

Clostridium difficile, un agente a considerar en Pediatría

Dra. Irma Virginia Díaz Jiménez

Medico Infectólogo Pediatra Jefe del Laboratorio de Virología.

El *Clostridium difficile* es un bacilo gram positivo anaeróbico formador de esporas, el cual es causa de colitis pseudomembranosa en el humano. Siendo la principal causa de diarrea intrahospitalaria reportándose en un 15-25% de las diarreas asociadas a uso de antibióticos.

Cada año se afectan aproximadamente 500,000 personas por infección por *Clostridium difficile*, teniendo un costo de más de 1 billón de dolores en costos y 20,000 muertes. Incrementándose en el estudio de Kayne al presentar esta enfermedad un 54% en costo y en estancia intrahospitalaria 3.6 días., así como se incremento también la mortalidad en los pacientes.

Se adquiere por medio de la ingestión de esporas usualmente transmitidas por otros pacientes a través de las manos contaminadas o del medio ambiente. Las esporas resisten la acidez del estómago y fermentan en su forma vegetativa en el intestino delgado. Se asocia a una pérdida de la flora normal intestinal secundario a una exposición de antimicrobianos, lo cual permite una proliferación, causando una serie de manifestaciones que pueden ser desde acarreadores asintomáticos, diarrea de diferentes grados de severidad hasta una colitis fulminante y muerte.

La incidencia de este germen en los niños hospitalizados se ha incrementado a través de los Estados Unidos desde 1997. Kim y colaboradores evaluaron la incidencia anual de enfermedad asociada a *C. difficile* del 2001 al 2006 en hospitales pediátricos incrementándose el número de admisiones de 2.4 a 4/1000 admisiones $p=0.4$, así como el número de casos por día paciente de 4.4 a 6.5 casos /10,000 días-paciente $p=0.6$.

En general las pruebas diagnósticas moleculares no se recomiendan en niños menores de 2 años, datos recientes han mostrado que los niños hospitalizados con enfermedad por *Clostridium* fue de un 26% en menores de 1 año de edad y el 5% fueron neonatos. La razón es que no se puede diferenciar cuáles eran infecciones verdaderas por *Clostridium* o acarreadores asintomáticos.

El intestino del recién nacido es estéril, pero a los 12 meses de edad el intestino del niño tiene una flora similar al adulto. El estado de portador se reporta en promedio de un 37% en niños de 0-1 mes de edad y de un 30% en niños de 1-6 meses. De 6-12 meses de edad, aproximadamente el 14% son colonizados y a los 3 años de edad es similar a los adultos no hospitalizados de 0-3%.

La virulencia de este germen es conferida primariamente por 2 largas exotoxinas: Toxina A y B codificadas por los genes **tcdA** y **tcdB** los cuales se encuentran localizadas a lo largo de una región de genes regulatorios de una sección de 21 kilobases en una región cromosómica de DNA conocida como región de patogenicidad (paloc).

Existe una tercera toxina llamada toxina binaria la cual se encuentra codificada por **ctdA** y **ctdB** localizados fuera de la región paloc.

La cepa BI/NAP1/027 posee características de mayor virulencia como la deleción del gen **tcdC** lo que favorece una hiperproducción de Toxina A y B, este fenomeno le confiere una tasa de ataque mas elevada con un agravamiento del curso clinico. Se ha relacionado como causa de enfermedad severa incluyento un incremento en la incidencia de infeccion sintomatica, enfermedad recurrente, sepsis, megacolon toxico, perforacion intestinal y mortalidad. La cepa NAP1 se ha reportado en niños en una baja incidencia 10-19% de todos los aisla-

mientos a comparacion de los adultos donde se reporta hasta en un 50%.

Métodos diagnosticos.

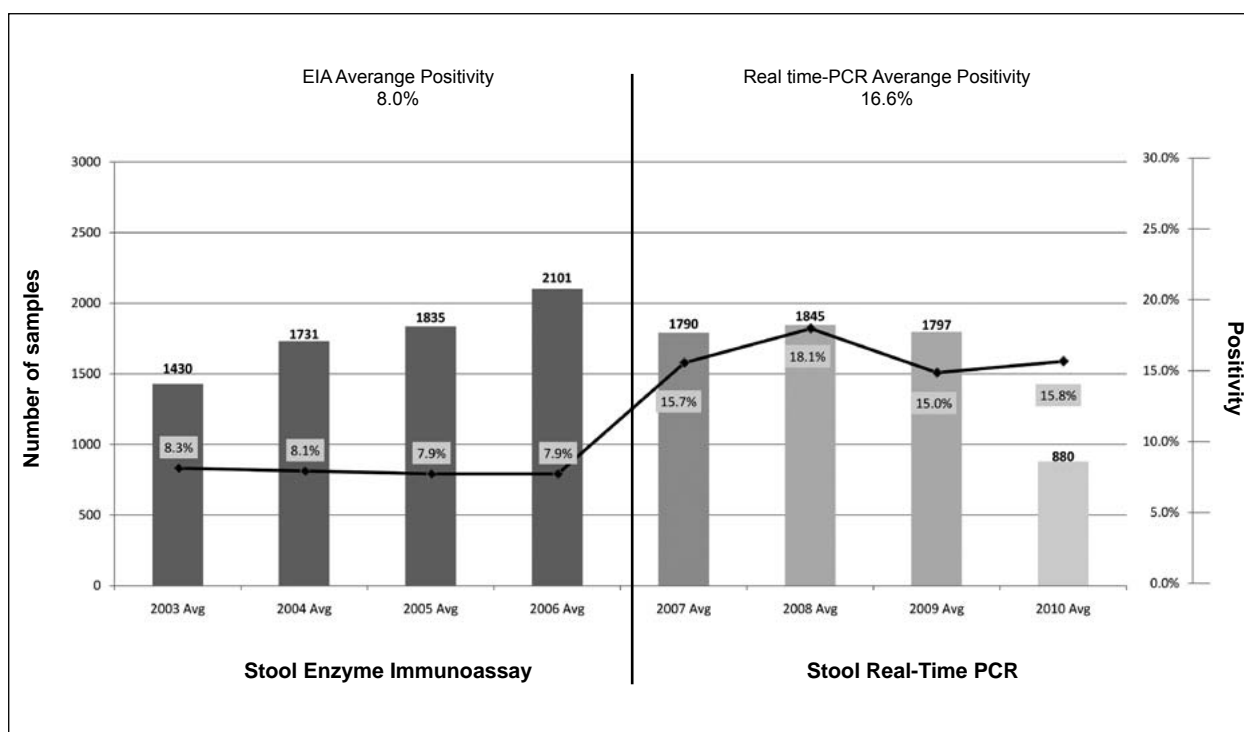
Los métodos diagnósticos que existen actualmente son:

1. El cultivo pero al ser un germen de crecimiento 48-72 horas, fastidioso en el laboratorio es poco práctico.
2. Elisa para detección de Toxina A y B con una sensibilidad de 58.3% y una especificidad de 98.3%.
3. Elisa con detección de GDH + Deteccion de toxinas con una sensibilidad 55.6%, especificidad 98.3%.
4. PCR. Sensibilidad 94.4 % y una especificidad 96.3%.

Tenover reporto una detección mayor de un 93% la toxina B por Tiempo real PCR en comparación con el Elisa de un 60% con un $p < .001$.

Novak reporto en el 2010 un estudio donde se estudiaron un total de 428 pruebas detectando una mayor sensibilidad con PCR tiempo real por GeneXpert (94%) y especificidad 96.3% al compararse con el resto de las

Figura 1. Incidencia en un Hospital Pediátrico reportándose un incremento en positividad al agregar a sus métodos diagnósticos PCR de un 8.3% en el 2003 a un 15.8% en el 2010.



pruebas serológicas en el comercio con una sensibilidad 55.6% con una especificidad 98.3%.

La incidencia en un Hospital Pediátrico presentó un incremento en positividad al agregar a sus métodos diagnósticos PCR de un 8.3% en el 2003 a un 15.8% en el 2010.

Chapin con un numero de muestras menor 81 pacientes determina una sensibilidad de detección de GDH mas detección de toxinas A y B con una sensibilidad de un 61% con una especificidad de un 95% y la prueba molecular de Xpert C. difficile con una sensibilidad de un 96.2% con una especificidad de un 91.6%.

Comentario: Este es un germen importante como etiología de diarreas intrahospitalarias en niños y debiera de estudiarse la incidencia en hospitales en México, ya que existe como tratamiento el metronidazol; evitando con esto un incremento de morbi-mortalidad en niños con factores de riesgo. Y debiera de implementarse los métodos diagnosticos para su identificación, y de acuerdo a los ultimos articulos es muy factible que en los proximos años se considere como gold standart a la PCR

tiempo real, para una detección con una mayor sensibilidad y especificidad.

Referencias

1. Camacho A y cols. Factores asociados con el desarrollo de la enfermedad por Clostridium difficile en un hospital de tercer nivel en México: estudio de casos y controles. 2009. Rev Inv Clin. 61:5: 371-377.
2. Commite on Infectious diseases. Clostridium difficile infection in infants and children. 2013. Pediatrics:131:1:196-200.
3. O'horo J. Et.al. Molecular techniques for diagnosis of Clostridium difficile infection: Systematic Review and Meta-analysis. 2012:87(7):643-651.

Correspondencia:

Dra. Irma Virginia Díaz Jiménez
Dirección: Insurgentes Sur 3700-C, Col. Cuicuilco,
Del. Coyoacán, C.P. 04530, México, D.F.
Teléfono: (55) 1084-0900 ext. 1377.
e-mail: vdiazjemenes@yahoo.com