



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Factores epidemiológicos de la infección intrahospitalaria por
Clostridioides difficile en pacientes del Instituto Nacional de
Pediatría en el periodo de enero 2013 y diciembre 2018.”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. AURORA ESTEFANÍA GUILLÉN GRAF

TUTOR:

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA





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.

Factores epidemiológicos de la infección intrahospitalaria por
Clostridioides difficile en pacientes del Instituto Nacional de
Pediatría en el periodo de enero 2013 y diciembre 2018.

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA
TUTOR DE TESIS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO Y FIS. MAT. FRANCISCO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLOGICO

Índice

1. Agradecimientos	2
2. Antecedentes	3
a. Definición e historia	3
b. Epidemiología	4
c. Fisiopatología	5
d. Factores de riesgo	7
e. Diagnóstico	8
f. Tratamiento	9
5. Objetivos	11
a. Objetivo general	11
b. Objetivos específicos	11
6. Material y métodos	11
a. Criterios de inclusión	12
b. Criterios de exclusión	12
c. Selección de la muestra	12
d. Variables	12
7. Análisis estadístico	15
8. Resultados	15
9. Discusión	17
10. Conclusiones	18
11. Bibliografía:	19
12. Cronograma	21

1. Agradecimientos

Agradezco a Dios, a mi familia, a mis tutores y a todos mis seres queridos por acompañarme en este gran viaje, y por ser mis pilares para alcanzar mis sueños.

2. Antecedentes

a. Definición e historia

El *Clostridioides difficile* (CD) es un bacilo anaerobio productor de toxinas y formador de esporas, y representa una de las principales causas de diarrea nosocomial y asociada a antibióticos en niños [2]. Hall y O'Toole describieron por primera vez al microorganismo como parte de la flora normal en neonatos, y lo denominaron *Bacillus difficilis*. Mucho conocimiento sobre CD con su potencial patogénico, que va desde portadores asintomáticos a diarrea leve, colitis severa y megacolon tóxico, se ha obtenido desde entonces [7]. Actualmente, la reciente propuesta de Lawson y Rainey (2015) basado en análisis fenotípicos, quimiotaxonómicos y filogenéticos, el género *Clostridioides* gen. nov. se propone para *Clostridium difficile*. La especie tipo de *Clostridioides* es *Clostridioides difficile* [6]

Los estudios sugieren que la infección por CD se está convirtiendo en una causa importante de diarrea infantil tanto en entornos comunitarios como asociados a los cuidados de la salud. La incidencia de infección por *C. difficile* ha estado aumentando en los Estados Unidos desde 1997 [10,1]. Debido a que no hay grandes estudios epidemiológicos de CD en niños hospitalizados y que existen altas tasas de colonización asintomática en neonatos y menores de 2 años que puede alcanzar hasta el 70%, la definición de las características epidemiológicas de la infección en los niños tiene una importancia creciente [5, 8].

A la infección recurrente se le va a definir como un episodio de inicio de los síntomas y resultado positivo del análisis después de un episodio con resultado de ensayo positivo en las 2-8 semanas previas. En cuanto a la distinción de un caso adquirido en la comunidad y la infección asociado a los cuidados de la salud (ACS) Los casos ACS están definidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) como eventos identificados por laboratorio recogidos > 3 días después del ingreso hospitalario (es decir, en o después del día 4). Las instalaciones también pueden monitorear casos de CDI que ocurran dentro

de los 28 días posteriores al alta de un centro de salud, que se consideran casos de inicio comunitario, relacionados con el centro de salud [11].

Para definir una infección por CDI con alto riesgo de severidad se han propuesto los siguientes criterios: sangre en evacuaciones, fiebre mayor o igual a 38°C, leucocitosis mayor o igual a $15 \times 10^9/L$, hipoalbuminemia menor o igual a 25 y creatinina por arriba del límite normal para la edad [12].

b. Epidemiología

En un estudio realizado en hospitales infantiles de los Estados Unidos durante el periodo del 2001–2006 reportando que la incidencia anual de la enfermedad asociada a *C. difficile* se incrementó de 2,6 a 4,0 casos por cada 1.000 admisiones y de 4.4 a 6.5 casos por cada 10.000 pacientes-días. La edad mediana de los niños fue de 4 años. Veintiséis por ciento de los pacientes tenían 1 año de edad. La mayoría de los pacientes (67%) tenían condiciones médicas crónicas subyacentes [5]. En un estudio realizado en Japón en el 2015, encontraron que entre los 26 pacientes con infección por CD, la mediana de edad fue de $61,1 \pm 18,1$ años y el 26,9% eran hombres. De los 26 pacientes con CD, 6 (23,1%) no tenían enfermedades subyacentes.

En un estudio en Nueva Zelanda publicado en 2014 que se realizó en niños hospitalizados que cumplieron con la definición de infección por CD encontraron que los factores de riesgo significativos para CD fueron tratamiento con inhibidores de la bomba de protones [relación de riesgo (RR) 1,74, intervalo de confianza del 95% (IC) 1,09-5,59; $p = 0,002$], la presencia de malignidad subyacente (RR 2,71, IC 95% 1,65-4,62; $p = 0,001$), la quimioterapia (RR 2,70, IC 95% 1,41-4,83; $p = 0,003$) y la exposición a antibióticos (RR 1,17; 95% CI 0,99 - 1,17; $p = 0,03$) [9].

En un estudio realizado en España ingresados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón con un cuadro de diarrea entre septiembre de 2010 y octubre de 2011 con aislamiento de CD reportaron que los factores epidemiológico relacionados fueron antecedente de comorbilidad ($p < 0,0001$), contacto reciente

con los cuidados de salud ($p < 0,0001$), estancia en UCI ($p = 0,003$) y exposición reciente a antibióticos ($p < 0,0001$) [8].

En México, existe poca información sobre la infección por CD en niños. Está reportado un estudio en el 2016 realizado en un hospital privado de tercer nivel donde se analizó una muestra en donde reportaron que en la población estudiada la tasa de recurrencia de CDI fue de 8.4%. El uso de antibióticos y presencia de comorbilidades se asoció con la recurrencia. Sin embargo, en el estudio no hacen diferencia en el grupo de edad y sólo abarcan las recurrencias [1]. En una tesis publicada en el 2017 de la base de datos la Universidad Nacional Autónoma de México que se realizó en un hospital público infantil en la Ciudad de México se observó que de 69 pacientes que cumplieron con la definición de infección por CD con un rango de edad entre 1-18 años el principal grupo afectado fueron los menores de 5 años con una prevalencia de 7.6%. Las comorbilidades asociadas a la infección fueron el uso de inmunosupresores por enfermedades malignas, enfermedades inflamatorias intestinales e inmunodeficiencia secundaria. El principal factor de riesgo fue el uso de antibióticos [4].

c. Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología, el *C. difficile* coloniza el intestino grueso y libera dos exotoxinas proteicas (TcdA y TcdB) que causan colitis en personas susceptibles. La infección se transmite por esporas que son resistentes al calor, el ácido y los antibióticos. Estas toxinas inducen la muerte de los colonocitos, la pérdida de la función de barrera intestinal y la colitis neutrofílica. El organismo en sí no es invasivo, y la infección fuera del intestino es rara. Los dos factores que ejercen una mayor influencia en la expresión clínica de la enfermedad son la virulencia de la cepa infectante y la respuesta inmune del huésped. La colonización es prevenida por las propiedades de la microbiota fecal. La colonización asintomática con CD en neonatos y menores de 2 años estimula una respuesta inmune duradera que parece proteger contra la infección sintomática más adelante en la vida (Figura 1) [7, 18].

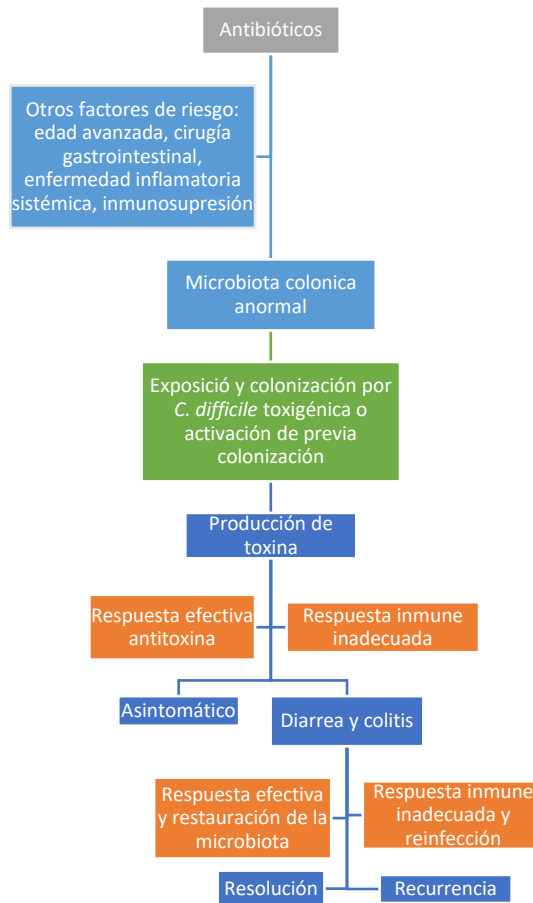


Figura 1. Referencia: Leffler D, Lamont J. *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2015 Abr

En los últimos años, se aisló un grupo clonal epidémico de *C. difficile* (BI / NAP1 / 027) que produjo aproximadamente 16 veces más toxina A y 23 veces más toxina B. Este estudio y otros identificaron una delección de 18 pb en el gen *tcdC* de las cepas BI / NAP1 / 027 *C. difficile*. Esto ha hecho que esta cepa sea más virulenta y se la causa de mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con riesgo [13]. En un estudio publicado en el 2015 donde se obtuvieron datos de la CDC reportaron que la cepa NAP1 se asoció con enfermedad grave (odds ratio ajustado [AOR], 1.74; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.36–2.22), resultado grave (AOR, 1.66; IC del 95%, 1.09–2.54) y muerte en 14 días (AOR, 2.12; IC del 95%, 1.22–3.68) [19].

d. Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es el uso de antibióticos que abarcan un gran grupo de familias (la ampicilina, la amoxicilina, las cefalosporinas, la clindamicina y las fluoroquinolonas son los antibióticos más frecuentemente asociados.) [2,7]. En un estudio realizado en Estados Unidos en el 2017 encontraron que la exposición reciente a las fluoroquinolonas, clindamicina (OR 73,00; IC del 95%: 13,85-384,68), cefalosporinas de tercera generación (OR 16,32; IC del 95%: 9,11-29,26), inhibidores de la bomba de protones (OR 8,17; IC del 95%: 2,35-28,38), y a múltiples clases de antibióticos se asociaron fuertemente a la infección por CD [16].

En cuanto a la adquisición de la infección relacionada a los cuidados de salud la contaminación ambiental y el uso frecuente de antibióticos son factores de riesgo de infección. Se ha observado que los niños hospitalizados diagnosticados con CD tienen resultados pobre con una morbilidad significativa y un mayor riesgo de muerte [2]. Otros factores de riesgo son: la supresión del ácido gástrico, edad avanzada, enfermedad inflamatoria del intestino, trasplante de órganos, quimioterapia, enfermedad renal crónica, inmunodeficiencia y exposición a un portador de infantes o un adulto infectado [2,7].

En un estudio descriptivo y retrospectivo que se realizó en el Texas Children's Hospital encontraron que las proporciones de CD asociada a la comunidad (41%) y CD intrahospitalaria (46%) fueron similares, mientras que el CD indeterminado de la comunidad (13%) fue menos frecuente. Los niños con malignidad o trasplante de órganos sólidos tenían más probabilidades de tener HA-CDI. Por el contrario, todos los niños con enfermedad inflamatoria intestinal tenían CA-CDI [14]. En Italia se realizó otro estudio en 7 grandes centros pediátricos donde se reportó que la mayoría de los niños (60,8%) tenían infección adquirida en la comunidad. Los niños con CD intrahospitalaria (39,2%) tuvieron una mayor duración de los síntomas y hospitalización ($p = 0,003$) y el uso previo de antibióticos fue el factor de riesgo más frecuente ($p = 0,0001$) [15].

e. Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico, en las guías de la Academia Estadounidense de Pediatría (American Academy of Pediatrics, AAP) del 2013 en relación con la infección por CD en el niño recomiendan realizar pruebas solo en niños con diarrea (3 heces o más) en un período de 24 horas siguiendo las siguientes pautas:

- Niños de 1 año o menos: evitar realizar pruebas diagnósticas al menos de que existan trastornos específicos de la motilidad intestinal, como la enfermedad de Hirschsprung, o en el contexto de un brote.
- Niños entre 1 y 3 años de edad: se pueden considerar pruebas si se han descartado otras causas, como las infecciones virales. Para obtener resultados positivos en niños de entre 2 y 3 años de edad, se debe buscar una etiología alternativa para los síntomas.
- Niños mayores de 3 años: un resultado positivo indican un CD compatible

Tomando en cuenta las guías del 2017 para la infección por *C. difficile*, no se recomienda realizar de rutina detección del *C. difficile* en neonatos y $< 0 = 12$ meses de edad. No se debe de realizar de manera rutinaria detección de CD en niños entre 1 y 2 años de edad, sólo en caso de otras causas de diarrea se hayan descartado. En niños $> 0 = 2$ años de edad se recomienda realizar exámenes en pacientes con diarrea prolongada y con factores de riesgo, o exposiciones relevantes [11].

Se han defendido las pruebas secuenciales con el uso de PCR e inmunoensayo enzimático, pero en la práctica clínica, en un paciente con diarrea, los resultados positivos de cualquiera de los inmunoensayos enzimáticos o de PCR deberían sugerir iniciar el tratamiento. La endoscopia rara vez es necesaria, pero puede ser útil en pacientes con una condición de superposición, como la enfermedad inflamatoria intestinal [2,7].

Las guías del 2017 recomiendan el uso de los tests de detección de toxina en heces como parte de un algoritmo de múltiples pasos en lugar de una NAAT (test

de amplificación de ácidos nucleicos) sola para todas las muestras recibidas en el laboratorio clínico cuando no hay criterios institucionales preestablecidos para el envío de heces del paciente. A continuación se presenta un cuadro donde se resumen las pruebas disponibles para la infección por CD en orden de disminución de la sensibilidad.

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Substancia detectada
Cultivo toxigénico	Alta	Bajo	Esporas o células vegetativas de <i>C. difficile</i>
Test de amplificación de ácidos nucleicos	Alta	Bajo/moderado	Ácido nucleico de <i>C. difficile</i> (genes de las toxinas)
Glutamato deshidrogenasa	Alta	Bajo (debe ser combinado con test de detección toxina)	Antígeno común de <i>C. difficile</i>
Ensayo de neutralización citotóxico de cultivo celular	Alta	Alta	Libre de toxinas
Inmunoensayo enzimático para la detección de toxina A y B	Baja	Moderada	Libre de toxinas

Figura 1. Referencia: Leffler D, Lamont J. *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2015 Abr 16;372 (16): 1539-1548

f. Tratamiento

En cuanto al tratamiento, el metronidazol y la vancomicina oral han sido los pilares del tratamiento para la infección por *C. difficile* desde la década de 1970. Sin embargo, en la última década se ha observado un marcado aumento en el fracaso terapéutico asociado con el metronidazol, especialmente en pacientes con la cepa BI / NAP1 / 027. En el 2011, fue aprobada por la FDA la fidaxomicina que es un antibiótico macrocíclico bactericida mal absorbido con actividad contra bacterias grampositivas anaeróbicas específicas para el tratamiento de la infección por *C. difficile*. El tratamiento de un primer episodio de infección recurrente con un ciclo repetido de metronidazol o vancomicina durante 10 a 14 días es exitoso en aproximadamente el 50% de los pacientes. La segunda recurrencia y posteriores pueden ser difíciles de curar. Las segundas recidivas se pueden tratar con

fidaxomicina o con un régimen de vancomicina que implica una administración gradual y pulsada [7].

Según las nuevas guías del 2017 de la IDSA (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas) y la SHEA (Sociedad Americana de Epidemiología para el Cuidado de la Salud), se recomienda en el paciente pediátrico tanto el metronidazol como la vancomicina están recomendados para el manejo del primer episodio o primer recurrencia no severa de la infección por CD. Para el primer episodio de infección severa, primer recurrencia severa o segunda recurrencia por CD se recomienda iniciar con vancomicina. Se considera el trasplante fecal para múltiples recurrencias posterior a la administración de antibióticos estándar [11].

Debido a que el principal factor para adquirir infección por CD es la alteración de la microbiota, el trasplante fecal se ha surgido como una opción terapéutica segura y efectiva en las recurrencias de la infección por CD. Sin embargo, debido a la eficacia del trasplante para la infección recurrente, ha aumentado el interés en su uso para la enfermedad primaria severa [20, 7].

3. Planteamiento del problema

La incidencia de la infección del *C. difficile* ha ido incrementando considerablemente en los niños hospitalizados. Existen múltiples factores de riesgo para adquirir la infección por CD, entre ellos el uso de antibióticos, sin embargo, no se cuenta en el país información sobre la incidencia ni los factores epidemiológicos asociados en nuestra población, y al ser el Instituto Nacional de Pediatría un hospital de referencia en el país que alberga una gran población pediátrica donde se reciben a pacientes con riesgo a presentar esta infección, nos lleva a la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los factores epidemiológicos asociados a la infección intrahospitalaria del *Clostridioides difficile* en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2013 y diciembre 2018?

4. Justificación

El CD es considerado en el mundo el primer agente relacionado con las diarreas nosocomiales por el uso de antibiótico. En Estados Unidos cada año se afectan aproximadamente 500,000 personas teniendo un costo de más de un billón de dólares y de estancia intrahospitalaria 3.6 días, así como el incremento de la morbi-mortalidad. Es por eso, que es importante conocer los factores de riesgo más prevalentes en nuestra población y la incidencia de la infección, para así tener una detección oportuna de la infección por este microorganismo, ya que existen hasta el momento tratamientos efectivos para la erradicación del CD, con el fin de disminuir la morbi-mortalidad asociada a esta bacteria. Y lo más importante, implementar medidas preventivas como el énfasis en el lavado de manos y los aislamientos protectores para evitar brotes dentro de los hospitales, y evitar resistencias que incrementen la patogenicidad del microorganismo.

5. Objetivos

a. Objetivo general

Determinar los factores epidemiológicos relacionados a la infección por *Clostridioides difficile* en el servicio de infectología en el periodo de enero 2013 y diciembre 2018.

b. Objetivos específicos

- Estimar la frecuencia de casos por infección por *C. difficile* intrahospitalaria.
- Identificar las diferentes presentaciones clínicas dentro de la población de estudio.
- Identificar las infecciones asociadas a los cuidados de la salud y adquiridas en la comunidad.
- Describir la frecuencia de los casos relacionados a la cepa NAP1.

6. Material y métodos

El diseño que se propone para el estudio será: observacional, retrospectivo, unicéntrico y descriptivo en el periodo de enero 2013 a diciembre del 2018.

a. Criterios de inclusión

-Expedientes de pacientes que cumplan con la edad de 2 años a 17 años con 11 meses y que cumplan con el diagnóstico de infección por *C. difficile* nosocomial confirmada entre enero 2013 a diciembre 2018.

-Expedientes de pacientes que cumplan con PCR en heces positiva para la detección de toxinas de CD y que exista correlación con clínica y factores de riesgo.

-Expedientes de pacientes con infección por *C. difficile* que esté relacionada a los cuidados de la salud.

b. Criterios de exclusión

-Expedientes de pacientes con recurrencia que hayan ingresado al instituto por infección por *C. difficile*, y que se encuentren ya contemplados en la muestra.

c. Selección de la muestra

Se obtendrá muestra por conveniencia mediante la base de datos del instituto de los casos positivos de la PCR en heces para detección *C. difficile* y se correlacionarán los demás criterios para la confirmación de la infección por *C. difficile* con el expediente clínico, y se identificarán los factores de riesgo que se encuentren en los pacientes con base a los obtenidos en la literatura.

d. Variables

Las variables que se incluirán en el siguiente estudio son las siguientes:

<i>Nombre de la variable</i>	<i>Definición Conceptual</i>	<i>Tipo de variable</i>	<i>Medición de la variable</i>
<i>PCR en heces para la detección de toxinas de CD</i>	Prueba que realiza amplificación del gen de la enterotoxina de CD para su detección en heces. Se realiza de manera rápida.	Nominal	-Positiva o negativa

	Prueba con la que se cuenta en el instituto		
<i>Clínica de infección por CD</i>	3 o más heces de consistencia líquida en un periodo de 24 horas con factores de riesgo asociados con prueba positiva para CD	Nominal	-Cumple o no con criterios
<i>Infección asociada a los cuidados de la salud</i>	Prueba confirmada en los 3 días posteriores al ingreso y en los primeros 28 días posterior a su egreso	Nominal	-Cumple o no con criterios
<i>Edad</i>	Tiempo de vida cronológico de una persona. Es importante limitar esta variable, ya que existe mayor prevalencia de colonización en menores de 2 años. También es importante establecer grupos de edad para definir si esto podría ser un factor de riesgo para infección por CD.	Intervalo	Años y meses
<i>Sexo</i>	Se define el sexo dependiendo de los genitales de los pacientes. Es importante dividir a nuestra muestra, ya que el sexo podría representar un factor de riesgo para la infección por este patógeno.	Nominal	-Masculino o Femenino

<i>Virulencia (cepa NAP1)</i>	Cepa virulenta relacionada con mayor episodios de severidad en los pacientes. Es importante como objetivo específico establecer la incidencia en el hospital.	Nominal	-Positivo o negativo
<i>Infección recurrente</i>	Un caso recurrente se define como un episodio de inicio de los síntomas y resultado positivo del análisis después de un episodio con resultado de ensayo positivo en las 2-8 semanas previas.	Nominal	-Cumple o no con criterios
<i>Hospitalización reciente</i>	Paciente que fue egresado 1 mes anterior a su nuevo ingreso	Nominal	-Cumple o no con criterio
<i>Uso de antibiótico</i>	En este caso, se refiere el uso de antibiótico sin importar el grupo o dosis dentro de los dos meses anteriores al diagnóstico.	Nominal	-Cumple o no con criterio
<i>Uso de inhibidores de bomba de protones o antihistamínico H2</i>	Se refiere al uso de este grupo de medicamentos en las últimas 12 semanas.	Nominal	-Cumple o no con criterio
<i>Malignidad</i>	Cualquier tipo de cáncer que haya sido confirmado por el servicio de Oncología Pediátrica de la unidad.	Nominal	-Cumple o no con criterio
<i>Larga estancia intrahospitalaria</i>	Paciente que lleven más de 2 semanas hospitalizados.	Nominal	-Cumple o no con criterio

<i>Enfermedad inflamatoria intestinal</i>	Paciente que tenga el diagnóstico de esta patología confirmado por el servicio de Gastroenterología pediátrica	Nominal	-Cumple o no con criterio
<i>Diarrea</i>	Según la OMS, 3 o más evacuaciones disminuidas de consistencia.	Nominal	-Cumple o no con el criterio

7. Análisis estadístico

Con las variables seleccionadas del estudio se realizará una base de datos en el programa de Excel. Los datos recolectados se exportarán y se analizarán con el programa SPSS versión 21 y se representarán los resultados en cuadros y gráficos.

8. Resultados

Se obtuvieron un total de 83 expedientes con resultados positivos para la detección de *C. difficile* por PCR, de los cuales, fueron eliminados 19 por no cumplir con el rango de edad, 1 por no contar con información suficiente y 1 por no cumplir con la definición de infección intrahospitalaria. El 27% de los casos se reportaron en el 2018 y 73% en el 2017. De los 63 casos, el grupo de edad que tuvo más casos positivos fue el grupo de los pacientes de 12 a 17.11 años con una frecuencia del 44.4%. El sexo que predominó fue el femenino con un total de 32 pacientes (50.8%) de los 63 estudiados (Tabla 1 y 2).

EDAD				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	15	23.8	23.8	23.8
2	20	31.7	31.7	55.6
3	28	44.4	44.4	100.0
Total	63	100.0	100.0	

Tabla 1

SEXO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	32	50.8	50.8	50.8
Válidos 1	31	49.2	49.2	100.0
Total	63	100.0	100.0	

Tabla 2

En cuanto a la presentación clínica, el 93.7% de los pacientes presentó diarrea y sólo el 39.7% presentó dolor abdominal. Sólo 1 caso se presentó como megacolon tóxico. Sólo 1 paciente cumplió con criterios de infección adquirida en la comunidad.

Con respecto a los factores epidemiológicos, se encontró que el 65.1% de los pacientes tenían antecedente de malignidad y el 74.6% se habían sometido a terapia de inmunosupresión (Tabla 3). Un total de 35 pacientes tenía el antecedente de malignidad aunado al uso de inmunosupresores. Sólo se reportaron 3 pacientes (4.8%) con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal y 2 pacientes con antecedentes de cirugía intestinal. El 55.6% presentó larga estancia intrahospitalaria y el 73% contaba con hospitalización reciente.

INMUNOSUPRESION				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	16	25.4	25.4	25.4
Válidos 1	47	74.6	74.6	100.0
Total	63	100.0	100.0	

Tabla 3

El 95.2% de los casos tenía el antecedente de uso de antibióticos en los últimos 2 meses (Tabla 4); y 71.4%, el antecedente de uso de inhibidores de bomba de protones o antihistamínico H2.

ANTIBIOTICO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	3	4.8	4.8	4.8
Válidos 1	60	95.2	95.2	100.0
Total	63	100.0	100.0	

Tabla 4

De los 63 casos se reportaron 16 pacientes positivos para la cepa NAP1 (25.4%). El 100% de los pacientes tenía el antecedente de uso de antibióticos previos y todos los pacientes contaban con dos o más factores asociados.

9. Discusión

En el estudio se observó que los factores epidemiológicos que se describen en la literatura se encuentran presentes en nuestra población. El uso de antibióticos fue el factor más frecuente, ya que más del 90% de los pacientes contaba con este antecedente. Sin embargo, cabe mencionar que todos los pacientes contaban con más de dos factores epidemiológicos.

Se ha descrito que el sexo masculino es un factor de riesgo para adquirir la infección, y en el estudio se observó que la mayoría pertenecían al sexo femenino, sin embargo, todas las pacientes contaban con uno o más factores epidemiológicos.

La manera de adquirir la infección por CD fue, en su mayoría, asociado a los cuidados de la salud, contraste a lo que se observa en la literatura donde la infección adquirida en la comunidad es más frecuente. Esto tiene varias explicaciones, y una de las más importantes es la falta de apego a las medidas de prevención y aislamientos con estos pacientes, ya que se reportaron 60 casos en el 2017 de los cuales gran parte se reportó en el mes agosto, lo que nos hace pensar en un brote dentro del hospital.

En los 63 casos, sólo se reportó 1 caso de megacolon tóxico, lo cual hace pensar que la mayoría de los pacientes desarrollan síntomas inespecíficos que se pueden confundir con infecciones gastrointestinales por otros organismos.

Sólo se reportaron 2 casos de infección por CD en pacientes con cirugía abdominal, sin embargo, no era el único factor de riesgo con el que contaban los pacientes, por lo que no se puede establecer si existe alguna relación entre este antecedente y la infección intrahospitalaria por CD.

La frecuencia de la infección por la cepa NAP1 fue del 25% de todos los casos, por lo que es importante considerar este porcentaje, porque como se había comentado anteriormente, esta cepa aumenta el riesgo de infección grave y mortalidad. Otro dato importante es que todos los pacientes tuvieron infección intrahospitalaria, y contaban con el antecedente de 2 o más factores epidemiológicos, por lo que podría sospecharse que esto aumente el riesgo de infección por esta cepa, sin embargo, se necesitarían hacer estudios de asociación para valorar el riesgo.

10. Conclusiones

Se pudo observar en el estudio que los factores epidemiológicos descritos en la literatura también fueron frecuentes en nuestra población, a excepción del sexo que en el estudio más frecuente en el sexo femenino. En este caso, el uso de antibiótico fue el factor más frecuente. Otro aspecto importante que se puede concluir del estudio es el uso racional de los inhibidores de bomba de protones y antihistamínicos H2, ya que se encontró una alta frecuencia con relación a esta infección. Se deben de realizar a futuro estudios en donde se realicen medidas de asociación para establecer el riesgo de adquirir la infección por *C. difficile* con el fin de encontrar medidas para prevenirla, ya que en la mayoría de los pacientes la infección fue asociada a los cuidados de la salud. También se debe de investigar si el contar con dos o más factores epidemiológicos aumentan el riesgo de infección.

11. Bibliografía:

1. Aguilar N, Balderas B, Gómez C, Noffal V, Méndez N. Risk factors associated with recurrent *Clostridium difficile* infection in a group of inpatients in Mexico. *Rev Invest Med Sur Mex*, April-June 2016; 23 (2): 97-99
2. Antonara S, Leber A. Diagnosis of *Clostridium difficile* Infections in Children. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016 Jun; 54(6): 1425-1433
3. Díaz I. *Clostridium difficile*, un agente a considerar en Pediatría. *Rev Enf Inf en PEd*. 2013; 26 (104): 291-293
4. Gómez C, Jiménez R. Infección por *Clostridium difficile* en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez [especialista en Infectología]. [México]: UNAM; 2017. 61 p.
5. Kim J, Smathers S, Prasad P, Leckerman K, 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 Dic; 122(6): 1266-1270
6. Lawson P, Citron D, Tyrrel K, Finegold S. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 2016 Agosto;40: 95-99
7. Leffler D, Lamont J. *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2015 Abr 16;372 (16): 1539-1548
8. Santiago B, Guerra L, García-Morínb M, González E, González A, Izquierdo G, Martos A, Santos M, Navarro M, Hernández-Sampelayo M-T, Saavedra-Lozano J. *Clostridium difficile* isolation in children hospitalized with diarrhea. *An Pediatr (Barc)* 2015 Jun;82 (6):417-425
9. Sathyendran V, McAuliffe G, Swager T, Freeman J, Taylor S, Roberts S. *Clostridium difficile* as a cause of healthcare-associated diarrhea among children in Auckland, New Zealand: clinical and molecular epidemiology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Oct;33(10):1741-1747.

10. Schwab E, Wilkes J, Korgenski K, Hersh A, Pavia A, Stevens V. Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Pediatric Inpatients. *Hospital Pediatrics* 2016 Jun;6(6): 339-344
11. McDonald L, Gerdina D, Johnson S, Bakken J, Carroll K, Coffin S, Dubberke E, Garey K, Gould C, Kelly C, Loo V, Shaklee J, Sandora T, Wilcox M. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases* 2018 Marzo;66(7): e1–e48
12. Schwartz K, Darwish I, Richardson S, Mulvey M, Thampi N. Severe clinical outcome is uncommon in *Clostridium difficile* infection in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics* 2014;14(28): 2-6
13. O'Connor J, Johnson S, Gerding D. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 Strain. *Gastroenterology* 2009;136:1913–1924
14. Crews J, Koo H, Jiang Z, Starke J, DuPont H. A Hospital-Based Study of the Clinical Characteristics of *Clostridium difficile* Infection in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Sep;33(9):924-8.
15. Lo Vecchio A, Lancella L, Tagliabue C, De Giacomo C, Garazzino S, Mainetti M, Cursi L, Borali E, De Vita M, Boccuzzi E, Castellazzi L, Esposito S, Guarino A. *Clostridium difficile* infection in children: epidemiology and risk of recurrence in a low-prevalence country. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 En;36(1):177-185.
16. Adams D, Eberly M, Rajnik M, Nylund C. Risk Factors for Community-Associated *Clostridium difficile* Infection in Children. *J Pediatr* 2017;186:105-9.
17. Furuya-Kanamori L, Stone J, Clark J, McKenzie S, Yakob L, Paterson D, Riley T, Clements A. Comorbidities, Exposure to Medications, and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015 Feb;36(2):132-41.

18. López-Ureña D., Quesada-Gómez C., Rodríguez C., Chaves-Olarte E. Role of *Clostridium difficile* Toxins in Antibiotic-Associated Diarrhea and Pseudomembranous Colitis. *Microbial Toxins. Toxinology*. 2018 Sep; 1-18.
19. Yi Mu I, Cohen J, Beldavs Z, Winston L, Dumyati G, Holzbauer S, Dunn J, Farley M, Lyons C, Johnston H, Phipps E, Perlmutter R, Anderson L, Gerding D, Lessa F. NAP1 Strain Type Predicts Outcomes From *Clostridium difficile* Infection. *Clinical Infectious Diseases* 2014 Mayo;58(10): 1394–1400.
20. Debast S, Bauer M, Kuijper E. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2013;20(2)

12. Cronograma

Actividades	Fecha
Búsqueda bibliográfica	Agosto-Septiembre 2017
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema	23-mayo-2018
Justificación, Objetivos (General y Específicos)	06-junio-2018
MATERIAL Y METODOS	30-julio-2018
Plan de análisis	31-julio-2018
Recolección de la información	Agosto 2018
Procesamiento de la información	Septiembre 2018
Análisis de la información	Septiembre 2018
Redacción de la Tesis	2019
Presentación de tesis	2019