



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

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

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
DURANTE EL PERIODO 2013 A 2018”

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE

**SUBESPECIALISTA EN  
INFECTOLOGÍA**

PRESENTA:

**DRA. KAREN ALEJANDRA LINARES LÓPEZ**

TUTOR:

DRA. IRMA VIRGINIA DÍAZ JIMÉNEZ

ASESOR METODOLÓGICO:

FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO





Universidad Nacional  
Autónoma de México



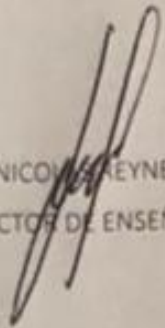
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.


"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL PERIODO 2013 A 2018"



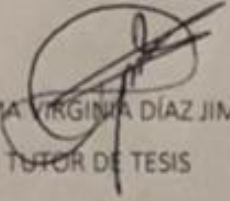
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



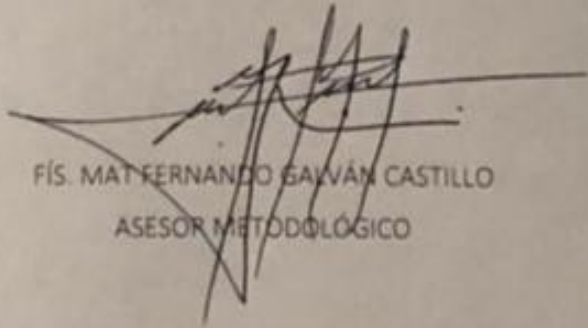
DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD DE INFECTOLOGÍA



DRA. IRMA VIRGINIA DÍAZ JIMÉNEZ  
TUTOR DE TESIS



FÍS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO  
ASESOR METODOLÓGICO

## ÍNDICE

- MARCO TEÓRICO.....	3
- INTRODUCCIÓN.....	3
- MICROBIOLOGÍA .....	3
- DEFINICIONES .....	3
- EPIDEMIOLOGÍA .....	4
- FISIOPATOLOGÍA .....	5
- FACTORES DE RIESGO .....	6
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	7
- DIAGNÓSTICO .....	10
- TRATAMIENTO .....	12
- RECAÍDAS O REINFECCIONES .....	13
- PREVENCIÓN .....	14
- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	15
- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	15
- JUSTIFICACIÓN .....	15
- OBJETIVO GENERAL .....	15
- OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	15
- METODOLOGÍA .....	15
- TABLA DE VARIABLES .....	17
- ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	22
- RESULTADOS .....	23
- DISCUSIÓN .....	32
- CONCLUSIONES .....	40
- BIBLIOGRAFÍA .....	41

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

*Clostridioides difficile* es la causa más frecuente de diarrea asociada a los cuidados de la salud. A principios del año 2018 se encontraron cambios filogenéticos entre este agente y el género de *Clostridium* por lo que se asignó un nuevo nombre: *Clostridioides*; lo anterior quedó estipulado en el manual CLSI "Clinical and Laboratory Standards Institute" 2018.<sup>1</sup> Este agente ha tomado gran relevancia clínica debido a que ha duplicado su incidencia y gravedad en los últimos años, gran parte de los casos graves se asocian a la cepa epidémica BI/NAP1/O27 la cual presenta mayor virulencia y resistencia.

En 1940 se identificó por primera vez este agente como flora normal en neonatos, fue llamado *Bacillus difficile*, en 1970 se le asignó el nombre de *Clostridium difficile* y fue hasta 1978 cuando se asoció a enfermedad en humanos, se identificó como agente causal de colitis pseudomembranosa secundario al uso de clindamicina. En 1979 se identifica patógeno y esporas en entorno hospitalario, identificándose infecciones nosocomiales. Fue hasta 2003 cuando se reportó un brote en Europa y Canadá, los casos fueron en aumento hasta el 2010, estos casos fueron asociados a cuadros graves con alta mortalidad. Durante el periodo 2005-2007 se identificó en Estados Unidos de América la cepa BI/NAP1/O27, la cual se asoció a cuadros graves, la mayoría de ellos requirió manejo quirúrgico, en 2009 se reportaron brotes por esta cepa en Asia y Australia, en 2010 llegó a América del Sur con reportes en Costa Rica y Chile, en 2011 llegó a México, en Monterrey fue identificada por primera vez.<sup>2</sup>

### MICROBIOLOGÍA

*Clostridioides difficile* es un bacilo gram positivo, anaerobio estricto, esporulado y productor de toxinas, las esporas son resistentes a calor, ácido y gran parte de los desinfectantes. Con respecto a su taxonomía pertenece a la división de los *Firmicutes*, clase *Clostridia*, Orden *Clostridiales*, familia *Clostridiaceae*, género *Clostridioides*, especie *C. difficile*. Es un bacilo largo de 0.5 to 1.9 por 3.0 to 17 µm. Produce ácidos grasos volátiles lo que le da su olor característico a "establo". Se puede obtener aislamiento en agar sangre, existe un medio de cultivo selectivo para este agente llamado cicloserina-cefoxitin-fructosa agar (CCF), seguido de incubación anaeróbica, en este medio se obtendrán colonias circulares, lisas, de bordes irregulares, de 4mm aproximadamente, con olor a heces de caballo o establo debido a la producción de ácidos volátiles, en específico p-cresol. En cuanto a sus pruebas bioquímicas es positivo a hidrólisis de esulina y manitol, negativo a lipasa y lectinasa.<sup>3</sup>

### DEFINICIONES

Las infecciones por *C. difficile* se clasifican de acuerdo al momento de adquisición:

- ✓ - *C. Difficile* adquirido en la comunidad: Síntomas que inician en la comunidad o dentro de las primeras 48 hrs de la admisión hospitalaria. Sin hospitalización previa en los últimos 12 semanas.
- ✓ *C. difficile* hospitalario: Inicio de síntomas después de 48 hrs de hospitalización o dentro de las siguientes 4 semanas posterior al egreso.<sup>4</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

*C. difficile* es la causa más común de diarrea asociada a los cuidados de la salud y recientemente ha desplazado a *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente como el principal patógeno nosocomial en Norte América y Europa. La incidencia se ha duplicado debido al uso indiscriminado de antibióticos, aumento en el uso de los recursos hospitalarios y aumento de la supervivencia.<sup>5</sup> Desde el año 2010, en Estados Unidos se reporta un aumento en la incidencia de esta infección, actualmente es una de las infecciones asociadas a los cuidados de la salud más frecuentes. En 1996 se reportaba una tasa de 31 casos por cada 100,000, en el año 2003 se reportaron 61 casos por cada 100,000.<sup>4</sup> Se estima que el 20% de los pacientes que ingresan a hospital tendrán infección por *C. difficile*. La epidemiología de esta infección ha presentado cambios debido a la emergencia de una cepa con mayor virulencia y resistencia. Esta cepa es conocida como BI/NAP1/027, el nombre deriva de sus diversas formas de identificación: por reacción en cadena de polimerasa se identifica el ribotipo 027, NAP 1 debido a su identificación en Estados Unidos mediante campos pulsados (North America Pulsed Field type 01), por último B1 respecto a su patrón de restricción.<sup>6</sup>

En Estados Unidos se reportan 453,000 infecciones anuales, con una incidencia de 147.2 casos por cada 100,000 personas, esto representa un incremento mayor al 200% en los últimos años. La cepa NAP 1 ocupa el 30% de los casos asociados a los cuidados de la salud comparado con las infecciones adquiridas en la comunidad, en donde ocupa el 18% de los casos. En este país se reportan 15,000 a 30,000 muertes al año. Se estima que la infección por *C. difficile* aumenta la estancia hospitalaria 4.5 días más, aumentando 3,669 dólares por cada episodio.<sup>4</sup>

Actualmente se han identificado casos adquiridos en la comunidad, los cuáles han mostrado incremento en los últimos años. De acuerdo a diversos estudios se reporta prevalencia de 10 a 30%, en estudios en población pediátrica se reporta hasta un 71-75% de los casos. Estos casos se han observado en adultos jóvenes o niños, se han identificado diferentes factores de riesgo como antecedente de hospitalización en el 80% de los casos, comorbilidades en 70%, exposición a antibióticos reciente en 42% de los casos.<sup>4</sup>

En México existen pocos reportes de esta infección, en 2017 se publicó un estudio en población adulta en donde se incluyeron 4 hospitales del país: Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"(HU), Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde" (HCG), Hospital General "Manuel Gea Gonzalez"(GEA), y el Instituto Nacional de Cancerología (INCAN), en dicho estudio se reporta una incidencia que va en aumento: en el 2013 de 0.003 casos por 1000 días/hospital y en 2015 una tasa de 0.34 casos por cada 1000 días/hospital; el incremento de 7 veces en la incidencia a lo largo del periodo estudiado se encontró en los 4 hospitales analizados.<sup>15</sup>

Con respecto a la población pediátrica se reporta un aumento en los últimos 20 años, atribuido a la emergencia de la cepa B1/NAP1/027. En Estados Unidos en 1991 se reportaba una incidencia de 2.6 casos por cada 100,000, en el año 2011 se reportó una

incidencia de 24.2 casos por cada 100,000.<sup>4</sup> La cepa NAP 1 se ha introducido en la población pediátrica con menores tasas 10-19% de los aislamientos de *C. difficile* vs >50% reportada en población adulta.<sup>16</sup> Dos tercios se reportan como adquiridos en la comunidad. A pesar del aumento en la incidencia, no se ha reportado aumento en los casos de gravedad, los cuales se reportan en 3 a 7% de los casos.<sup>4</sup>

En 2018 Salamonowicz reporta incidencia de ICD en pacientes con cáncer y pacientes post-trasplantados durante el periodo 2012-2015, reportando una incidencia de 14% en pacientes oncológicos, con mayor incidencia en pacientes con leucemia comparados con pacientes con tumores sólidos; los pacientes con leucemia mieloide aguda presentaron la infección de forma más temprana. En el grupo de post-trasplantados se reportó una incidencia de 8%, fue mayor en pacientes con trasplante de médula ósea. La recurrencia en los grupos fue de 14% en pacientes oncológicos y 20.7% en pacientes post-trasplantados.<sup>14</sup>

No hay estudios mexicanos que muestren el comportamiento e incidencia de la infección por *C. difficile* en población pediátrica y mucho menos en grupos de riesgo.

## FISIOPATOLOGÍA

### Colonización

Es importante considerar que existe la colonización por *C. difficile*, principalmente en pediatría. Un portador asintomático se define como paciente en quien se detecta la presencia de *C. difficile* en heces sin embargo no presenta signos ni síntomas de infección por *C. difficile* 12 semanas antes o después de la toma de muestra. En la población adulta se reporta colonización en 3 a 26% de los pacientes hospitalizados y 2% de los adultos sin exposición a los cuidados de la salud.<sup>7</sup>

En la población pediátrica se reporta colonización en 25-80% de los niños menores de seis meses, entre los seis y doce meses se reporta un 30% de colonización, al cumplir el año de vida reduce a 10% de los niños y adultos <5%, algunos estudios reportan hasta 15%, generalmente en personas expuestas a cuidados de la salud.<sup>7</sup>

Puede haber colonización transitoria o permanente, los niños alimentados con seno materno tienen menor frecuencia de colonización. Se ha reportado que los pacientes colonizados tienen menor riesgo de presentar enfermedad, se propone que estimula la presencia de IgA; también se ha observado asociación entre colonización por cepas toxigénicas y desarrollo de enfermedad, como colonización de cepas no toxigénicas con colonización sin desarrollo de enfermedad.<sup>7</sup>

### Transmisión

La transmisión de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es fecal-oral. Se puede transmitir por las manos del personal de salud, se ha reportado contaminación en el 10% de los trabajadores de la salud. Se reporta que el 30-55% de los casos de ICD se asocian a otro caso de ICD previo.<sup>8</sup>

Los portadores asintomáticos pueden transmitir la enfermedad y los pacientes a pesar de tratamiento y resolución de la diarrea pueden continuar excretando esporas. Se encuentra presencia de *C. difficile* en piel en 60% de los casos de ICD y en el ambiente del paciente en un 37% de los casos posterior a la resolución de la diarrea, esta puede persistir de 1 a 4 semanas en 50-58% de los casos.<sup>8</sup>

El periodo de incubación es variable, desde 1 días hasta 10 semanas posterior al uso de algún antibiótico.<sup>8</sup>

Existen otras fuentes de *C. difficile* como lo son animales, como perros y gatos que pueden ser portadores asintomáticos en 11-40% de los casos. También se encuentra en 20-63% de la carne cruda, según reportes de Estados Unidos o 6.5% en Europa, hasta el momento no se han reportado casos confirmados de origen alimentario. *C. difficile* se encuentra en el ambiente, según reportes en agua se encuentra en 36%, tierra 21%, ambientes hospitalarios 20%, se puede encontrar en lugares públicos y ríos.<sup>7</sup>

### Ciclo de vida

La forma infectante que son las esporas se encuentran en el ambiente, como ya se mencionó, éstas ingresan al tracto gastrointestinal por medio de la ingesta, las esporas son resistentes al ácido gástrico, por lo que continúan su trayecto hacia el intestino delgado, en el intestino delgado hay ácidos biliares primarios, que estimulan la germinación de las esporas, es decir, se inicia una cascada proteolítica para degradar peptidoglucano de la espora, liberar calcio y crecimiento fuera de la espora, a esto se le llama germinación y consiste en la transformación a su forma vegetativa, posteriormente se dirigen al colon en donde inicia la colonización, producción de toxinas, formación de biofilm; por respuesta inmune, limitación de nutrientes u otros factores pueden regresar a esporas.<sup>9</sup>

### Microbiota intestinal

En la ICD la microbiota tiene un papel esencial, de esta depende si se establece colonización, infección o resistencia a la colonización.<sup>7</sup> Se ha demostrado que los pacientes con ICD presentan alteraciones en la microbiota intestinal, poco abundante y sin diversidad.

Los pacientes con ICD presentan menos *Bacteroidetes*, aumento de *Proteobacteria: Enterobacteriales, Pseudomonadales*, disminución en *Firmicutes*: menos *Clostridia (Ruminococcaceae y Lachnospiraceae)* familias y bacterias anaerobios productoras de butirato: *Clostridium IV y XIVa*); en cambio los portadores asintomáticos presentan gran proporción de *Firmicutes* (principalmente *Lachnospiraceae*) y *Bacteroidetes*, niveles altos de *Clostridiales*.<sup>7</sup>

La división *Firmicutes (Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, and Blautia)* tienen la capacidad para metabolizar ácidos biliares primarios en secundarios, los cuales inhiben el crecimiento de *C. difficile*.

Las alteraciones de la microbiota que se presentan a lo largo del crecimiento podrían explicar el alto porcentaje de colonización en menores de 6 meses, el cual se reduce posteriormente. El niño al crecer presenta aumento de *Bacteroides, Blautia*,



*Parabacteroides*, *Coprococcus*, *Ruminococcus*, and *Oscillospira*, dichos organismos podrían expulsar a *C. difficile*.<sup>7</sup>

### Mecanismos de virulencia

- Proteínas de adhesión: cuenta con proteínas de superficie que se adhieren a las células epiteliales (Cw84 y SlpA). Cuenta con enzimas mucolíticas que degradan la mucosa colónica, también cuenta con factores estimulantes de colonización.<sup>9</sup>

- Flagelo: Algunas cepas pueden poseer flagelo, las que no tienen flagelo son cepas poco móviles, por lo que desarrollan otros mecanismos como formación de biofilm.<sup>9</sup> *C. difficile* es capaz de formar biofilm, que es una matriz de sustancias poliméricas extracelulares, la cual se convierte en una barrera física y química que impide la penetración de antibióticos, funciona como reservorio para esporas.<sup>10</sup>

- Toxinas: *C. difficile* produce toxinas, éstas ocasionan daño intestinal, ulceración de la mucosa, en los estudios histopatológicos muestran infiltración de polimorfonucleares en lámina propia, erosión de criptas, pérdida de células calciformes, hiperplasia de enterocitos, infiltración de polimorfonucleares en lámina propia, edema de submucosa que en casos graves se asocia a hemorragia.<sup>9</sup>

- Toxina A: es una enterotoxina, que tiene efecto citopático, en roedores causa necrosis intestinal, se encarga de la quimiotaxis de neutrófilos.<sup>9</sup>

- Toxina B: es una citotoxina, en estudios humanos se ha demostrado mayor potencia inflamatoria que la toxina A, es independiente por lo que en los casos donde se encuentra de forma única, produce enfermedad.<sup>9</sup>

- Toxina binaria: es una transferasa que solo producen algunas cepas. Ésta toxina incrementa la adhesión y destruye la actina del citoesqueleto, provoca pérdida de líquidos, lo que lleva a la destrucción celular; por lo tanto se asocia con mayor virulencia y mayor mortalidad. Ésta toxina se ha asociado a cepas hipervirulentas como 027 Y 078.<sup>9</sup>

### Locus de patogenicidad

Todas las cepas de *C. difficile* toxigénico presentan un locus de patogenicidad, llamado PaLoc, es quien le da virulencia, que mide 19.6kb. Este locus está formado por 5 genes: *tcdA*, *tcdB*, *tcdE*, *tcdR*, *tcdC*.

*TcdA* y *TcdB* codifican las toxinas A y B, respectivamente, ambas responsables de la patogenicidad de *C. difficile*. *TcdR* actúa como regulador positivo, es el gen que da inicio y estimula la producción de toxinas. *TcdC* actúa como regulador negativa, evita la expresión de todo el PaLoc. *TcdE* codifica una holina que se encargará de formar poros en la membrana citoplasmática que permite la liberación de toxinas.<sup>9 y 11</sup>

Además del PaLoc, algunas cepas de *C. difficile* son portadoras de la toxina binaria, la cual está codificada en el locus CdtLoc que contiene dos subunidades CDTa y CDTb.<sup>9 y 11</sup>

La cepa hipervirulenta BI/NAP1/027 carece de *TcdC*, que es el regulador negativo, por lo que hay una hiperproducción de toxinas; además de contener CDTLoc que codifica la toxina binaria, de esta forma se explica su alta virulencia.<sup>9 y 11</sup>

## FACTORES DE RIESGO

Se han identificado diversos factores de riesgo para infección por *C. difficile*, como lo son: exposición a antibióticos, supresión de ácido gástrico, entre otros. Se realizó recientemente un meta-análisis para definir los factores de riesgo para ICD en población pediátrica hospitalizada y se encontraron los siguientes datos:

- Exposición a antibióticos: Se encontró como factor de riesgo con significancia estadística en la mayoría de los estudios (OR 2.14; 95% CI, 1.31–3.52; P = .003) , posterior al análisis se encontró que los niños expuestos a antibióticos tienen doble riesgo comparados con los que no fueron expuestos a antibióticos. Este dato es consistente con la población adulta, en donde se ha observado este factor es el más factor de riesgo más importante modificable para el desarrollo de ICD.<sup>12</sup>

Numerosos antibióticos han sido propuestos como factores de riesgo para ICD, en un estudio en población adulta se analizaron los diferentes antibióticos asociados a ICD y se encontró que el antibiótico con mayor asociación a ICD es la clindamicina con OR de 2.86 a 20.4, en segundo orden de frecuencia se encuentran las quinolonas con OR de 1.17 a 7.28, en tercer lugar se encuentran las cefalosporinas de tercera generación con OR 3.2, posteriormente en orden consecutivo se encuentran penicilinas, macrólidos, trimetoprim-sulfametoxazol y carbapenémicos.<sup>13</sup>

En población pediátrica hay escasos estudios en donde se analicen los diversos factores, en dos de ellos se encontró que los carbapenémicos fueron los antibióticos más asociados a ICD, mientras que otros que reportaron como factores de riesgo significativo fueron aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación.<sup>12</sup>

- Supresión gástrica: se ha reportado literatura controversial. Biologicamente podría ser atribuido como factor de riesgo ya que la pérdida de ácido gástrico puede alterar la microbiota intestinal y así prolongar la supervivencia de las esporas. En un meta-análisis publicado en enero 2019, se analizaron 4 estudios que reportaron el uso de inhibidores de bomba de protones como factor de riesgo para ICD, sin embargo se encontró heterogeneidad moderada y al ajustar los datos se encontró riesgo aumentado, pero sin significancia estadística. Los autores reportan que los resultados obtenidos son explicados por las discrepancias entre cada estudio, por ejemplo Oshima, et al encontró tres veces más riesgo para ICD con el uso de inhibidores de bomba de protones en población pediátrica, pero tomó en cuenta varios estudios con pacientes con ICD adquirida en la comunidad. Los 4 estudios demostraron algún grado de asociación entre el uso de inhibidores de bomba de protones e ICD.<sup>13</sup> Infectious Diseases Society of America (IDSA 2017) de igual forma reporta que varios estudios apoyan esta asociación, sin embargo aún faltan estudios que puedan comprobarlo, en la guía se menciona asociación más consistente entre ICD y

antagonistas de histamina que con inhibidores de bomba de protones. Además IDSA reporta como factor de riesgo en pediatría la presencia de gastrostomía y yeyunostomía encontrándolo como factor de riesgo independiente.<sup>4</sup>

Enfermedad inflamatoria intestinal, tiene 11 veces más riesgo de presentar ICD en comparación con los niños sin enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>17</sup>

Otros factores de riesgo se han reportado en niños como enfermedad inflamatoria intestinal y pacientes post-trasplantados de órganos sólidos y médula ósea, esto podría ser por los inmunosupresores que reciben, la exposición de los pacientes a estancias hospitalarias prolongadas y uso de antibióticos. Cáncer, en específico tumores sólidos han sido reportado en varios estudios, sin embargo aún son necesarios más estudios para poder validar estos datos en población pediátrica.<sup>13</sup>

De acuerdo a lo publicado por IDSA 2017 en población adulta se encuentran los siguientes factores de riesgo:

- Exposición a antibióticos se ve asociada a ICD durante la duración de los mismos y tres meses posteriores al término del esquema, el mayor riesgo se observa durante el primer mes posterior al uso de antibióticos, (7 a 10 veces más). Terapias de larga duración, así como exposición a múltiples antibióticos incrementan el riesgo.
- Infección por virus de Inmunodeficiencia humana
- Uso de quimioterapia
- Cirugía gastrointestinal o manipulación del tracto gastrointestinal/alimentación enteral
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Post-trasplante de órganos sólidos: presentan cinco veces más riesgo, prevalencia 5-7%
- Post-trasplante de médula ósea: es más frecuente en estos pacientes comparados con los post-trasplantes de tumores sólidos, nueve veces mayor riesgo que la población hospitalizada, doble riesgo si cuenta con trasplante alogénico
- Enfermedad renal: 2 a 2.5 veces más riesgo
- Estancia hospitalaria prolongada
- Edad avanzada
- Antiácidos, laxantes: es controversial, al igual que en pediatría aún faltan estudios para validar datos.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dentro del cuadro clínico podemos encontrar una gran variedad desde portador asintomático hasta megacolon tóxico o colitis fulminante. La diarrea es el síntoma fundamental, el cual actualmente debe estar presente para poder realizar el diagnóstico, esta suele coincidir con un tratamiento antibiótico o puede comenzar después. Las heces

casi nunca muestran sangre aunque sí mucosidad. En un estudio realizado en Canadá se analizaron 200 niños con ICD: se encontró diarrea 92.5%: acuosa en el 80% y diarrea con sangre en 12.5 % (otros estudios reportan hasta un 24%), frecuencia de 7-10 evacuaciones por día en el 60% de los casos, dolor abdominal en 40%(otros 50%), fiebre en 84% de los casos (otros estudios reportan 45.1-84%), náusea y vómito en 2%, sepsis 2%, y menos frecuentemente pero con mayor gravedad pueden presentar íleo, megacolon tóxico, colitis fulminante y/o perforación intestinal. <sup>8</sup>

En un estudio realizado en Estados Unidos se encontró enfermedad severa en el 8% de los casos, hasta el momento no se ha presentado aumento en la gravedad de los casos, como lo ha sido con los adultos.<sup>8</sup>

Existen diversas clasificaciones de acuerdo a la severidad de la enfermedad: <sup>17</sup>

- Leve: afebril y diarrea leve
- Moderada: Fiebre, diarrea profusa y dolor abdominal
- Severa: Fiebre, diarrea profusa, dolor abdominal, leucocitosis, hipoalbuminemia, elevación de creatinina
- Severa-complicada: Hipotensión, choque, íleo, megacolon tóxico, colitis pseudomembranosa <sup>17</sup>

Los criterios de gravedad descritos son: leucocitosis superior a 15mil cel/mm, aumento de la creatinina >1.5 veces el valor basal, lactato >2.5, albúmina <2.5mg/dl, requerimiento de ingreso a unidad de cuidados intensivos. <sup>11</sup>

Existen manifestaciones atípicas que son poco frecuentes como bacteriemia, abscesos esplénicos, osteomielitis, artritis reactiva y tenosinovitis.<sup>8</sup>

## DIAGNÓSTICO

Para realizar el diagnóstico se necesitan criterios clínicos (3 o más evacuaciones disminuidas en consistencia) y resultado positivo en muestra fecal para la presencia de *C. difficile* toxigénico, o identificación de las toxinas, o hallazgos colonoscópicos e histopatológicos compatibles con colitis pseudomembranosa. <sup>4</sup>

En la colonoscopia se pueden observar lesiones elevadas, amarillentas, y con un diámetro habitual de 2-10 mm, con áreas de mucosa sana, son patognomónicas, sin embargo no siempre se puede acceder a este método diagnóstico. <sup>4</sup>

Dentro del diagnóstico diferencial se deben considerar diarrea por distintos agentes infecciosos, enfermedad inflamatoria intestinal, diarrea por medicamentos, entre otras.

Existen diversos métodos diagnósticos que se pueden realizar para la detección de *C. difficile* o sus toxinas.

El primero de ellos es el cultivo, existen medios enriquecidos en donde puede aislarse *C. difficile* como Agar Brucella y Agar Schaeffer enriquecidos al 5% con sangre de carnero, vitamina K y hemina, y existen medios de cultivo selectivos para *C. difficile* como agar fructosa-cicloserina-cefoxitina (CCFA), éstos deben ser incubados en anaerobiosis 48-72 hrs, al tener el crecimiento en el agar se puede realizar tinción gram y observar el frotis para

buscar bacilos gram positivos esporulados; el método de cultivo es sensible sin embargo tiene poca especificidad, no diferencia cepas toxigénicas de no toxigénicas, por lo que se debe confirmar con prueba de citotoxicidad.<sup>19</sup>

La prueba de citotoxicidad en cultivo celular es de los métodos de referencia que tenemos ya que sí logra diferenciar las cepas toxigénicas, sin embargo tiene la desventaja de ser caro y laborioso, además tarda 2-4 días el resultado por lo que se han propuesto otros métodos para diagnóstico temprano.<sup>19</sup>

Como métodos diagnósticos de referencia también tenemos la neutralización con antitoxinas específicas, es menos sensible que el cultivo, pero tiene alta especificidad.

Otra de las pruebas que existen para el diagnóstico de infección por *C. difficile* es la prueba de glutamato deshidrogenasa, esta enzima se encuentra en la pared celular de *C. difficile*, tanto en las cepas toxigénicas como no toxigénicas, por lo que es poco específica, sin embargo es altamente sensible, por lo que se utiliza como prueba de tamizaje. Una vez que resulte positiva esta prueba debe confirmarse con pruebas que detecten toxinas.<sup>19</sup>

Existen diversas pruebas para detección de toxina A y/o B las cuales tiene baja sensibilidad, pero alta especificidad, además tienen la ventaja de ser fáciles, rápidas y económicas.

Por último tenemos pruebas moleculares para amplificación de ácidos nucleicos (NAAT Nucleic Acid Amplification Test), las cuales son muy sensibles, éstas detectan en locus de patogenicidad, por lo tanto detectan el gen, más no la producción de toxinas. La desventaja de esta prueba es que no logra diferenciar cepas productoras de toxinas, de las que no producen, también se puede detectar *C. difficile* en pacientes asintomáticos, por lo que para poder hacer diagnóstico con esta prueba debe cumplirse estrictamente con diarrea.<sup>18</sup>

Las diversas pruebas pueden detectar tcdB únicamente, o tcdA de forma aislada, tcdA y tcdB, detección de toxina binaria y mutación en tcdC. El más utilizado de este grupo es GeneXpert *C. difficile* que detecta tcdB, toxina binaria y mutación en tcdC para detectar cepa hipervirulenta NAP1.<sup>18</sup>

Las pruebas comentadas se utilizan solas o combinadas. Existen varios algoritmos que incluyen estas pruebas para obtener un diagnóstico adecuado. Se sugiere utilizar como primer paso pruebas con alta sensibilidad como GDH y posteriormente realizar pruebas con alta especificidad como detección de toxinas o NAAT.<sup>11</sup>

La IDSA recomienda los siguientes algoritmos:

- GDH + Toxina
- PCR + Toxina
- PCR si hay criterios clínicos.

A continuación, se resumen las características más importantes de cada una de las pruebas, valores de sensibilidad y especificidad, así como sus ventajas y desventajas<sup>4, 6,11,18.</sup>

<b>Método diagnóstico</b>	<b>Descripción</b>
Citotoxicidad en cultivo celular	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Muestra el efecto citopático, si existe toxina B en la muestra</li> <li>- Método de referencia</li> <li>- Sensibilidad 65-85%</li> <li>- Especificidad &gt;97%</li> <li>- Caro</li> <li>- Laborioso, tarda 2-4 días</li> </ul>
Neutralización con antitoxinas específicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Método de referencia</li> <li>- Menos sensible que cultivo toxigénico; -</li> <li>- Especificidad alta</li> </ul>
Cultivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Medios enriquecidos como Agar Brucella, Agar Schaelder con 5% sangre de carnero, vitamina K y hemina</li> <li>- No diferencia cepas toxigénicas de no toxigénicas</li> <li>- Sensibilidad &gt;90%</li> <li>- Especificidad 80-90%</li> <li>- Tarda 2-3 días</li> </ul>
Glutamato deshidrogenasa	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antígeno presente en la mayoría de las cepas</li> <li>- No diferencia entre cepas toxigénicas y no toxigénicas</li> <li>- Sensibilidad alta, prueba de tamizaje</li> <li>- Sensibilidad 60-90%</li> <li>- Especificidad 85-95%</li> </ul>
Enzima-inmuno ensayos: Toxina A y/o B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Detecta toxina A y/o B</li> <li>- Económicas</li> <li>- Fáciles</li> <li>- Rápidas</li> <li>- Sensibilidad baja 72%</li> <li>- Especificidad alta 97%</li> </ul>
Detección de ácidos nucleicos PCR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rápida</li> <li>- Mayor costo</li> <li>- Sensibilidad 95%, especificidad 88-100%</li> <li>- Detecta portadores asintomáticos. Si se utiliza sola, sobreestima el diagnóstico.</li> </ul>

## TRATAMIENTO

Los portadores asintomáticos no requieren tratamiento, ni pruebas diagnósticas.

Como medidas iniciales se debe suspender antibiótico desencadenante o sustituir con otro con menor efecto bactericida. Hasta un tercio de los pacientes mejoraran con esta acción. Se deben evitar opiáceos, inhibidores del peristaltismo y antiácidos. Se iniciará tratamiento empírico si cumple con criterios diagnósticos o la sospecha clínica es alta. No se deben tomar pruebas posteriores a tratamiento. <sup>4</sup>

En adultos las guías indican como tratamiento de primera línea en casos no complicados es fidaxomicina. La fidaxomicina es un antibiótico macrocíclico no absorbible que actúa inhibiendo la ARN polimerasa bacteriana, presenta una excelente actividad selectiva in vitro *Clostridia spp*, pobre actividad para anaerobios y gram negativos facultativos, alcanza altas concentraciones a nivel fecal y prácticamente indetectables en plasma, inhibe la esporulación, reduce recurrencias.<sup>4 y 11</sup>

Rifaximina es un antibiótico parecido, sin embargo presenta aparición de resistencia rápidamente. para casos no complicados

La guía IDSA, en adultos reporta como primera línea fidaxomicina o vancomicina vía oral, en casos complicados es vancomicina vía oral + metronidazol intravenoso, se debe valorar cirugía, ya sea colectomía o ileostomía.<sup>4</sup>

En pediatría no ha sido autorizada la fidaxomicina por la FDA, por lo que utilizaremos otros agentes.

En la última revisión por parte de la IDSA se describe de la siguiente forma el tratamiento para los niños: <sup>4</sup>

En niños como tratamiento de primera línea para el primer episodio no complicado:

- Metronidazol vía oral o vancomicina vía oral por 10 días <sup>4</sup>

Si el episodio es grave o fulminante:

- Vancomicina vía oral o rectal por 10 días, con o sin metronidazol intravenoso por 10 días <sup>4</sup>

En México no contamos con la presentación vía oral de vancomicina por lo que se prepara una solución de vancomicina reconstituida con la presentación intravenosa para poder administrarla vía oral.

## RECAÍDA O REINFECCIÓN

En pediatría se han reportado recaídas en 10-25% posterior al primer evento y 33-60% tras la primera recurrencia. Usualmente se presentan en los primeros 14 días posteriores al tratamiento (hasta 4 meses).<sup>4</sup>

En algunos artículos se han propuesto definiciones para recaída y reinfección, sin embargo aún no se ha establecido el punto de corte para poder definir si es recaída o reinfección. Las más utilizadas son las siguientes:

- Recaída: nuevo cuadro por *C. difficile* dentro de 2 a 8 semanas de un episodio previo por CD.

- Reinfección: nuevo cuadro por *C. difficile* después de 8 semanas de un episodio previo por CD.

El tratamiento para la primera recurrencia en pediatría es:

- Metronidazol vía oral o vancomicina vía oral por 10 días. Se sugiere si durante el primer episodio se administró metronidazol, utilizar en la recurrencia vancomicina, debido a la toxicidad del metronidazol<sup>4</sup>.

Segunda recurrencia o múltiples:

- Vancomicina gradual y pulsado 14 días
- Vancomicina curso normal, seguido de reducción gradual con dosis intercaladas cada 2-3 días
- Vancomicina por 10 días seguido de rifaximina 20 días
- Trasplante fecal para reestablecer la microbiota <sup>4 y 21</sup>

Existen nuevas alternativas para los cuadros con múltiples recurrencias como inmunoglobulinas, vacunas, anticuerpos monoclonales, los cuales se encuentran en diferentes fases de investigación. <sup>24</sup>

El trasplante fecal es de las terapias que se encuentran en estudio para los pacientes que presentan múltiples recurrencias por *C. difficile*. Se ha demostrado 75% eficacia en adultos con múltiples recurrencias

En niños se describe la misma eficacia, sin embargo aún se encuentran estudios el riesgo beneficio, ya que no se conocen los efectos a largo plazo de introducir flora de adulto. <sup>3</sup>

## PREVENCIÓN

Es importante iniciar medidas para evitar la transmisión de *C. difficile*, como medidas principales se debe realizar detección precoz de los casos, uso racional de antibióticos y precauciones por contacto con higiene de manos con agua y jabón.<sup>22</sup>

Dentro de las medidas preventivas para disminuir el contagio son: aislamiento del paciente hasta 48 hrs posteriores a la resolución de la diarrea, si hay tasas de infección altas prolongar el aislamiento, se debe preferir por cuartos aislados para pacientes con ICD, idealmente se deben utilizar guantes y bata, además de llevar a cabo la limpieza de las habitaciones, equipo médico y superficies con soluciones cloradas (hipoclorito 1:10) o clorhexidina; no olvidando la estrategia más importante que es el adecuado lavado de manos con agua y jabón, ya que las esporas son resistentes al alcohol-gel. <sup>24 y 25</sup>



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

*Clostridiodes difficile* es la causa más frecuente de diarrea asociada a los cuidados de la salud, y recientemente se ha colocado como principal agente nosocomial en Norte América y Europa en adultos. Se ha reportado un incremento en la incidencia de esta infección de manera global en niños y adultos.

La epidemiología de la infección por *C. difficile* en niños ha cambiado en las últimas décadas, en los últimos años se ha duplicado como resultado del incremento en el uso de antibióticos de amplio espectro, incremento en el uso de los recursos en atención de la salud, aumento de los padecimientos oncológicos, aunado a la emergencia de la cepa hipervirulenta NAP1, la cual se ha asociado a cuadros más graves.

Es importante mencionar que este microorganismo puede sobrevivir en superficies por largos periodos de tiempo mediante la esporulación, las esporas son resistentes a la desecación y a la acción de la mayoría de los detergentes y desinfectantes, lo que lo convierte en un importante patógeno nosocomial, que amerita precauciones específicas para controlar su transmisión y diseminación en el ambiente hospitalario.

En México también se ha demostrado aumento en la incidencia, hay pocos estudios que nos brindan información epidemiológica acerca de esta infección y todos ellos son en población de adultos. Cabe mencionar que dentro de los pacientes que presentan infección por *C. difficile* existen grupos de riesgo como son los pacientes oncológicos y post-trasplantados; de los cuales tampoco hay datos que describan las características epidemiológicas y clínicas en estos pacientes en nuestro país.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características epidemiológicas y clínicas que presentan los niños con infección por *C. difficile* en un hospital de tercer nivel en México durante el periodo 2013 a 2018?

## JUSTIFICACIÓN

*C. difficile* es uno de los gérmenes de mayor importancia a nivel hospitalario en la actualidad, ya que es causa de infección nosocomial y si no se realiza el diagnóstico y tratamiento temprano incrementa la morbi-mortalidad en los pacientes. En México no hay estudios recientes que reporten infección por *C. difficile* en población pediátrica.

En el Instituto Nacional de Pediatría desde el 2013 se realiza la prueba de PCR en tiempo real para *C. difficile* en todos los pacientes con cuadro clínico compatible con infección por este agente por lo que decidimos hacer este estudio para conocer la prevalencia de la enfermedad, epidemiología, características clínicas, factores de riesgo asociados, prevalencia de la cepa hipervirulenta, tasa de complicaciones, desenlace de la infección por *C. difficile* en niños de nuestro país. Con los datos obtenidos se podrán identificar brotes por *C. difficile* en el Instituto Nacional de Pediatría.

Este estudio nos permitirá conocer la respuesta al tratamiento. En nuestro medio administramos como primera línea de tratamiento metronidazol vía oral, ya que no contamos con vancomicina en presentación oral, como se sugiere a nivel internacional. Permittiéndonos corroborar que el tratamiento con metronidazol vía oral en nuestra población es el adecuado y de bajo costo.

### OBJETIVO GENERAL

- Describir las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes pediátricos con infección por *C. difficile* en un hospital de tercer nivel en México durante el periodo de julio 2013 a junio 2018

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la incidencia de la infección por *C. difficile* adquirida en el hospital (ICD-AH) en un hospital pediátrico de tercer nivel en México
- Determinar la prevalencia de la cepa NAP1 en un hospital pediátrico de tercer nivel en México, así como sus características clínicas y complicaciones.
- Determinar las complicaciones que se presentan con niños con infección por *C. difficile* en un hospital pediátrico de tercer nivel en México
- Describir el manejo y desenlace de los niños con infección por *C. difficile* en un hospital pediátrico de tercer nivel en México
- Determinar el número de niños que presentan recaída y reinfección por *C. difficile* en un hospital pediátrico de tercer nivel en México
- Determinar el copatógeno más frecuente en niños con infección por *C. difficile*, en los casos donde se realizó panel gastrointestinal por Luminex xTAG®

### METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Universo de estudio: todos los expedientes de los pacientes de 0 a 18 años con infección por *C. difficile* que se hayan registrado en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de julio 2013 a junio 2018

#### Criterios de inclusión:

- Se incluirán todos los pacientes con diarrea y sospecha de infección por *C. difficile* que tengan resultado positivo de PCR GeneXpert *C. difficile*® en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de julio 2013 a junio 2018.

- Se incluirán todos los pacientes con diarrea en quienes solicitaron panel gastrointestinal Luminex xTAG® y que resultaron positivos para *C. difficile*.

- Se incluirán los pacientes que cumplan los criterios previos con expedientes completos, es decir que cuenten con todas las variables por estudiar.

Criterios de exclusión:

- Expedientes incompletos que no tengan alguna de las variables a estudiar
- Pacientes fuera del rango de edad
- Fuera del periodo julio 2013 a junio 2018
- Pacientes con PCR positiva para *C. difficile* asintomáticos

**TABLA DE VARIABLES**

<b>Nombre completo de variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Medición de la variable</b>
Sexo	Fenotipo sexual acorde a los genitales externos del paciente.	Nominal Dicotómica	Femenino (=1) Masculino (=0)
Edad al diagnóstico	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico	Meses	Meses
Patología de base	Condición o enfermedad previo a la infección por <i>C. difficile</i>	Nominal Policotómica	Ninguna (=0) LAL (=1) LAM (=2) Inmunodeficiencia primaria (=3) Tumor sólido (=4) Enf Neurológica (=5) TOS (=6) TAMO (=7) Prematurez (=8) Enfermedad Inflamatoria Intestinal (=9) Cardiopatía congénita (=10) Sx Down (=11) Enf autoinmune (=12) Sx intestino corto (=13) Otros (14)
Uso de antibióticos previa	Antibiótico en las 4 semanas previas al diagnóstico de ICD	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)

Tipo de antibióticos	Familia de antibióticos utilizados en las últimas 4 semanas	Nominal Policotómica	No (=0); Cefalosporinas 1 <sup>a</sup> gen (=1); Cefalosporinas de 2 <sup>a</sup> gen (=2); Cefalosporinas de 3 <sup>a</sup> gen (=3); Cefalosporinas de 4 <sup>a</sup> gen (=4); Cefalosporinas de 5 <sup>a</sup> gen (5); Penicilinas (=6); Carbapenemico (=7); Glucopéptico (=8); Lincosamida (=9); Fluoroquinolona (=10); TMP-SMZ (=11); Aminoglucósidos (=13); Metronidazol (14); Ureidopenicilina (15); Dicloxacilina (=16); Macrólido (=17)
Tiempo entre el uso de antibiótico y la infección por <i>C. difficile</i>	Días transcurridos entre la primera dosis del último esquema antibiótico y el diagnóstico de CD.	Cuantitativa Continua	Días
Hospitalización previa	Hospitalización 12 semanas previas (3 meses)	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Tiempo entre hospitalización e infección por <i>C. difficile</i>	Días transcurridos entre el día de egreso de la última hospitalización y el diagnóstico de CD.	Cuantitativa Continua	Días
Tiempo de hospitalización al momento del diagnóstico	Días de estancia hospitalaria al momento del diagnóstico.	Cuantitativa Continua	Días
Forma en que se adquiere la infección	Hospitalaria: Si síntomas ocurren después de 48 horas de la hospitalización actual o se diagnostica dentro de las 48 horas de readmisión en pacientes	Nominal Dicotómica	Hospital (=1) Comunidad (=0)

	hospitalizados 4 semanas previas. Comunidad: Si síntomas ocurren antes de las 48 horas de la hospitalización actual y más de 12 semanas del egreso previo.		
Enemas	Aplicación de enema en la últimas 4 semanas	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Antiácidos	Uso de antiácidos en las últimas 4 semanas	Nominal Policotómica	No (=0); Omeprazol (=1); Ranitidina (=2)
Sonda orogástrica y nasogástrica	Uso de sonda prolongada (>2 semanas)	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Sonda de gastrostomía	Presencia de tubo (sonda) que se introduce por el abdomen para administrar el alimento directamente al estómago .	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Cirugía abdominal	Antecedente de cirugía de abdomen en el último mes	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Enfermedad inflamatoria intestinal	Es la inflamación crónica del tubo digestivo donde se implican factores genéticos y ambientales	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Quimioterapia	Uso de quimioterapia reciente (<4semanas)	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Trasplante de células hematopoyéticas	Antecedente de trasplante de médula ósea u órgano sólido	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)

Días de post-trasplante	Días posteriores al trasplante de médula ósea u órgano sólido	Cuantitativa Continua	días
Enfermedad injerto contra huésped gastrointestinal	Padecimiento autoinmune, en el cual los linfocitos T del donador desempeñan un papel central en el ataque inmunológico a los tejidos del huésped.	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Diarrea	Deposición, tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona) de heces sueltas o líquidas.	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Duración de la diarrea	Número de días que presenta diarrea	Cuantitativa Continúa	Si (=1); No (=0)
Evacuaciones con sangre	Presencia de sangre en evacuaciones	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Dolor abdominal	Presencia de dolor en abdomen	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Fiebre	Presencia de temperatura $>38^{\circ}\text{C}$	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Megacolon tóxico	Presencia de distensión $>10\text{mm}$ en colon	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Perforación intestinal	Presencia de ruptura de la mucosa intestinal	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Colitis pseudomembranosa	Afectación inflamatoria de la mucosa del intestino grueso, caracterizada por la formación de placas blanquecinas	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)

Sepsis	Complicación secundaria a infección en el que se produce una respuesta inmunitaria desbalanceada que presenta datos de respuesta inflamatoria sistémica	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Muerte	Fallecimiento del paciente	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Leucocitosis	Cuenta de leucocitos mayor al valor normal para la edad	Nominal Dicotómica	Sí (=1); No (=0)
Neutrófilos	Cuenta de neutrófilos absolutos en sangre	Cuantitativa Continua	cel/mm <sup>3</sup>
Plaquetas	Cuenta de plaquetas en sangre	Cuantitativa Continua	cel/mm <sup>3</sup>
Proteína C reactiva	Reactante de fase aguda	Cuantitativa Continua	mg/dL
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.	Cuantitativa Continua	mg/dL
Albúmina	Principal proteína del plasma	Cuantitativa Continua	g/dL
PCR para <i>C. difficile</i>	Técnica de detección molecular de <i>C. difficile</i>	Nominal Dicotómica	Positivo (=1); Negativo (=0)
NAP 1	Detección molecular de cepa hipervirulenta	Nominal Dicotómica	Positivo (=1); Negativo (=0)
Luminex	Técnica de detección molecular de <i>C. difficile</i> y otros 15 patógenos de gastroenteritis	Nominal Dicotómica	Positivo (=1); Negativo (=0)
USG abdominal	Estudio de imagen, no invasivo	Nominal Dicotómica	Normal (=0) Alterado (=1)
Resultado de USG	Anomalías reportadas en ultrasonido	Nominal Policotómica	Colitis (=1); Edema intestinal (=2); Líquido libre (=3); Perforación (=4); Otros (=5)

Tratamiento	Manejo médico que les dio los pacientes	Nominal Policotómica	Metronidazol vía oral (=1); Vancomicina VO + Metronidazol IV (=2); Metro IV (=3)
Cirugía	Necesidad de tratamiento quirúrgico	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Terapia Intensiva	Necesidad de terapia intensiva para el manejo de la infección	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Recaída	Recurrencia de diarrea dentro de 2 a 8 semanas de un episodio previo por CD.	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Reinfección	Recurrencia de diarrea después de 8 semanas de de un episodio previo por CD.	Nominal Dicotómica	Si (=1); No (=0)
Tratamiento recaída/reinfección	Manejo médico que se les dio los pacientes con recurrencia/reinfección	Nominal Policotómica	Metronidazol VO (=1); Vancomicina VO + Metro IV (=2)

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

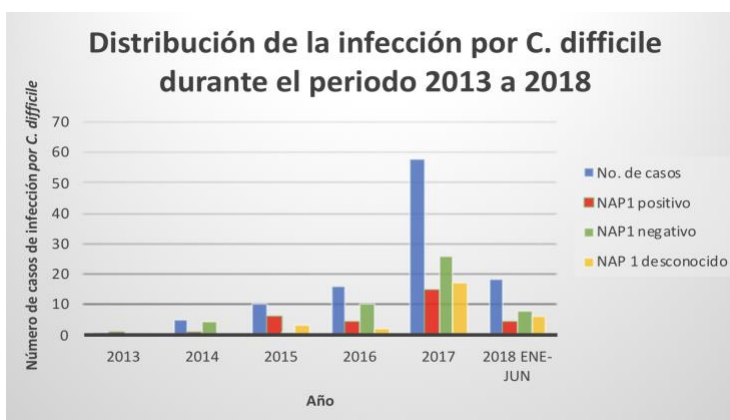
Se recopiló la información descrita en la tabla de variables de los expedientes de los pacientes que cumplan la definición de infección por *C. difficile* en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de julio 2013 a junio 2018, se elaboró una base de datos en Excel y posteriormente se exportaron los datos de Excel al SPSS versión 21, se realizó un análisis descriptivo de los datos encontrados. Se utilizaron medidas de frecuencia, medidas de tendencia central (media, mediana y moda).



## RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en donde se revisaron los expedientes de pacientes pediátricos con el historial de un resultado positivo para *Clostridioides difficile* en heces durante el periodo comprendido de julio 2013 a junio del 2018 atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría. Un total de 127 pacientes cumplían con este criterio, sin embargo, 19 de estos pacientes no tenían evacuaciones disminuidas en consistencia por lo que no cumplían con los criterios diagnósticos y fueron excluidos; finalmente 108 pacientes fueron incluidos para el análisis.

Durante este periodo la distribución de los casos fue la siguiente: en el año 2013 se presentó 1 caso, el cual se reportó positivo para la cepa hipervirulenta NAP1, en el 2014 se registraron 5 casos, de los cuales 1 (20%) fue positivo para NAP 1, durante el 2015 se reportaron 10 casos, de los cuales 6 (60%) fueron NAP 1, durante el 2016 se reportaron 16 casos, 4 (25%) de ellos positivos para NAP 1, en el 2017 hubo un brote por lo que se reportaron 58 casos, de los cuales 15 (25.8%) fueron positivos para NAP1 y en el primer semestre del 2018 hubo 18 casos, 4 (22.2%) de ellos positivos para NAP 1. **(Figura 1)**



**Figura 1.** Distribución de los casos de infección por *C. difficile* durante el periodo 2013 -2018

Se calculó la tasa de incidencia para cada año dentro del periodo estudiado: en el 2013 se reportó una tasa de 0.01/1000 días paciente, en 2014 fue de 0.05/1000 días paciente, en 2015 de 0.1/1000 días paciente, en 2016 fue 0.19/1000 días paciente, en el 2017 fue de 0.63/1000 días paciente y durante el primer semestre del 2018 fue de 0.44/1000 días paciente.

De los 108 pacientes incluidos en nuestro estudio 61 (56.5%) fueron hombres, la mediana de edad al diagnóstico fue de 84 meses (7 años) con un rango de edad de 2 meses de edad hasta 219 meses (18.2 años). Las características demográficas se describen en la **Tabla 1**.

<b>Tabla 1. Características demográficas de pacientes con infección por <i>C. difficile</i></b>			
		<b>Número de pacientes (n=108)</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>	Femenino	47	43.5
	Masculino	61	56.5
<b>Edad al diagnóstico</b>	Mediana	84 meses (7 años)	Rango: 2 meses a 219 meses (18.2 años)
<b>Grupos etarios</b>	< 2 años	26	24.1%
	2 a 5 años	19	17.6%
	5 a 10 años	21	19.4%
	10 a 15 años	30	27.8%
	>15 años	12	11%

Al clasificar su diagnóstico de base en distintos grupos de enfermedades observamos que los diagnósticos oncológicos fueron el grupo más frecuente con 51 pacientes (47.2%), posteriormente se encuentran las patologías inmunológicas con 16 (14.8%), neurológicos con 11 (10.2%), patología gastrointestinal con 10 (9.3%), hematológicos 4 (3.7%), otras diversas patologías 11 casos (10.2%), solo se encontraron 3 (2.8%) pacientes previamente sanos.

Con respecto a la patología de base de forma individual en los pacientes con infección por *C. difficile* analizados, los tumores sólidos fueron los más frecuentes presentándose en 24 pacientes (22.2%), posteriormente el grupo de leucemia linfoblástica aguda con 21 pacientes (19.4%) y en tercer lugar por frecuencia se encuentra el grupo de inmunodeficiencia primarias con 12 pacientes (11.1%). **(Tabla 2)**

**Tabla 2. Frecuencia de acuerdo al diagnóstico de base**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Número de casos/pacientes n=108</b>	<b>Porcentaje</b>
Tumor sólido	24	22.2
Leucemia linfoblástica aguda	21	19.4
Inmunodeficiencia primaria	12	11.1
Epilepsia/EHI	7	6.5
Cardiopatía congénita	5	4.6
Anemia aplásica	4	3.7
Síndrome de Down	4	3.7
Enfermedades autoinmunes	4	3.7
Leucemia mieloide aguda	3	2.8
Trasplante de órgano sólido	3	2.8
Síndrome de intestino corto	3	2.8
Alergia a las proteínas de leche de vaca	3	2.8
Arnold Chiari	3	2.8
Previamente sano	3	2.8
Enfermedad inflamatoria intestinal	2	1.9
Enfermedad de Hirschprung	1	0.9
Colangitis	1	0.9
Insuficiencia renal crónica	1	0.9
Síndrome hipotónico central	1	0.9
Osteomielitis crónica	1	0.9
Sx Moebius	1	0.9
Prematurez	1	0.9

Dentro de los antecedentes analizados de cada paciente encontramos que 92 de ellos (85.2%) recibieron antibiótico en las últimas cuatro semanas, reportando una mediana de 17 días con un intervalo entre la primera dosis de antibiótico y la infección por *C. difficile*

entre 1 a 97 días, respecto a la duración de los esquemas antibióticos utilizados la mediana fue de 13 días, con una duración mínima de dos días y una máxima de 97 días.

Para el análisis de los antibióticos utilizados un mes previo a la infección por *C. difficile* fueron clasificados en monoterapia o terapia combinada. Las cefalosporinas de tercera generación fueron el antibiótico más utilizado en monoterapia con 9 casos (9.6%) seguido de cefalosporinas de cuarta generación con 8 casos (8.5%), carbapenémico y trimetoprim-sulfametoxazol con 7 casos (7.4%). En la terapia combinada, el esquema más utilizado fue carbapenémico + glucopéptido con 13 casos (13.8%), seguido de cefalosporina de cuarta generación + glucopéptido con 8 casos (8.5%) y cefalosporina de tercera generación + glucopéptido con 5 casos (5.3%). (Tabla 3)

<b>Tabla 3. Frecuencia de antibióticos utilizados previos a infección por <i>C. difficile</i></b>		
<b>Antibiótico previamente utilizado</b>	<b>No. Pacientes que recibieron antibiótico (n=94)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Carbapenémico + Glucopéptido	13	13.8
Cefalosporinas de tercera generación	9	9.6
Cefalosporinas de cuarta generación	8	8.3
Cefalosporinas de cuarta generación + glucopéptido	8	8.3
Carbapenémico	7	7.4
Trimetoprim-sulfametoxazol	7	7.4
Cefalosporinas de tercera generación + glucopéptido	5	5.3
Quinolona	4	4.3
Clindamicina	4	4.3
Cefalosporinas de primera generación	4	4.3
Cefalosporinas de tercera generación + clindamicina	2	2.1
Cefalosporinas de tercera generación + dicloxacilina	2	2.1
Cefalosporinas de cuarta generación + clindamicina	2	2.1
Cefalosporinas de cuarta generación + dicloxacilina	2	2.1
Macrólido	2	2.1
Glucopéptido	2	2.1
Cefalosporinas segunda generación	1	1.1
Penicilinas	1	1.1
Dicloxacilina	1	1.1
Cefalosporina de cuarta generación + glucopéptido + quinolona	1	1.1
Cefalosporina de cuarta generación + glucopéptido + trimetoprim-sulfametoxazol	1	1.1
Clindamicina + quinolona	1	1.1
Cefalosporinas de tercera generación + Metronidazol	1	1.1

<b>Carbapenémico + Glucopéptido + Piperacilina/Tazobactam</b>	1	1.1
<b>Quinolona + Glucopéptido + Trimetoprim-sulfametoxazol</b>	1	1.1
<b>Cefalosporinas de tercera generación + macrólido</b>	1	1.1
<b>Cefalosporinas de tercera generación + Trimetoprim-sulfametoxazol</b>	1	1.1
<b>Quinolona + Trimetoprim-sulfametoxazol</b>	1	1.1
<b>Carbapenémico + Quinolona</b>	1	1.1

Setenta y ocho pacientes (72.2%) contaban con el antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses, con una mediana de 28 días previos a la infección por *C. difficile*, con un rango que variaba desde 4 días hasta 140 días transcurridos entre el día de egreso de la hospitalización previa y el diagnóstico de infección por *C. difficile*.

Dentro del historial de medicamentos administrados a los pacientes previo a la infección por *C. difficile* se encontró con mayor frecuencia el uso de antiácidos, el cual estuvo presente en 67 pacientes (62%) con la siguiente distribución: consumo de omeprazol en 49 casos (73.1%), ranitidina con 14 casos (20.8%), sales de aluminio en 3 casos (4.4%) y la combinación de ranitidina y omeprazol en 1 caso (1.49%).

Después encontramos el uso de quimioterapia en 50 pacientes (46.3%), seguidos del uso de esteroides en 39 (36.1%) de los casos.

Siete pacientes (6.5%) tenían antecedente de enema en las últimas 4 semanas previas al diagnóstico. Solo uno de los pacientes acudía a guardería. Dieciséis pacientes (14.8%) contaban con antecedente de uso de sonda nasogástrica u orogástrica mayor a dos semanas, diecisiete pacientes (15.7%) contaba con gastrostomía, 24 pacientes (22.2%) tenían el antecedente de cirugía abdominal, 6 (5.6%) pacientes padecían enfermedad inflamatoria intestinal, 2 (1.9%) enfermedad de Hirschprung, 2 (1.9%) diabetes mellitus, 9 (8.3%) tenían cardiopatía congénita. De nuestra población 14 (13%) de ellos fueron pacientes post-trasplantados de médula ósea, la mediana de días post-trasplante en el momento de la infección por *C. difficile* fue de 20.5 días, con un mínimo de 5 días y máximo 218 días, dos de los pacientes post-trasplantados con infección por *C. difficile* presentaron enfermedad de injerto contra huésped.

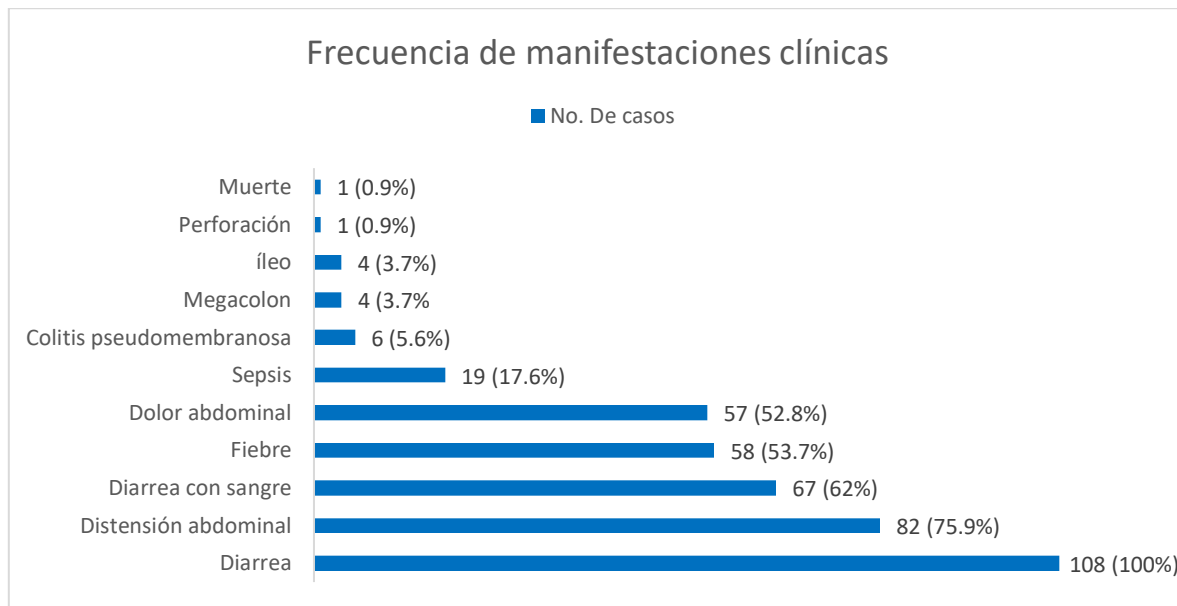
Ciento seis (98.1%) de los casos fueron adquiridos en el hospital, 88 (81.5%) iniciaron con síntomas durante la hospitalización y 18 (16.7%) presentaron la infección posterior a su egreso hospitalario, sin embargo, cumplían con los criterios de adquisición hospitalaria.

De los pacientes que presentaron infección durante su hospitalización se encontró una mediana de 15 días de estancia intrahospitalaria al momento del diagnóstico, con un

mínimo de 1 día y máximo de 283 días, 13 casos (12%) tenían estancia intrahospitalaria mayor de 60 días.

Respecto a las manifestaciones clínicas el síntoma más frecuente fue evacuaciones disminuidas en consistencia (diarrea), que estuvo presente en 108 pacientes (100%) de los casos, ya que fue uno de los criterios necesarios para el diagnóstico de infección por *C. difficile*. La duración de la diarrea tuvo una mediana de 4 días, con una duración mínima de 1 día y una máxima de 17 días.

En orden de frecuencia, 67 (62%) presentaron diarrea con sangre, 57 (52.8%) tuvieron dolor abdominal, 58 (53.7%) presentaron fiebre, 82 (75.9%) tuvieron distensión abdominal, sepsis estuvo presente en 19 (17.6%) casos, colitis pseudomembranosa en 6 (5.6%), íleo en 4 (3.7%), megacolon tóxico en 4 (3.7%), perforación intestinal en 1 (0.9%) de los casos y muerte en 1 (0.9%) de los casos. **(Figura 2)**



**Figura 2.** Frecuencia de manifestaciones clínicas en niños con infección por *C. difficile*

En cuanto a las pruebas de laboratorio tenemos que la mediana de hemoglobina fue de 11.1 mg/dl, la mediana de leucocitos fue de 5,400 cel/mm<sup>3</sup>, la de neutrófilos fue de 2700 cel/mm<sup>3</sup>, plaquetas 162,000 cel/mm<sup>3</sup>. La presencia de bandas en la biometría hemática al diagnóstico de la infección por *C. difficile* se presentó en 16 (14.8%) de los casos.

Se midió proteína C reactiva al momento diagnóstico en 61 pacientes (56.4%), la mediana encontrada fue de 4.16mg/dL, con un mínimo de 0.3 mg/dL y un máximo de 40.8 mg/dL. Únicamente se obtuvo procalcitonina en 4 pacientes, con una mediana de 7.26 ng/ml, un mínimo de 0.16 ng/ml y un máximo de 50 ng/ml.

El valor de creatinina se obtuvo en 60 pacientes (55.6%), se obtuvo una mediana de 0.43mg/dL, con un mínimo de 0.06 mg/dL y un máximo de 11.39 mg/dL. En cuanto al valor de DHL, se obtuvo en 38 pacientes (32.5%), la mediana fue de 215mg/dL, con un valor mínimo de 101 mg/dL y un máximo de 766mg/dL. Por último se analizó el valor de albúmina, 47 pacientes (43.5%) contaban con este valor, la media fue de 2.8mg/dl, con una desviación estándar de 0.741.

Respecto a los estudios de imagen fue necesario realizar ultrasonido abdominal en 23 (21.3%) de los casos, de los pacientes a los que se les realizó ultrasonido, 11 de ellos (47.8%) tenían engrosamiento de la pared intestinal >5mm, y uno de ellos tenía reporte de líquido libre en cavidad abdominal. Solo 3 pacientes del total ameritaron el estudio de tomografía abdominal, solo en uno de ellos se reportó alterada.

Cuatro (3.7%) pacientes tuvieron la necesidad de tratamiento quirúrgico. Siete (6.5%) de los casos ameritaron tratamiento en la Unidad de Terapia intensiva.

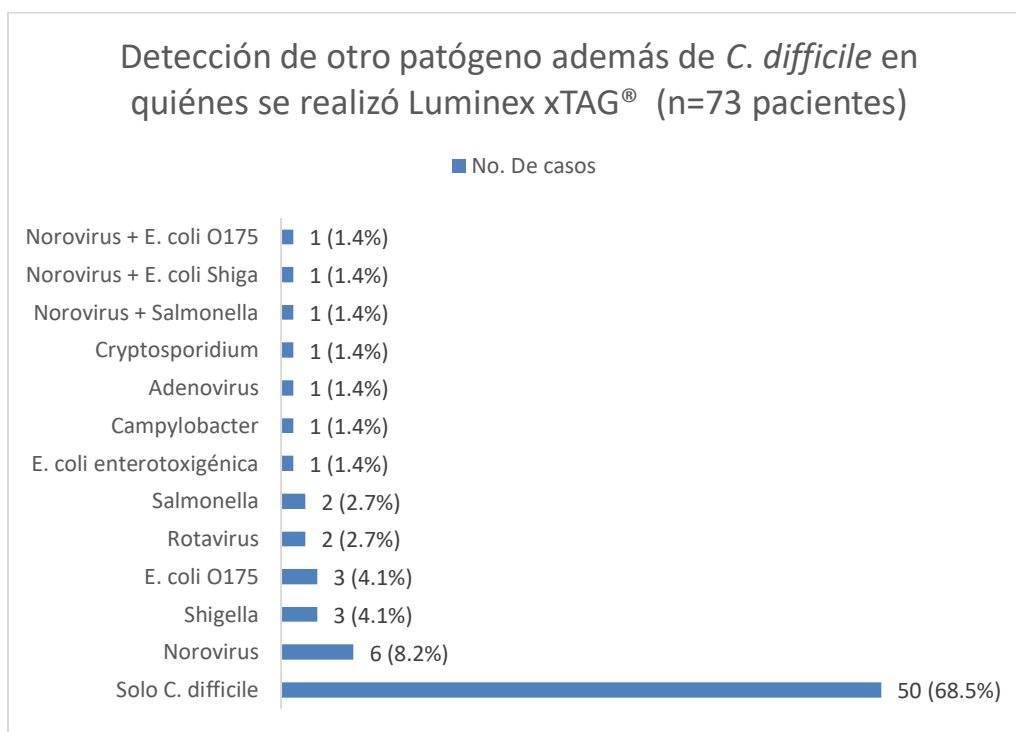
Respecto al diagnóstico, todos los pacientes presentaron diarrea y un resultado positivo para *C. difficile* en heces, por métodos de detección de ácidos nucleicos (NAAT), tales como reacción en cadena de la polimerasa (PCR para *C. difficile*).

En el Instituto Nacional de Pediatría se tienen dos pruebas en donde se procesa PCR para *C. difficile*, una de ellas es la prueba de Xpert *C. difficile*®, la cual detecta la presencia de material genético de *C. difficile* y si hay presencia del locus de la cepa hipervirulenta NAP 1, por lo que a los pacientes a quienes se les solicitó esta prueba, además de detectar la presencia de *C. difficile*, detectamos la presencia o ausencia de la cepa NAP1. Por otro lado tenemos la prueba del panel gastrointestinal (Luminex xTAG®), en donde se detecta por PCR, no solo la presencia de *C. difficile*, sino detecta la presencia de los 15 agentes más frecuentes de gastroenteritis infecciosa, por lo que con esta prueba podemos conocer la presencia de otros agentes etiológicos; ésta prueba no detecta la presencia de NAP 1.

En nuestro estudio a 35 pacientes se les realizó Xpert *C. difficile*, a 28 pacientes se les realizó Luminex xTAG® y a 45 pacientes se les realizaron ambas pruebas.

Incluyendo los pacientes a los que solo se les realizó Xpert *C. difficile*® y a los que se les realizaron las dos diferentes pruebas, se reportaron los siguientes resultados: por medio de Xpert *C. difficile*® se obtuvieron 80 (74.1%) pacientes positivos, de éstos 31 pacientes (28.7%) resultaron positivos para la cepa hipervirulenta NAP1, y 49 pacientes (71.3%) fueron negativos para esta cepa.

De la misma forma incluyendo a los pacientes en quienes se realizó únicamente Luminex xTAG® y a quienes se les realizaron las dos diferentes pruebas, se obtuvieron por medio de Luminex xTAG® 73 pacientes (67.6%) con resultado positivo para *C. difficile*, 50 de estos pacientes (68.5%) tuvieron únicamente *C. difficile* como agente etiológico; 23 (31.5%) tuvieron además algún otro agente etiológico aislado. De estos pacientes con co-infección, se encontró que el co-patógeno más frecuente fue *Norovirus* con 6 (8.2%) casos, seguido de *E. coli* O157 con 3 (4.1%) casos, *Shigella* con 3 (4.1%) casos, *Rotavirus* con 2 (2.7%) casos, *Salmonella* 2 (2.7% casos), con 1 caso (1.4%) tuvimos *Campylobacter spp*, adenovirus, *E. coli* enterotoxigénica, *Cryptosporidium spp*, y por último tuvimos casos con más de 1 agente aislado, además de *C. difficile*, tal es el caso de *Norovirus* + *E. coli* enterohemorrágica, *Norovirus* + *E. coli* O157 y *Norovirus* + *Salmonella*, todos ellos con un (1.4%) casos. (Figura 3)



**Figura 3.** Co-patógenos aislados en infección por *C. difficile*

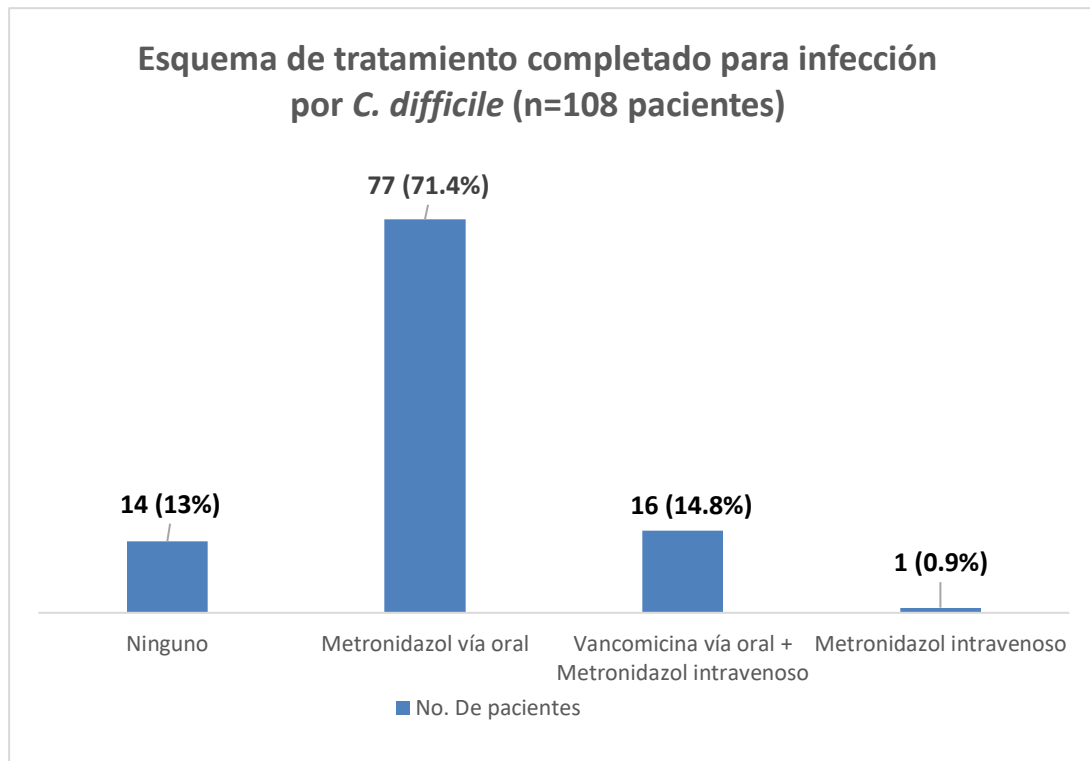
Con respecto al tratamiento, observamos que a 14 pacientes (13%) no se les dio tratamiento, 87 (80.6%) de los casos recibieron metronidazol vía oral, sin embargo a 10 (9.2%) de ellos se les modificó el esquema de tratamiento a vancomicina vía oral y



metronidazol intravenoso debido a identificación de criterios de gravedad (5 pacientes) o identificación de la cepa NAP1 (7 pacientes); de éstos 10 pacientes a quienes se les modificó el tratamiento 2 de ellos cumplieron esquema por 8 y 10 días con metronidazol vía oral antes de la modificación de tratamiento, los 8 restantes recibieron metronidazol vía oral por menos de 5 días antes de realizarse el cambio a vancomicina vía oral + metronidazol intravenoso.

Seis pacientes más (5.6%) recibieron vancomicina vía oral + metronidazol intravenoso de forma inicial y uno de los casos (0.9%) recibió metronidazol intravenoso. Al final fueron 16 pacientes (14.8%) los que cumplieron esquema con vancomicina vía oral y metronidazol intravenoso.

Todos los pacientes presentaron buena evolución, excepto uno de ellos, el cual falleció, este fue uno de los pacientes que ameritaron cirugía y recibió metronidazol intravenoso, se desconoce la razón por la cual recibió dicho tratamiento. La duración del esquema de tratamiento tuvo una mediana de 10 días, con un mínimo de 7 días y un máximo de 34 días. **(Figura 4)**



**Figura 4.** Esquema de tratamiento completado para infección por *C. difficile*

En 10 (9.3%) de los pacientes se modificó el tratamiento, se inició con metronidazol vía oral y se modificó a vancomicina vía oral + metronidazol intravenoso, en ningún caso se refiere mala evolución, sin embargo justifican el cambio de esquema por ser pacientes graves o casos en los que se reportó la cepa NAP 1 positiva. La duración de administración del esquema modificado tuvo una media de 14.8 días, con una desviación estándar de 5.65 días.

Analizando las recidivas de infección por *C. difficile* posteriores a la primo-infección, hubo 12 (11.1%) pacientes que presentaron recurrencia, 4 (33.3%) de ellos fueron positivos para la cepa NAP 1, 4 (33.3%) fueron negativos para NAP 1 y 4 (33.3%) de ellos no fue posible conocer si tenían la presencia de NAP 1 (ya que solo se realizó el panel gastrointestinal Luminex xTAG®).

Tres (25%) de los 12 pacientes con recidiva de la infección tuvieron dos eventos posteriores a la primo-infección, es decir 3 eventos de infección por *C. difficile* en total. De estos pacientes, 2 son negativos para la cepa NAP1 y el otro paciente se desconoce si tenía NAP 1, debido a que solo se realizó Luminex xTAG®.

Se consideró como recaída si se presentó la nueva infección dentro de las 2 a 8 semanas posteriores al primer episodio de infección por *C. difficile*. La recaída se presentó en 8 pacientes (7.4% del total de casos), 3 de ellos tuvieron resultado positivo para la cepa NAP1, 3 tuvieron resultado negativo para NAP1, y los dos restantes solo se diagnosticaron mediante panel gastrointestinal Luminex xTAG®.

Los pacientes que presentaron la recidiva después de 8 semanas del primer evento de infección por *C. difficile* se clasificaron como reinfección, ellos fueron 4 pacientes (3.7% del total), 1 de ellos positivo para NAP1, 1 de ellos con resultado de NAP1 negativo y 2 con resultado de NAP1 desconocido.

Se registraron 3 pacientes que presentaron recaída y reinfección (2 eventos posteriores a primo-infección) y ninguno de ellos fue positivo para la cepa hipervirulenta NAP1.

De los 80 pacientes, en los cuáles pudimos conocer si tenían o no la presencia de la cepa hipervirulenta NAP 1, observamos que en el grupo donde tenían NAP1 negativa, el 14.3% presentaron sepsis, mientras que en los pacientes con NAP 1 positivo, el 32.3% presentó sepsis. **(Tabla 4)**

De la misma forma en grupo con la cepa NAP1 negativa, 2 pacientes (4.1%) requirieron tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos, contrario al grupo de pacientes con NAP1 positiva, donde 5 pacientes (16.1%) ameritaron manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla 4. Sepsis vs Presencia de NAP1**

		Sepsis		Total
		SÍ	NO	
Presencia de cepa NAP1	SÍ	10 (32.3%)	21 (67.7%)	31
	NO	7 (14.3%)	42 (85.7%)	49
Total		17	63	80

## DISCUSIÓN

*C. difficile* es un agente que ha tomado gran importancia en los últimos años, debido a que es el agente etiológico más común de diarrea asociada a los cuidados de la salud, y en algunos países en Norte América y Europa se coloca como la infección asociada a los cuidados de la salud más frecuente.<sup>5</sup> La incidencia de esta infección ha aumentado tanto en adultos como en población pediátrica debido al aumento de los recursos hospitalarios, aumento de la supervivencia, estancias hospitalarias prolongadas, uso indiscriminado de antibióticos, entre otros factores.<sup>4</sup>

Debido a lo comentado anteriormente y la emergencia de la cepa hipervirulenta NAP 1 se han reportado cambios epidemiológicos con un aumento en la incidencia infección por *Clostridioides difficile* (ICD), en Estados Unidos se reportó en adultos un incremento de 200%, con una incidencia de 147 infecciones por cada 100,000 habitantes; también en población pediátrica se reporta un aumento en el número de casos, aunque menor comparada con las tasas de incidencia reportada en adultos, por ejemplo en Estados Unidos en 1991 se reportaba una incidencia de 2.6 casos por cada 100,000, en el año 2011 se reportó una incidencia de 24.2 casos por cada 100,000.<sup>4</sup> En México existen pocos estudios realizados en pacientes con infección por *C. difficile* y la mayoría de ellos son en adultos, por lo que no se conoce la incidencia o prevalencia en población pediátrica en nuestro país. En nuestro estudio se logró calcular la incidencia de esta infección en un hospital de tercer nivel en donde se observa el incremento en la incidencia en los últimos años, como lo reportado a nivel mundial.<sup>27</sup> Se observa un aumento progresivo en cada año del estudio, ya que la incidencia en 2013 fue de 0.01/1000 días paciente, en 2014 fue de 0.05/1000 días paciente, en 2015 de 0.1/1000 días paciente, en 2016 fue 0.19/1000 días paciente, en el 2017 fue de 0.63/1000 días paciente y durante el primer semestre del 2018

fue de 0.44/1000 días paciente. Cabe mencionar que en el 2017 se presentó un brote por *C. difficile* por lo que se obtuvo una incidencia mayor.

Se ha descrito de la misma forma un aumento de la cepa hipervirulenta NAP 1, tanto en adultos como en niños, siendo más frecuente en la población adulta; en nuestro estudio se obtuvo una prevalencia de la cepa NAP1 de 28.7%, lo que contrasta con lo reportado en la literatura, en donde IDSA reporta prevalencia de 30% en adultos<sup>4</sup> y la Academia Americana de Pediatría reporta que en niños la prevalencia se encuentra entre 10 y 19% menor a la comparada con los adultos que llega a ser en algunos casos >50%<sup>16</sup> Esta prevalencia mayor a la reportada en la literatura puede ser explicada por el brote presentado en 2017, en donde hubo un incremento de los casos por NAP1, por lo que la prevalencia obtenida no se considera representativa de la población en general.

Clayton y cols. refieren que además del aumento en la incidencia de infección por *C. difficile*, también hay un aumento en la gravedad de los casos, relacionado al aumento de la cepa hipervirulenta NAP 1<sup>5</sup>, contrario a lo reportado por Antonara y cols quienes reportan a pesar del aumento de la incidencia y aumento en el número de hospitalizaciones por infección por *C. difficile*, no hay aumentado el número de casos graves o mortalidad como está descrito en población adulta<sup>27</sup>, esto coincide con lo publicado por IDSA.<sup>4</sup> En nuestro estudio a pesar del aumento de la incidencia, no se encontró aumentó de los casos graves o mayor mortalidad.

En cuanto a la patología de base en los pacientes con infección por *C. difficile* encontramos a los pacientes con tumores sólidos y leucemias como los más frecuentes, seguidos de los pacientes con inmunodeficiencia primaria, estos pacientes son los que tienen mayor exposición a hospitalizaciones, quimioterapia, anitibióticos, esteroides e inmunosupresores, entre otros factores de riesgo descritos en la literatura para esta infección, además se explica debido a que el hospital donde se realizó el estudio es un centro de referencia oncológico por lo que este grupo de pacientes ocupan el primer lugar en frecuencia.

Se han descrito diversos factores de riesgo para la infección por *C. difficile* en la literatura, por lo que se buscaron estos antecedentes en nuestros pacientes, en nuestro estudio no se pudo demostrar la asociación entre el factor de riesgo y la infección, debido a que requerimos pacientes con diarrea sin *C. difficile* (controles negativos) para su análisis, por lo que únicamente pudimos reportar la frecuencia de cada antecedente en nuestro grupo de estudio.

El antecedente más frecuente en nuestros pacientes fue el uso de antibiótico en las últimas 4 semanas previas a la infección, lo que coincide con el meta-análisis reportado por Anjewierden<sup>12</sup>, en donde se reporta OR 2.14; 95% CI, 1.31–3.52; P = .003. Se han descrito múltiples asociaciones entre diversos antibióticos, el antibiótico con mayor asociación a ICD es clindamicina con OR que van desde 2.86 hasta 37.7, en segundo lugar se reporta el grupo de las quinolonas con un OR de 1.7 a 7.28, seguidos de cefalosporinas de tercera generación con OR 3.2, cefalosporinas de cuarta generación con OR 2.14 y carabapenémicos con OR 1.26 a 2.68<sup>13</sup>.

En nuestro estudio encontramos que el 85.2% había recibido algún esquema antibiótico en el mes previo a la ICD, ya sea en monoterapia o terapia combinada, dentro de los antibióticos analizados en monoterapia el grupo más frecuente fueron las cefalosporinas de tercera generación, seguidos de cefalosporinas de cuarta generación y posteriormente carbapenémicos y trimetoprim-sulfametoxazol; en terapia combinada el esquema más frecuente fue carbapenémico + glucopéptido, seguido de cefalosporinas de tercera y cuarta generación + glucopéptido. Concluyendo nuestros resultados podemos decir que los antibióticos utilizados previos a la infección por *C. difficile* en los niños de nuestro estudio fueron cefalosporinas de tercera y cuarta generación, además de carbapenémicos, no se encontró mayor frecuencia en el grupo de lincosamidas y quinolonas como los descrito en la literatura, consideramos que esta diferencia se explica debido a que nuestro universo de estudio son en su mayoría pacientes oncológicos que ameritaron el uso de antibióticos de amplio espectro, ya que como se mencionó previamente el estudio se realizó en un centro de referencia oncológico, además de considerar que las quinolonas no son la primera opción de tratamiento en pediatría, a diferencia de los adultos. Para nuestro estudio se consideró como antecedente de importancia el consumo de antibiótico en las últimas 4 semanas previo a la infección debido a que se reporta un riesgo de 7 a 10 veces más durante este periodo.<sup>4</sup>

En orden de frecuencia encontramos el antecedente de hospitalización en los últimos 3 meses, la cual estuvo presente en 72.5% de nuestros pacientes, este factor ha sido asociado a la ICD desde 1979, también se ha descrito incremento del riesgo al aumentar los días de hospitalización<sup>28</sup>, en nuestro estudio tuvimos pacientes con hospitalización desde 1 día hasta de 283 días al momento en que se diagnosticó la infección. Se ha descrito un rango de colonización desde 2.1% hasta 20% en los primeros días de estancia hospitalaria, aumentando hasta 50% después de los 30 días de hospitalización, esto varía de acuerdo a cada centro<sup>28</sup>, recordando que valorar un egreso temprano puede disminuir el riesgo de colonización y por lo tanto de ICD.

Gran parte de nuestros pacientes, el 98.1% tuvieron adquisición hospitalaria de *C. difficile*, en algunos estudios se reporta mayor proporción de *C. difficile* adquiridos en la comunidad principalmente en estudios comunitarios, ya que también se reporta incremento en su incidencia<sup>2</sup>, sin embargo en nuestro estudio solo se solicitó la prueba para detección de *C. difficile* en pacientes hospitalizados y con factores de riesgo para la infección, lo que nos explica que sean en su mayoría adquiridos en el hospital.

Otro de los antecedentes que ocurrió frecuentemente en nuestro estudio fue la ingesta de antiácidos, en la literatura aún es controversial el riesgo de asociación que existe con ICD<sup>12</sup> y<sup>28</sup> en nuestro estudio el 62% de los pacientes tuvieron el antecedente, el principal de ellos fue omeprazol en 73.1% de los casos, seguido de ranitidina con 20.8%.

También encontramos el antecedente de quimioterapia como un antecedente frecuente, ya que estuvo presente en el 46.3% de los casos.

Con respecto a las manifestaciones clínicas tuvimos que la diarrea fue el síntoma más frecuente en el 100% de los casos, ya que el presentar este síntoma era uno de los requisitos

diagnósticos, contrario a otros estudios publicados donde reportan diarrea en el 84% de los casos, en esta misma publicación reportan fiebre y dolor abdominal en 4%, vómito 4%, dolor abdominal 2% y sepsis en 2%<sup>29</sup>, sin embargo nosotros encontramos mayor frecuencia en los síntomas: 52.8% presentaron dolor abdominal, 53.7% presentaron fiebre, 75.9% tuvieron distensión abdominal y sepsis estuvo presente en 17.6% de los casos. En cuanto a las características de la diarrea Rodríguez Pardo describe que las heces casi nunca muestran sangre aunque sí mucosidad<sup>11</sup>, en nuestro estudio nosotros encontramos que la diarrea con sangre estuvo frecuente en el 62% de los casos. A pesar de que nuestros pacientes estuvieron más sintomáticos, éstos no tuvieron mayor frecuencia en las complicaciones, ya que tuvimos íleo en el 3.7% de los casos, colitis pseudomembranosa en 5.6%, megacolon tóxico en 3.7%, perforación intestinal solo en unos de los casos, así como un solo fallecimiento. El 3.7% requirió manejo quirúrgico y el 6.5% de los pacientes ameritó manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos, lo que coincide con la menor gravedad de los casos en población pediátrica comparada con los casos de la población adulta<sup>4</sup>.

En cuanto al diagnóstico existen varios métodos o pruebas, para nuestro estudio se tomaron en cuenta los criterios diagnósticos publicados por IDSA, que consisten en la presencia de diarrea + la identificación de *C. difficile* en heces.

Aún es controversial el algoritmo ideal para la población pediátrica ya que a diferencia del adulto pueden estar colonizados y encontrarse asintomáticos en mayor frecuencia que los adultos, se reporta que los niños pueden tener un alto porcentaje de colonización, mayor en el primer año de vida en donde puede variar de 30-80%, va disminuyendo conforme aumenta la edad, alcanzando en promedio a los 3 años un porcentaje de colonización similar al adulto <5%, algunos reportan hasta 10%<sup>7</sup>. En la publicación de Antonara y cols referente al diagnóstico de ICD en niños, se menciona que el utilizar técnicas moleculares como detección de ácidos nucleicos (NAAT) incrementan la sensibilidad, sin embargo también puede detectar pacientes con únicamente colonización, ellos sugieren utilizar PCR únicamente en pacientes con población de riesgo<sup>27</sup>, ya que en pacientes no hospitalizados, previos sanos, puede ocasionar un sobrediagnóstico de ICD<sup>4</sup>; por esta razón un resultado positivo debe ser interpretado siempre con precaución y correlación clínica y factores de riesgo de cada paciente<sup>27</sup>. Por lo previamente comentado en nuestro estudio se solicitaron las pruebas diagnósticas en población de riesgo y solo fueron incluidos para el estudio los pacientes con evacuaciones disminuidas en consistencia.

IDSA recomienda no solicitar de manera rutinaria pruebas para *C. difficile* en menores de 2 años, por el alto porcentaje de colonización por *C. difficile*, únicamente se debe sospechar en el diagnóstico si el paciente cuenta con factores de riesgo y cuadro clínico compatible<sup>4</sup>. Sin embargo en nuestro estudio el 24.1% de los pacientes fueron menores de 2 años, y a todos ellos se les dio el valor de infección y no se consideró colonización al evaluar las manifestaciones clínicas y los factores de riesgo, esto se debe a que nuestra población es de alto riesgo, ya que por los diagnósticos de base han sido expuestos a recursos hospitalarios indiscriminados como estancias hospitalarias prolongadas, uso de antibióticos

de amplio espectro, administración de quimioterapia, etc, por esta razón se les dio valor clínico y tratamiento.

Tuvimos dos pruebas diagnósticas, que ya se explicaron previamente, me parece importante mencionar que a 32.4% de los pacientes, se les solicitó únicamente la prueba de Xpert *C. difficile*, éstos fueron los pacientes en quienes se sospechó fuertemente ICD, hubo un gran porcentaje 41.6% de los casos en los que se sospechó ICD, sin embargo también se sospechó en la posibilidad de algún otro agente etiológico o co-infección por lo que se solicitaron las dos pruebas (Xpert *C. difficile* y Luminex xTAG y), por último al 25.9% de los casos se les solicitó la prueba Luminex xTAG para detección de los agentes más frecuentes de gastroenteritis infecciosa, en éstos pacientes no se tuvo la sospecha diagnóstica de ICD. Es relevante mencionar que en este grupo de pacientes están el 85.7% de los pacientes que no recibieron tratamiento, esto se puede explicar debido a que el resultado de esta prueba se reporta varios días después debido a los recursos del hospital, a diferencia de la prueba Xpert *C. difficile*, que se reporta el mismo día el resultado; por lo que muchas veces el resultado de Luminex xTAG se reportó cuando ya no había síntomas o ya se había egresado el paciente, razón por la cual no recibieron tratamiento.

Por otro lado esta prueba Luminex xTAG nos permite identificar otros patógenos que podrían ser considerados como co-patógenos, existen estudios publicados acerca de la co-infección con *C. difficile* en niños, en donde se reporta hasta un 20.7% de co-infección<sup>31</sup>, hay estudios que reportan hasta 45.3% de co-infección en niños<sup>30</sup>, los agentes más comunes son los virus en un 46% de los casos, en primer lugar rotavirus, seguidos de bacterias en 14.9% y parásitos en el 0.01% de los casos<sup>31</sup>. En nuestro estudio encontramos co-infección en el 21.2% de los casos, que coincide con lo reportado en la literatura; el co-patógeno más frecuente fue norovirus 8.2%), seguido de *E. coli* O157 con 4.1, *Shigella* con 4.1%, *Rotavirus* con 2.7%, *Salmonella* 2.7% y con solo 1.4% tuvimos *Campylobacter spp*, adenovirus, *E. coli* enterotoxigénica, *Cryptosporidium spp*; tuvimos casos con más de un agente aislado, además de *C. difficile*, tal es el caso de *Norovirus* + *E. coli* enterohemorrágica, *Norovirus* + *E. coli* O157 y *Norovirus* + *Salmonella*. Todos ellos con un caso, los pacientes recibieron tratamiento para *C. difficile*, todos con buena evolución, lo que apoya el diagnóstico de infección por *C. difficile*, sin embargo considero que en nuestro estudio se tienen datos limitados para identificar si fueron verdaderas infecciones por *C. difficile*, gastroenteritis atribuida a otro agente y colonización por *C. difficile* o verdaderas co-infecciones. Algoritmos con más pruebas diagnósticas, incluyendo pruebas para toxinas, podrían ayudar a definir si *C. difficile* es el agente causal en los casos de co-infecciones.

Analizando el tratamiento administrado en nuestros pacientes, observamos que el 80.6% recibió metronidazol vía oral de forma inicial, sin embargo a 10 (9.2%) de ellos se les modificó el esquema de tratamiento a vancomicina vía oral y metronidazol intravenoso, de éstos 10 pacientes a quienes se les modificó el tratamiento, 2 de ellos cumplieron esquema por 8 y 10 días con metronidazol vía oral antes de la modificación de tratamiento, podemos deducir que estos 2 pacientes a pesar de cumplir tratamiento con metronidazol vía oral, persistieron con los síntomas por lo que requirieron el cambio a vancomicina vía oral +

metronidazol intravenoso. Los 8 restantes tuvieron modificación del esquema terapéutico, no por mala respuesta con metronidazol, si no por la identificación de criterios de gravedad (5 pacientes) o identificación de la cepa NAP1 (7 pacientes), ya que ésta cepa se asocia a cuadros más graves y a mayor resistencia.

En la literatura está descrito el manejo con vancomicina vía oral +/- metronidazol intravenoso en casos graves<sup>4</sup>; sin embargo no hay acotación al tratamiento ideal al presentar NAP 1 positivo, la decisión del tratamiento se basa en la condición clínica del paciente, independientemente si son NAP1 o no. Debido a su asociación con mayor severidad, algunos de nuestros pacientes recibieron modificación de tratamiento a vancomicina vía oral + metronidazol intravenoso al reportarse positivos para NAP 1, sin embargo no eran casos graves, desconocemos cual hubiera sido su evolución si se hubiera continuado con metronidazol vía oral, mientras no presentarán criterios de gravedad.

Seis pacientes más (5.6%) recibieron vancomicina vía oral + metronidazol intravenoso de forma inicial y uno de los casos (0.9%) recibió metronidazol intravenoso. Al final fueron 16 pacientes (14.8%) los que cumplieron esquema con vancomicina vía oral y metronidazol intravenoso.

Se mostró buen apego del tratamiento a las guías, en donde para casos no graves el tratamiento de primera línea de tratamiento es metronidazol vía oral o vancomicina vía oral, y para casos graves se indica vancomicina vía oral +/- metronidazol intravenoso. Hasta el momento no hay estudios que demuestren preferencia de vancomicina sobre metronidazol en un episodio inicial, no complicado, ya que presenta menos efectos adversos, pero puede inducir también la emergencia de otros patógenos resistentes como *Enterococo spp*, por lo que la recomendación no opta por uno u otro.<sup>4</sup>

En general se observó buena evolución en nuestros pacientes, a excepción de uno que falleció, el cual solo recibió metronidazol intravenoso, ya que tenía contraindicación de la vía oral, se desconoce si por la cuenta de neutrófilos en cero o por alguna otra razón no recibió tratamiento intrarectal.

En nuestro estudio únicamente dos pacientes (1.8%) presentaron mala respuesta al tratamiento con metronidazol vía oral, a pesar de la buena evolución encontrada con metronidazol, fue necesario brindar tratamiento a 16 pacientes (14.8%) con vancomicina vía oral + metronidazol intravenoso, se sospecha esto se debe a que nuestro estudio fue realizado en un hospital de tercer nivel o centro de referencia, en donde muchos de ellos eran pacientes oncológicos y/o inmunocomprometidos, en quienes puede haber más complicaciones, esto nos remarca la importancia de una evaluación adecuada para identificación temprana de criterios de gravedad y riesgo para los mismos; los 16 pacientes que recibieron vancomicina vía oral + metronidazol presentaron buena evolución y desenlace.



Se observa que en niños a diferencia de los adultos<sup>32</sup>, aún se obtienen buenos resultados con metronidazol vía oral. Aslam y cols publicaron en Lancet en adultos tratados con metronidazol vía oral, falla de 13%, contraria a una falla de 4% en pacientes tratados con vancomicina<sup>32</sup>, sin embargo estos datos no se pueden traspolar a la población pediátrica. Los resultados de nuestro estudio coinciden por lo descrito por Khanna y cols. en donde reportan que las complicaciones y la mortalidad por ICD en niños no son frecuentes<sup>35 y 36</sup>.

En adultos la resistencia a metronidazol va en aumento, se reporta de 3.6 hasta 15.6% en algunos estudios, la resistencia a vancomicina también ha sido reportada de 2.2% hasta 8%<sup>37</sup>, por lo que hoy en día el tratamiento de elección en adultos es fidaxomicina, medicamento que aun no está autorizado en niños<sup>4</sup>, o vancomicina vía oral +/- metronidazol en casos graves. En nuestro estudio no se realizaron pruebas de susceptibilidades, sin embargo el 99% de nuestros pacientes presentaron adecuada evolución clínica, contrario a lo publicado en el resto de estudios en población adulta, por ejemplo en el meta-análisis realizado por Beinortas y cols en Lancet 2018<sup>33</sup>, en donde recomiendan fidaxomicina como primera línea, excepto en casos graves donde el tratamiento de elección es vancomicina vía oral, ellos de acuerdo a los resultados obtenidos, recomiendan no seguir utilizando metronidazol vía oral como tratamiento para *C. difficile*<sup>33</sup>.

Con respecto a la recurrencia de ICD se han descrito porcentajes menores comparados con la población adulta, en niños se reporta 10-25% y en adultos 15-35%<sup>5</sup>. En nuestro estudio obtuvimos recurrencia en 11.1% de los pacientes, la cual corresponde a lo reportado en la literatura. Se ha descrito que la cepa NAP1 puede asociarse a recurrencia comparado con las cepas negativas para NAP 1<sup>34</sup>, en nuestro estudio no se encontró mayor frecuencia con la cepa NAP1, de hecho tuvimos 3 pacientes con recurrencia en dos ocasiones posteriores a la primo-infección y ninguno de ellos fue positivo para NAP1.

Se clasificaron inicialmente de acuerdo a recaída y reinfección de acuerdo al momento en el que se presentó la recidiva, sin embargo es difícil demostrar si fue recaída por la misma cepa o reinfección, en donde se hablaría de infección por una nueva cepa, como no es posible la distinción clínica, se analizaron de forma general los casos de recurrencias, sin tomar en cuenta el tiempo en el que se presentó. Lo que se pudo observar al realizar esta clasificación es que es más frecuente que se presente la recurrencia en las primeras 8 semanas, que coincide con lo descrito por Rodríguez-Pardo e IDSA<sup>4y11</sup>.

En nuestro estudio es difícil evaluar si la recurrencia fue más frecuente al usar metronidazol o vancomicina vía oral, ya que el 80% de los pacientes recibió metronidazol vía oral. Las tasas de recurrencia en población adulta fueron similares al utilizar vancomicina y metronidazol, sin embargo el riesgo de mortalidad a los 30 días fue menor en los pacientes que recibieron vancomicina vía oral, lo que apoya que este sea el tratamiento de elección en todos los casos graves.<sup>37</sup>

Por último se analizó la frecuencia de sepsis en los pacientes con NAP 1 positiva y los pacientes con NAP 1 negativa, en donde observamos fue más frecuente en el grupo positivo para NAP 1 (32.3% vs 14.3%), lo que se apoya por la hipervirulencia de la cepa descrita en

la literatura<sup>5 y 9</sup>, de la misma forma se observó mayor frecuencia, 16.1%, en la necesidad de manejo en Unidad de Cuidados Intensivos en el grupo con NAP 1 positivo, a diferencia del grupo con NAP 1 negativa con 4.1%.

## CONCLUSIÓN

Debido a la escasos reportes acerca de infección por *C. difficile* en niños, mucha de la información es traspolada de población adulta, observamos que algunos datos coinciden y otros de ellos no, por lo que es importante analizar datos específicos en población pediátrica, para sobre éstos basar las estrategias de diagnóstico y tratamiento.

Con nuestro estudio pudimos conocer los antecedentes más frecuentes en los pacientes con infección por *C. difficile*, así como los grupos de riesgo en los que más frecuentemente se presenta esta infección, también nos permitió conocer la evolución clínica y respuesta al tratamiento, viendo que el metronidazol, además de ser una medida de bajo costo, muestra adecuada respuesta en nuestros niños. Además pudimos conocer la frecuencia de la recurrencia en infección por *C. difficile* y algunas de las características de la infección, cuando es ocasionada por la cepa hipervirulenta NAP 1.

En conclusión en nuestro estudio se describen ampliamente los características y datos encontrados en niños mexicanos con infección por *C. difficile*, escasos en la literatura. Esto puede brindar herramientas para la creación de algoritmos diagnosticos y guías de tratamiento específicas para niños, que considero sería esencial, ya que la infección por este patógeno va en aumento a nivel mundial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
2. Leffler D, Lamont T. *Clostridium difficile* Infection. N Engl J Med 2015;372:1539-48
3. Abt M, McKenney P, Pamer E. *Clostridium difficile* colitis: pathogenesis and host defence.. Nature Reviews Microbiology, 2016, Vol 14, 609-620
4. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S., et al. 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;XX(00):1–48
5. Clayton J, Toltzis P. Recent Issues in Pediatric *Clostridium difficile* Infection. Curr Infect Dis Rep (2017) 19:49
6. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. N Engl J Med 2015; 372:825.
7. Monique J.T., Vernon J, et al. Understanding *Clostridium difficile* Colonization. ClinicalMicrobiologyReviews. 2018 Volume 31 Issue 2 e00021-17
8. Borali E., De Giacomo C. *Clostridium difficile* infection in children: a review. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. NASPGHAN. 2015
9. Smits W, Lyras D, IAcy B, et al. *Clostridium difficile* infection. Nature Reviews. Disease Primers. Vol 2. 2016. 1-20 pp
10. Garth A., Chesnel L, Boegli L. Analysis of *Clostridium difficile* biofilms: imaging and antimicrobial treatment. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 102–108
11. D. Rodríguez-Pardo et al, Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013;31(4):254–263
12. Anjewierden S, Han Z, Deshpande A. et al. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in pediatric inpatients: A meta-analysis and systematic review. The Society for Healthcare Epidemiology of America.
13. National Institute for Health and Care Excellence. *Clostridium difficile* infection: risk with broad-spectrum antibiotics. 2015
14. Salamonowicz M, Styczyńsk J, et al. Incidence, course, and outcome of *Clostridium difficile* infection in children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation. 2018. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases
15. Dávila L, Camacho-Ortiz A. Increasing rates of *Clostridium difficile* infection in Mexican hospitals. BrazJournal Infectious Diseases. 2017;21(5):530–534
16. Committee on infectious diseases. *Clostridium difficile* infection in infants and children. 2013. American Academy of Pediatrics
17. Daza W, Dadán S, Higuera M. Infección recurrente por *Clostridium difficile* en pediatría. Reporte de dos casos y revisión de la literatura. Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. 2016. 61-71 pp
18. Inserto Xpert® C. *difficile*/Epi. 300-9680S Rev. F, March 2016

19. Carey-Ann D, Burnham C, Carroll K, Diagnosis of *Clostridium difficile* Infection: an Ongoing Conundrum for Clinicians and for Clinical Laboratories. *Clinical Microbiology Reviews* . 2013, Volume 26, Number 3
20. Aslam S, et al. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis*. 2005. p. 604–630
21. N. Khanafer et al, Hospital management of *Clostridium difficile* infection: a review of the literature. *Journal of Hospital Infection* 90 (2015)
22. Browling JE. *Clostridium difficile* infection and Pseudomembranous Colitis. In APIC TEXT of Infection Control and Epidemiology. 2014
23. Banach D, Duration of Contact Precautions for Acute-Care Settings. 2017. Shea Expert Guidance
24. Sethi A, Wafa N, Donskey J. Persistence of skin Contamination and Environmental Shedding of *Clostridium difficile* during and after Treatment of *C. difficile* Infection. 2010. *Infection Control and Hospital Epidemiology*.
25. Sammons J, Toltzis. Pitfalls in Diagnosis of Pediatric *Clostridium difficile* Infection. *Infect Dis Clin North America*. 2015 Sep;29(3):465-76.
26. Wendt JM, Cohen JA, Mu Y, et al. *Clostridium difficile* infection among children across diverse US geographic locations. *Pediatrics* 2014;133:651–8.
27. Antonara S, Leber A. Diagnosis of *Clostridium difficile* Infections in Children. 2016. *J Clin Microbiol* 54:1425–1433.
28. Czepl J, et al. *Clostridium difficile* infection: review. 2019. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*
29. Kaltsas A, Simon M, Unruh LH, et al. Clinical and laboratory characteristics of *Clostridium difficile* infection in patients with discordant diagnostic test results. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1303–7
30. Shastri S, Doane AM, Gonzales J, Upadhyayula U, Bass DM (1998) Prevalence of astroviruses in a children’s hospital. *J Clin Microbiol* 36:2571–2574
31. Graaf, H, Faust S.N. Co-infection as a confounder for the role of *Clostridium difficile* infection in children with diarrhoea: a summary of the literature. 2015. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*
32. Aslam S, et al. Treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis*. 2005
33. Beinortas, T. Wilcox M. Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network meta-analysis. 2018. *Lancet Infect Dis*
34. Marsh JW, Arora R, Schlackman JL, Shutt KA, Curry SR, Harrison LH. Association of relapse of *Clostridium difficile* disease with BI/ NAP1/027. *J Clin Microbiol*. 2012;50(12):4078–82
35. Khanna S, Baddour LM, Huskins WC, et al. The epidemiology of *Clostridium difficile* infection in children: a population-based study. *Clin Infect Dis* 2013; 56:1401–6
36. 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; 122:1266–70.

37. Peng Z, Jin D, Kim HB, Stratton CW, Wu B, Tang Y-W, Sun X. 2017. Update on antimicrobial resistance in *Clostridium difficile*: resistance mechanisms and antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 55:1998 – 2008.
38. Stevens V, Nelson, R. Rubin M. Comparative Effectiveness of Vancomycin and Metronidazole for the Prevention of Recurrence and Death in Patients With *Clostridium difficile* Infection. 2017. *JAMA Internal Medicine*
39. Soriano M, Johnson S. Treatment of *Clostridium difficile* Infections. 2015. *Infect Dis Clin N Am* 29. 93–108
40. Crobach M, Planche.T, Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. 2016. *Clinical Microbiology and Infection* 22. S63eS81