

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Descripción clínica y epidemiológica de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, período: Enero 2008 a Diciembre 2016.

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del Posgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en Pediatría.

Dra. Marisol Campos Villalobos

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio

Costa Rica, 2019

- Investigador principal:

- Dra. Marisol Campos Villalobos

Residente Pediatría Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”

Correo electrónico: solcam17@gmail.com

- Subinvestigadores:

- Dra. Kattia Camacho Badilla, Pediatra Infectólogo y Epidemióloga
Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
Correo electrónico: kcamachocr@gmail.com

- Dra. Adriana Yock Corrales, Pediatra Emergencióloga y Epidemióloga
Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
Correo electrónico: adriyock@gmail.com

- Dr. Manuel Enrique Soto Martínez Pediatra Neumólogo y Epidemiólogo
Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
Correo electrónico: quiquesoto@gmail.com

DEDICATORIA

A Dios Todopoderoso.

A mis amados padres, hermanos, esposo e hijos por ser mi guía y mi apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme llegar hasta el día de hoy y disfrutar de todas las bendiciones que me ha dado.

A mis hijos porque cada vez que veo la cara de un niño es un reflejo de ellos, de mi capacidad para amar y querer ser el mejor ejemplo en sus vidas.

A mis hermanos, quienes han sido inspiración y siempre me han apoyado.

A mi esposo por estar siempre a mi lado, por escucharme y darme palabras de aliento.

A mis padres porque me lo han dado todo, la inspiración, el ejemplo de esfuerzo y perseverancia.

A mis tutores académicos, Dra. Kattia Camacho, Dra. Adriana Yock y Dr. Manuel Soto por su disposición, dedicación y asesoría.

A mi profesora, Dra. Lydiana Ávila, por su disponibilidad, asesoría y ser incondicional.

05 de Agosto del 2019

Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación "**Descripción clínica y epidemiológica de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", período: Enero 2008 a Diciembre 2016**", sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños. con el código CEC-HNN-035-2017

Sin otro particular, se suscribe atentamente



Dra. Marisol Campos Villalobos

Cédula: 401940144

Código médico: 11481



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ACTA DE REVISIÓN DEL PROYECTO DE GRADUACIÓN

DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “DR. CARLOS SÁENZ HERRERA”, PERÍODO: ENERO 2008 A DICIEMBRE 2016.

Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría

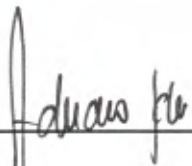



Dra. Lydiana Ávila De Benedictis

Especialista en Pediatría

Sub-Especialista en Neumología pediátrica

Coordinadora Posgrado Pediatría



Dra. Adriana Yock Corrales

Especialista en Pediatría

Emergencióloga y Epidemióloga

Tutor académico



Dra. Marisol Campos Villalobos

Autor principal

TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores.....	ii
Dedicatoria.....	iii
Agradecimientos.....	iv
Hoja de aprobación	v
Resumen.....	viii
Lista de abreviaturas.....	ix
Lista de gráficos y cuadros	x
Introducción.....	1
Justificación.....	5
Objetivos.....	6
Pacientes y métodos.....	7
Aspectos éticos.....	10
Fuentes de financiamiento.....	11
Resultados.....	12
Discusión.....	18
Conclusiones.....	23
Limitaciones y sesgos del estudio.....	24
Recomendaciones.....	25
Anexos.....	26
Bibliografía.....	46

RESUMEN

Introducción

La infección por *Clostridium difficile* (*C. diff*) es una causa importante de morbilidad en la población pediátrica. En los niños, al igual que en la población adulta, se ha descrito un aumento de casos; sin embargo, las características epidemiológicas y clínicas de la infección en niños no han sido descritas previamente en nuestro país.

Pacientes y métodos

El estudio es de tipo retrospectivo observacional, descriptivo. Se estudió la población de pacientes que fueron diagnosticados con diarrea por CD en el Hospital Nacional de Niños (HNN), en el período comprendido entre el 1ero de enero del 2008 y 31 de diciembre del 2016.

Resultados

Se estudiaron 75 episodios de diarrea por *C. diff* en 71 pacientes entre enero del 2008 y el 31 de diciembre del 2016, en niños de 0 a 13 años. Se encontró que el 22,0%(16) tenía menos de 1 año de edad. Hubo una discreta predominancia en la infección nosocomial 49,0%(37), seguida por la infección adquirida en la comunidad 47,8% (36). Los factores de riesgo más frecuentes fueron las co-morbilidades, uso de antimicrobianos, IBP y la hospitalización previa. El tratamiento inicial fue Metronidazol en 87,3% (48) de los pacientes. Hubo recurrencia en tres pacientes. El 31,8%(20) cumplieron criterios para episodio severo y un 68,2% (40) como no severos. El curso clínico fue en su totalidad benigno. No se presentaron muertes por esta causa.

Conclusiones

En esta serie, la mayoría de casos que se presentaron fueron leves, sin embargo, los pacientes que presentan comorbilidades tuvieron mayor riesgo de complicaciones. La presencia de casos sintomáticos en niños menores de un año, hace replantearnos sobre la presencia de infección en esta población, sin embargo, es importante contar con las pruebas diagnósticas adecuadas para lograr definir de forma correcta cada caso. La incidencia de ICD nosocomial, fue lo más frecuente en el presente estudio.

ABREVIATURAS

- ICD: Infección por Clostridium difficile
- CD: *Clostridium difficile*
- CEC: Comité ético científico
- HNN: Hospital de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
- VMA: Ventilación Mecánica Asistida
- IBP: Inhibidor de Bomba de Protones
- SIC: Síndrome de Intestino Corto
- ERC: Enfermedad renal crónica
- MMC: Mielomeningocele
- TCE: Trauma craneoencefálico
- TB: Tuberculosis
- DPC: Desnutrición proteíco-calórica
- SDB: Sangrado digestivo bajo

Lista de gráficos y cuadros

Gráfico 1: Histograma de frecuencias de la edad de los de los pacientes con ICD.
(n = 71 pacientes)

Gráfico 2: Estadísticas descriptivas de la estancia hospitalaria (días) de los pacientes. (n = 52 pacientes)

Gráfico 3: Distribución relativa del servicio de estancia hospitalaria de los pacientes con ICD. (n = 44 pacientes)

Gráfico 4: Distribución relativa de las comorbilidades de los pacientes con ICD.
(n = 71 pacientes)

Gráfico 5: Numero de comorbilidades en los pacientes con ICD. (n = 71 pacientes)

Gráfico 6: Distribución relativa de los antibióticos usados dos meses antes del diagnóstico en los pacientes con ICD.

Gráfico 7: Distribución relativa de las manifestaciones clínicas en los pacientes con ICD. (n = 71 pacientes)

Gráfico 8: Distribución absoluta y relativa del grado de deshidratación en los pacientes con ICD (n = 73 pacientes)

Gráfico 9: Distribución absoluta y relativa del estado nutricional en los pacientes con ICD (n = 64 pacientes)

Gráfico 10: Distribución relativa de los valores de hemoglobina (g/dL) en los pacientes con ICD (n = 64 pacientes)

Gráfico 11: Distribución absoluta y relativa de los valores de leucocitos en los pacientes con ICD (n = 63 pacientes)

Gráfico 12: Distribución absoluta y relativa del frotis de heces en los pacientes con ICD. (n = 72 pacientes)

Gráfico 13: Distribución relativa de presencia o ausencia de leucocitos y los eritrocitos en el frotis de heces en los pacientes con ICD

Gráfico 14: Distribución relativa de los resultados presentados por las coinfecciones en los pacientes con ICD.

Gráfico 15: Distribución absoluta y relativa del tratamiento con antibióticos en los pacientes con ICD. (n = 55 pacientes)

CUADROS

Cuadro 1: Estadísticas descriptivas de la edad (meses) por sexo de los pacientes. (n = 71 pacientes)

Cuadro 2: Estadísticas descriptivas de la estancia hospitalaria (días) de los pacientes con ICD. (n = 52 niños)

Cuadro 3: Estadísticas descriptivas de los exámenes de laboratorio al ingreso de los pacientes con ICD.

Cuadro 4: Estadísticas descriptivas de los exámenes de laboratorio de control metabólico de los pacientes con ICD.

Cuadro 5: Estadísticas descriptivas de los valores de PCR en los pacientes con ICD (n = 32 pacientes)

Cuadro 6: Distribución absoluta y relativa del diagnóstico endoscópico en los pacientes con ICD. (n = 12 pacientes)

Cuadro 7: Distribución absoluta y relativa del diagnóstico patológico en los pacientes con ICD (n = 8 pacientes)

Cuadro 8: Distribución absoluta y relativa del resultado del ultrasonido abdominal en los pacientes con infección por ICD. (n = 19 pacientes)

Cuadro 9: Relación de los antimicrobianos orales y/o parenterales durante la hospitalización en los pacientes con ICD.

Introducción

El *Clostridium difficile* (C. diff) es un bacilo Gram-positivo, anaerobio, formador de endosporas y productor de toxinas, que se considera parte de la flora gastrointestinal normal. Fue descubierto en 1935 pero no fue hasta 1978 que se relacionó a la diarrea causada por antibióticos¹. Las toxinas producidas por el CD son las A y B, las cuales son responsables de su virulencia².

La infección por *Clostridium difficile* (ICD) es la causa más frecuente de diarrea nosocomial en Estados Unidos y su prevalencia ha ido aumentando en las últimas dos décadas, tanto en la población adulta como en la pediátrica¹. Este incremento ha sido el resultado de un uso importante de antibióticos de amplio espectro, envejecimiento de la población, aumento de personas con enfermedades crónicas y la complejidad de enfermedades atendidas en los hospitales³.

Los cuadros infecciosos por C. diff pueden clasificarse en tres grupos: los asociados a hospitalizaciones (inicio de los síntomas 48h después de la admisión o hasta 4 semanas luego del egreso), los indeterminados (Inicio entre las 4 a las 12 semanas del egreso) y los adquiridos en la comunidad (inician antes o durante las primeras 48h de la hospitalización y sin historia de ingresos en las 12 semanas previas). Para efectos de vigilancia los casos indeterminados, por recomendación, se toman como adquiridos en la comunidad¹.

En la población pediátrica, un estudio reciente reportó un incremento de la incidencia de la ICD entre los años de 2003 al 2012, pasando de 24 a 58/10.000 egresos abarcando todos los grupos etarios⁴. Esto también se ha observado en los casos adquiridos en la comunidad que pasaron de 0.8 a 2/1000 consultas a emergencias en el 2001 y el 2006 respectivamente⁵. En un artículo reciente sobre epidemiología de la ICD, se concluye que, debido al aumento significativo en la incidencia, en los niños que presentan diarrea la ICD debe ser considerada un

diagnóstico diferencial aún en pacientes en ausencia de hospitalizaciones recientes o expuestos a antibióticos⁶.

Cualquier persona puede colonizarse en forma asintomática por exposición a las esporas del CD y esto es particularmente común en los infantes durante su primer año de vida, pero va disminuyendo conforme la flora intestinal se estabiliza, usualmente a los 2 años de edad⁷. Luego del nacimiento el neonato presenta un pico de colonización hasta 37%, luego va decayendo a 30% entre el 1 y los 6 meses, 14% entre los 6 y los 12 meses y 10% luego del año, para estabilizarse 0-3% en los adultos⁸. La alta colonización asintomática en estos grupos etarios se debe a múltiples factores que involucran la edad, la lactancia materna, colonización por cepas no toxigénicas o menos patógenas, mucosa intestinal inmadura y la flora neonatal entre otras⁸.

Los cuadros clínicos de las infecciones por CD pueden variar desde una diarrea acuosa, hasta un megacolon tóxico que puede llevar a la muerte. La mayoría de los niños se presentan con diarrea, acuosa en el 79% de los casos y disenteriforme en el 12.5%¹. Los cuadros severos son poco frecuentes en los niños y según un estudio estadounidense solo ocurre en 8% de los casos pediátricos⁹.

Las guías de manejo de la infección por CD en niños, indican que un episodio inicial leve o moderado se caracteriza por leucocitosis menor o igual a 15000 cel/ul o una creatinina sérica menor a 1.5 mg/dl. Un episodio inicial severo se define por leucocitosis >15000 cel/ul o mayor, o una creatinina sérica mayor o igual a 1.5 mg/dl¹⁵. El episodio inicial severo complicado, lo definen como presencia de hipotensión o shock, íleo o megacolon¹⁴.

Entre los factores de riesgo para infecciones por CD en niños, la más importante es la exposición previa a antibióticos; prácticamente todos los antibióticos han sido relacionados a infecciones por CD¹. Este factor está presente tanto en los casos asociados a hospitalizaciones como los adquiridos en la comunidad y en este último escenario, se ha demostrado que algunos antibióticos tienen un riesgo mayor para desarrollar infecciones por CD, como lo son la Clindamicina, seguido por las fluoroquinolonas y las cefalosporinas, no así con las tetraciclinas¹⁰. Otros factores de riesgo son el uso de inhibidores de la bomba de

protones o antagonistas del receptor H-2 de la histamina, ya que el ácido gástrico es un factor protector ante los patógenos que son ingeridos¹. Enfermedades crónicas como la fibrosis quística, las enfermedades inflamatorias intestinales, trasplantados, niños VIH (+), neoplasias y pancreatitis están también asociadas a un mayor riesgo de infecciones por CD⁴, al igual que la presencia de diferentes tipos de ostomías^{11,2}. La hospitalización previa es otro factor importante, aunque la incidencia de casos adquiridos en la comunidad ha ido en aumento en los últimos años, esto en relación a la aparición de una cepa hipervirulenta de CD conocida como NAP1, la cual está relacionada a brotes y los cuadros en niños no se encuentran asociados a hospitalizaciones o al uso de antibióticos previamente^{1,12}. Estos casos tienen complicaciones más frecuentemente y mayor número de recurrencia comparado con las infecciones nosocomiales por CD¹³.

En cuanto al diagnóstico, se han desarrollado técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT); ésta ha sido adoptada en la mayoría de los laboratorios por su rapidez, su alta sensibilidad y especificidad comparados con las pruebas de inmunoensayo enzimático (EIA) que detectan las toxinas A y B estas también, son comúnmente utilizadas. Las (EIA) para la enzima Glutamato Deshidrogenasa (GDH) ofrecen mejor sensibilidad, pero baja especificidad, ya que la GDH está presente tanto en las cepas toxigénicas como no toxigénicas de CD, además tienen la ventaja de ser rápidas y fáciles de utilizar y de menor costo comparadas con NAAT. En muchos hospitales se ha desarrollado algoritmos de dos pasos usando la detección de GDH como un método de cribado, seguido por el NAAT, disminuyendo así los falsos positivos que existen cuando se utiliza el EIA solo. La principal desventaja de la detección de toxinas por métodos de inmunoensayo (IE) es su relativa falta de sensibilidad que van desde el 40 al 60% cuando se comparan con el cultivo toxigénico. El comportamiento de estas técnicas puede dar lugar a un importante número de falsos positivos y negativos¹⁴.

La Academia Americana de Pediatría recomienda que, en el caso de los infantes, sólo se le deben realizar estudios a pacientes con factores de riesgo por su alto porcentaje de colonización¹⁵.

El tratamiento de las infecciones por CD en la población pediátrica sigue los mismos lineamientos que en los adultos y esto involucra tres puntos básicos: soporte médico, suspensión del tratamiento antibiótico previo y la instauración de un tratamiento anti-CD. El tratamiento de primera línea es el Metronidazol oral cuando el cuadro es leve o moderado; en casos severos el de primera línea es la Vancomicina oral. Esta recomendación es dada por estudios en adultos que demostraron similar eficacia con ambos medicamentos en los casos leves y moderados, menor costo del Metronidazol, similar tolerancia al medicamento oral y las preocupaciones por el desarrollo de resistencia antibiótica en gérmenes patógenos. En casos severos el Metronidazol se puede administrar de forma intravenosa asociado a la Vancomicina oral¹. La Fidaxomicina es el nuevo agente utilizado para el tratamiento de infecciones por CD en adultos, con resultados similares a la Vancomicina oral y con disminución en las recurrencias, pero la falta de estudios de seguridad en niños está pendiente para definir su uso⁷.

La ICD ha aumentado en los últimos años según reportes de Estados Unidos, Canadá y Europa. La mayoría de estudios analizan poblaciones adultas, no así las pediátricas, donde no están tan bien definidos los factores de riesgo, los cuadros clínicos y su evolución, ya que algunos mencionan que la mayoría de los casos pediátricos evolucionan de forma benigna y que también la verdadera significancia clínica en ciertos grupos está en controversia por la alta tasa de colonización.

Al día de hoy, no se conocen en Costa Rica datos de la epidemiología de la población pediátrica que ha sido afectada por ICD ni el comportamiento clínico que han tenido. Es por todo lo anterior que se pretende con este estudio conocer esta información con el fin de mejorar el diagnóstico, el manejo, determinar factores de riesgo asociados a mayor morbi-mortalidad y definir el mejor tratamiento, junto con el riesgo de recurrencia y curación.

JUSTIFICACIÓN

La Infección por *Clostridium difficile* ha aumentado en los últimos años según reportes de Estados Unidos, Canadá y Europa. La mayoría de estudios analizan poblaciones adultas, no así las pediátricas, donde no están tan bien definidos los factores de riesgo, los cuadros clínicos y su evolución, ya que algunos mencionan que la mayoría de los casos pediátricos evolucionan de forma benigna y que también la verdadera significancia clínica en ciertos grupos está en controversia por la alta tasa de colonización. Al día de hoy, no se conocen en Costa Rica datos de la epidemiología de la población pediátrica que ha sido afectada por ICD ni el comportamiento clínico que han tenido. Es por todo lo anterior que se pretende con este estudio conocer esta información con el fin de mejorar el diagnóstico, el manejo, determinar factores de riesgo asociados a mayor morbi-mortalidad y definir el mejor tratamiento, junto con el riesgo de recurrencia y curación.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* que fueron valorados en el Hospital Nacional de Niños del 1ero de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2016.

Objetivos específicos

- Describir los signos y síntomas de presentación clínica en los pacientes con infección por *Clostridium difficile*.
- Describir el abordaje terapéutico en los niños con infección por *Clostridium difficile* durante el período del estudio.
- Detectar los factores de riesgo que se asocian a una mayor morbi-mortalidad en infecciones por *Clostridium difficile*.
- Establecer las complicaciones y secuelas asociadas a la infección por *Clostridium difficile*.
- Determinar el riesgo de recurrencia en los pacientes con infección por *Clostridium difficile*.
- Determinar criterios de severidad en los casos ingresados por infecciones por *Clostridium difficile*.
- Determinar la mortalidad asociada a la infección por *Clostridium difficile*.

PACIENTES Y METODOS

Diseño del estudio

El estudio es de tipo retrospectivo, observacional, descriptivo. Se estudió la población de pacientes que fueron diagnosticados con diarrea por CD en el Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", en el período ya descrito basados en la revisión de expedientes clínicos y registros de laboratorio mediante una hoja de recolección de datos previamente estructurada.

Población del estudio

Todos los niños y niñas que cumplan con la definición de caso de diarrea por *Clostridium difficile* que hayan sido manejados en el HNN en el periodo comprendido 1ero de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2016

Criterios de inclusión

- Pacientes entre los 0 a 13 años de edad.
- Todos los niños y niñas que cumplan con la definición de caso de diarrea por *Clostridium difficile* que hayan sido hospitalizados en el HNN.
- Pacientes con prueba positiva de ensayo de inmuno-cromatografía para la detección cualitativa de toxina A y B de *Clostridium difficile* en muestras de heces.

Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos donde no se puedan completar más del 50% de las variables de interés del estudio.
- Pacientes que tengan pruebas positivas por *Clostridium difficile* realizadas en otro centro.
- Pacientes con pruebas positivas pero que son portadores asintomáticos

Tamaño de la muestra

Se obtuvieron datos de todos los pacientes con muestra positiva por CD en dicho período, para un total de 105 muestras. De los anteriores, se excluyeron 30 expedientes los cuales se encontraban incompletos, para una muestra final de 71 pacientes en total con 75 episodios.

Análisis de los datos

El reclutamiento de los pacientes se obtuvo a través de una lista de pacientes facilitada por el Laboratorio de Bacteriología del Hospital Nacional de Niños con muestras positivas por infección por *Clostridium difficile* en el período de estudio comprendido, provenientes de diferentes servicios del hospital. La prueba utilizada en el HNN durante el periodo de estudio es el Certest de la marca Biotec*, es una prueba inmunocromatográfica de un solo paso, para la detección cualitativa, simultánea de Toxina A y B de *Clostridium difficile* en muestras de heces. El test presenta dos tiras, la tira A es una membrana de nitrocelulosa fijada previamente con anticuerpos monoclonales de ratón, frente a la Toxina A. La tira B consiste en la misma membrana con anticuerpos monoclonales de ratón frente a la Toxina B.

Análisis descriptivo

Las variables cualitativas, se analizaron utilizando tablas de frecuencias simples y tablas de asociación o contingencia; las variables cuantitativas, se analizaron por medio de estadísticos de tendencia central (mínimo, promedio, máximo y cuartiles) y por medio de estadísticos de variabilidad (rango, desviación estándar, rango intercuartílico)

1.1.1 Análisis inferencial

Se utilizó la prueba chi-cuadrado para media asociación entre dos variables cualitativas, la prueba t-student o el análisis de varianza para comparar promedio de dos o más muestras independientes, con su respectivo cumplimiento de supuestos.

El análisis de los datos se realizó con ayuda del software Stata ver 14, con licencia propia.

En las variables cualitativas: se valoraron el sexo de los pacientes que presentaron la patología, su condición de egreso, si tenían hospitalización previa en las últimas 4 a 12 semanas, el inicio de los síntomas, el servicio de estancia hospitalaria, los factores de riesgo asociados a estos pacientes, los hallazgos clínicos al momento del diagnóstico, si habían recibido algún medicamento como inhibidor de bomba de protones o antagonistas H₂, si habían tenido historia de ICD previa o recurrente, si presentaban comorbilidades, si habían presentado alguna complicación debida a la infección. También se analizó los exámenes de laboratorio realizados, los hallazgos en hemograma, frotis de heces, guayaco, coprocultivo, hemocultivos, en el control metabólico, si se realizó PCR o PCT. Si se realizó US de abdomen y colonoscopia y los hallazgos. El tratamiento médico administrado. Se valoró la evolución de los pacientes y se describieron las complicaciones asociadas a esta enfermedad. Se determinó el tipo de antibiótico utilizado.

En las variables cuantitativas, se tomaron en cuenta la distribución de la edad de presentación de los pacientes, los días de estancia hospitalaria, se analizaron los

resultados de laboratorio, la duración de tratamiento antibiótico. Los días de síntomas previo al ingreso y días de estancia hospitalaria.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficas comparativas. Para las variables cuantitativas se utilizó estadística descriptiva como promedio, desviación estándar, mínimo y máximo. Para las variables cualitativas se realizaron cálculos de frecuencia.

ASPECTOS ETICOS

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Hospital Nacional de Niños, con el código CEC-HNN-035-2017

Se respetaron todos los principios éticos básicos estipulados en el informe de Belmont. El principio de autonomía y respeto a las personas se cumplió.

El derecho de la confidencialidad se respetó mediante la implementación de medidas de seguridad y precaución en el manejo y almacenamiento de la información, mediante archivos con acceso solo por parte de los dos investigadores. El estudio tiene un riesgo menor al mínimo y por lo tanto no se realizó consentimiento informado escrito. El principio de beneficencia no fue alterado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos extra para la institución de la Caja Costarricense del Seguro Social, puesto que consistió únicamente en una revisión de expedientes clínicos. Los gastos de papelería e impresión fueron cubiertos en su totalidad por la investigadora principal.

RESULTADOS

Características de la población estudiada

Tras la revisión de expedientes clínicos y registros de laboratorio de bacteriología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” durante el período comprendido entre el 1 de Enero 2008 al 31 de Diciembre 2016, se identificaron un total de 105 muestras positivas por CD, correspondientes a 101 pacientes, 4 pacientes tenían más de una muestra positiva. Se excluyeron 30 expedientes debido a que no suministraba el 50% de las variables de interés, para una muestra final de 71 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, con 75 episodios.

El 62% (44) de los pacientes que incluidos fueron hombres.

Con respecto a la edad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la edad promedio de infección entre los niños y las niñas, el promedio de edad fue de $58,5 \pm 45$ meses al momento del diagnóstico, con un rango de entre 0 días de nacidos y 156,0 meses (13,0 años); el 75,0% (53) de los niños tenía 96,0 meses de edad o menos (Cuadro1).

El 73,2% (52) de los pacientes tenían 80 meses o menos de edad al momento de la infección (Gráfico 1). Un 22,0% (16) de la población eran lactantes menores de 12 meses.

El promedio de estancia hospitalaria de los pacientes fue de $31,2 \pm 59,2$ días, con un rango de 0 a 333 días, el 75,0% (39) de los niños tuvo una estancia hospitalaria de 22,2 días o menos (Gráfico 2) (Cuadro 2).

Con respecto a la condición de egreso, solamente hubo un paciente fallecido durante el internamiento y la causa fue por complicaciones de otras comorbilidades, ajenas a la ICD.

El 86,2 % (56) de los pacientes provenían de su hogar.

El 61,4% (27) de los pacientes estaban hospitalizados en los servicios de Infectología y Gastroenterología al momento del diagnóstico y un 27,3% (12) estuvieron en otros servicios como el salón de Onco-Hematología y cirugía (Gráfico 3).

Factores de riesgo

Con respecto a las comorbilidades el 70,4%(37) de los pacientes presentaron al menos una comorbilidad, la frecuencia y tipo de comorbilidades fueron las siguientes: Gastrointestinales: 32,3%(17) (CUCI, Abdomen agudo, Angiostrongilosis, ano imperforado, APLV, Laparotomía exploratoria por adenitis mesentérica, enfermedad celiaca, Megacolon, pinza mesentérica, SIC). Oncológicas: 17,3%(9) (Hemolinfangioma, Linfoma, LLA, Neuroblastoma, Rabdomiosarcoma). Neurológicas: 13,4%(7) (ECNP, Epilepsia, MMC, TCE). Otras 11,5%(6) (Accidente ofídico, quemadura, trauma hepático, OMA a repetición, Quiste tirogloso, prematuridad). Nefrológicas: 7,7%(4) (RVU, Hidronefrosis, IRC). Respiratorias: 5,7%(3) (asma, TB). Genéticas: 5,7%(3) (Síndrome de Di George, T21). Inmuno/ Reumatológicas: 3,8%(2) (Leiomiomatosis, AIJ/SAM). Hematológicas: 1,9%(1) (Anemia de Fanconi) (Gráfico 4). El 69,0%(49) de los pacientes presentaban entre una o dos comorbilidades simultáneamente (Gráfico 5).

El 78,3% (56) de los pacientes presentaron al menos un factor de riesgo, solamente y el 4,2% (3) presentaron ICD en las últimas 8 semanas (Recurrencia de la enfermedad).

En cuanto al uso de antibióticos dos meses previos al diagnóstico, se encontró en el 60,9% (26) de los pacientes. Los más utilizados fueron las Cefalosporinas 50,0%(21) y la Clindamicina 42,9%(18), las Aminopenicilinas las utilizaron un 23,8%(10), Vancomicina 14,3%(6), Fluoroquinolonas y TMP-SMX 7,1%(3), Carbapenémicos 4,8%(2) (Gráfico 6).

Otros factores de riesgo que se encontraron: El uso de H2 antagonistas en los dos meses previos al diagnóstico en un 5,9% (4) y un 14,7% (10) utilizaron IBP.

Manifestaciones clínicas

Se encontró que un 49,3% (37) de los pacientes iniciaron síntomas 48 horas después o hasta 4 semanas posterior a la hospitalización, por lo que se definieron casos de infección nosocomial, de éstos, un 16,2%(6) tenía el antecedente de una hospitalización previa en las últimas 4 semanas.

En el 47,8%(36) el inicio de los síntomas ocurrió antes de la admisión o hasta doce semanas posterior a la hospitalización previa, por lo que se considera infección adquirida en la comunidad y un 2,9%(2) de los pacientes el inicio de los síntomas fue entre las 4 y 12 semanas posterior a la hospitalización, estas se consideran indeterminadas.

Las principales manifestaciones que presentaron los pacientes fueron: diarrea, fiebre y dolor abdominal para un 84,1%(60), 43,5%(31), y 40,6%(29), respectivamente.

El 33,3%(24) de los pacientes presentaron diarrea disenteriforme, un 30,4%(24) vómitos, un 24,6%(22) irritabilidad y un 23,2% (16), deposiciones mucosas, en sólo un 1,4%(1), se describe colitis pseudomembranosa como presentación. (Gráfico 7).

El 100%(71) de los pacientes se presentaron hemodinámicamente estables y el 72,5%(50) presentaron un grado de deshidratación mínimo o ninguno. Un 18,8%(13) de los pacientes presentaron deshidratación leve y sólo un 8,7% (6), deshidratación moderada (Gráfico 8).

En cuanto al estado nutricional los porcentajes de las categorías del estado nutricional por sexo son similares, un 26,5% (17) presentó DPC y un 54,6% (35) eran eutróficos. (Gráfico 9)

Con respecto a las pruebas de laboratorio al momento del diagnóstico al 91,3%(58) de los pacientes se les realizó el Hemograma y se documentó en un 51,6% anemia, con un valor de Hb menor a 12 g/dl, en pacientes menores de 12 años²³. (Gráfico 10). No hubo pacientes >12 años con anemia. El 31,8%(20) de los pacientes presentó valores de leucocitos por arriba de 15000 k/ul. (Gráfico 11). Según la definición clínica, esto los clasifica como episodio severo y un 68,2% (40) como no severos ¹⁴.

Al 87,0%(61) de los pacientes se les realizó control metabólico. El promedio de sodio (mmol/L) en los pacientes en estudio fue $135,20 \pm 3,99$ mmol/L, con un rango de entre 123,00 mmol/L y 144,00 mmol/L. El promedio de potasio (mmol/L) en los pacientes en estudio fue $3,95 \pm 0,99$ mmol/L, con un rango de entre 3,00 mmol/L y 7,00 mmol/L. El promedio de nitrógeno ureico (mg/dL) en los pacientes en estudio fue $9,47 \pm 5,70$ mg/dL, con un rango de entre 1,00 mg/dL y 37,00 mg/dL. El promedio de creatinina (mg/dL) en los pacientes en estudio fue $0,02 \pm 0,13$ mg/dL, con un rango de entre 0,00 mg/dL y 1,00 mg/dL. (Cuadro 4)

Con respecto a los valores de los parámetros inflamatorios, únicamente 4,5%(3) se les realizó PCT, y todos los resultados fueron menores a 0.5ng/ml (valor positivo >0.5ng/ml labHNN) Al 67,6%(46) se le realizó PCR, el 69,6%(32) tuvo resultados positivos (valor positivo >20mg/dl labHNN). El promedio de los valores de la prueba positiva de PCR en los pacientes en estudio fue $73,1 \pm 84,6$, con un rango de entre 1,0 y 419,0 mg/dl.

Al 52,9%(36) de los pacientes que se les realizó hemocultivos, sólo en el 5,6% (2) se demostró co-infección en el torrente sanguíneo, obteniéndose aislamiento por *Acinetobacter Iwoffii* y otro por *Streptococcus dysgalactie*.

Al 86,1%(62) de los casos se realizó frotis de heces (Gráfico 12), se encontró leucocitos y eritrocitos en el 48,4%(30) y 45,2%(28) de las muestras

respectivamente (Gráfico 13). La prueba de Guayaco se realizó únicamente en el 22.5% (16) pacientes, fue positiva en el 68,8%(11).

La mayoría de pacientes en el presente estudio, se les realizó simultáneamente otras pruebas para determinar si existía co-infección por otros gérmenes gastrointestinales y documentó en el 13,0%(11) de los pacientes. Co-infección por rotavirus se demostró en 12,8% (6); 11,8%(4) pacientes *Campylobacter yeyuni* y 2,0%(1) paciente con látex por Norovirus positivo. (Gráfico 14). Al 47,1%(32) de los pacientes se les realizó coprocultivo, hubo únicamente un resultado positivo por *E. coli* enteroagregativa.

En cuanto a los estudios de gabinete al 23,1%(12) pacientes se les realizó colonoscopia. La indicación para realizar este estudio fue variable; en 5 pacientes se realizó por diarrea crónica por definición; 1 paciente tenía diagnóstico de CUCI y además diarrea; 2 pacientes tenían sangrado rectal, (1 de 11 días de nacido y el otro de 16 meses); 3 pacientes EDA disenteriforme y fiebre; 1 paciente tenía antecedente de gastrosquisis y prematuridad. El diagnóstico endoscópico en orden de frecuencia fue: 5 casos con colitis pseudomembranosa, 2 casos sin evidencia de lesiones, 1 caso exudados a nivel de recto, 1 caso mucosa friable, edema, eritema y pseudopólipos, 1 caso pancolitis + CUCI y por último un caso con mucosa eritematosa, edematosa, microulceraciones con nata (cuadro 6). El diagnóstico patológico se determinó en 7 de los 12 casos (cuadro 7). 2 casos colitis aguda infecciosa, 2 casos cultivo dio positivo por *E. coli*, 1 caso de colitis eosinofílica, 1 caso de colitis pseudomembranosa y 1 último de enfermedad inflamatoria intestinal.

Al 37,3% (19) de los pacientes se les realizó US de abdomen, de éstos, 5 pacientes presentaron alguna malignidad de fondo, la indicación para realizar el estudio fue descartar colitis neutropénica. Se confirmó este diagnóstico en 1 paciente y en otros 3 se documentó engrosamiento inespecífico del colon. En 7 pacientes el resultado fue normal. (cuadro 8).

Respuesta al tratamiento médico y resultados

En nuestro estudio se encontró que el 98,2%(54) de los pacientes recibió tratamiento con antibióticos, únicamente un paciente no recibió tratamiento porque posterior dos días posterior al diagnóstico se definió como portador asintomático y se le dio manejo conservador. (Gráfico 15) La mayoría de pacientes tuvo una buena respuesta al tratamiento de primera línea.

El 23.5%(12) de los pacientes recibió probióticos.

El antimicrobiano más utilizado en los pacientes que se infectaron con *Clostridium difficile* fue el Metronidazol únicamente por vía oral y en promedio durante $10,0 \pm 3,3$ días. El promedio de días de tratamiento con Vancomicina + Metronidazol fue de $10,0 + 4,4$ días. Las indicaciones para iniciar Vancomicina fueron: en un paciente falla terapéutica después de 6 días de tratamiento con Metronidazol y en otro paciente por riesgo de translocación bacteriana; las indicaciones para dar estas dos terapias combinadas fueron en un paciente falla terapéutica con Metronidazol, un paciente ya estaba con este tratamiento por sepsis y se continuó, dos pacientes por persistencia de síntomas, un paciente tenía antecedente de síndrome de activación macrofágica por lo que ya estaba recibiendo tratamiento con Vancomicina y se añadió Metronidazol, un paciente tenía antecedente de infección recurrente y otro por neutropenia y aumento de PCR. (Cuadro 9)

Complicaciones

En cuanto a un episodio fulminante se describe en las guías como la presencia de hipotensión o shock, íleo o megacolon¹⁵.

Ningún paciente presentó un episodio fulminante ni complicaciones asociadas a la infección, sólo un paciente durante el internamiento requirió VMA y no fue asociado a la ICD, este mismo paciente falleció por complicaciones asociadas a su patología de fondo.

DISCUSIÓN

En este estudio se presentan las características de una serie pediátrica de pacientes hospitalizados con cuadro compatible con ICD.

El *C. difficile* ha sido tradicionalmente considerado como no patogénico en niños menores de un año. Los hallazgos en nuestra población fueron similares a lo encontrado por Kim et al, donde un 26% de los casos ocurrieron en niños menores de un año¹⁶. Es importante mencionar que en el periodo en el que se llevó a cabo el estudio no existía en nuestro hospital las herramientas adecuadas para realizar el diagnóstico de ICD por lo que no se puede descartar, que algunos de estos resultados sean falsos positivos, dada la alta prevalencia de portadores asintomáticos de cepas toxigénicas de CD¹⁵.

En nuestra población no se encontraron co-infecciones en este grupo etario que pudiera ser una alternativa para explicar la diarrea, además algunos pacientes presentaban factores de riesgo para ICD, por lo que hace cuestionar el concepto de que los lactantes menores a 1 año sólo presentan colonización. Aunque es muy difícil definir colonización versus enfermedad en estos casos, la respuesta al tratamiento sugiere que la misma se dio³. Con estos hallazgos se puede apoyar la hipótesis de que la epidemiología de esta enfermedad está cambiando en la niñez¹.

El promedio de edad de los niños con infección por *C. difficile* está por encima del rango de edad reportado en otros estudios, donde se habla de una incidencia más alta de los 12 a los 48 meses^{6,7,16,17}. No hubo fallecidos por ICD en este estudio, aunque se ha reportado mortalidad hasta de un 4%¹⁶; sin embargo, la mayoría coincide en una baja mortalidad similar a nuestro estudio, probablemente en relación al curso más benigno en la población pediátrica³.

Al igual que otras series el principal factor de riesgo para la ICD es la existencia de una comorbilidad asociada, siendo las más frecuentes la enfermedad oncológica, enfermedad gastrointestinal y enfermedad neurológica. Kim et al en su serie encontró que el 67% de sus pacientes tenían una patología crónica, siendo la principal las neoplasias en un 25%^{11,16}. Esto puede aumentar el riesgo de ICD debido a una mayor exposición al uso de antibióticos y hospitalizaciones prolongadas¹⁸. Además, este estudio se realizó en un hospital de tercer nivel, el cual es de referencia nacional de enfermedades complejas y siendo esto un claro factor de riesgo importante, es esperable que la incidencia de las ICD sea mayor que en centros regionales.

En relación al uso de medicamentos que se describen como de riesgo para adquirir la ICD, nuestros resultados coinciden con la literatura en que el uso de inhibidores de bomba de protones y H2 antagonistas favorecen este tipo de infección. Acorde con este resultado, Mezoff y Cohen¹⁸ en su estudio, que encontró que el uso de IBP fue significativamente mayor en los casos positivos por ICD, al igual que los hallazgos por K. Duleba *et al* donde el 15% de su población había recibido IBP, estos hallazgos fueron reproducibles en nuestra población. Sin embargo, hay estudios que han encontrado hasta un 56% de asociación¹⁸. Esto preocupa debido al aumento en la prescripción de este fármaco en los últimos años, algunas veces sin una justificación que lo respalde.

Aunque a nivel mundial los factores de riesgo en niños aún no están bien establecidos, ha sido ampliamente descrito en varios estudios, la exposición previa a antibióticos, debido a la alteración que provocan en la microbiota intestinal normal^{2,3,5,19} como fue en nuestra serie. Además, los antibióticos más frecuentemente asociados han sido las Penicilinas, Clindamicina y Cefalosporinas¹ al igual que lo encontrado en nuestro estudio.

Los casos clasificados como infección nosocomial fueron la mayoría en nuestro estudio, de éstos, llama la atención que un número importante de los pacientes

tenían una hospitalización previa en las últimas 4 semanas; hallazgo que también se ha descrito en la literatura, donde hasta un 21,7% en los que se catalogó ICD nosocomial, asociaban una hospitalización en el último mes⁶.

En nuestro estudio se encontró casi el doble de incidencia de DPC comparado con otras series, cabe destacar que a nivel internacional es conocida como un factor de riesgo para la adquisición de CD². En la mayoría de estos casos estuvo asociado a co-morbilidad de origen no oncológico.

En nuestra serie, casi la mitad de los casos fueron catalogados como adquiridos en la comunidad, al igual que en otras series⁶. Es probable que la gran mayoría de estos pacientes presentara factores de riesgo, siendo el principal el uso de antibióticos dos meses previos al diagnóstico. Cabe destacar la asociación, en este grupo, de la ICD y la historia previa de visitas a centros de salud⁶, pero también además refuerza el concepto de que muchos pacientes pueden no tener factores de riesgo y aun así presentar la infección.

Las principales manifestaciones clínicas mencionadas en la literatura son diarrea de leve a moderada, raramente con moco o sangre, fiebre y dolor abdominal, lo que no difiere de la presentación de nuestros casos. Tomando en cuenta las nuevas guías para infección por *Clostridium difficile* publicadas en el 2018¹⁵, la gran mayoría de pacientes se clasificó como episodio no severo, esto es semejante a lo reportado por Khanna et al en su estudio, donde se encontró que el 87% de los casos fueron no severos, 8,7% fueron severos y 4,2% severos complicados⁶. Sin embargo, nuestros resultados deben ser analizados con cautela ya que no existe una definición aceptada para ICD severa y severa-complicada. En nuestra serie se decidió utilizar la definición clínica de las últimas guías, aun así la mayoría de series no muestran unificación de criterios, lo que puede hacer que nuestros resultados varíen con respecto a la literatura mundial. En nuestra población un tercio de los pacientes por definición clínica se clasificó como episodio severo, esto tomando en cuenta los hallazgos de leucocitosis $>15000/\text{mm}^3$, ningún paciente cumplió el

criterio de creatinina > 1.5mg/dl. A pesar de estos hallazgos, no se encontraron episodios fulminantes. Todos tuvieron una evolución adecuada y sin complicaciones. Este hallazgo es reproducible en otras series sobre la población pediátrica ^{2,3}.

A partir de inicios del 2019 en el HNN, se realizó la actualización del protocolo de manejo de la ICD, donde se define como infección moderada: diarrea que amerita hospitalización, con o sin moco o sangre, con leve dolor abdominal, sin distensión, o con leve distensión abdominal, con movimientos intestinales conservados. Se define como infección severa: diarrea que inicia o evoluciona a íleo paralítico, megacolon tóxico, hipotensión o shock séptico ²¹. Esto es importante mencionarlo porque si extrapolamos nuestros resultados a esta definición, todos los pacientes de nuestro estudio se clasificarían como infección moderada, por el hecho de que en nuestra población el 100% se hospitalizó. Esto lleva a una sobreestimación de la severidad de los casos, ya que no todos los pacientes ameritaban ser ingresados. Hubo casos en que el motivo de ingreso fue diarrea crónica por definición o diarrea en estudio; además de que el 100% (75) se presentaron hemodinámicamente estables y un 91,3% (63) presentaron leve o mínimo estado de deshidratación, Muchos de estos casos, fueron egresados a los 5 días de recibir antibiótico para continuar el tratamiento ambulatorio.

En nuestra serie, la co-infección gastrointestinal en el momento de la ICD es similar a los hallazgos en otros estudios, donde se ha reportado que es común en niños la co-infección en diarrea por CD hasta en un 20%, siendo la más común por agentes virales¹. Esta condición no alteró la evolución de la enfermedad comparándolo con los pacientes que no lo presentaban, aunque algunos estudios afirman que sí se relacionan con mayor incidencia de infección severa y deshidratación^{1,6,20}. Cabe mencionar que en los dos pacientes que se encontró hemocultivos positivos por otros gérmenes, no se puede descartar que la diarrea haya sido provocada por la bacteremia. En la actualidad se cuenta con un protocolo de manejo que permitiría un diagnóstico más preciso; pero es fundamental que la institución vele por su

cumplimiento, y que provea las herramientas laboratoriales necesarias que permitan disminuir los falsos positivos y la administración innecesaria de antibióticos.

Son reducidas las publicaciones donde se menciona la utilización de la endoscopia como método de diagnóstico de esta enfermedad, K. Duleba et al en su estudio reporta solamente 1 paciente con colitis pseudomembranosa confirmado por endoscopia³. En nuestro estudio la indicación para la realización de esta fue variable, en la mayoría de pacientes fue por diarrea crónica por definición, otros por SDB y en otros por tener diarrea disenteriforme, llama la atención que 5 pacientes a los que se les realizó tenían menos de 24 meses. Sin embargo, en ninguno de los casos la indicación fue por severidad de la infección.

Dentro de los esquemas de tratamiento, el que más se prescribió de inicio fue el Metronidazol VO por un promedio de 10 días, haciendo la salvedad que solo un paciente se discontinuó al segundo día por considerarse un paciente colonizado. Esta cobertura antibiótica coincide que con las guías y además fue la más utilizada, al igual que la Vancomicina que se añadió cuando hubo casos clasificados como severos o falla terapéutica al Metronidazol. No tuvimos falla terapéutica posterior a la indicación de Vancomicina. Esto es comparable con estudios similares, como en el de Khanna et al, ellos tuvieron un 18% de falla terapéutica con Metronidazol y ninguna con Vancomicina^{6,9}.

Para concluir la literatura mundial habla que a pesar del alto porcentaje de ICD que ocurre en la niñez, esta infección en niños es considerada menos frecuente y severa que en adultos¹. Un estudio reciente encontró infección severa en sólo el 8% de los casos⁹, siendo esto similar a lo encontrado en nuestro estudio donde ningún paciente presentó complicaciones asociadas a la infección.

Con respecto a la recurrencia, en nuestro estudio la presentaron el 4,2%(3), estos tenían factores de riesgo tales como malignidad, hospitalización reciente, uso de antibióticos, estos pacientes presentaron, entre las 8 semanas posterior al término del tratamiento inicial, clínica de diarrea. Esta recurrencia es muy semejante a lo

descrito en la literatura^{1,19}. En otras series se ha encontrado recurrencia en un 12 a 25% de los casos^{9,6}.

CONCLUSIONES

- Se realizó una descripción clínica de la infección por *Clostridium difficile* en la población pediátrica, considerando que esta no había sido descrita, estos resultados nos permiten caracterizar los pacientes en nuestro medio hospitalario, reconocer los factores de riesgo para contraer esta infección y pensar en la posibilidad diagnóstica ante síntomas sugestivos.
- La infección es mayoritariamente leve, por lo que es cuestionable si el 100% de los pacientes ameritaban hospitalización, si bien es cierto los pacientes con comorbilidades tienen mayor riesgo de tener complicaciones, es fundamental optimizar la valoración clínica de los pacientes que se presentan con diarrea crónica y que la institución cumpla con la clasificación de severidad en el protocolo ya establecido para disminuir las hospitalizaciones innecesarias.
- La presencia de infecciones sintomáticas en niños menores de un año, nos hace replantearnos sobre la presencia de infección en esta población y no sólo la colonización como se ha descrito en la literatura, pero para esto se necesita mejorar las técnicas diagnósticas con pruebas mucho más específicas que ya se cuentan en nuestro hospital y están descritas en el algoritmo del protocolo actual.

LIMITACIONES Y SESGOS

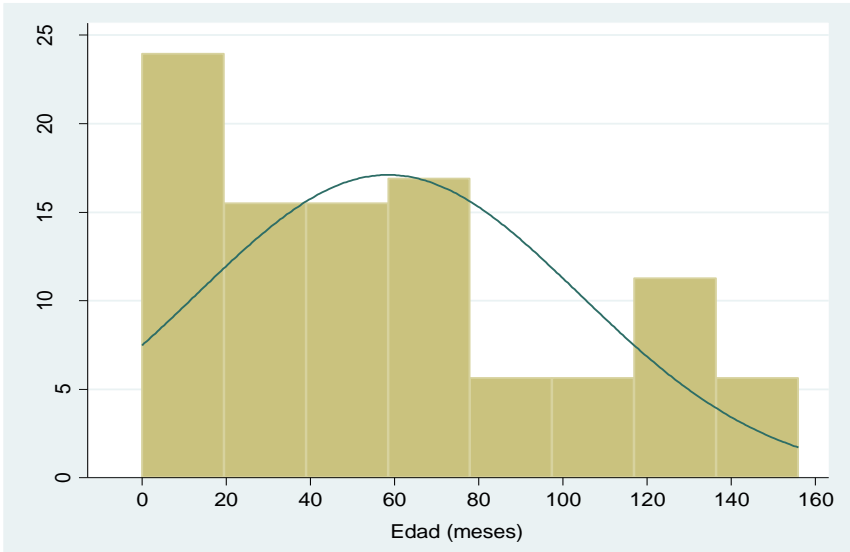
- Tiene las limitaciones y sesgos propios de un estudio retrospectivo, expedientes que no se pudieron recuperar, falta de información y resultados de laboratorio.
- Los resultados representan únicamente los hallazgos en el Hospital Nacional de Niños, el cual atrae la población de la gran área metropolitana en su mayoría y es un único centro.
- El hecho de que el estudio se haya realizado en un Hospital terciario puede hacer que se seleccionen más pacientes con co-morbilidades y condiciones médicas de base, dejando a un lado otros escenarios que también se pueden presentar.
- Por último, una de las principales limitaciones es que en el periodo de estudio no se contaba con las herramientas laboratoriales que se recomiendan en la actualidad para hacer el diagnóstico de la ICD por lo que esto puede haber ocasionado un aumento de la incidencia de los falsos positivos que se trataron.

RECOMENDACIONES

- Educar al personal de salud sobre el uso racional de antibióticos.
- Al ser la cepa hipervirulenta NAP1 de mayor riesgo para la infección grave, es importante contar en el hospital con un método para diagnosticar esta mutación, ya que se asocia a brotes intrahospitalarios y a mayor tasa de recurrencia.
- Educar a la población institucional para el apego y correcto uso de las nuevas técnicas diagnósticas utilizadas actualmente en nuestro hospital y sobre la clasificación de riesgo para disminuir hospitalizaciones innecesarias.
- Instar al personal de salud a que los pacientes con ICD pueden manejarse de forma ambulatoria si su condición clínica lo permite y en caso de que no tengan factores de riesgo.

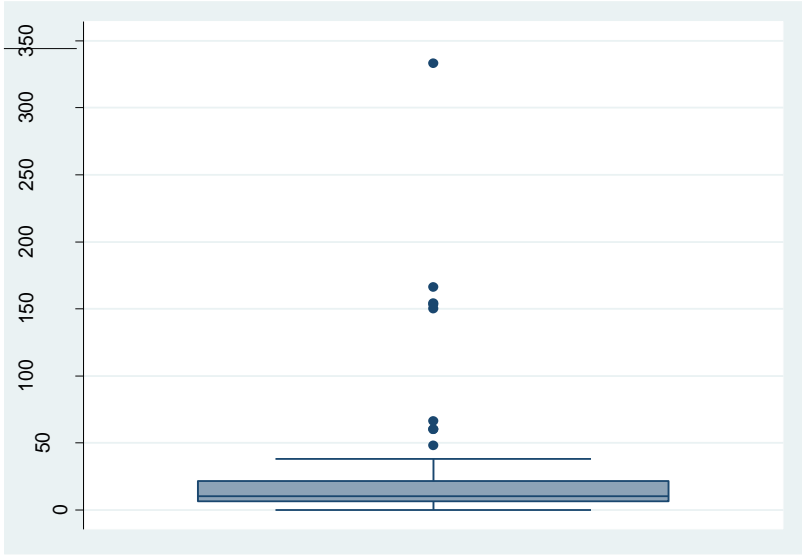
ANEXO

Gráfico 1: Histograma de frecuencias de la edad de los de los pacientes con ICD (n=71pacientes)



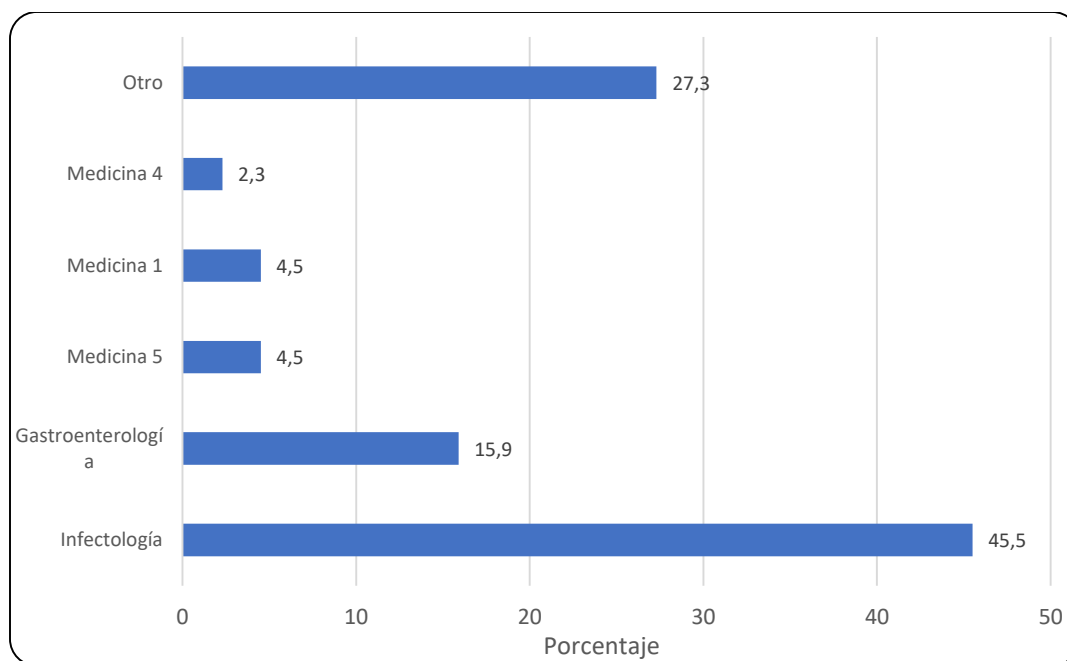
Fuente: Expedientes pacientes.

Gráfico 2: Estadísticas descriptivas de la estancia hospitalaria (días) de los pacientes con ICD (n = 52 pacientes)



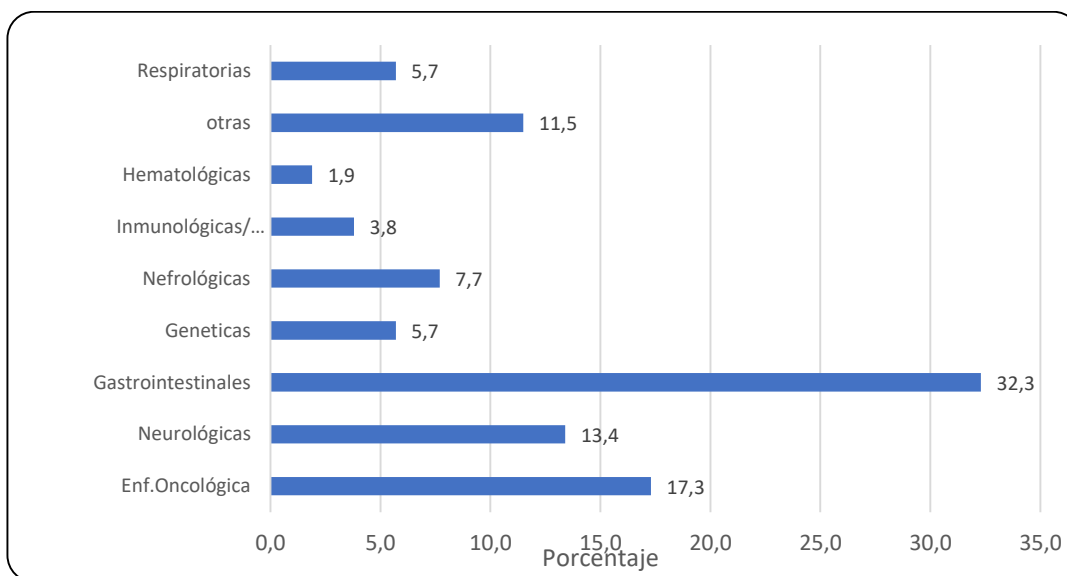
Fuente: Expedientes pacientes

Gráfico 3: Distribución relativa del servicio de estancia hospitalaria de los pacientes con ICD (n = 44 pacientes)



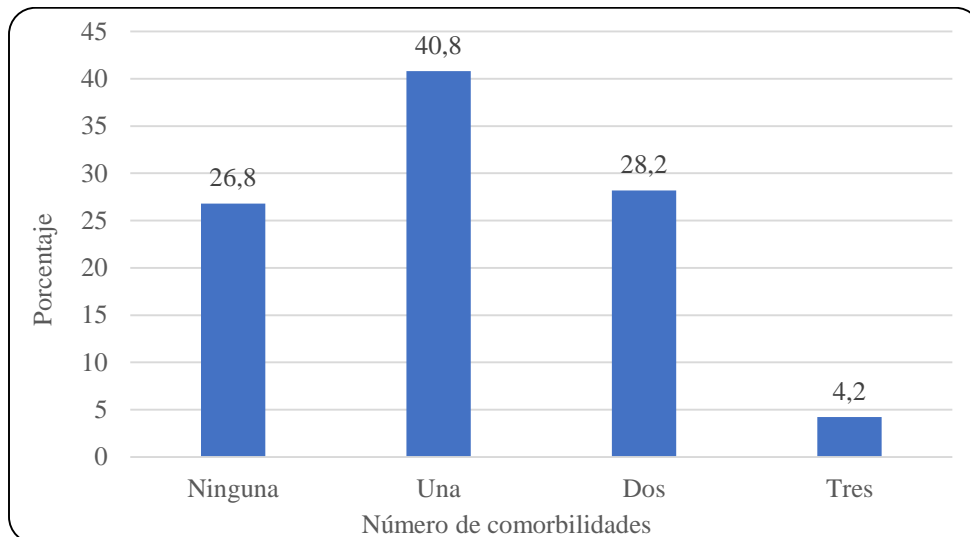
Fuente: Expedientes pacientes

Gráfico 4: Distribución relativa de las comorbilidades entre los pacientes con infección por ICD (n = 52 pacientes)



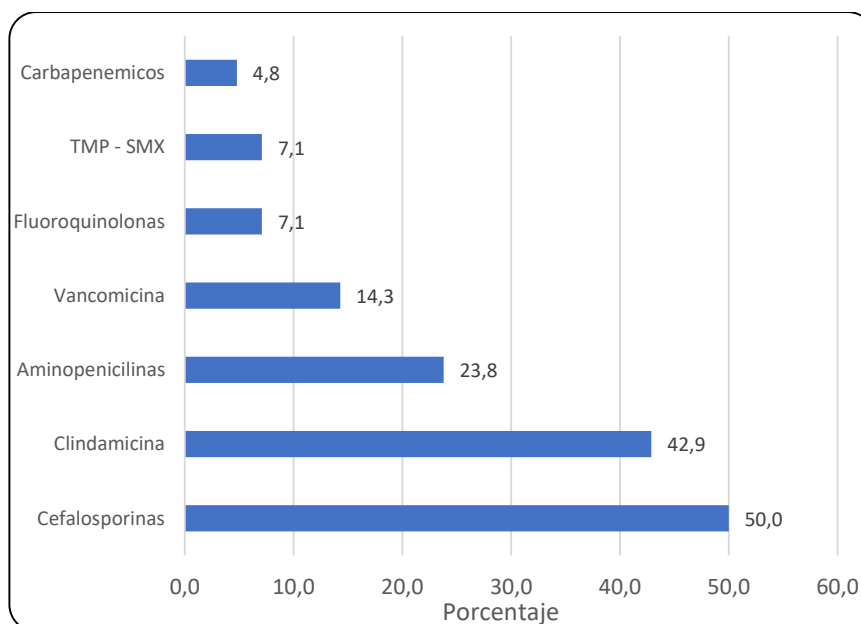
Fuente: Expedientes pacientes

Gráfico 5: Número de condición crónica por paciente con ICD (n = 71 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes

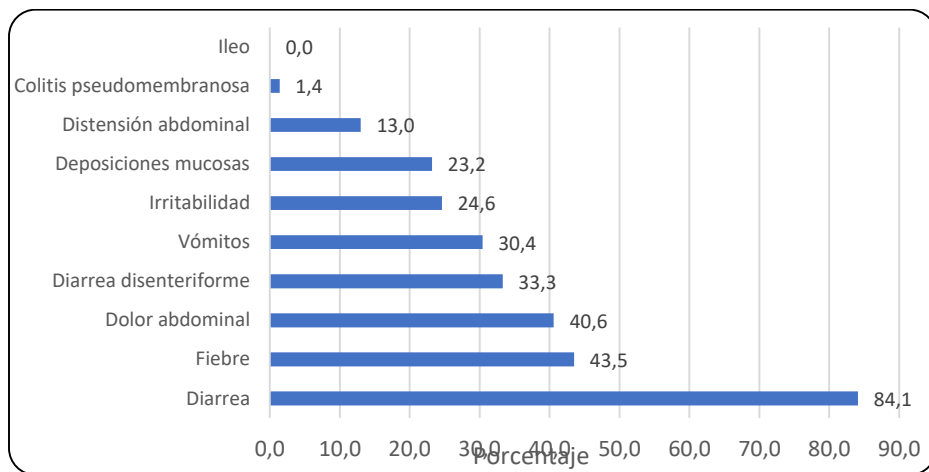
Gráfico 6: Distribución relativa de los antibióticos usados dos meses antes del diagnóstico en los pacientes con ICD (n = 42 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes

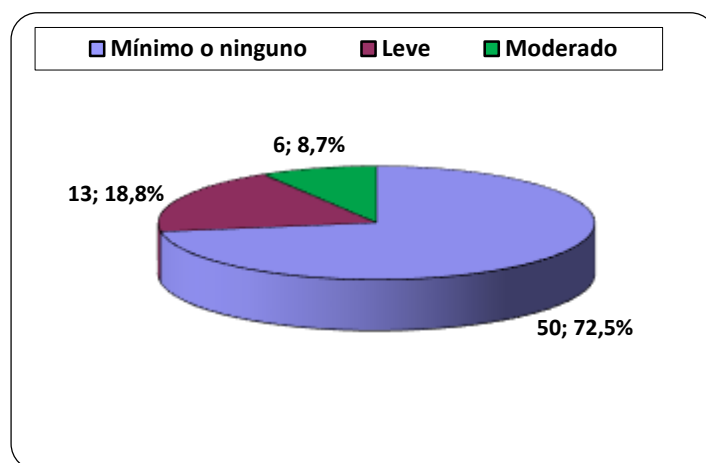
Gráfico 7: Distribución relativa de las manifestaciones clínicas en los pacientes con ICD

(n = 71 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes

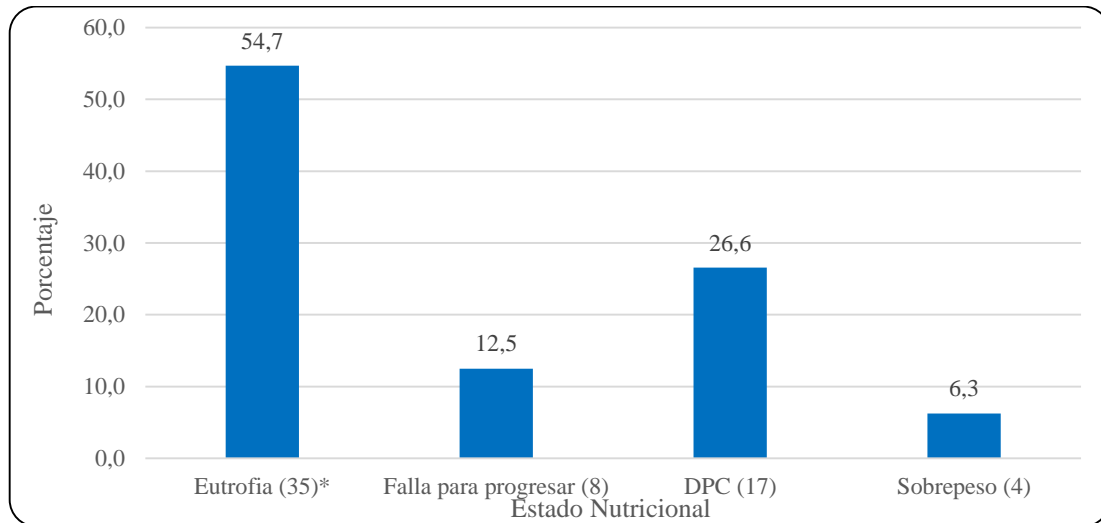
Gráfico 8: Distribución absoluta y relativa del grado de deshidratación en los pacientes con ICD (n = 73 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes.

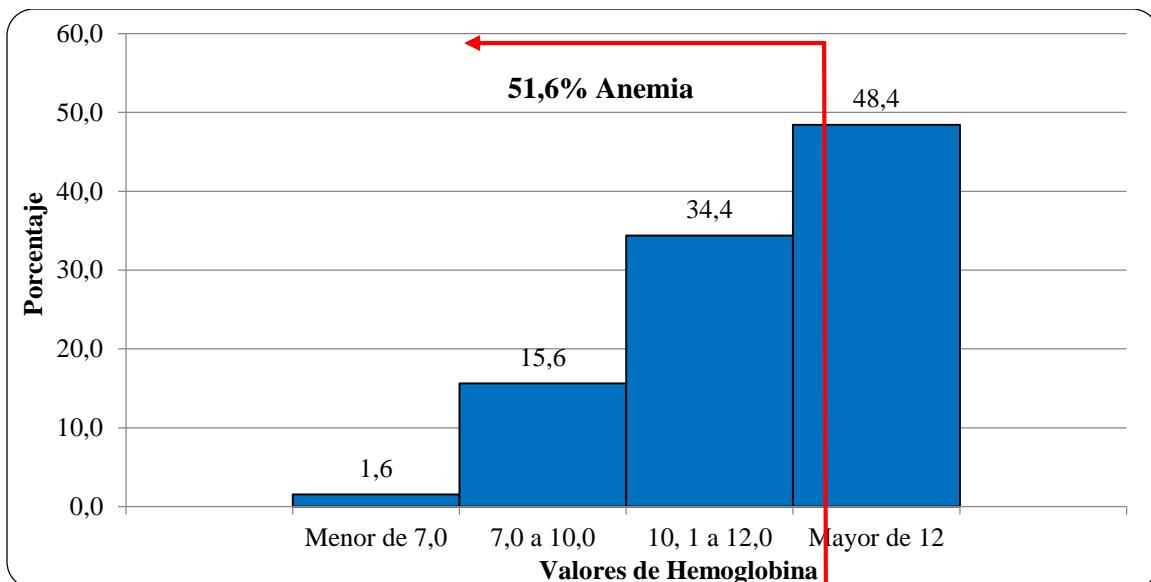
Gráfico 9: Distribución absoluta y relativa del estado nutricional de los pacientes con ICD

(n = 64 pacientes)



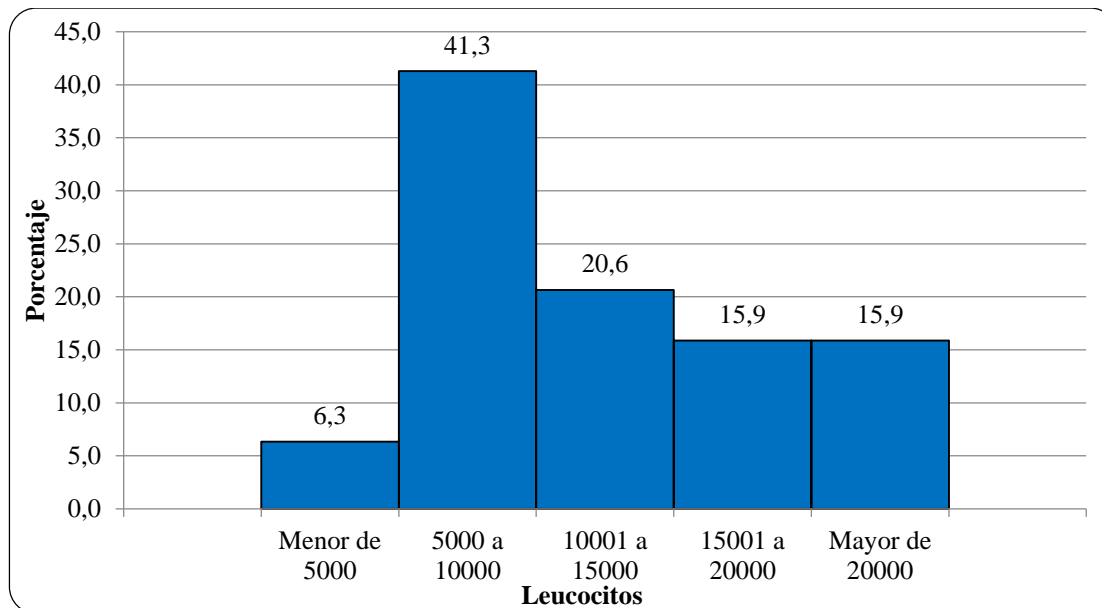
Fuente: Expedientes pacientes.

Gráfico 10: Distribución relativa de los valores de hemoglobina (g/dL) en los pacientes con ICD. (n = 64 pacientes)



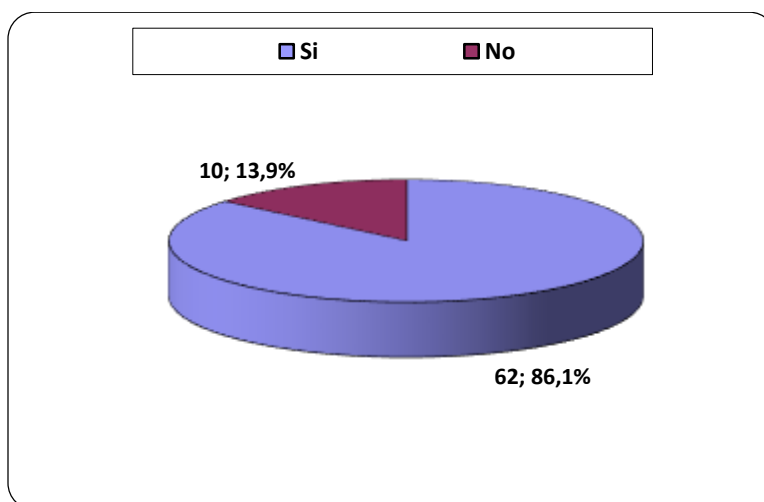
Fuente: Expedientes pacientes.

Gráfico 11: Distribución relativa de los valores de leucocitos (k/ μ L) en los pacientes con ICD (n = 63 pacientes)



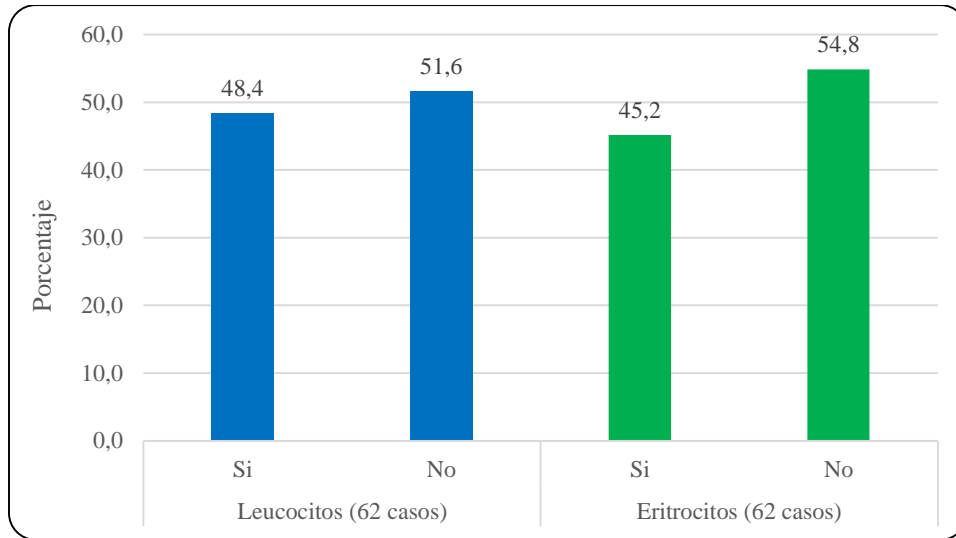
Fuente: Expedientes pacientes.

Gráfico 12: Distribución absoluta y relativa del frotis de heces en los pacientes con ICD (n = 72 casos)



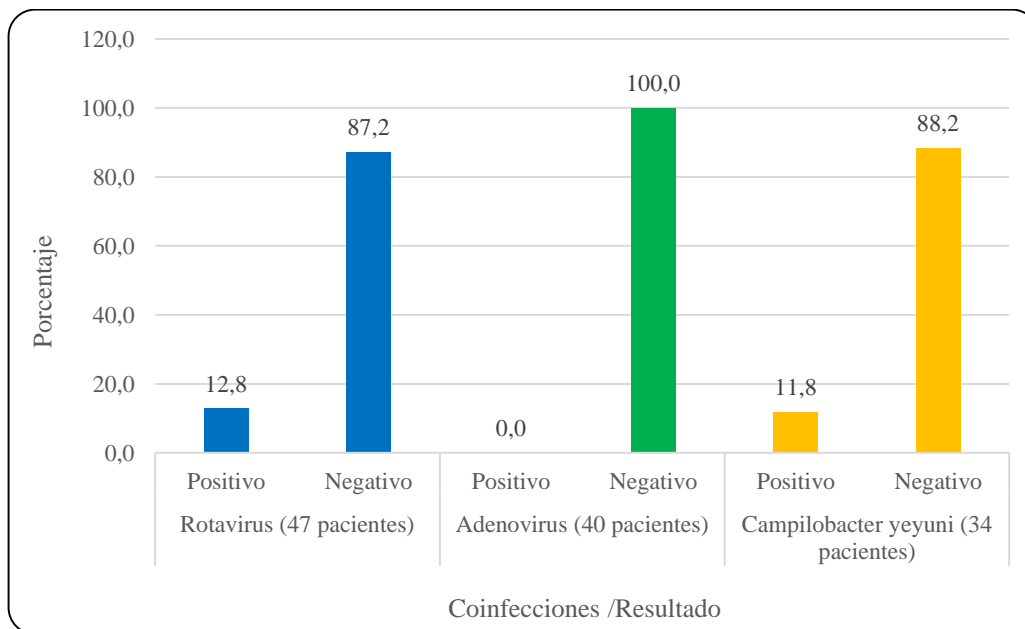
Fuente: Expedientes pacientes.

Gráfico 13: Distribución relativa de presencia o ausencia de leucocitos y los eritrocitos en el frotis de heces en los pacientes con ICD.



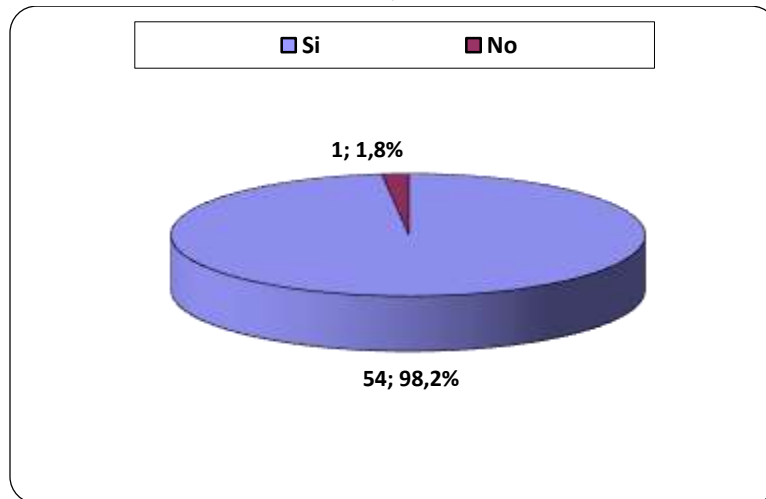
Fuente: Expedientes pacientes.

Gráfico 14: Distribución relativa de los resultados presentados por las co-infecciones en los pacientes con ICD



Fuente: Expedientes pacientes.

Gráfico 15: Distribución absoluta y relativa de los pacientes que recibieron tratamiento con antibióticos para ICD (n = 55 pacientes)



Fuente: Expedientes pacientes

CUADROS

Cuadro 1: Estadísticas descriptivas de la edad (meses) por sexo de los pacientes con ICD (n = 71 pacientes)

Sexo	Niños	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3	I. de C. al 95%		Prueba F	Prueba Levene
									Límite inferior	Límite superior		
Total	71	58,5	45,5	0,0	156,0	24,0	52,0	96,0				
Femenino	27	57,5	51,6	0,0	144,0	9,0	48,0	132,0	39,9	75,1	0,8861	0,1862
Masculino	44	59,1	41,9	2,0	156,0	24,0	55,0	93,0	45,3	72,9		

Fuente: Expedientes pacientes.

Cuadro 2: Estadísticas descriptivas de la estancia hospitalaria (días) de los pacientes con ICD(n = 52 niños)

Niños	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo	Q1	Q2	Q3
52	31,2	59,2	0,0	330,0	6,0	10,0	22,2

Fuente: Expedientes pacientes.

Cuadro 3: Estadísticas descriptivas de los exámenes de laboratorio al ingreso de los pacientes con ICD

Exámenes de Laboratorio	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Linfocitos (k/ μ L)	64	3363,6	2624,5	10,0	13015,0
Neutrófilos (k/ μ L)	64	8539,8	8153,8	23,0	33295,0
Bandas totales	59	146,4	998,3	0,0	7629,0
Plaquetas (k/ μ L)	64	376828,1	179409,9	11000,0	882000,0

Fuente: Expedientes pacientes.

Cuadro 4: Estadísticas descriptivas de los exámenes de laboratorio de control metabólico de los pacientes con ICD

Exámenes de Laboratorio	Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Sodio (mmol/L)	61	135,20	3,99	123,00	144,00
Potasio (mmol/L)	61	3,95	0,99	3,00	7,00
Nitrógeno Ureico (mg/dL)	61	9,47	5,70	1,00	37,00
Creatinina (mg/dL)	61	0,02	0,13	0,00	1,00

Fuente: Expedientes pacientes.

Cuadro 5: Estadísticas descriptivas de los valores de PCR en los pacientes con infección por ICD (n = 32 pacientes)

Pacientes	Promedio	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
32	73,1	84,6	1,0	419,0

Fuente: Expedientes pacientes.

Cuadro 6: Distribución absoluta y relativa del diagnóstico endoscópico en los pacientes con ICD (n = 11 pacientes)

Diagnóstico Endoscópico	Pacientes	Porcentaje
Total	12	100,0
Colitis pseudomembranosa	5	41,6
Exudados a nivel de recto	1	9,1
Mucosa eritematosa, edematosa y microulceraciones cpn nata	1	9,1
Mucosa friable, edema, eritematosa y pseudopólipos	1	9,1
No evidencia de lesiones	2	16,6
Pancolitis, CUCI	1	9,1
Recto y sigmoides mucosa eritematosa	1	9,1

Fuente: Expedientes pacientes.

Cuadro 7: Costa Rica. Distribución absoluta y relativa del diagnóstico patológico en los pacientes con ICD (n = 7 pacientes)

Diagnóstico patológico	Pacientes	Porcentaje
Total	7	100,0
Colitis aguda infecciosa	2	28,0
Colitis eosinofílica	1	14,2
colitis pseudomembranosa	1	14,2
cultivo + E.coli	2	28,0
Enfermedad inflamatoria intestinal	1	14,2

Fuente: Expedientes pacientes.

Cuadro 8: Distribución absoluta y relativa del resultado del ultrasonido abdominal en los pacientes con ICD (n = 19 pacientes)

Resultado Ultrasonido de Abdomen	Pacientes	Porcentaje
Total	19	100,0
Normal	7	36,8
Asas intestinales edematosas	2	10,5
Aumento de líquido abdominal	1	5,3
Aumento de líquido intraluminal	1	5,3
Edema de pared intestinal	1	5,3
Engrosamiento de colon ascendente	1	5,3
Engrosamiento pared rectal	1	5,3
Escaso liquido libre	1	5,3
Leve distensión de asas	1	5,3
Pancolitis y neumatosis intestinal	1	5,3
Plastron apendicular	1	5,3
Tiflitis	1	5,3

Fuente: Expedientes pacientes.

Cuadro 9: Relación de los antimicrobianos orales y/o parenterales durante la hospitalización o ambulatorio en los pacientes con infección por ICD.

Antimicrobianos y/o parenterales	Pacientes	Si (%)	No (%)	VO	IV	Número de días			
						Pacientes	Promedio	Estándar D.	Mínimo
Metronidazol únicamente	55	48 (87,3%)	7 (12,7%)	48 (100,0%)	45	10,0	3,3	1,0	14,0
Vancomicina únicamente	53	2 (3,8%)	51 (96,2%)	2 (100,0%)	2	5,5	6,4	1,0	10,0
Vancomicina + Metronizadol	53	7 (13,2%)	46 (86,8%)		6	17,0	13,4	10,0	44,0
Otros	46	3 (6,5%)	43 (93,5%)		2	11,0	5,7	7,0	15,0

Fuente: Expedientes pacientes.

Hoja de recolección de datos para el estudio:

Descripción clínica y epidemiológica de los pacientes con infección por *Clostridium difficile* en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” período: Enero 2008 a Diciembre 2016.

Ficha de identificación:

paciente:

de expediente:

Criterios de inclusión	Cumple	
	Sí	No
Rango de edad: de 0 a 13 años		
Prueba positiva de ensayo de inmuno-cromatografía para la detección cualitativa de toxina A y B de <i>Clostridium difficile</i> en muestras de heces		
Criterios de exclusión		
Expediente incompleto donde no se puedan completar más del 50% de las variables de interés del estudio		
Paciente con prueba positiva por <i>Clostridium difficile</i> realizada en otro centro.		
Paciente con prueba positiva pero que es portador asintomático (sin sintomatología clínica)		

Sexo Masculino (1) Femenino (2)

Edad (meses)

Fecha de Nacimiento (DD-MM-AAAA):

Fecha de Ingreso (DD-MM-AAAA):

Fecha de Egreso (DD-MM-AAAA):

Fecha de inicio de síntomas (DD-MM-AAAA): _____

Estancia hospitalaria (días completos)

Egreso: Vivo (1) Fallecido (2)

Procedencia Hogar (1) Traslado desde otro Hospital (2)

Provincia de Residencia: San José (1) Alajuela (2)

Cartago (3) Heredia (4) Guanacaste (5)

Puntarenas (6) Limón (7)

Servicio de Estancia Hospitalaria:

Med 6 (1)

Gastroenterología (2)

Med 5 (3)

Infectología (4)

Medicina 4 (5)

Medicina 1(6)

Otro (7)

Antecedentes Personales:

Comorbilidad Sí (1) No (2)
Cuál?

Prematuridad Sí (1) No (2)

Enfermedad inflamatoria intestinal Sí (1) No (2)

Enfermedad intestinal no inflamatoria Sí (1) No (2)

Intestino corto Sí (1) No (2)

Enfermedad oncológica Sí (1) No (2)
Cuál?

Enfermedad neurológica crónica Sí (1) No (2)
Cuál?

Enfermedad renal crónica Sí (1) No (2)
Cuál?

Trasplante Sí (1) No (2)
Cuál?

Inmunodeficiencia Sí (1) No (2)
Cuál?

Padecimiento Actual/Factores de riesgo

Paciente con factores de riesgo Sí (1) No (2)

Antecedente de Infección por *Clostridium difficile* Sí (1) No (2) _____

Antecedente de Infección por *Clostridium difficile* en las últimas ocho semanas

Sí (1) No (2)

Uso de antibióticos dos meses previos al diagnóstico Sí (1) No (2)

Cuales?	Aminopenicilinas	Sí (1)	No (2)
	Cefalosporinas	Sí (1)	No (2)
	Fluoroquinolonas	Sí (1)	No (2)
	TMP- SMX	Sí (1)	No (2)
	Clindamicina	Sí (1)	No (2)
	Vancomicina	Sí (1)	No (2)
	Carbapenémicos	Sí (1)	No (2)

Uso de H2 antagonistas en los últimos dos meses previos al diagnóstico Sí (1) No (2)

Uso de inhibidor de bomba de protones en los últimos 2 meses Sí (1) No (2)

Hospitalización previa en las últimas 4 semanas Sí (1) No (2)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Historia Clínica

Inicio de los síntomas 48 horas después de la admisión o hasta 4 semanas posterior al egreso

Sí (1) No (2)

Inicio de los síntomas 48 horas antes de la admisión o 12 semanas posterior a la hospitalización previa. Sí (1) No (2)

Inicio de los síntomas se dio entre las 4 y las 12 semanas posteriores a hospitalización

Sí (1) No (2)

Peso al ingreso: _____ kg Talla: _____

Fiebre Sí (1) No (2)

Estado hemodinámico Estable (1) Shock (2) _____

Tipo de shock Hipovolémico (1) Séptico (2) _____

Diarrea Sí (1) No (2)

Diarrea disenteriforme Sí (1) No (2)

Deposiciones mucosas Sí (1) No (2)

Irritabilidad Sí (1) No (2)

Vómitos Sí (1) No (2)

Grado de deshidratación Mínimo o ninguno (1) ____ Leve (2) ____ Moderado (3)

Severo (4) ____ Desconocido (5) _____

Íleo Sí (1) ____ No (2)

Dolor abdominal Sí (1) No (2)

Distensión abdominal Sí (1) No (2)

Colitis pseudomembranosa Sí (1) No (2)

Estado nutricional del paciente: IMC: _____

- (1) Eutrofia
- (2) Falla para progresar
- (3) DPC
- (4) Sobrepeso
- (5) Obesidad
- (6) Desconocido

LABORATORIOS DE INGRESO

Hemograma (1) Si (2) No NSR (3) **Fecha:** _____ **(DD/MM/AAAA)**

Hemoglobina (Hb) (1) <7 g/dl (2) 7 -10 g/dl (3) 10 a 12 g/dl (4) >12 g/dl

Leucocitos (1) < 5000 (2) 5000 - 10000 (3) 10000-15000 (4) 15000-20000
(5)>20000

Linfocitos absolutos _____

Neutrófilos absolutos _____

Bandas totales _____

Plaquetas _____

Control metabólico (1) Si (2) No

Fecha: _____ **(DD/MM/AAA)** NSR (1)

Sodio _____ mmol/l

Potasio _____ mmol/l

Nitrógeno Ureico _____ mg/dl

Creatinina _____ mg/dl

PCT (1) Si____ (2) No____ **Resultado:**_____ **Fecha:** _____ **(DD/MM/AAAA)**

PCR (1) Si____ (2) No____ **Resultado:**_____ **Fecha:** _____ **(DD/MM/AAAA)**

Hemocultivos (1) Si (2) No____ **Resultado:** _____ **Fecha:** _____ **(DD/MM/AAAA)**

Si positivo: Germen _____

Frotis de heces (1) Si _____ (2) No _____

Fecha: _____ **(DD/MM/AAAA)**

Leucocitos (1) Si (2) No

Eritrocitos (1) Si (2) No
Guayaco (1) positivo (2) negativo

Resultados por Clostridium

Látex por Clostridium Positivo: fecha del resultado: _____ (DD-MM-AAAA)

Coinfección:

Látex por Rotavirus (1) positivo (2) negativo

Látex por Adenovirus (1) positivo (2) negativo

Látex por Norovirus (1) positivo (2) negativo

Campilobacter yeyuni (1) positivo (2) negativo

Otros _____

Coprocultivo (1) Si _____ (2) No____ **Fecha:** (DD/MM/AAAA)

E coli

Shiguella sp

Salmonella

Otro

ESTUDIOS DE GABINETE

Colonoscopia (1) Si _____ (2) No____ **Fecha:** _____ (DD/MM/AAAA)

Diagnóstico

endoscópico:

Diagnóstico

patológico:

Cuántas colonoscopías: _____

Ultrasonido de abdomen: (1) Si _____ (2) No____ **Fecha:** _____ (DD/MM/AAAA)

Resultado:

TRATAMIENTO MÉDICO

Requirió tratamiento con antibióticos Sí (1) No (2)

Utilizó probióticos Sí (1) No (2) N° de días

Antimicrobianos orales y/o parenterales durante la hospitalización o ambulatorio

Metronidazol únicamente Sí (1) No (2)

Si recibió Metronidazol	VO (1) ____	IV (2) ____	Nº de días
Vancomicina únicamente*	Sí (1)	No (2)	Nº de días
Si recibió Vancomicina	VO (1) ____	IV (2) ____	
Vancomicina + Metronidazol	Sí (1)	No (2)	Nº de días
Otros	Sí (1)	No (2)	Nº de días

* Indicación de Vancomicina: _____

Fecha de inicio de la Vancomicina: _____ (DD/MM/AAAA)

Otros tratamientos:

Requirió UCI Sí (1) No (2) Días:

Requirió VMA Sí (1) No (2) Días:

Complicaciones Sí (1) No (2)

Íleo paralítico Sí (1) No (2)

Megacolon tóxico Sí (1) _____ No (2) _____

Abdomen agudo peritonítico Sí (1) No (2)

Cirugía abdominal: Sí (1) _____ No (2) _____

Otras

Muerte Sí (1) _____ No (2) _____

Nombre del Investigador:

Código _____

Fecha (DD-MM-AAAA)

Firma:

BIBLIOGRAFÍA

1. Elena Borali, Costantino De Giacomo. *Clostridium difficile* infection in children: a review. JPGN Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Ahead of Print DOI: 10.1097/MPG.0000000000001264.
2. Andrea Maccioni, Jaime Cerda, Claudia Terrazas et al. Descripción clínica y epidemiológica de la infección por *Clostridium difficile* en población pediátrica. Rev Chilena Infectol 2015; 32 (5): 523-529.
3. K. Dulęba & M. Pawłowska & M. Wietlicka-Piszcz. *Clostridium difficile* infection in children hospitalized due to diarrhea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2014) 33:201–209.
4. Pant C, Deshpande A, Gilroy R, et al. Rising Incidence of *Clostridium difficile* Related Discharges among Hospitalized Children in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol 2015;37:104-6.
5. Benson L, Song X, Campos J, et al. Changing epidemiology of *Clostridium difficile*- associated disease in children. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28:1233–5.
6. Sahil Khanna, Larry M. Baddour, W. Charles Huskins, et al. The Epidemiology of *Clostridium difficile*. Clinical Infectious Diseases 2013;56(10):1401–6
7. Julia Shaklee Sammons, MD, MSCE; Philip Toltzis, MD; Theoklis E. Zaoutis, MD, MSCE *Clostridium difficile* Infection in Children. JAMA Pediatr. 2013;167(6):567-573.
8. Jangi S, Lamont JT. Asympomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: implications for disease in later life. J Pediatr Gastroenterolog Nutr 2010;51:2–7

9. Wendt JM, Cohen JA, Mu Y, et al. Clostridium difficile infection among children across diverse US geographic locations. *Pediatrics* 2014;133:651-8.
10. Abhishek Deshpande, Vinay Pasupuleti, Priyaleela Thota, et al. Community-associated Clostridium difficile infection and antibiotics: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 1951–196.
11. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, et al. Epidemiology and risk factors for Clostridium difficile infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:580–4.
12. Jennifer L Kuntz, Elizabeth A Chrischilles, Jane F Pendergast. Incidence of and risk factors for community-associated Clostridium difficile infection: A nested case-control study. *BMC Infectious Diseases* 2011, 11:194
13. Pickering L, Baker C, Bernstein H, et al. Clostridium difficile. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases, 2012;29th edition.* pp 285-287. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, Illinois, USA.
14. 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). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1-e48. doi:10.1093/cid/cix1085.
15. Schutze GE, Willoughby RE. Committee on Infectious Disease, American Academy of Pediatrics. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics* 2013;131:196– 200.
16. Kim J, Smathers SA, Prasad P, et al. Epidemiological features of Clostridium difficile-associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001–2006. *Pediatrics* 2008;122:1266–70.
17. Khalaf N, Crews JD, DuPont HL, et al. Clostridium difficile: an emerging pathogen in children. *Discov Med* 2012;14:105-13.

18. Mezoff E, Cohen M. Acid suppression and the risk of *Clostridium difficile* infection. *J Pediatr* 2013; 163 (3): 627-30.
19. A. Lo Vecchio¹ & L. Lancella et al *Clostridium difficile* infection in children: epidemiology and risk of recurrence in a low-prevalence country, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. September 2016
20. E. A. Lees¹ & F. Miyajima¹ & M. Pirmohamed¹ Carroll² & E. D. The role of *Clostridium difficile* in the paediatric and neonatal gut — a narrative review *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 22 March 2016
21. L. Clifford 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). *CID*. 2018:66, April
22. Actualización de Protocolo de Manejo, Infección por *Clostridioides difficile* (ICD). Servicio de Infectología, Servicio de Gastroenterología, Servicio de Bacteriología Clínica. Hospital Nacional de Niños. “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.
23. The Johns Hopkins Hospital, Lauren Kahl, MD and Helen K. Hughes, MD, MPH, *The Harriet Lane Handbook, 21st Edition*, 22 May 2017