los centros hospitalarios estudiados, y en al menos el 50% de los aislados, catalogándola como cepa epidémica, y siendo resistente a fluoroquinolonas, por lo que asociaron el incremento en la presencia de esta cepa al uso de este antibiótico.

Posteriormente se describió un estudio clave para entender la transmisión, los factores de riesgo, y el impacto de la nueva cepa virulenta de *C. difficile*, en 12 hospitales en Canadá se determinó la incidencia de la diarrea nosocomial

asociada a *C. difficile*, grave y con alta mortalidad, con una tasa de mortalidad atribuible de 6.9%, se identificaron los factores de riesgo, encontrando que el uso de antibióticos fue el principal factor desencadenante de la infección, y el uso de fluoroquinolonas como factor para la selección de esta cepa (17).

En Estados Unidos la infección por *C. difficile* es considerada como una enfermedad con un nivel de alarma urgente considerado por un incremento en la mortalidad de hasta 400% en 7 años, provocar hasta 90% de mortalidad en mayores de 65 años, y un gasto de 1 trillón de dólares en costos médicos anuales.

El más reciente reporte de la carga de la enfermedad en el 2011 realizado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (18) reportaron cerca de 500,000 de infecciones por *C. difficile*, de las cuales 29,300 resultaron en fallecimientos, la cepa más prevalente fue la NAP1. Dentro del grupo de 1 a 17 años de edad se estimaron 16,900 casos, con una incidencia de 24.2 por cada 100,000 habitantes, sin muertes reportadas.

Wendt y colaboradores publicada en el 2014 se obtuvo información de una encuesta de infección por *C. difficile* a población activa y basada en laboratorios de 10 áreas geográficas de los Estados Unidos durante 2010 – 2011 para identificar los casos. Identificando 944 casos de infección por *C. difficile* en niños, 71% fueron adquiridos en la comunidad, la incidencia más alta fue en el 1er año de edad con 66.3% de los casos y en raza blanca en el 23.9% de los casos (19).

Recientemente los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades publicaron un estudio para determinar la prevalencia de infecciones asociadas a cuidados de la salud en 183 hospitales en los Estados Unidos durante el 2011. De acuerdo a sus resultados los tipos de infección nosocomial más frecuentes fueron en orden: neumonía, infección de herida quirúrgica e infección gastrointestinal. Y de los patógenos reportados, *Clostridium difficile* fue el más común causando 12.1% de las infección asociadas a cuidados de la salud, seguido de *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca* y *E. coli*. (20).

En el 2009, Camacho y cols., (21) describieron los estudios clínicos acerca de la infección por *C. difficile* realizados hasta ese momento en América Latina, encontrando reportes de Chile, Argentina, Perú, Costa Rica, México y Jamaica, los cuales reportaban factores de riesgo similares, siendo la administración de antibióticos un común denominador en todos los estudios revisados.

Un estudio que determinó los factores de riesgo para el desarrollo de ICD fue publicado en el 2009 (22). Se realizó un estudio de casos y controles en población adulta de un hospital de tercer nivel en México, con 113 casos de ICD diagnosticada por determinación de toxina A y 226 controles. Encontraron como factores asociados significativos al uso de bloqueadores H2, edad menor a 65 años, hospitalización por al menos 12 semanas, uso de antibióticos de amplio espectro, estancia en unidad de terapia intensiva.

Posterior a esto, se realizaron diversos estudios con reportes de caso en hospitales de atención a adultos de tercer nivel en México.

Ramírez-Rosales y cols., (23) publicó en el 2012 un estudio retrospectivo sobre la mortalidad asociada a ICD en pacientes adultos en un hospital privado de tercer nivel en México. Incluyeron 66 pacientes con diarrea y prueba positiva de toxinas A y B, y reportó una mortalidad de 9.1% (n=6) con una mediana de edad de 81.5 años, principalmente en pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva.

Es de particular interés el incremento en los casos de infección por *C. difficile* en unidades hospitalarias de México, sin embargo poco es lo que se ha reportado en el país, por lo que al momento no se dispone de una panorama amplio sobre la epidemiología de esta enfermedad en nuestro país.

En el 2015 se reporta por primera vez la cepa NAP1/027 en México, en un paciente de un hospital de tercer nivel en el norte del país (24), en este estudio determinaron la presencia de toxinas A/B en 36 pacientes, de los cuáles de 22 se detectó ADN por GeneXpert (PCR) de *C. difficile*, de los cuales 20 pacientes resultaron positivos para la presencia de la cepa NAP1/027, estos sin aparente relación epidemiológica.

Posteriormente se describe un brote en un hospital en México, evaluando a los pacientes con diarrea 48 horas posteriores al ingreso hospitalario, encontrando

un 27.4% con ICD confirmada por PCR, identificando la cepa NAP1/BI/027 en 39% de estos pacientes, siendo los principales factores de riesgo: enfermedades subyacentes, hospitalización previa, y uso de antibióticos y esteroides (25).

Uno de los primeros y más grandes estudios epidemiológicos sobre la incidencia de la infección por *C. difficile* en niños se publicó en 2008 en la revista Pediatrics, donde Kim MD y colaboradores (26) realizaron un estudio retrospectivo de cohorte de niños hospitalizados con enfermedad asociada a *C. difficile* en 22 hospitales infantiles de los Estados Unidos de 2001 a 2006. Identificaron 4895 pacientes con enfermedad asociada a *C. difficile*, y se mostró que la incidencia anual de la enfermedad aumento de 2.6 a 4.0 casos por cada 1000 admisiones y de 4.4 a 6.5 casos por cada 10,000 días paciente. La edad media de presentación fue de 4 años. 26% de los pacientes fueron menores de 1 año de edad, y el 67% poseían una enfermedad crónica subyacente.

En un estudio de Blank y cols., (27) publicado en el 2013 analizo la tendencia de infección por *C. difficile* en 33,095 pacientes pediátricos hospitalizados por primera vez en 43 hospitales pediátricos entre 1999 y 2001. Identificaron 1736 admisiones con infección por *C. difficile*, de los cuales 380 fueron adquiridos en el hospital. La incidencia de infección por *C. difficile* incremento en 221% entre 1999 y 2006, sin embargo observaron una disminución en la frecuencia del test para infección por *C. difficile*, y disminución en la enfermedad entre 2006 y 2010.

Uno de los estudios recientes más amplios en población pediátrica fue realizado en el 2013 por Khanna y cols., (28), un estudio de cohorte de base poblacional de 1991 a 2009 en habitantes de 0 a 18 años en un condado de Estados Unidos. Mediante una base de datos analizaron el ICD-9 (International Classification of Diseases), y se basaron en el diagnóstico según las guías de la IDSA. La diferencia de este estudio con los demás, es que analizaron los casos de ICD adquiridos en la comunidad, encontrando que la ICD no era común hasta 2006, que se presentó un incremento de casos, reportando hasta 75% de estos de origen en la comunidad.

En México a partir de los años 80 surgieron algunas publicaciones acerca de la presencia de *C. difficile* y sus toxinas en las heces de pacientes pediátricos. En 1984 en un estudio publicado por Torres y cols., (29) reportaron la prevalencia de la toxina de *C. difficile* en menores de 1 año de edad, encontrando menor incidencia que en otros estudios, sugiriendo en ese momento que *C. difficile* no era una causa de diarrea en niños mexicanos, este reporte marcó una pauta para la detección de *C. difficile* en estudios posteriores.

Posteriormente, en 1987, se publica un estudio en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) (30) donde evaluaron la presencia de la bacteria y su citotoxinas en heces de pacientes pediátricos, en esa ocasión reportaron que más del 60% de las cepas aisladas no producían la citotoxina in-vitro, y hasta ese momento sugerían que el uso de antibióticos en niños no era un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

En América se han escrito publicaciones de la ICD en adultos y niños, principalmente en Chile, donde en 2014 se reportó la emergencia de la cepa NAP1/027/ST1 (31), en 719 aislamientos de *C. difficile* se produjeron 60 subtipos, siendo el subtipo 1 el relacionado con la cepa hipervirulenta NAP1 aislándose en 79%.

En Chile se ha reportado una incidencia de ICD del 0.6% al 2.1% con una tasa de mortalidad de 1% al 5%, en población adulta, en este estudio (32) describieron las características epidemiológicas de la población pediátrica, reportando 66 casos en 2 años, siendo el uso de antibióticos el principal factor de riesgo en 93.9%, con un 36.4% de infecciones graves.

Al momento de realizar este estudio no se encontraron estudios de epidemiología relacionados a la ICD en niños en México.

Diagnóstico

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es una enfermedad inflamatoria mediada por toxinas, precedida por exposición a antibióticos y sobre crecimiento de *C. difficile*. En los modelos propuestos para explicar la adquisición de ICD los pacientes son expuestos a esporas de *C. difficile* a través del contacto con el ambiente hospitalario o a través de los trabajadores del hospital. Después del uso de antibióticos se desarrolla ICD si se adquiere una cepa toxigénica y fallan en montar una respuesta sérica de memoria con anticuerpos de tipo inmunoglobulina G (IgG) contra la toxina A. Si son capaces de montar una respuesta de anticuerpos, o si adquieren una cepa no toxigénica se convierten en colonizantes asintomáticos (33).

La sospecha de ICD que se basa principalmente con la evaluación clínica que incluya la presencia de diarrea líquida y fétida, sin embargo esta no debe ser el único criterio para hacer el diagnóstico definitivo. Existen dos estudios de referencia para el diagnóstico de ICD, el primero es el ensayo de neutralización de citotoxinas de *C. difficile*, el segundo es el cultivo citotóxico que detecta la presencia de la cepa de *Clostridium difficile* que es productora de toxinas. Existen en el mercado una diversidad de estudios alternativos con niveles variables de sensibilidad y especificidad, la detección de toxinas A/B, la detección de glutamato deshidrogenasa y las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs).

A partir del descubrimiento de la cepa hipervirulenta BI/NAP1/027 surgieron distintas pruebas enfocadas al diagnóstico de *C. difficile*, en un estudio publicado en 2008, se compararon siete técnicas para tipificación de cepas (análisis por restricción de endonucleasas, electroforesis por campos pulsados, PCR, tipificación de secuencia multi-locus, análisis multi-locus de secuencias repetitivas en tándem, polimorfismo en la longitud de fragmentos amplificados y tipificación de secuencia de genes de proteína de superficie a, las cuales probaron ser adecuadas para la identificación de la cepa, y dependerá del lugar de estudio y el tipo de seguimiento epidemiológico (34).

En una revisión sistemática (35) de los productos comerciales (ensayos inmunoenzimático, EIA) más comunes usados en la detección de las toxinas A y B de *C. difficile* en heces, con reportes de sensibilidad de 69% - 99% y de especificidad 92% - 100%. Sin embargo de acuerdo a un estudio (36) la prevalencia de ICD es de 15% - 25% de casos de diarrea asociada a antibióticos, y la reportada en el laboratorio donde se realizó el estudio, de 11%, los valores predictivos positivos de estas pruebas variaban alrededor de 50%, algo que consideran los autores “clínicamente poco confiable para tomar decisiones terapéuticas”.

En años recientes el uso de técnicas moleculares han permitido tener una alternativa rápida y sensible para el diagnóstico. La Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) busca los genes productores de toxinas, pero son similares al cultivo en detectar la presencia de *C. difficile* que poseen el gen, sin embargo

también detecta aquellas cepas con el gen pero que no producen la toxina, por lo que un resultado positivo no es sinónimo de presencia de la toxina. Se han detectado hasta 50% de pacientes portadores asintomáticos de las cepas productoras de toxinas.

Debido a la importancia clínica y epidemiológica de esta enfermedad es crucial el diagnóstico oportuno para inicio del tratamiento, ya que no se recomienda el inicio de tratamiento empírico con antibióticos que implicaría un uso inadecuado de recursos, además que perpetuaría la disbiosis en el intestino del paciente. Por lo que en muchos centros especializados se sugiere un diagnóstico en dos fases como una estrategia de diagnóstico.

Las guías del Colegio Americano de Gastroenterología del año 2013 (37) dan las siguientes recomendaciones en el diagnóstico de la infección por *C. difficile*: “1) Solo las heces de pacientes con diarrea deben ser estudiadas para *C. difficile* (evidencia IA); 2) Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAATs), como la PCR, son superiores al ensayo inmunoenzimático para toxinas A/B como un diagnóstico estándar para infección por *C. difficile* (evidencia IB); 3) Las pruebas con glutamato deshidrogenasa (GDH) pueden utilizarse en algoritmos de dos o tres pruebas con ensayo inmunoenzimático con toxinas A/B subsecuente, pero la sensibilidad de dicha estrategia es menor que con NAATs (evidencia IB)”.

En un estudio recientemente publicado en el 2015 (38) determinaron “la historia natural y la necesidad de tratamiento para pacientes con toxinas EIA negativo y PCR positiva para ICD (Tox-/PCR+)”, en este estudio la principal pregunta a responder fue si los pacientes con toxinas negativas y PCR positiva requieren tratamiento, encontrando aproximadamente la mitad (55.3%) de los pacientes con PCR positiva contaban con toxinas negativas, y su desenlace fue similar a los pacientes sin detección de *C. difficile*. También hallaron que las formas graves de la enfermedad y la muerte ocurrieron en 94.7% de los pacientes con toxinas positivas, levantando una alarma acerca del sobre-diagnóstico de la infección por *C. difficile* (los pacientes con PCR positiva no necesariamente requieren tratamiento) y las implicaciones que esto conlleva (costos elevados, sobre-tratamiento o tratamiento innecesario).

Una revisión reciente de la revista Nature (39) concluye que para el diagnóstico de infección por *C. difficile* se tienen que utilizar criterios adecuados, primero para poder identificar a los pacientes que deben ser estudiados, seguido de utilizar una prueba con alta sensibilidad y especificidad que permita distinguir entre las cepas toxigénicas y no toxigénicas, y así identificar a las personas con infección de aquellas colonizadas.

Factores de riesgo

Existen diversos estudios que han establecido los factores de riesgo para el desarrollo de infección por *Clostridium difficile* en niños, estableciendo principalmente los siguientes (40):

- Exposición a antibióticos.

Se considera como el principal factor de riesgo para el desarrollo de ICD. En los estudios revisados han mostrado que hasta 76% de niños mayores de un año han estado expuestos a antibióticos en las últimas 4 semanas, principalmente a antibióticos distintos a quinolonas (61%) y a quinolonas (15%) (41). Existen otros reportes con casos hasta 66% con exposición en los 90 días previos.

Se reportó hasta 95% de casos confirmados de ICD por PCR en un estudio, con uso de antibióticos en las últimas 8 semanas (42).

- Exposición a ambiente hospitalario.

La ICD se puede adquirir directamente del ambiente hospitalario, o a través de los trabajadores de salud, mediante heces del individuo infectado, por la vía fecal-oral. Se ha mostrado que los pacientes pueden desarrollar síntomas posteriores a la hospitalización (adquisición comunitaria).

Se ha descrito de 42%-56% de pacientes con ICD historia de hospitalización en las últimas 4 semanas (42). Se han descrito en otros estudios hasta 74% de los casos de ICD eran nosocomiales.

- Comorbilidades

En pacientes con diagnóstico de ICD hasta un 67% - 69% pueden tener al menos una condición crónica compleja (26, 43). Entre las principales condiciones crónicas se encuentran:

- Inmunodeficiencias.

Principalmente los pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, trasplante de órgano sólido, enfermedad neoplásica e infección por VIH. También se incluyen pacientes con inmunodeficiencias primarias.

- Enfermedad inflamatoria intestinal.

A diferencia de los adultos donde se establece que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tienen una alta prevalencia de ICD, además de una mortalidad elevada. En niños la prevalencia reportada varía entre 7% - 69%, dado principalmente por la fisiopatología de esta enfermedad.

- Supresión ácido - gástrica.

Las esporas del *C. difficile* pueden sobrevivir a una acidez reducida, existen estudios que muestran desarrollo de ICD en pacientes con uso de inhibidores de bomba de protones. Hasta en un 60% de los pacientes con ICD se han usado inhibidores de bomba de protones y 21% bloqueadores de H2.

- Enfermedades malignas.

En pacientes con enfermedades neoplásicas, la exposición reciente a quimioterapia, la exposición a antibióticos usados en neutropenia febril, sin tumor de sistema nervioso central, y uso de inhibidores de la bomba de protones, se asociaron independientemente a un riesgo mayor de adquirir ICD mientras se encuentran hospitalizados (27).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) han emitido una alerta acerca del impacto que supone la infección por *Clostridium difficile* en los Estados Unidos, siendo la causa número uno de enfermedades nosocomiales, y así realizando así un monitoreo en distintas ciudades para entender mejor el número de infecciones causadas por este microorganismo, y creando así guías y herramientas para la prevención.

La infección por *Clostridium difficile* está íntimamente ligada con el uso de antibióticos y otros factores que pueden ser modificados con estrategias de prevención, como es el uso racional de antibióticos, el lavado de manos, entre otras.

No se disponen datos en México acerca del impacto que tiene la infección por *Clostridium difficile* en niños, los estudios realizados en nuestro país principalmente son en centros hospitalarios de tercer nivel que atienden población adulta. El conocer la prevalencia de la infección nosocomial causada por *Clostridium difficile* en los centros hospitalarios en México permitirá conocer el impacto y la carga de la enfermedad en nuestro país.

Los avances en diagnóstico y tratamiento de enfermedades en pacientes pediátricos han permitido en aquellos con padecimientos crónicos tener una mayor esperanza de vida, sin embargo eso se traduce en mayor tiempo de estancia intrahospitalaria y la exposición a factores de riesgo asociados a la infección por *Clostridium difficile*

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la incidencia de la infección nosocomial por *C. difficile* en pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN.

La infección nosocomial por *Clostridium difficile* representa un problema grave de salud pública. En Estados Unidos, por ejemplo, *C. difficile* es el agente etiológico con mayor prevalencia en enfermedades nosocomiales produciendo el 12.1% de enfermedad nosocomial gastrointestinal (20). En México se disponen de pocos datos epidemiológicos que nos permitan saber la magnitud del daño que causa la infección por *C. difficile*.

En un hospital de tercer nivel diariamente se atienden pacientes con padecimientos complejos y variables que ameritan larga estancia intrahospitalaria y uso de antibióticos de amplio espectro, entre otros. Estos son factores de riesgo para el desarrollo de infección por *C. difficile*, descritos en la literatura y en estudios realizados en Estados Unidos principalmente.

El Hospital Infantil de México Federico Gómez atiende diariamente a pacientes con padecimientos complejos y crónicos que requieren larga estancia intrahospitalaria exponiéndolos así a desarrollar infección por *C. difficile*. Investigar la prevalencia de la enfermedad nosocomial por *C. difficile* nos permitirá modificar los factores de riesgo asociados para disminuir la morbilidad y la mortalidad de los pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general.

- Determinar la incidencia de infección nosocomial por *C. difficile* en pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México.

Objetivo secundario.

- Determinar las características demográficas asociados al desarrollo de infección nosocomial por *C. difficile* en pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México.
- Determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de infección nosocomial por *C. difficile* en pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio.

Estudio retrospectivo observacional descriptivo

Universo del estudio.

Pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Población objetivo

Pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diarrea y determinación de toxinas A y B de *C. difficile* en heces.

Criterios de inclusión.

- Paciente con edad de 1 a 18 años.
- Paciente hospitalizado por más de 72 horas.
- Diarrea desarrollada después de 72 horas de ingreso hospitalario.
- Determinación de toxinas de *Clostridium difficile* en heces.

Criterios de exclusión.

- Expediente incompleto y/o no disponible.
- Paciente con menos de 72 horas de hospitalización
- Paciente menor de 1 año de edad

Período de estudio.

Enero 2012 – Diciembre 2014.

Muestra del estudio.

Muestreo secuencial por conveniencia.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El actual proyecto de investigación se basó en todas aquellas normas y estándares éticos, legales y jurídicos con la finalidad de proveer el respeto y protección a sus salud y derechos individuales a todo aquel que se haya incluido en el estudio. En este estudio se tomó en cuenta las siguientes consideraciones de acuerdo a la declaración de Helsinki así como a el reglamento de la Ley general de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

Se conservó la intimidad y confidencialidad de la información personal de las personas que participan en la investigación. Esto se realizó al manejar todos los documentos sin incluir nombre de los sujetos ni datos personales. La información se recaba solamente con las iniciales del sujeto y el registro de su expediente. Toda información obtenida se resguardará en el Departamento de Infectología y solo tendrán acceso los investigadores, o las instancias que requieran hacer una auditoria del estudio, como lo son: Comité de Investigación y Ética del HIMFG y la Secretaria de Salud.

Los documentos fuente se guardaran por al menos 10 años, conservando la privacidad de los mismos. De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, calificamos a nuestro estudio como una investigación sin riesgo pues no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en variables fisiológicas, psicológicas y/o sociales de las personas que participan en el estudio, por lo que no se requiere cartas de consentimiento informado.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis exploratorio para evaluar la calidad del registro de los datos. En las variables cuantitativas se informará el promedio, y en las cualitativas el número absoluto y la proporción.

Se realizará un análisis para calcular la incidencia y la mortalidad, además de medidas de tendencia central, el análisis de las variables, gráficas y tablas se realizaron con el programa Microsoft® Excel 2016.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

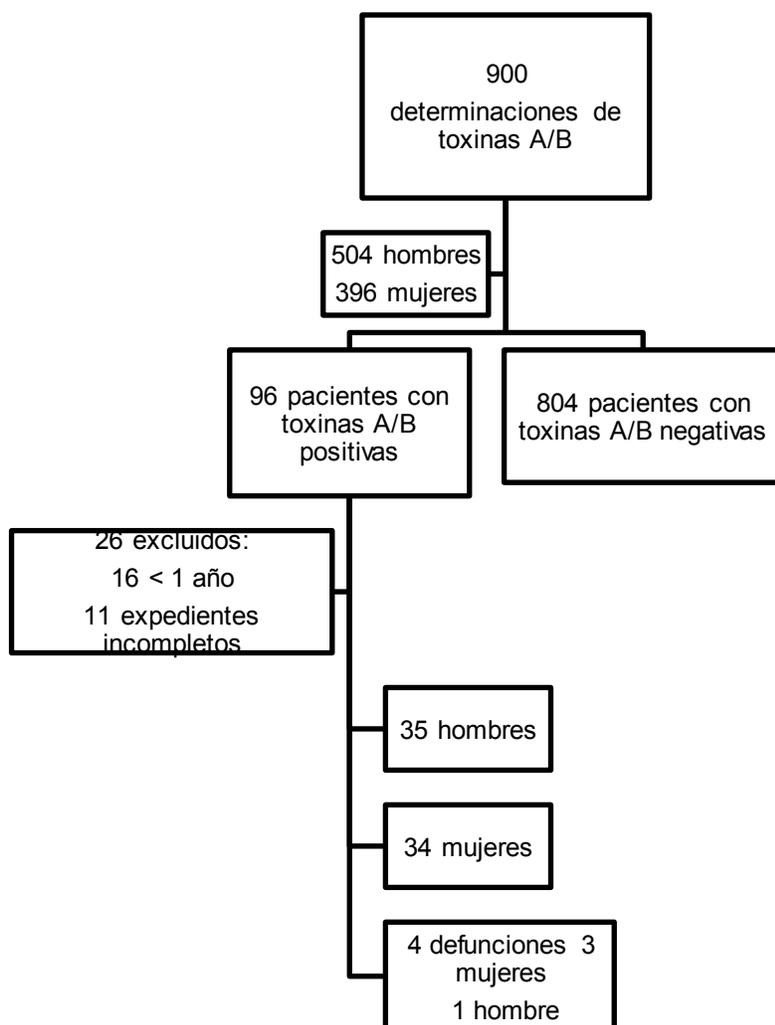
Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Escala de medición
INDEPENDIENTE			
Infección por <i>Clostridium difficile</i> .	Diarrea (más de 3 evacuaciones líquidas al día) con un test positivo para toxinas por <i>C. difficile</i> , determinadas por inmunoensayo enzimático (EIA) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).	Razón.	0 (ausencia) 1 (presencia)
DEPENDIENTES			
Uso de antibióticos de amplio espectro.	Sustancia química que destruye microorganismos.	Nominal.	0 (ausencia) 1 (presencia).
Nombre de antibiótico	Nombre del antibiótico que el paciente recibió.	Razón	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ampicilina/Penicilina/Amoxicilina con Sulbactam 2. Amikacina 3. Clindamicina 4. Ceftriaxona/Cefotaxima 5. Cefepima 6. Meropenem 7. Vancomicina 8. Colistina 9. Ciprofloxacino 10. TPM/SMX 11. Otros 12. Ninguno
Clase de antibiótico	Clase de antibiótico que	Razón	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penicilinas naturales y semisintéticas.

	el paciente recibió		<ol style="list-style-type: none"> 2. Aminoglucósido. 3. Lincosamida. 4. Cefalosporina de tercera generación 5. Cefalosporina de cuarta generación. 6. Carbapenémico. 7. Glucopéptido. 8. Polimixina. 9. Fluroquinolona 10. Sulfas 11. Otros 12. Ninguno
Inmunodeficiencia.	Estado del organismo consecuente a una deficiencia funcional del sistema inmunológico.	Nominal.	0 (ausencia) 1 (presencia).
Enfermedad inflamatoria intestinal.	Grupo de afecciones intestinales inflamatorias crónicas idiopáticas.	Nominal.	0 (ausencia) 1 (presencia).
Uso de medicamento que suprime la secreción gástrica	Medicamento que inhibe el mecanismo de las células parietales gástricas que produce ácido gástrico.	Nominal.	0 (ausencia) 1 (presencia).
Nombre del medicamento que suprime la secreción gástrica	Medicamento que suprime la secreción gástrica que el paciente recibió	Razón	1. Omeprazol
Clasificación del cuadro	Clasificación de acuerdo a la gravedad de presentación	Razón	<ol style="list-style-type: none"> 1) Leve 2) Moderado 3) Severo
Tratamiento médico	Determinación del tratamiento	Razón	<ol style="list-style-type: none"> 1) Metronidazol VO 2) Vancomicina VO

	administrado a los pacientes		3) Metronidazol IV
Tratamiento quirúrgico	Necesidad de cirugía	Razón	1) Si 2) No
Desenlace	Resultado final de la infección	Razón	1) Mejoría 2) Muerte
UNIVERSALES			
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Razón.	Medida en días, meses y años.
Sexo.	Condición orgánica de los animales.	Nominal.	0 (femenino) 1 (masculino).
Fecha de nacimiento	Fecha registrada del nacimiento del paciente	Razón	Medida en día, mes y año
Sala	Sala de hospitalización donde se realizó la determinación de toxinas A/B para <i>C. difficile</i>	Razón	Medida de acuerdo a la sala de hospitalización del paciente.

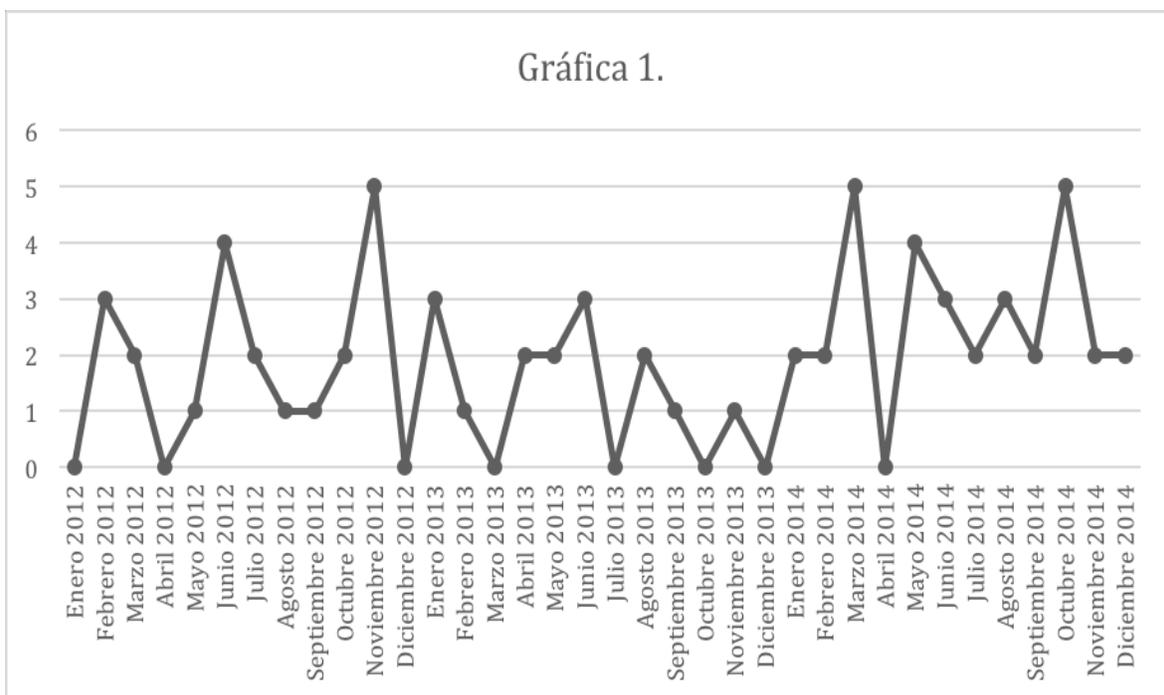
RESULTADOS

Durante el período del estudio se realizó muestro de 900 muestras de toxinas A/B, de los cuales 504 fueron realizadas en hombres (56%) y 396 en mujeres (44%), resultando 69 pacientes con prueba positiva, con una prevalencia de 7.6%, y una tasa de mortalidad del 5.7%.

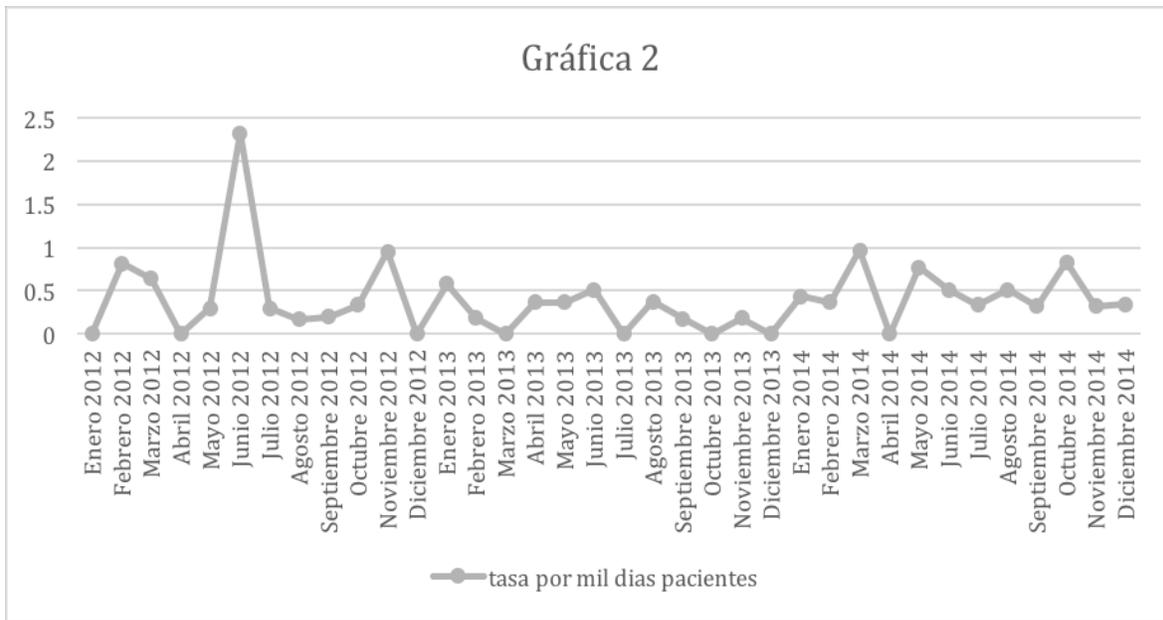


El promedio de los días de hospitalización de los pacientes fue de 54.4 días, con un rango de 6 días hasta 449 días de estancia hospitalaria.

En las gráficas 1 y 2 se observa la distribución de los casos por mes/año, la incidencia mensual por 1000 días pacientes.



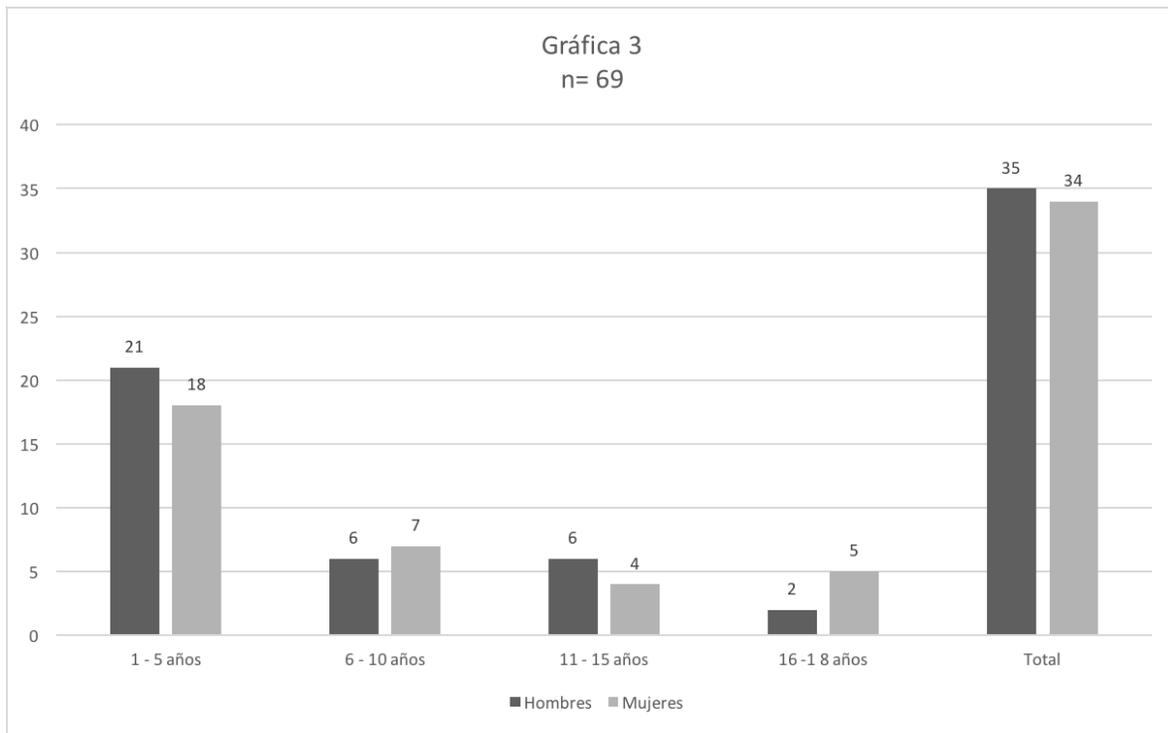
Gráfica 1. Distribución de los casos por mes/año



Gráfica 2. Tasa de ICE mensual por 1000 días pacientes.

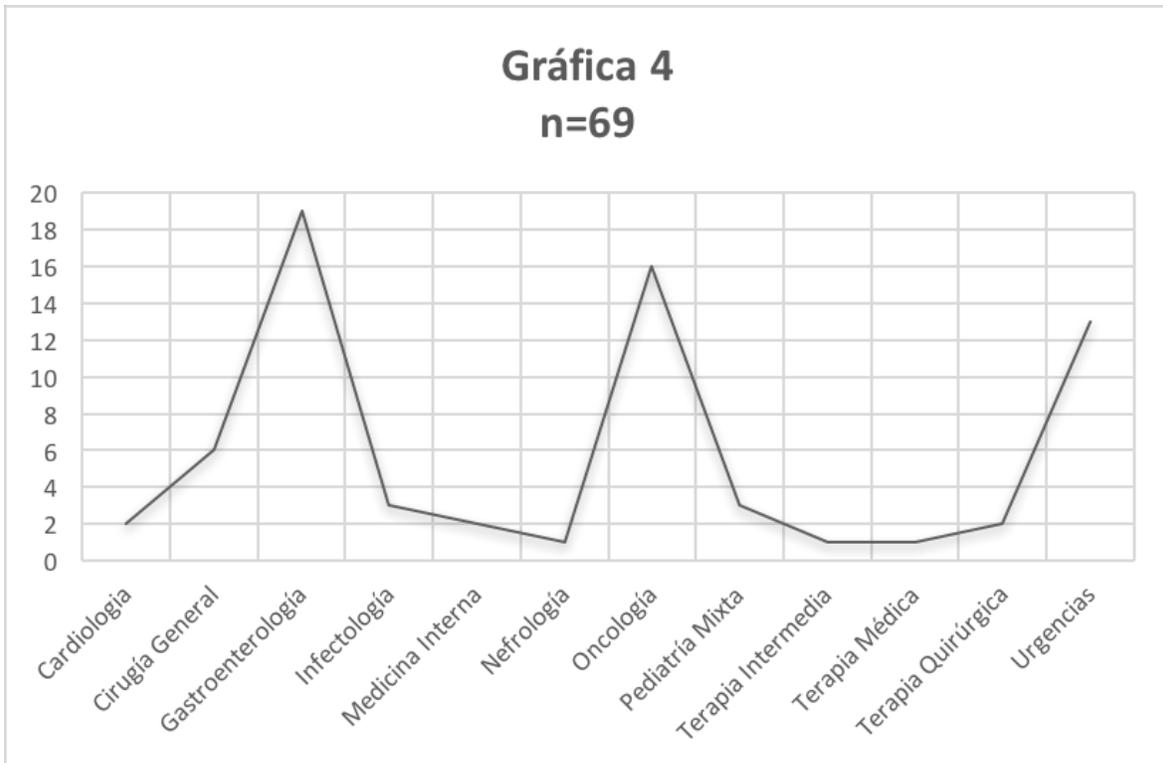
En la gráfica 3 podemos observar la distribución de los pacientes con toxinas A/B positivas de acuerdo a grupo etario y sexo:

- 50.7% de pruebas positivas en hombres
- 49.3% de pruebas positivas en mujeres.
- Menores de 5 años el principal afectado con 39 pacientes (56.5% de los casos).



Gráfica 3. Distribución de pacientes con toxinas A/B positivas de acuerdo a grupo etario y sexo.

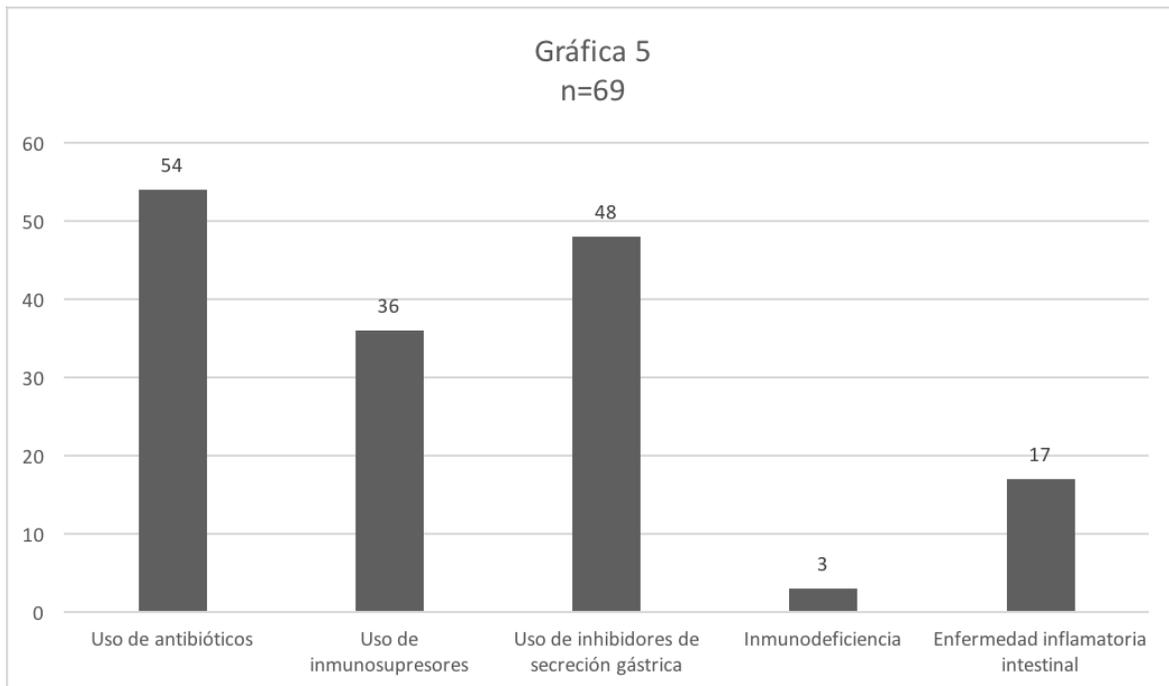
En este estudio se determinó la pruebas positivas de toxinas A/B de acuerdo al servicio donde fueron solicitadas, en la gráfica 5 podemos observar que Gastroenterología fue el servicio donde se reportó el mayor número de pruebas positivas con 19 (27.5%) seguido de Oncología con 16 (23.1%) y Urgencias con 13 (18.8%).



Gráfica 4. Distribución de pacientes con toxinas A/B positivas de acuerdo a sala de hospitalización.

De acuerdo a la literatura revisada se evaluaron 5 principales factores de riesgo asociados con la infección por *Clostridium difficile*:

- Uso de antibióticos. 54 pacientes (78%).
- Uso de inmunosupresores. 36 pacientes (52%).
- Uso de inhibidores de secreción gástrica. 48 pacientes (70%).
- Inmunodeficiencia. 3 pacientes (4%).
- Enfermedad inflamatoria intestinal. 17 pacientes (25%).

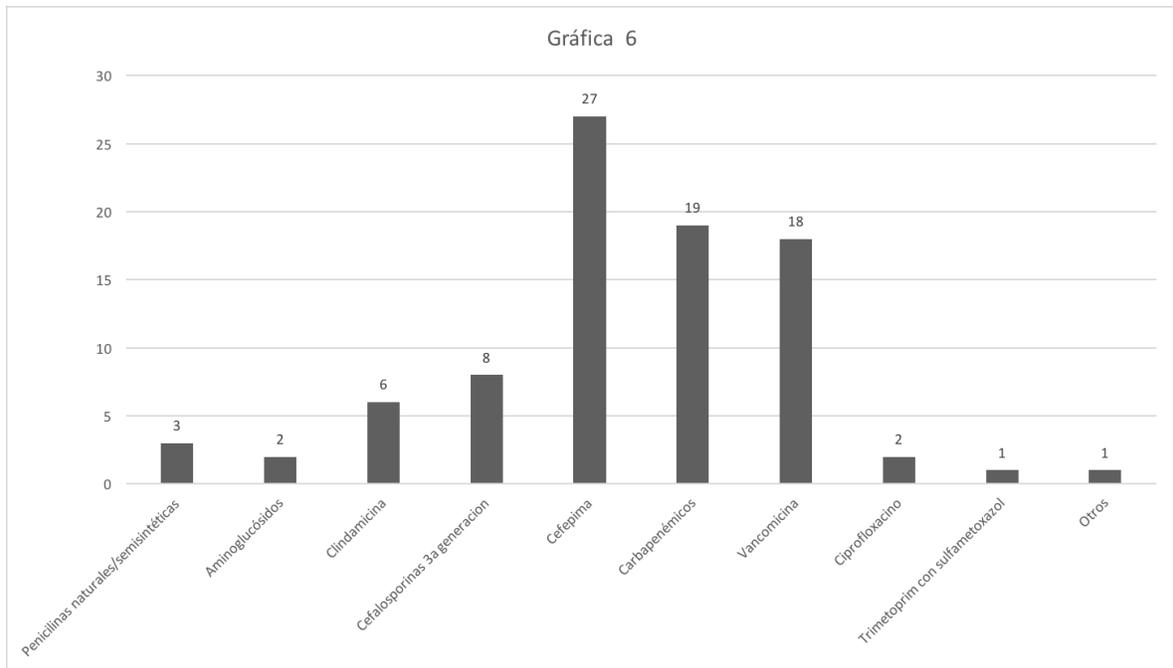


Gráfica 5. Principales factores de riesgo asociados a ICD.

De los 54 pacientes los cuales recibieron tratamiento antibiótico:

- 23 pacientes recibieron dos clases de antibióticos distintos (43%)
- 8 pacientes recibieron tres clases de antibióticos distintos (15%)

En la gráfica 6 se muestran la distribución de los antibióticos administrados a los pacientes.



Gráfica 6. Distribución de los antibióticos administrados a pacientes

En la tabla 1 se muestran los factores de riesgo de los pacientes que tuvieron un desenlace fatal.

Tabla 1							
Sexo	Edad	Diagnóstico	Uso de antibiótico	Uso de >2 antibióticos	Tipo de antibiótico	Clasificación del cuadro	Desenlace
F	1	LMA M4	Sí	Sí	Carbapenémico / Glucopéptido	Leve	Muerte
F	11	Osteosarcoma	Sí	Sí	Carbapenémico / Glucopéptido	Leve	Muerte
F	15	LAL	No	No	Ninguno	Leve	Muerte
M	1	LAL	Sí	No	Cefepima	Severo	Muerte

Como se muestra en la tabla 2, los principales 5 diagnósticos asociados a la infección por *Clostridium difficile* representan cerca del 50% de un total de 35 distintos diagnósticos.

Diagnósticos	Casos	Clasificación del cuadro			Tratamiento	Desenlace	
		Leve	Moderada	Severa	Metronidazol VO	Mejoría	Fallece
Leucemia aguda linfoblástica	14 (20%)	13 (20%)	0	1 (33%)	14 (20%)	12 (18%)	2 (50%)
Leucemia aguda mieloblástica	7 (10%)	7 (11%)	0	0	7 (10%)	6 (9%)	1 (25%)
Síndrome de intestino corto	6 (9%)	4 (6%)	2 (100%)	0	6 (9%)	6 (9%)	0
Colitis ulcerativa crónica	4 (6%)	4 (6%)	0	0	4 (6%)	4 (6%)	0
Infección por VIH/SIDA C3	3 (4%)	3 (4%)	0	0	3 (4%)	3 (4%)	0
Otros diagnósticos	35 (51%)	33 (52%)	0	2 (66%)	35 (51%)	34 (52%)	1 (25%)
TOTAL	69 (100%)	64 (93%)	2 (3%)	3 (4%)	69 (100%)	65 (94%)	4 (6%)

DISCUSIÓN

La infección por *Clostridium difficile* se encuentra dentro del grupo de infecciones adquirida en el hospital. Los datos observados en este estudio son similares a lo ya descrito en la literatura, existen ciertos factores hospitalarios que pueden ser modificados para disminuir el riesgo de la adquisición de la infección.

En este estudio se describió la prevalencia, las características demográficas, las comorbilidades, la clasificación del cuadro clínico, el tratamiento y desenlace de los pacientes que cursaron con infección por *Clostridium difficile* durante el período de estudio.

Durante el período de 2012 a 2014 se realizaron un total de 900 muestras de determinación de toxinas A/B para *Clostridium difficile* resultando positivas 69 muestras, con una incidencia de 7.6% para infección por *Clostridium difficile*, La incidencia reportada en este estudio fue menor a lo descrito por Sandora y cols., (41) (7.6% vs 14%). Se estandariza la distribución de la muestra mediante la tasa por 1000 días pacientes, esta tasa sirve para la medición comparativa de las infecciones nosocomiales, con otras unidades hospitalarias. A excepción del mes de Junio 2012 la distribución mensual de ICD por 1000 días pacientes se observa uniforme. La tasa anual en el 2014 es mayor que en el resto de los otros años estudiados, esto debido a que ocurrieron un mayor número de casos en un mayor número de pacientes hospitalizados.

Dentro de las características demográficas de los pacientes con ICD, no hubo diferencia en el sexo, con 50.7% de los pacientes hombre y 49.3% mujeres, en cuanto al grupo etario, los menores de 5 años fue el grupo con mayor número de casos (57%), estos pacientes son los más vulnerables y de acuerdo a la literatura, en otros estudios los han reportado como uno de los grupos etarios con mayor prevalencia de ICD (14, 41, 43).

Se identificaron las salas de hospitalización donde se reportaron el mayor número de casos de ICD, siendo las tres principales salas las que albergan a los pacientes con mayores comorbilidades y que presentan una mayor estancia hospitalaria, siendo el promedio de la estancia hospitalaria entre los pacientes con ICD de 54.4 días, con un rango de 6 a 449 días de estancia hospitalaria. Estas tres salas representan el 70% de los casos totales de ICD.

Los principales factores de riesgo asociados a la ICD que se reportan en la literatura, se reportaron en este estudio (14, 41, 43).

Al igual que lo ya descrito el uso de antibióticos fue el principal factor de riesgo que se asoció a la infección por *Clostridium difficile* con 54 pacientes expuesto (78%), de los cuales 31 (57%) recibieron más de 2 clases de antibióticos distintos. El antibiótico más administrado fue cefepima, seguido de meropenem y vancomicina, dentro de la literatura publicada se ha encontrado que el uso de más de 3 antibióticos es un predictor independiente de ICD severa (14).

Al igual que en otros estudios (14, 41) se encontraron otros 4 de los principales factores de riesgo asociados a ICD: uso de inmunosupresores, uso de inhibidores de secreción gástrica, inmunodeficiencias y enfermedad inflamatoria intestinal. Las enfermedades malignas se englobaron dentro del factor de riesgo de uso de inmunosupresores al ser pacientes que reciben tratamiento con quimioterapéuticos. Después del uso de antibióticos, el uso de inhibidores de secreción gástrica y el uso de inmunosupresores fueron las principales comorbilidades asociadas en más del 50% de los pacientes.

La tasa de mortalidad reportada en este estudio fue de 5.7%. Las tasa de mortalidad reportadas en estudios realizados en niños reportan bajas tasas de mortalidad asociada (<2%) o no reportan muertes durante el período de estudio (14, 41). Un estudio multicéntrico (44) reporta una tasa de mortalidad de 1.4%.

De las 4 defunciones presentadas las comorbilidades asociadas fueron: enfermedad maligna, uso de antibióticos de amplio espectro, únicamente un paciente no presenta uso de antibiótico como factor de riesgo asociado.

Cerca del 50% de los 35 diagnósticos asociados a ICD fueron ocupados por 2 enfermedades malignas, 2 patologías intestinales y 1 inmunodeficiencia secundaria, la clasificación de la enfermedad fue variable con la mayoría de los casos leves y menos del 5% de casos moderados y severo, representando 75% de las muertes reportadas.

CONCLUSIÓN

La infección por *Clostridium difficile* es la causa número 1 de infecciones nosocomiales en Estados Unidos, la importancia de esta enfermedad radica en que prácticamente cualquier paciente hospitalizado es susceptible de adquirirla, y que la presencia de esta enfermedad representa un gran impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, además de significar un costo económico importante para los servicios de salud.

En México la mayoría de los centros hospitalarios de tercer nivel han implementado estrategias para reducir las infecciones nosocomiales, principalmente las asociadas a las bacterias del grupo ESKAPE, como neumonía, infección relacionada a catéter venoso central, infección del sitio quirúrgico, entre otras., estas estrategias también impactan en la disminución del riesgo de adquirir la infección por *C. difficile*.

Poca es la información que se dispone en nuestro país acerca del impacto que genera esta enfermedad en la población pediátrica. Este estudio describe las características de los pacientes que desarrollaron la enfermedad, la mayoría de estas características son modificables, y para esto se requiere del conocimiento de la ICD y la convicción de modificarlas en la medida de lo posible para así disminuir el riesgo de adquirir la enfermedad.

Las recomendaciones actuales para el diagnóstico oportuno de la ICD incluyen: 1) La identificación de los factores de riesgo de los pacientes y la actuación en aquellos que son modificables. 2) Realizar una historia clínica y una exploración física adecuada para identificar a aquellos pacientes con diarrea y otras sintomatologías, tanto gastrointestinales como sistémicas. 3) Apoyo de auxiliares de diagnóstico que vayan encaminados a la determinación de la cepa toxigénica de *C. difficile* 4) Inicio de tratamiento antibiótico efectivo en el momento de diagnóstico para disminuir las complicaciones asociadas.

El Hospital Infantil de México es un centro pediátrico de tercer nivel que atiende una gran variedad de padecimiento crónicos por lo que su tratamiento significa una estancia hospitalaria prolongada, al uso indiscriminado de antibióticos y de inhibidores de secreción gástrica, entre otros, siendo estos los principales factores de riesgo asociados a la adquisición de *C. difficile* y al desarrollo de ICD, si bien la prevalencia aquí reportada es menor que la de otros centros hospitalarios, el algoritmo de diagnóstico realizado en el hospital no es el adecuado de acuerdo a las guías internacionales recientes (37), ya que el estudio de elección, con la mayor sensibilidad y especificidad es la determinación del locus de patogenicidad PaLoc mediante un estudio de amplificación de ácidos nucleicos, como un estudio de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real con transcriptasa inversa (RT-PCR) mediante GeneXpert, equipo con el que actualmente cuenta el hospital.

El mejorar el algoritmo de abordaje para la infección de *Clostridium difficile* significaría la rápida identificación de los pacientes con sintomatología de diarrea que realmente tengan la enfermedad por la presencia de la cepa toxigénica y que requiere tratamiento, de los pacientes colonizados los cuales no requieren tratamiento, y así evitar el uso inadecuado del mismo, y la correcta identificación permitirá emplear de manera más adecuada las estrategias de epidemiología hospitalaria para evitar la aparición de brotes entre los pacientes hospitalizados.

Es necesario empezar a generar mayor información acerca de la de la infección por *C. difficile* en niños de México, desde reporte de casos hasta estudios con mayor nivel de evidencia, ya que esto nos permitirá tener un panorama más amplio acerca de los factores de riesgo, las características clínicas y el desenlace en los pacientes; la generación de esta información ayudará a la toma de decisiones clínicas.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Este estudio es retrospectivo, observacional y descriptivo, una de las principales limitaciones del mismo es que no se cuenta con un grupo control para determinar la significancia estadística de los factores de riesgo descritos y la infección por *Clostridium difficile*.

Este estudio toma como criterio de diagnóstico la presencia de diarrea y las toxinas A/B, como ya se reportó, el algoritmo indicado para tener una mayor sensibilidad y especificidad es el realizar una prueba de detección de ácidos nucleicos (RT-PCR) para identificar la cepas toxigénicas de *C. difficile*, por lo que al carecer de éstas en el hospital puede provocar falsos positivos con pacientes que no se diagnostican adecuadamente, además de los verdaderos negativos que implica un sobre-tratamiento y mayor tiempo de estancia hospitalaria.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Sept 2015	Oct 2015	Nov 2015	Dic 2015	Ene 2016	Feb 2016	Mar 2016	Abril 2016	Mayo 2016	Jun 2016
Identificación de pacientes										
Recolección de datos										
Interpretación de datos										
Entrega de resultados										

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hall IC, O'Toole E. Intestinal Flora in New-Born Infants With a Description of a New Pathogenic Anaerobe, *Bacillus Difficilis*. *Am J Dis Child*. 1935;49(2):390-402.
2. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis. A prospective study. *Ann Intern Med*. 1974;81(4):429-33.
3. Bartlett JG. *Clostridium difficile*: history of its role as an enteric pathogen and the current state of knowledge about the organism. *Clin Infect Dis*. 1994;18 Suppl 4:S265-72.
4. Britton RA, Young VB. Interaction between the intestinal microbiota and host in *Clostridium difficile* colonization resistance. *Trends Microbiol*. 2012;20(7):313-9.
5. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(2):247-63.
6. Jank T, Giesemann T, Aktories K. Rho-glucosylating *Clostridium difficile* toxins A and B: new insights into structure and function. *Glycobiology*. 2007;17(4):15R-22R.
7. Castagliuolo I, Keates AC, Wang CC, Pasha A, Valenick L, Kelly CP, et al. *Clostridium difficile* toxin A stimulates macrophage-inflammatory protein-2 production in rat intestinal epithelial cells. *J Immunol*. 1998;160(12):6039-45.
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(6):390-7.

9. Lowy I, Molrine DC, Leav BA, Blair BM, Baxter R, Gerding DN, et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. *N Engl J Med*. 2010;362(3):197-205.
10. Babcock GJ, Broering TJ, Hernandez HJ, Mandell RB, Donahue K, Boatright N, et al. Human monoclonal antibodies directed against toxins A and B prevent Clostridium difficile-induced mortality in hamsters. *Infect Immun*. 2006;74(11):6339-47.
11. 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):431-55.
12. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kutty PK, et al. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28(2):140-5.
13. Crews JD, Koo HL, Jiang ZD, Starke JR, DuPont HL. A hospital-based study of the clinical characteristics of Clostridium difficile infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(9):924-8.
14. Kim J, Shaklee JF, Smathers S, Prasad P, Asti L, Zoltanski J, et al. Risk factors and outcomes associated with severe clostridium difficile infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):134-8.
15. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, Sirio CA, Farkas LM, Lee KK, et al. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. *Ann Surg*. 2002;235(3):363-72.

16. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Jr., Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2433-41.
17. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2442-9.
18. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825-34.
19. Wendt JM, Cohen JA, Mu Y, Dumyati GK, Dunn JR, Holzbauer SM, et al. *Clostridium difficile* infection among children across diverse US geographic locations. *Pediatrics*. 2014;133(4):651-8.
20. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-208.
21. Camacho-Ortiz A, Ponce-de-Leon A, Sifuentes-Osornio J. [*Clostridium difficile* associated disease in Latin America]. *Gac Med Mex*. 2009;145(3):223-9.
22. Camacho-Ortiz A, Galindo-Fraga A, Rancel-Cordero A, Macias AE, Lamothe-Molina P, Ponce de Leon-Garduno A, et al. [Factors associated with *Clostridium difficile* disease in a tertiary-care medical institution in Mexico: a case-control study]. *Rev Invest Clin*. 2009;61(5):371-7.
23. Ramirez-Rosales A, Cantu-Llanos E. [Intrahospital mortality in patients with *Clostridium difficile*-associated diarrhea infection]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77(2):60-5.

24. Camacho-Ortiz A, Lopez-Barrera D, Hernandez-Garcia R, Galvan-De Los Santos AM, Flores-Trevino SM, Llaca-Diaz JM, et al. First report of *Clostridium difficile* NAP1/027 in a Mexican hospital. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122627.
25. Morfin-Otero R, Garza-Gonzalez E, Aguirre-Diaz SA, Escobedo-Sanchez R, Esparza-Ahumada S, Perez-Gomez HR, et al. *Clostridium difficile* outbreak caused by NAP1/BI/027 strain and non-027 strains in a Mexican hospital. *Braz J Infect Dis*. 2016;20(1):8-13.
26. Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, Zaoutis T. Epidemiological features of *Clostridium difficile*-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001-2006. *Pediatrics*. 2008;122(6):1266-70.
27. de Blank P, Zaoutis T, Fisher B, Troxel A, Kim J, Aplenc R. Trends in *Clostridium difficile* infection and risk factors for hospital acquisition of *Clostridium difficile* among children with cancer. *J Pediatr*. 2013;163(3):699-705 e1.
28. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, Kammer PP, Faubion WA, Zinsmeister AR, et al. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2013;56(10):1401-6.
29. Torres JF, Cedillo R, Sanchez J, Dillman C, Giono S, Munoz O. Prevalence of *Clostridium difficile* and its cytotoxin in infants in Mexico. *J Clin Microbiol*. 1984;20(2):274-5.
30. 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.

31. Aguayo C, Flores R, Levesque S, Araya P, Ulloa S, Lagos J, et al. Rapid spread of *Clostridium difficile* NAP1/027/ST1 in Chile confirms the emergence of the epidemic strain in Latin America. *Epidemiol Infect.* 2015;143(14):3069-73.
32. Maccioni A, Cerda J, Terrazas C, Abarca K. [Clinic and epidemiologic description of *Clostridium difficile* infection in a pediatric population]. *Rev Chilena Infectol.* 2015;32(5):523-9.
33. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(7):526-36.
34. Killgore G, Thompson A, Johnson S, Brazier J, Kuijper E, Pepin J, et al. Comparison of seven techniques for typing international epidemic strains of *Clostridium difficile*: restriction endonuclease analysis, pulsed-field gel electrophoresis, PCR-ribotyping, multilocus sequence typing, multilocus variable-number tandem-repeat analysis, amplified fragment length polymorphism, and surface layer protein A gene sequence typing. *J Clin Microbiol.* 2008;46(2):431-7.
35. Planche T, Aghaizu A, Holliman R, Riley P, Poloniecki J, Breathnach A, et al. Diagnosis of *Clostridium difficile* infection by toxin detection kits: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(12):777-84.
36. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 1:S12-8.
37. Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):478-98; quiz 99.

38. Polage CR, Gyorke CE, Kennedy MA, Leslie JL, Chin DL, Wang S, et al. Overdiagnosis of Clostridium difficile Infection in the Molecular Test Era. *JAMA Intern Med.* 2015;175(11):1792-801.
39. Martin JS, Monaghan TM, Wilcox MH. Clostridium difficile infection: epidemiology, diagnosis and understanding transmission. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(4):206-16.
40. Samady W, Pong A, Fisher E. Risk factors for the development of Clostridium difficile infection in hospitalized children. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(5):568-72.
41. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, Helsing L, Scanlon P, Potter-Bynoe G, et al. Epidemiology and risk factors for Clostridium difficile infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):580-4.
42. Duleba K, Pawlowska M, Wietlicka-Piszcz M. Clostridium difficile infection in children hospitalized due to diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(2):201-9.
43. Schwartz KL, Darwish I, Richardson SE, Mulvey MR, Thampi N. Severe clinical outcome is uncommon in Clostridium difficile infection in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2014;14:28.
44. Sammons JS, Localio R, Xiao R, Coffin SE, Zaoutis T. Clostridium difficile infection is associated with increased risk of death and prolonged hospitalization in children. *Clin Infect Dis.* 2013;57(1):1-8.