

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

TESIS

**“PERFIL CLINICO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS  
INFECCIONES POR *Clostridioides difficile* EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS MENORES DE 5 AÑOS, ATENDIDOS EN EL  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO EN EL  
PERIODO COMPRENDIDO DE AGOSTO 2020 A AGOSTO  
2024”**

PRESENTA:

**ZAIRA ITZEL GARCÍA MURILLO**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:  
**PEDIATRÍA MÉDICA**

ASESORES:

**DR. VÍCTOR ANTONIO MONROY COLÍN**

**DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA**

**AGUASCALIENTES, AGUASCALIENTES. FEBRERO 2025**



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 05/02/24

NOMBRE: GARCIA MURILLO ZAIRA ITZEL ID 345554

ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA LGAC (del posgrado): ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL PACIENTE PEDIÁTRICO

TIPO DE TRABAJO: [x] Tesis [ ] Trabajo práctico

TÍTULO: PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES POR Clostridioides difficile EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MENORES DE 5 AÑOS, ATENDIDOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE AGOSTO 2020 A AGOSTO 2024

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): OPTIMIZACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumple con la ética para la investigación (reporte de la herramienta utilizada)

El egresado cumple con lo siguientes:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutor, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (a) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continuen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI [x]
No [ ]

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

MCB.E SILVIA PATRICIA GONZÁLEZ FLORES

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

DR. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

Si usted es investigador(a) del CONACYT, debe de haber sido inscrito(a) en el padrón de investigadores del CONACYT. Si no lo es, debe de haber sido inscrito(a) en el padrón de investigadores del CONACYT. Si no lo es, debe de haber sido inscrito(a) en el padrón de investigadores del CONACYT.



## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/138/24

Aguascalientes, Ags., a 15 de noviembre de 2024

DR. VICTOR ANTONIO MONROY COLIN  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación y de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, han decidido APROBAR el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

**"PERFIL CLINICO EPIDEMIOLOGICO DE LAS INFECCIONES POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE EN PACIENTES PEDIATRICOS MENORES DE 5 AÑOS ATENDIDOS EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO EN EL PERIODO 2020A AGOSTO 2024"**

Autores: DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA  
DRA. ZAIRA ITZEL GARCIA MURILLO

En virtud de que se cumplió con los requisitos establecidos por ambos comités por cual se otorga el número de registro: 2024-R - 42

Con tiempo de vigencia: 6 meses de noviembre de 2024 a mayo de 2025

Sin otro particular, se solicita a los investigadores ajustarse a su periodo de vigencia del proyecto, reportar avance del proyecto de forma semestral en el mes de diciembre mediante el formato de "Avances de protocolos" y al concluirse, reportar estado del estudio, incidencias y eventos, además entregar resumen de resultados obtenidos y de los productos generados.

ATENTAMENTE

DR. SALVADOR ISRAEL MACIAS HERNANDEZ  
ENCARGADO DE LA PRESIDENCIA DEL COMITÉ  
DE INVESTIGACIÓN

DR. JAIME ASael LOPEZ VALDEZ  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
VOCAL SECRETARIO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

SIM /JALV /gchb\*



449 9 94 67 20

www.isea.gob.mx

Av. Manuel Gómez Morán S/N  
Frac. Alameda, C.P. 20259





**Aguascalientes**  
Gente de trabajo y soluciones  
El gigante de México  
CONSTITUCIÓN DEL ESTADO 1923-2017



**AUTORIZACIONES**  
PERFIL CLINICO EPIDEMIOLOGICO DE LAS INFECCIONES POR CLOSTRIDIJOS DIFFICILE EN  
PACIENTES PEDIATRICOS MENORES DE 5 AÑOS ATENDIDOS EN EL CHMH EN EL PERIODO 2020  
2024

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



Dr. Rosendo Sánchez Anaya  
Jefe de Pediatría

DR ROSENDO SANCHEZ ANAYA  
JEFE DE SERVICIO DE PEDIATRÍA  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Ced. Prof. 1362575 U.M.S.N.H  
Ced. Esp. 4111090

*[Handwritten signature]*

DRA ELVA JEANETT AGUADO BARRERA  
PROFESOR TITULAR DE POSGRADO EN PEDIATRÍA  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DR SALVADOR ISRAEL MACÍAS HERNÁNDEZ  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DR VICTOR ANTONIO MONROY COLIN  
PROFESOR ADJUNTO DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA, ASESOR DE TESIS  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DR RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA  
PROFESOR ADJUNTO DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA, ASESOR DE TESIS  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



449 9 94 67 20

www.issea.gob.mx

Av. Manuel Gómez Marín S/N  
Fracc. Alameda, C.P. 20259





**Aguascalientes**  
Gente de trabajo y soluciones  
*El gigante de México*  
UNIVERSIDAD DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES

Centenario Hospital  
**Miguel Hidalgo**

**DR. SERGIO RAMÍREZ GÓNZALEZ**  
**DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**PRESENTE**

Por medio de la presente como TUTOR designado del estudiante **Zaira Itzel García Murillo** con ID: 345554 quien realizó la tesis titulada: **"PERFIL CLINICO EPIDEMIOLOGICO DE LAS INFECCIONES POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE EN PACIENTES PEDIATRICOS MENORES DE 5 AÑOS ATENDIDOS EN EL CENTENSRIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO EN EL PERIODO 2020 A AGOSTO 2024"** un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que ella pueda proceder a imprimirlo así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dr. Víctor Antonio Montoya Colín  
Tutor de tesis

"Se Lumen Proferre"

Aguascalientes, Ags., a 22 día de Noviembre de 2024



C.C.p. Interesado  
C.C.p. Secretaria Técnica del Programa de Posgrado

449 9 94 67 20

www.issea.gob.mx

Av. Manuel Gómez Marín S/N  
Fracc. Alameda, C.P. 20259



## Artículo para publicación en Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica



mí 12:13



para amipmx2@yahoo.co... ▾

COMITÉ EDITORIAL DE LA REVISTA  
LATINOAMERICANA DE INFECTOLOGIA  
PEDIATRICA  
PRESENTE:

Por este medio les enviamos un cordial saludo y ponemos a su consideración, la revisión del presente artículo científico titulado "Infección por Clostridium difficile en menores de 5 años, reporte de casos en un hospital de tercer nivel de atención." para evaluar su posible publicación en la prestigiosa revista de la que ustedes son revisores.

Cabe señalar que la presente publicación no ha sido publicada en ninguna otra revista científica y se contó con los registros correspondientes por los comités de investigación y de ética en investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (Aguascalientes, Ags.)

Afectuosamente:

García-Murillo Zaira Itzel, Delgadillo-Castañeda Rodolfo, García-Morales Irma Liliana, Monroy-Colín Víctor Antonio. Autor de correspondencia:  
Monroy-Colin Victor Antonio

[vmonroyc@gmail.com](mailto:vmonroyc@gmail.com)

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre, Martha Alicia, mi ejemplo y pilar. Por guiarme con amor, disciplina y respeto hacia la vida.

A mis hermanos, Diego y Yair, por su apoyo y motivación incondicional. Gracias por los abrazos que me reconfortaban el alma.

A Francisco, mi compañero de vida. Por tu amor y compañía. Por permanecer incluso en los momentos más difíciles.

A mis guías de cuatro patas, Venecia, Colitas, Cabezón, Rinrin y Milo, quienes acompañaron mi vida desde hace más de 15 años y hasta hace unos meses, bastando una mirada para alentarme a continuar cuando más lo necesitaba. A Negrita y Tuohy, que estuvieron a mi lado durante la crisis del primer año de residencia, reconfortándome siempre. Y, por último, a Atenea, por su amor y paciencia.

A mis maestros del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en especial al Dr. Víctor Antonio Monroy Colín, por exigirme siempre y motivarme a dar lo mejor de mí, a mi asesor metodológico, Dr. Rodolfo Delgadillo. Al equipo de Infectología, por haber sido un lugar seguro para mí durante estos años. A la Dra. Nadine Frank Márquez, por su ejemplo como mujer y profesionalista y por ayudarme a preparar mi proceso de selección para mi siguiente escalón.

A mis compañeros residentes, Alejandro, Rebeca, Vanessa, Cynthia, Karen, Lucero, por todas las vivencias y risas que compartimos. Nada de esto hubiera sido igual sin ustedes.

A los médicos internos de pregrado que hicieron mi residencia un poco más fácil, por su compromiso y dedicación a nuestros pacientes pediátricos.

A mis pacientes, que me enseñaron que la magia es posible.

Infinitas gracias a todos ustedes, los sobrevivientes de mis tormentas.

## **DEDICATORIA**

A mi madre, Martha, mi luz y mi fortaleza.

A mis hermanos Diego y Yair, mis complementos.

A mi compañero de vida, Francisco.

A mis perros, por su amor y compañía incondicional.

A mi yo de 6 años que quería ser doctora.

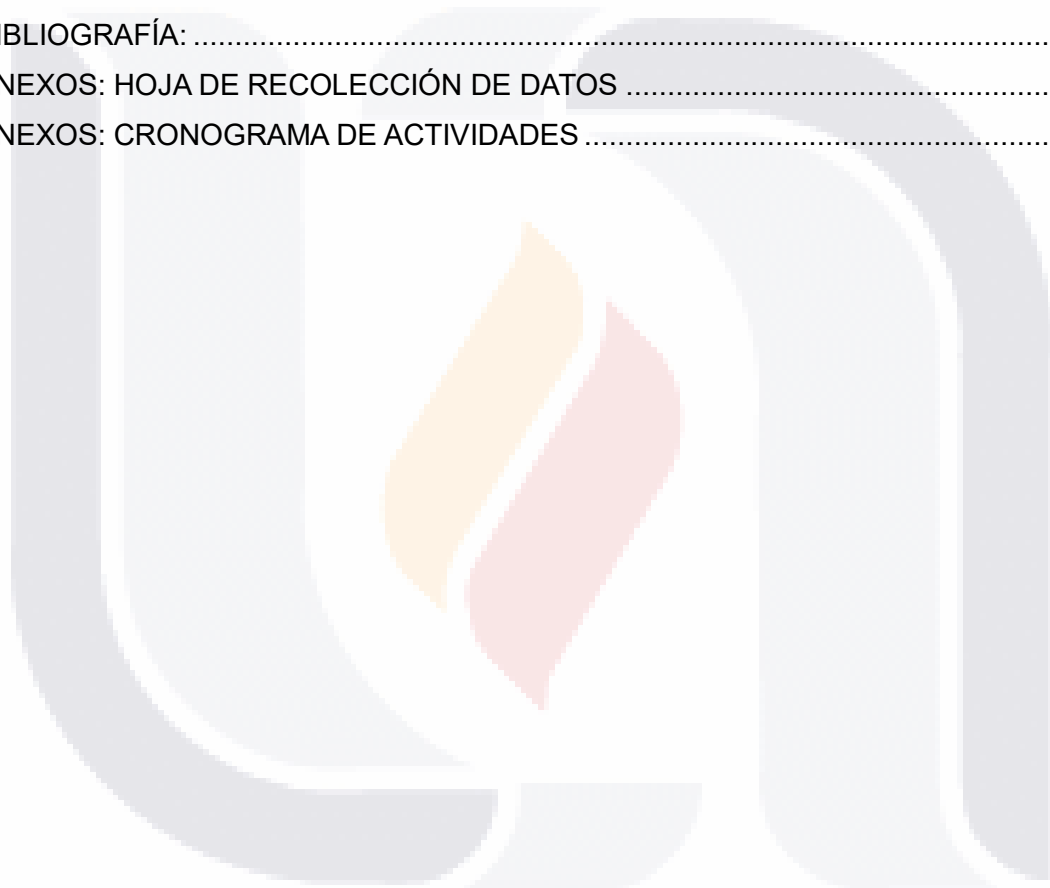




## ÍNDICE GENERAL

|   |    |
|---|----|
| ÍNDICE DE TABLAS.....                           | 3  |
| ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS.....               | 4  |
| ACRÓNIMOS .....                                 | 5  |
| RESUMEN: .....                                  | 5  |
| ABSTRACT: .....                                 | 6  |
| INTRODUCCIÓN: .....                             | 7  |
| CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO .....                 | 8  |
| Epidemiología.....                              | 9  |
| Colonización.....                               | 10 |
| Enfermedad diarreica aguda.....                 | 11 |
| Microbiología.....                              | 13 |
| Factores de riesgo.....                         | 19 |
| Clasificación.....                              | 19 |
| Clasificación de acuerdo con la gravedad.....   | 20 |
| Fisiopatología.....                             | 21 |
| Cuadro clínico.....                             | 23 |
| Diagnóstico.....                                | 26 |
| Tratamiento.....                                | 30 |
| Infección recurrente.....                       | 31 |
| Prevención.....                                 | 32 |
| CAPÍTULO II. METODOLOGÍA:.....                  | 33 |
| Planteamiento del problema: .....               | 33 |
| Justificación:.....                             | 33 |
| Pregunta de investigación:.....                 | 34 |
| Hipótesis:.....                                 | 34 |
| Objetivos .....                                 | 34 |
| Metodología:.....                               | 35 |
| Variables:.....                                 | 36 |
| Procedimientos e instrumentos utilizados: ..... | 41 |
| Recursos materiales y humanos:.....             | 41 |
| Consideraciones éticas y legales:.....          | 41 |

|  |    |
|--|----|
| Análisis estadístico: .....  | 42 |
| CAPÍTULO III. RESULTADOS.....  | 42 |
| Análisis descriptivo: .....  | 42 |
| Análisis univariado (inferencia estadística) variables numéricas. ....   | 46 |
| Análisis univariado (inferencia estadística) variables categóricas. .... | 47 |
| CAPITULO VI. DISCUSIÓN. ....   | 48 |
| CAPÍTULO V. CONCLUSIONES.....  | 50 |
| GLOSARIO .....   | 51 |
| BIBLIOGRAFÍA: .....  | 52 |
| ANEXOS: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....                               | 58 |
| ANEXOS: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....                                  | 59 |



**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1 Clasificación de acuerdo con la presentación clínica y bioquímica propuesta por el Colegio Americano de Gastroenterología ..... 21

Tabla 2. Pruebas diagnósticas específicas y sus características. .... 30

Tabla 3. Codificación de variables ..... 37

Tabla 4. Codificación de variables (continuación) ..... 38

Tabla 5. Codificación de variables (continuación) ..... 39

Tabla 6. Esquema de tratamiento prescrito y frecuencia de uso. .... 45

Tabla 7. Variables numéricas..... 47

Tabla 8. Asociación entra las variables clínicas y complicación por ICD ..... 48



## ÍNDICE DE GRÁFICOS Y FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| Figura 1 Distribución de acuerdo al sexo.....                            | 43 |
| Figura 2. Pacientes alimentados al seno materno. ....                    | 43 |
| Figura 3. Antibióticos administrados previamente al cuadro clínico. .... | 43 |
| Figura 4. Comparativa PCR Multiplexada, toxinas A/B y GDH .....          | 44 |
| Figura 5. Complicaciones presentes en nuestro grupo de estudio.....      | 45 |





## **ACRÓNIMOS**

CCNA: Cell Cytotoxicity Neutralization Assay.

CDC: Disease Control and Prevention.

CHMH: Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

EDA: Enfermedad diarreica aguda.

GDH: Glutamato Deshidrogenasa.

ICD: Infección por Clostridioides difficile.

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

NAAT: Prueba de amplificación de ácidos nucleicos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Reacción en cadena de polimerasa.

SHEA: The Society for Healthcare Epidemiology of America.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

## **RESUMEN:**

La Infección por *Clostridioides difficile* se considera la causa más común de diarrea asociada a antibióticos. En niños la incidencia ha aumentado, siendo difícil cuantificar la exactitud dadas las limitaciones para el diagnóstico. El uso indiscriminado de antibióticos, inhibidores de bomba de protones y la inmunosupresión son los principales factores de riesgo asociados.

*Objetivo principal:* Describir características clínicas y paraclínicas de los menores de cinco años que cursaron ICD en el periodo de agosto 2020 a agosto 2024, conocer la frecuencia de colonización por *C. difficile* y limitar el uso indiscriminado de antibióticos para esta patología.

*Materiales y métodos:* Se realizó un estudio longitudinal, retrospectivo y descriptivo en pacientes pediátricos de 0 a 5 años atendidos entre agosto 2020 y agosto 2024 en el CHMH con cuadro gastrointestinal que ingresaron al servicio de urgencias con PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales positiva a *C. difficile*.

*Resultados:* Se tuvo a 54 pacientes con PCR positiva para *C. difficile*, sólo 11 (20.3%) resultaron positivos a determinación de toxinas A y B por inmunoanálisis. Se analizaron los casos positivos, la edad media fue de 4 meses y la moda de 7 meses. El 63% fueron hombres, 50% eutróficos, 35.2% recibió lactancia materna. El 24% con genopatía, 25% oncológicos, 7.4% antecedente de prematurez y el 42.5% eran previos sanos. Respecto al consumo previo de antibióticos se presentó en 25.9% siendo las C3 las más prescritas. El 35% con antecedente de hospitalización y una media de 7 días de estancia previa. El manejo de los casos positivos fue con metronidazol en 46.3% y en el 29.6% recibió manejo sintomático. El 94.4% se egresó por mejoría, el 1.9% egresó por alta voluntaria y el 1.9% falleció por perforación intestinal.

*Conclusión:* La incidencia de *C. difficile* en nuestro contexto se alinea con lo reportado en la literatura revisada, del 20 al 30% según Debbie y colaboradores (2023). Tales datos coinciden con los obtenidos en este estudio, identificándose 11 casos positivos. En esta serie, el síntoma predominante fue la diarrea, y la mortalidad resultó relativamente baja.

*Palabras clave:* *Clostridium difficile*, colitis pseudomembranosa, niños, disbiosis.

## **ABSTRACT:**

*Clostridioides difficile* infection is considered the most common cause of antibiotic-associated

diarrhea. In children, the incidence has increased, making it difficult to quantify the accuracy given the limitations for diagnosis. The indiscriminate use of antibiotics, proton pump inhibitors and immunosuppression are the main associated risk factors.

Main objective: To describe clinical and paraclinical characteristics of children under five years of age who suffered from CDI in the period from August 2020 to August 2024, to know the frequency of colonization by *C. difficile* and to limit the indiscriminate use of antibiotics for this pathology.

Materials and methods: A longitudinal, retrospective and descriptive study was carried out in pediatric patients from 0 to 5 years of age treated between August 2020 and August 2024 at CHMH with gastrointestinal symptoms who were admitted to the emergency department with a multiplexed PCR for gastrointestinal pathogens positive for *C. difficile*.

Results: 54 patients with positive PCR for *C. difficile* were included, only 11 (20.3%) were positive for determination of toxins A and B by immunoassay. Positive cases were analyzed, the mean age was 4 months and the mode was 7 months. 63% were men, 50% were eutrophic, 35.2% were breastfed, 24% had genopathy, 25% were oncological, 7.4% had a history of prematurity and 42.5% were healthy. Regarding previous use of antibiotics, it occurred in 25.9%, with C3 being the most prescribed. 35% had a history of hospitalization and a mean of 7 days of previous stay. The management of positive cases was with metronidazole in 46.3% and in 29.6% received symptomatic management. 94.4% were discharged due to improvement, 1.9% were discharged voluntarily, and 1.9% died due to intestinal perforation.

Conclusion: The incidence of *C. difficile* in our context is in line with that reported in the reviewed literature, 20 to 30% according to Debbie et al. (2023). Such data coincide with those obtained in this study, identifying 11 positive cases. In this series, the predominant symptom was diarrhea, and mortality was relatively low.

Keywords: *Clostridium difficile*, pseudomembranous colitis, children, dysbiosis.

## **INTRODUCCIÓN:**

*Clostridioides difficile* es una bacteria anaerobia, grampositiva, formadora de esporas y

productora de toxinas A y B, que se descubrió inicialmente en 1935, a partir de las heces de recién nacidos sanos y posteriormente se identificó como una causa de diarrea asociada a antibióticos. En la actualidad, es considerada la causa más común de diarrea asociada a antibióticos y estancia intrahospitalaria prolongada.

La incidencia de la infección documentada en niños ha ido en aumento, en Estados Unidos se han notificado hasta 20,000 casos al año lo que incrementa los costos en atención sanitaria, sin embargo, ha sido difícil cuantificar la magnitud exacta y el impacto socioeconómico dada las limitaciones para el diagnóstico certero, lo que conlleva a intervenciones inadecuadas.

Este estudio busca conocer la frecuencia de la colonización por *C. difficile*, describir los factores de riesgo, datos clínicos y paraclínicos de la infección confirmada y el manejo actual, en pacientes pediátricos diagnosticados, evaluando el desenlace clínico de estos pacientes. La comprensión de esta relación permitirá utilizar los recursos diagnósticos de manera adecuada y proponer estrategias para optimizar el manejo local de estas infección con el objetivo de mejorar las pautas de tratamiento en esta población vulnerable.

## **CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO**



## *Epidemiología.*

*Clostridioides difficile* es una bacteria anaerobia, grampositiva, formadora de esporas y productora de toxinas A y B, que se descubrió inicialmente en 1935, a partir de las heces de recién nacidos sanos. Es hasta 1978 que se identificó como una causa de diarrea asociada a antibióticos. Anteriormente era conocida como *Clostridium difficile* ya que como su nombre lo dice, era difícil de aislar, de tratar y controlar por lo que desde entonces y hasta el año actual es considerado la causa infecciosa más importante de diarrea asociada a antibióticos en todo el mundo y una de las principales causas de infección asociada a la atención sanitaria. (1, 2, 3) En 2015, Lawson y Rainey propusieron restringir el género, demostrando que está filogenéticamente distando del grupo I del grupo clostridiales I de ARNr entrando dentro de la clasificación del grupo XL. (1, 3, 4)

Los estudios realizados por Borody y colaboradores demuestran que, a partir del 2019, la ICD en niños ha ido aumentando, pero la magnitud exacta del problema ha sido difícil de cuantificar dada las limitaciones para el diagnóstico y el desvío de recursos de salud pública provocados por la pandemia de COVID 19. (4).

A principios de la década del 2000 se observó un aumento en la frecuencia y gravedad de la infección en adultos con ingreso hospitalario en los Estados Unidos de América, siendo mayormente atribuidos a la cepa PCR Ribotipo 027. Se duplicó entre 200 y 2009, y en 2017 la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y la Sociedad de Epidemiología de la Atención Médica de América (SHEA) actualizaron las pautas de práctica clínica de infección por *C. difficile* en 2017, incluyendo, por primera vez, recomendaciones específicas sobre el diagnóstico de ICD y consideraciones terapéuticas en niños. Se documentó mayor incidencia en niños menores de 5 años y la mayoría de las infecciones fueron asociadas a la comunidad, documentadas entre el 70-75%. A diferencia de los adultos, los niños con infecciones asociadas a la comunidad son más saludables, con tasas más baja de exposición a antibióticos. (5,6).

De acuerdo con la clasificación propuesta por la guía de práctica clínica de la IDSA, para clasificar la ICD, se hablan de dos grandes rubros; asociada a la comunidad y la asociada a la atención médica. La primera es definida por la aparición dentro de los tres días posteriores a la

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

hospitalización siempre que no haya pernoctado en un centro de atención médica en las 12 semanas anteriores; y asociada a la atención médica definida por la aparición después de tres días a la hospitalización. En niños se ha documentado mayor incidencia en la comunidad, difiriendo en este rubro con los adultos. (5) y de acuerdo con Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), se estima que la incidencia de infección por *C. difficile* asociada a la comunidad en niños es tan alta, llegando a representar el 75% de los casos comparadas con el 20% asociado a la atención médica. (5, 6)

Recientemente, Ochoa-Hein y colaboradores reportaron en un estudio de casos y controles en un hospital de tercer nivel de México, obteniendo datos demográficos, clínicos y de laboratorio en población adulta, identificando 2,356 casos, 90% asociados a la atención médica y sólo el 10% adquiridos en la comunidad; dentro de las comorbilidades de estos pacientes, se encontraron hipertensión, diabetes y cáncer; se observó un uso previo de inhibidores de la bomba de protones, esteroides y antibióticos, sobre todo carbapenémicos. La mortalidad a los 30 días fue del 16%, concluyendo como factores de riesgo el uso previo de esteroides y uso concomitante de antibióticos, alteración en el recuento de leucocitos (leucopenia/leucocitosis), creatinina sérica elevada, hipoalbuminemia, choque séptico, sepsis abdominal y coinfección por SARS-COV2. (6)

Edad: Es importante tener en cuenta que la prevalencia de detección de *C. difficile* varía de acuerdo con el grupo etario. La colonización, que inicia poco después del nacimiento, alcanza su punto máximo entre los 6 a los 12 meses, por lo que las tasas de porte asintomático superan el 40% durante el primer año de vida. A partir de los 2 años, la frecuencia disminuye para acercarse a las tasas observadas en adultos aparentemente sanos entre el 1-3%. (5)

Los lactantes parecen estar universalmente protegidos a pesar de las altas tasas de colonización, incluso en presencia de cepas productoras de toxinas. (7)

Un estudio llevado a cabo por Larry K. y colaboradores, en el que se incluyeron 40 lactantes, demostró que la colonización por *C. difficile* está asociada con una respuesta humoral frente a las toxinas A y B. En este sentido, se observó que los lactantes presentaban niveles séricos significativamente elevados de anticuerpos IgA e IgE específicos contra dichas toxinas. (8)

*Colonización.*

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

No hay una definición específica y consistente de colonización por *C. difficile*, sin embargo, de acuerdo con el Consenso Mexicano sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por *C. difficile*, se considera colonización cuando el bacilo es detectado pero no hay signos ni síntomas de infección; probablemente los sujetos están protegidos de la progresión gracias a una respuesta humoral a las toxinas, sin embargo, estos individuos actúan como reservorio de infección representando riesgos para otros individuos. (9)

La prevalencia de colonización varía de acuerdo con la edad; en neonatos y lactantes se han reportado cifras que van desde el 18 hasta el 90%, a diferencia de los trabajadores de salud que alcanzan el 13%. (10) La fisiopatología de la colonización no está bien descrita, pero se habla de la detección de esporas en el ambiente (agua potable, albercas, suelos), en hospederos intermediarios e incluso en alimentos como carne de puerco, res, pavo, mariscos y vegetales listos para comer. Es probable que los humanos ingieran esporas frecuentemente, pero, si cuentan con una microbiota intestinal intacta, permanecerán asintomáticos y no colonizados. Las esporas sobreviven al ambiente ácido del estómago y germinan en el intestino, siendo los ácidos biliares los facilitadores del proceso de germinación. (11)

El papel que juega la microbiota intestinal para evitar la colonización es fundamental, estimulando el sistema inmunológico del hospedero, la depleción de nutrientes y la inhibición de bactericidas. El escrutinio para detectar individuos colonizados no debe realizarse de forma rutinaria, ya que no se proporciona tratamiento. (12)

#### *Enfermedad diarreica aguda.*

Las enfermedades diarreicas agudas (EDA's) son la principal causa de deshidratación en la infancia y una importante causa de morbilidad a nivel global. De acuerdo con la Organización Mundial de la salud, se definen como una disminución en la consistencia de las evacuaciones líquidas o semilíquidas o el incremento en su frecuencia durante menos de dos semanas. Se presentan ante la exposición de agua o alimentos contaminados, siendo así prevenibles y tratables. Es un problema de salud a nivel mundial, en Europa se reporta como la tercera causa de ingreso hospitalaria y la Organización Mundial de Salud (OMS) reporta una tasa de mortalidad en la población pediátrica de 1.5 a 2 millones de niños menores de 5 años; 8 de cada 10 se presentaron en los primeros dos años de vida, con mayor afectación en los

países en vías de desarrollo. En nuestro país, se reporta dentro de las primeras cinco causas de búsqueda de atención médica. (13)

De acuerdo con Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT), el porcentaje de menores de cinco años que cursaron con EDA en 2006 (12.9%) disminuyó a 11.8% en 2018, mientras que para 2021, durante la pandemia por COVID-19, la prevalencia fue de 6.5% y para las últimas dos semanas de 2022, fue de 9.4%, estimando a Campeche con mayor porcentaje de EDA, incluso superior a la media nacional. El porcentaje de niños con EDA fue similar según sexo y nivel de urbanidad. (14)

El Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA) a través del boletín epidemiológico de febrero de 2022, reporta la enfermedad diarreica aguda como el cuarto motivo de consulta en el primer nivel de atención con una necesidad del 95% de recibir manejo integral en un segundo nivel de atención. Durante ese mes, se registraron 32 pacientes en la plataforma de Enfermedades Diarreicas / NuTraVE-EDA's para la búsqueda de patógenos entéricos, los cuales reportaron la siguiente distribución en prevalencia; de acuerdo con el sexo se vio mayor afectación en el masculino de 56.25% y dentro del grupo etario, los lactantes y preescolares de 1 a 4 años, siendo un grupo importante de interés al ser menores de 5 años y con más frecuencia a complicaciones. (15)

La jurisdicción sanitaria con mayor cantidad de registros es la 1, lo cual tiene relación directa a su densidad poblacional. Por el contrario, se observa que la SSA a pesar de ser la institución con menor población cautiva, presenta el mayor porcentaje de registros. En cuanto a los patógenos entéricos aislados, el 62.5% de los registros fueron negativos, quedando 12 sin resultado, 10 por falta de muestra y 2 por el retraso en el registro del resultado por parte de laboratorio estatal. Se tiene poca información sobre *C. difficile*. (15)

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo (CHMH) a través de los estudios realizados por Muñoz y colaboradores (14) reporta la enfermedad diarreica aguda como el tercer motivo de ingreso al área de urgencias pediátricas y en el año 2023 se reportó el 12% de las hospitalizaciones por esta causa, con 342 pacientes los cuales fueron menores de cinco años, y hasta el 44% ameritando hospitalizaciones prolongadas de más de 72 horas, incluso llegando a ameritar ingreso a la unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por las complicaciones de esta entidad,



poniendo en riesgo su vida. La prevalencia estimada entre 2020 y 2024 se calculó en 552 pacientes, con un posible sesgo relacionado por la pandemia de COVID-19, observándose un 9.8% de los casos atribuibles a *Clostridium difficile*. En lo que respecta al manejo y tratamiento de los casos sospechosos de enfermedades diarreicas agudas (EDAs), se evidenció que el 93.72% de los pacientes fueron atendidos de manera ambulatoria, requiriendo únicamente un tratamiento sintomático, dado que las enfermedades diarreicas generalmente siguen un curso autolimitado. En los casos que demandaron tratamiento antibiótico, se evidenció una preferencia predominante por la doxiciclina, mientras que el resto de los antibióticos, incluidos cefotaxima, ciprofloxacino, metronidazol y tetraciclina, se utilizaron más equitativamente. (15)

### *Microbiología.*

Pasteur describió hace más de 100 años a los anaerobios, en 1898 Veillon y Zuber reconocieron su poder patogénico, pero hasta hace poco tiempo se reconoció la importancia en las infecciones humanas, particularmente a causa de la dificultad para cultivarlas, actualmente, se cuenta con experiencia limitada todavía en el medio mexicano, haciendo hincapié en dos hechos: (2, 16)

- La importancia y la frecuencia de las infecciones causadas por anaerobios.
- La gravedad de las infecciones, porque conllevan mortalidad muy alta cuando no reciben un manejo apropiado.

Las bacterias anaerobias son bacterias que no pueden crecer ni multiplicarse en presencia de oxígeno, y, de acuerdo con la tolerancia a este gas, pueden clasificarse en anaerobios facultativos y anaerobios estrictos. No se sabe a ciencia cierta cómo el oxígeno ejerce toxicidad en estas bacterias, se ha descrito que muchas de ellas carecen de la enzima catalasa de modo que no pueden eliminar el peróxido de hidrógeno que se forma en presencia del oxígeno, sin embargo, la razón principal de la intolerancia es el efecto que el oxígeno ejerce en el potencial de oxidorreducción de los tejidos; se sabe que este potencial es máximo a un valor de pG de 7, por encima de este, los anaerobios ya no crecen. (2, 6, 16)

*Clostridioides* es una bacteria anaerobia obligada, móvil por flagelos peritricos, algunas especies producen cápsula y forman esporas de aspectos esféricos u ovaladas, son resistentes al calor, crece a temperatura de 37° grados con un pH entre 7-7.44, siendo fácilmente

inactivadas en pH ácido o básico. Son fermentadoras de azúcares lo que la diferencia del resto de las especies. (17)

El género *Clostridium* está ampliamente distribuido en la naturaleza, principalmente en el suelo y tracto intestinal de muchas especies incluidas el humano. En la actualidad se han descrito más de 150 especies, pero sólo aproximadamente 30 de ellas se han asociado a infección en humanos, siendo *Clostridioides perfringens*, la más frecuente. Son productoras de exotoxinas con efecto necrosante, hemolítico y potencialmente letales y son nombradas con letra. Puede afectar a cualquier órgano o sistema, pero sobre todo a los cercanos a superficies mucosas, en donde se encuentran como parte de la biota comensal.

Está compuesto por una amplia variedad de especies de bacterias anaerobias, muchas de las cuales son patógenas para los seres humanos y los animales. Estas bacterias son conocidas por su capacidad para formar esporas, lo que les permite sobrevivir en condiciones ambientales adversas. A continuación, se ofrece una descripción breve de algunas de las especies más relevantes de *Clostridium*:

#### 1. *Clostridioides difficile*

- Descripción: Es una especie de *Clostridium* que se encuentra comúnmente en el tracto intestinal humano. *C. difficile* es conocido por su capacidad para causar infecciones del tracto gastrointestinal, especialmente después de un tratamiento con antibióticos. Produce dos toxinas principales: la toxina A (enterotoxina) y la toxina B (citotoxina), que son responsables de la diarrea asociada a antibióticos y la colitis pseudomembranosa.
- Enfermedades asociadas: Infección gastrointestinal, diarrea, colitis pseudomembranosa, síndrome de intestino irritable.

#### 2. *Clostridium botulinum*

- Descripción: Esta especie es conocida por producir la toxina botulínica, una de las neurotoxinas más potentes que existen. *C. botulinum* puede causar botulismo, una enfermedad paralítica grave. La toxina botulínica inhibe la liberación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas, lo que lleva a una parálisis flácida.
- Enfermedades asociadas: Botulismo (enfermedad paralítica), botulismo infantil, botulismo de heridas.

#### 3. *Clostridium tetani*

- Descripción: *C. tetani* es el agente causante del tétanos. Esta bacteria produce la toxina

tetánica, que afecta al sistema nervioso central, causando contracciones musculares dolorosas y espasmos. La esporulación de *C. tetani* permite que sobreviva en ambientes de baja oxigenación, como en heridas profundas.

- Enfermedades asociadas: Tétanos, espasmos musculares, rigidez generalizada.

#### 4. *Clostridium perfringens*

- Descripción: *C. perfringens* es una de las especies más comunes de *Clostridium* y está asociada a diversas infecciones, entre ellas infecciones en heridas, gangrena gaseosa y intoxicaciones alimentarias. Produce una variedad de toxinas, como la toxina alfa, que juega un papel clave en el daño celular y la necrosis.
- Enfermedades asociadas: Gangrena gaseosa, intoxicación alimentaria (debido a la producción de enterotoxinas), infecciones postquirúrgicas.

#### 5. *Clostridium acetobutylicum*

- Descripción: Esta especie de *Clostridium* es conocida por su capacidad para producir butanol, acetona y etanol durante el proceso de fermentación. Fue una de las primeras bacterias utilizadas en la producción industrial de solventes.
- Usos industriales: Producción de solventes industriales (butanol, acetona, etanol), biotecnología.

#### 6. *Clostridium sordellii*

- Descripción: *C. sordellii* es una especie patógena rara que puede causar infecciones graves, a menudo asociadas con complicaciones en el parto o abortos espontáneos. Produce varias toxinas que contribuyen a la gravedad de la infección, incluyendo la toxina alfa, que induce necrosis en los tejidos.
- Enfermedades asociadas: Infecciones post-parto, sepsis, infecciones necrotizantes.

#### 7. *Clostridium novyi*

- Descripción: *C. novyi* es conocido principalmente por su capacidad para causar gas gangrene en animales, aunque también puede afectar a los humanos en casos raros. La especie produce una toxina que causa necrosis y destrucción de los tejidos.
- Enfermedades asociadas: Gas gangrene, infecciones en heridas.

#### 8. *Clostridium histolyticum*

- Descripción: Este microorganismo es conocido por causar infecciones en tejidos blandos, especialmente en el contexto de heridas traumáticas. Produce varias enzimas proteolíticas que ayudan a la destrucción de los tejidos infectados.
- Enfermedades asociadas: Gangrena, infecciones de tejidos blandos.

Características comunes de las especies de *Clostridium*:

- Anaerobias estrictas: La mayoría de las especies de *Clostridium* son anaerobias estrictas, lo que significa que no requieren oxígeno para crecer, y, de hecho, el oxígeno puede inhibir su desarrollo.
- Formación de esporas: Son capaces de formar esporas resistentes a condiciones ambientales adversas, lo que les permite sobrevivir durante largos períodos en suelos, agua y superficies.
- Toxinas: Muchas especies de *Clostridium* producen toxinas potentes que pueden causar daño severo en los humanos y los animales.

En resumen, el género *Clostridium* incluye especies que son tanto patógenas como beneficiosas. Mientras que algunas son responsables de graves enfermedades infecciosas, otras tienen aplicaciones industriales significativas. (17)

#### *Clostridioides difficile*

Es un bacilo grampositivo esporulado, anaerobio estricto, formador de esporas y productor de toxinas. En el medio ambiente existe en forma de esporas, las cuales están metabólicamente inactivas y son resistentes al calor, el ácido, los antibióticos y la mayoría de los desinfectantes. Se ha encontrado en el agua, el suelo, los productores alimenticios, los animales domésticos, de granja y en los hogares. En los centros de atención médica, se ha cultivado en manos de pacientes y personal de atención médica, superficies hospitalarias, equipos médicos y perros de terapia como mascotas en hospitales, además, puede persistir en las superficies hospitalarias durante meses. (17)

Toxinas: *Clostridioides difficile* libera dos potentes exotoxinas que median en la colitis y la diarrea, las toxinas A y B las cuales son los principales factores de virulencia, ya que el organismo rara vez es invasivo y las cepas no toxigénicas no causan coagulación intravascular diseminada. Contienen una serie de unidades repetidas contiguas en el extremo carboxilo, siendo de relevancia para la toxina A para la unión del receptor de carbohidratos para facilitar el transporte intracelular, así como para la unión de anticuerpos en ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas. Una vez en el espacio intracelular, las toxinas A y B inactivan las vías reguladoras mediadas por proteínas de la familia Rho, que participan en la estructura del



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

citoesqueleto y la transducción de señales a través del trifosfato de guanosina conduciendo a la retracción celular y al redondeo en ensayos de cultivo de tejidos y ulceraciones en la superficie de la mucosa intestinal, alterando también las uniones estrechas intracelulares.

Ambas toxinas están codificadas por genes *tcdA* y *tcdB*, ubicados en un locus de patogenicidad que también contiene tres genes reguladores. Las cepas no toxigénicas carecen de tales genes por lo tanto no son patógenas. (16,17)

Las toxinas A y B median la enfermedad al alterar la estructura citoesquelética de las células epiteliales intestinales probando inflamación y muerte celular. Los niveles de toxinas en las heces se correlacionan con la gravedad de la enfermedad:

- Toxina A: Llamada enterotoxina, al causar la inflamación por lesión de la mucosa y secreción del líquido intestinal. Los mediadores en estas vías incluyen metabolitos del ácido araquidónico, sustancia P, factor de necrosis tumoral e interleucina IL 8, 6 y 1. Esta toxina activa directamente los neutrófilos y tanto la toxina A como la B, pueden promover la quimiotaxis de los neutrófilos para localizarla en las pseudomembranas y en la capa de la mucosa intestinal subyacente. Se han identificado casos clínicos asociados a coagulación intravascular diseminada que producen toxina A pero una cantidad mínima o nula de toxina B.
- Toxina B: Llamada citotoxina, es esencial para la virulencia de *C. difficile* y es diez veces más potente que la toxina A para mediar el daño de la mucosa colónica. Las cepas que carecen de toxina A pueden ser tan virulentas como las cepas que contienen ambas toxinas.

Una pequeña cantidad de casos aislados de *C. difficile* entre el 10-30% no son toxigénicos y no producen toxinas in vivo o in vitro, pudiendo colonizar el tracto gastrointestinal y crecer normalmente en medios de cultivos, pero no son patógenas. (17)

Cepa PCR Ribotipo 027: anteriormente conocida como NAP1/B1/027, se trata de una cepa “hipervirulenta” implicada como el patógeno responsable en brotes desde principios de la década del 2000, sin embargo, esta particularidad no se da en un entorno no epidémico. El nombre anterior reflejaba sus características mediante diferentes métodos de tipificación de las cepas: electroforesis en gel de campo pulsado (NAP1) análisis de endonucleasas de restricción (BI) y reacción en cadena de polimerasa (027). (17)

Las características de esta cepa que contribuyen a las observaciones clínicas y epidemiológicas incluyen lo siguiente: (16, 17)

- Ribotipo 027: produce una toxina binaria, una toxina adicional que siempre está ausente en otras cepas de *C. difficile*, y que está relacionada con la toxina iota de *Clostridioides perfringens*, papel que aún no ha quedado claro en la patogénesis de *C. difficile*.
- Produce cantidades sustancialmente mayores de toxinas A y B que otras cepas en *C. difficile* tanto in vivo como in vitro.
- La toxinotipificación se basa en el análisis del locus de patogenicidad (PaLoc) del genoma *C. difficile*; siendo la región en la que se incluyen los genes de la toxina A (*tcdA*) y la toxina B (*tcdB*) y genes reguladores vecinos, en tanto, la mayoría de las cepas de *C. difficile* son de toxinotipo 0, mientras que el Ribotipo 027 es toxinotipo III.
- Tienen una delección parcial de *tcdC*, un gen en el locus de patogenicidad que es responsable de la regulación negativa de la producción de toxinas, contribuyendo a una mayor capacidad de producción de toxinas A y B.
- Es resistente a las fluoroquinolonas in vitro; la cual fue una observación poco frecuente en cepas de *C. difficile* antes de 2001.
- Se han observado tasas de curación clínica más bajas y mayores tasas de recurrencia entre pacientes infectados con esta cepa en comparación con cepas no epidémicas.
- Se ha asociado con enfermedad grave, definida como ingreso a unidad de cuidados intensivos, colectomía o muerte dentro de los siguientes treinta días. (11, 17)

La composición genómica de la cepa hipervirulenta y las capacidades alteradas de producción de toxinas no explican la creciente frecuencia y gravedad de la enfermedad ni la resistencia a las fluoroquinolonas. Los aislados históricos poseen genes de toxina binaria y eliminación de *tcdC* y no fueron tan resistentes a las fluoroquinolonas como los contemporáneos. (17)

Si bien, los datos sobre la prevalencia de la infección por esta cepa en niños son limitada, ningún dato ha sugerido brotes en niños o una mayor gravedad asociada con la cepa Ribotipo 027. (17)

Los estudios realizados por Martínez y colaboradores describen diferentes evoluciones para la tipificación y el estudio epidemiológico de ICD, describiendo la serotipificación como el primer

método, siendo reemplazada por la electroforesis en gel de campo pulsado, concluyen que la ribotipificación por PCR es ahora el método de elección y referencia. (17)

### *Factores de riesgo.*

Varios factores de riesgo se han asociado a la presencia de ICD. Diversos estudios consideran que el uso de antibióticos es el principal factor de riesgo para el desarrollo de ICD. (17)

A continuación, detallaremos de manera breve y concisa los más importantes para nuestro grupo etario.

- Exposición a antibióticos. De acuerdo con un metaanálisis realizado por Anjwiederden y colaboradores en donde examinaron examinando 2,033 artículos, en un periodo de enero 1975 hasta agosto 2017, concluyeron un odds ratio 2,14 y un intervalo de confianza 95% para este factor de riesgo (18). El mecanismo principal es la disbiosis y entre los antibióticos considerados de mayor riesgo se encuentran la clindamicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y las aminopenicilinas, dentro de los antibióticos relacionados como bajo riesgo, se encuentran aminoglucósidos, inhibidores de betalactamasa, carbapenémicos, doxiciclina, linezolid, macrólidos y tigeciclina. (12,18)
- Inhibidores de la bomba de protones. En otro estudio de casos y controles, llevado a cabo por Adams y colaboradores, utilizaron registros de la base de datos del sistema militar de EE. UU, se incluyeron niños de 1 a 18 años en un periodo de 2001 a 2013, demostrando un odds radio 8,17 y un intervalo de confianza de 95% para este factor. (19) . La asociación estudiada entre la administración de los inhibidores de la bomba de protones y la infección por *C. difficile*, se debe a la supresión del ácido gástrico prolongada y alteración de la microbiota. (19)
- Estados de inmunocompromiso. En una cohorte retrospectiva de niños con algún tipo de neoplasia maligna de recién diagnóstico, llevado a cabo por Blank y colaboradores, se demostró que la exposición a antibióticos, inhibidores de la bomba de protones y quimioterapia 8 a 14 días previos al inicio del cuadro clínico, aumenta el riesgo de ICD y mortalidad hospitalaria con un riesgo relativo 2.3,  $P < .01$ . (20)

### *Clasificación.*

La clasificación de acuerdo con los parámetros de temporalidad en los diversos escenarios clínicos se centra en lo siguiente: (21)

- Adquirido en la comunidad: Caso confirmado de infección por *C. difficile* adquirido en un entorno ambulatorio y sin ingresar a un centro hospitalario durante las 12 semanas previas.
- Inicio comunitario asociada a la atención hospitalaria: Caso confirmado de infección por *C. difficile* en un entorno ambulatorio o menos de tres días de la admisión hospitalaria, proveniente de una residencia privada, con antecedente de ingreso hospitalario (o asilo) durante las 12 semanas previas.
- Intrahospitalaria: Caso confirmado de infección por *C. difficile* con más de tres días de admisión hospitalaria.
- Inicio en asilo o instituciones de confinamiento: Caso confirmado de infección por *C. difficile* de un residente ya conocido en esas instalaciones o dentro de los tres primeros días de su ingreso.

*Clasificación de acuerdo con la gravedad.*

La Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica y el Colegio Americano de Gastroenterología, sugieren estadificar la enfermedad de acuerdo con la gravedad y con ello dirigir la terapéutica. (22)

| Estadificación   | Signos y síntomas  |
|------------------|--|
| Leve o moderada  | Diarrea y cualquier signo o síntoma adicional que no cumpla criterios de diarrea grave o complicada.<br>Leucocitos < 15,000/uL y creatinina sérica <1.5 mg/dl.                       |
| Grave            | Leucocitos > 15,000/uL, creatinina sérica > 1.5 mg/dl, albumina sérica <3 g/dl y dolor abdominal.  |
| Grave complicada | Presencia de hipotensión, estado de choque, íleo o megacolon.<br>Fiebre mayor 38.5°C<br>Leucocitos > 35,000/uL o < 2,000/uL<br>Lactato sérico >2.2 mmol/L<br>Falla orgánica múltiple |

Tabla 1 Clasificación de acuerdo con la presentación clínica y bioquímica propuesta por el Colegio Americano de Gastroenterología

### *Fisiopatología*

La patogénesis de la enfermedad aún no es bien comprendida, sin embargo, se sabe que la enfermedad involucra lo siguiente:

- Alteración de microbiota del colon, generalmente, después de una terapia con antibióticos.
- Ingestión, colonización y crecimiento excesivo de *C. difficile*.
- Producción de toxinas necesarias, pero no suficientes para causar la enfermedad clínica.
- Lesión e inflamación del epitelio intestinal.
- Producción de anticuerpos antitoxina: se sabe que los adultos colonizados con *C. difficile* con niveles bajos casi indetectables de anticuerpos contra la toxina A tienen más probabilidades de desarrollar diarrea que en aquellos con anticuerpos detectables. La producción de anticuerpos antitoxina después de una infección primaria se asocia con una protección contra la enfermedad recurrente.
- Expresión variable de receptores de toxinas intestinales.

El tracto intestinal humano alberga una comunidad compleja de microorganismos que desempeñan funciones vitales en el mantenimiento de la homeostasis del huésped y en la inhibición de la colonización y el crecimiento excesivo de patógenos (es decir, la resistencia a la colonización). Estos procesos son atribuibles a la existencia de una población estable y diversa de microorganismos residentes que compiten con un patógeno invasor directamente por nichos y nutrientes o mediante la producción de sustancias antibacterianas. (17) Sin embargo, el equilibrio del microbiota intestinal se altera gravemente durante el inicio de la infección por *C. difficile*. Esta alteración se caracteriza por una marcada disminución de la comunidad de los microorganismos, lo que destruye la resistencia a la colonización contra *C. difficile* y permite el crecimiento excesivo de este patógeno gracias a la presencia de esporas ambientales o cepas endógenas. (17, 21)

Al ser una consecuencia de la ingestión de esporas toxigénicas que resisten la acción del ácido gástrico, crecen en el intestino delgado, colonizando el colon y elaborando toxinas que, al iniciar

una serie de fenómenos, culminarán en la pérdida de la función de la barrera, aparición de diarrea y formación de pseudomembranas. (21)

Todas las cepas presentan un *locus* de patogenicidad (PaLoc) que mide aproximadamente 19,6 kb el cual está formado por cinco genes: *tcdA*, *tcdB*, *tcdC*, *tcdD*, *tcdE*, y *tcdR*). Los genes *tcdA* y *tcdB* codifican las dos toxinas TcdA y TcdB, la toxina A y la toxina B, responsables de los síntomas, con amplio espectro de clínica ya que pueden provocar una inflamación colónica grave y causar daños extensos a los tejidos epiteliales en pacientes infectados. El gen *tcdR* actúa como regulador positivo de la expresión de *tcdA* y *tcdB*, mientras que *tcdC* actúa como regulador negativo, evitando la expresión de todo el PaLoc. Mientras que *tcdE* codifica holina, encargada de hacer poros en la membrana citoplasmática permitiendo la liberación de las toxinas. (17)

TcdA y TcdB, son glucosiltransferasas grandes con un peso molecular de 308 y 270 kDalton, respectivamente; inactivan las GTPasas de la familia Rho (Rho, Rac y Cdc42). Estas toxinas se captan a través de endocitosis mediada por receptores, se translocan al citosol e inactivan irreversiblemente las GTPasas Rho mediante la adición de una fracción de glucosa en Thr-35 o Thr-37, evitando así su conformación activa. La inhibición de estas GTPasas provoca la alteración del citoesqueleto al interrumpir las fibras de actina, daño a las células epiteliales intestinales, acumulación de líquido y muerte celular a través de mecanismos apoptóticos y necróticos del epitelio intestinal. (17, 21)

Las toxinas al unirse con sus receptores son introducidas en las células diana mediante endocitosis, dentro de estos endosomas, en un ambiente ácido, ocurre la digestión autoproteolítica por la región N-terminal con el dominio catalítico que se separa del resto de la toxina. Esta región catalítica, será liberada al citosol y ejercerá su función, incorporando glucosa a determinadas guanosín trifosfatasa. Estas GTPasas se encargan de la regulación de determinados procesos de señalización que están implicadas en el mantenimiento de la barrera epitelial y las interacciones intercelulares, así como la fagocitosis y producción de citoquinas. (21, 22)

Las células epiteliales se desestructuran, facilitando la migración de neutrófilos hacia el intestino, contribuyendo a la respuesta inflamatoria típica de la colitis; además, TcdA estimula



la liberación del factor de necrosis tumoral de macrófagos activados, así como la producción de citocinas. (18, 22)

Algunas cepas de *C. difficile* son portadoras de una transferasa denominada *toxina binaria*, la cual está formada por dos subunidades: CDTa y CDTb, implicada en mayor toxicidad de la cepa. Los genes de esta toxina se encuentran en el *locus Cdt* (CdtLoc). El mecanismo patogénico parece intervenir incrementando la adhesividad de las cepas de *C. difficile*, además actúan a nivel del citoesqueleto de la célula, provocando mayor pérdida de líquidos. Esto justifica, que las cepas portadoras de toxina binaria se han asociado a mayor virulencia. (17, 22)

Si bien, aún faltan estudiar a profundidad algunas proteínas de superficie implicadas en la adhesión y la estimulación del proceso inflamatorio y en la unión a las células epiteliales intestinales, ya que la expresión se ha visto alterada por determinados antibióticos como la ampicilina y clindamicina. (22)

Tras la exposición del huésped a *C. difficile* toxigénicos, la respuesta de anticuerpos IgG en el suero a la toxina A, es el factor que determina la sintomatología e incluso, cuales podría ser únicamente portadores asintomáticos. Las concentraciones de IgG contra la toxina A son más altas en individuos que se convierten en portadores asintomáticos en comparación con aquellos que desarrollan la enfermedad. Por otro lado, en pacientes con diarrea, una mayor cantidad de antitoxina A se asocia con un menor riesgo de recurrencia. (22)

En estudios realizados por Ling y colaboradores, se tipificaron las toxinas de *C difficile* mediante PCR multiplex, se incluyeron 37 niños con ICD, 14 fueron positivos a toxina A y 37 a toxina B, el grupo control de 43 niños, el rango de edad fue de 28 a 48 meses, la mayoría de los pacientes con infección positiva tenían el antecedente de uso de antibiótico tres meses antes del cuadro, entre los que destacan cefalosporinas, amoxicilina, azitromicina, sulfonamidas y vancomicina, demostrando que el tipo de toxina aislada, influye en la diversidad bacteriana de la microbiota fecal, la disbiosis intestinal y como factor predictivo de la susceptibilidad para ICD, concluyendo que la diversidad del grupo con toxinas B fue significativamente menor. (23)

*Cuadro clínico.*

El espectro de la infección por *C. difficile* tiene una amplia variedad clínica, desde la colonización asintomática sobre todo en lactantes menores hasta la colitis fulminante. La mortalidad y la presentación fulminante son más frecuentes en personas mayores de 65 años y poco comunes en niños, sin embargo, el espectro completo es posible en todos los grupos etarios. (8, 10, 24)

Colonización asintomática: de acuerdo con el Consenso Mexicano sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por *C. difficile*, se considera colonización cuando el bacilo es detectado, pero no hay signos ni síntomas de infección. (22) En lactantes menores de 2 años, es común la colonización con media de 6 a 12 meses. (22)

Infección clínica:

- **Diarrea:** los síntomas de la infección generalmente comienzan con la terapia antibiótica o varias semanas después, incluso se han documentado casos hasta 10 semanas. La diarrea de inicio agudo, leve a moderada, es la característica más común de la infección sintomática. La diarrea es acuosa y profusa, las heces con sangre muy visible son poco comunes ocurriendo en 15% de la presentación clínica. La fiebre, vómitos y el dolor abdominal en hipogastrio son comunes. (21, 22)

Borali-De Giacomo estudiaron la presentación clínica en 200 niños canadienses, 79% presentaron diarrea acuosa y el 12.5% diarrea sanguinolenta, el 84% fiebre, y dolor abdominal en el 40%. (21, 22)

- **Enfermedad grave:** no existe un consenso estricto sobre las definiciones de enfermedad grave y los sistemas de puntuación en niños, sin embargo, se han utilizado características clínicas y bioquímicas para establecer la gravedad del cuadro, tal como la presencia de diarrea profusa con signos sistémicos, leucocitos y aumento de la creatinina de acuerdo con percentiles de cada grupo etario. (22)

Kim-Shaklee y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles en dos hospitales pediátricos de EE.UU analizando 82 pacientes con ICD, 48 de ellos presentaban enfermedad grave. La media de edad para enfermedad grave fue de 5.9 años, y de 1.8 años para la no grave. Los factores de riesgo para la enfermedad grave incluyeron edad con un intervalo de confianza del 95%, recepción de tres clases de antibióticos 30 días anteriores a la presentación del cuadro clínico y se reportó una

defunción. (21)

- Colitis pseudomembranosa: se refiere a la inflamación grave de la mucosa intestinal siendo poco común en los niños. La perforación intestinal, la intususcepción ileocólica, la neumatosis intestinal y el prolapso rectal son manifestaciones raras. En casos graves, pueden tener hallazgos radiológicos con engrosamiento de la mucosa, dilatación y huellas digitales. El diagnóstico se confirma mediante la visualización de pseudomembranas en la endoscopia o el examen histológico de tejido biopsiado. El diagnóstico oportuno y el tratamiento inmediato es crucial para prevenir la progresión a la enfermedad fulminante.
- Enfermedad fulminante: se caracteriza por íleo, megacolon tóxico, hipotensión e incluso choque. La diarrea puede estar ausente en pacientes con íleo prolongado. El megacolon tóxico es un diagnóstico clínico confirmado por la presencia de dilatación de colon asociada a toxicidad sistémica grave. Las radiografías abdominales muestran dilatación del intestino delgado, niveles hidroaéreos y huellas digitales debido al edema submucoso. En esta entidad se justifican intervenciones diagnósticas y terapéuticas agresivas, con la valoración quirúrgica para evaluar la necesidad de una intervención quirúrgica.
- Infección recurrente: Se define como la reaparición de los síntomas con un resultado positivo del ensayo posterior a un periodo de resolución de los síntomas que ocurre dentro de las siguientes 8 semanas al episodio inicial, con signos y síntomas similares, ocurriendo en aproximadamente 20-30% de los casos a pesar del tratamiento. Pueden representar una recaída de la cepa infectante anterior o una reinfección con una cepa nueva. (22)

La disbiosis continúa perpetuando la supervivencia y proliferación de *C. difficile*, llevando a recaída o reinfección. Entre los factores de riesgo se encuentran inmunosupresión, enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía reciente y exposición a antibióticos. (18, 22)

En un estudio multicéntrico y retrospectivo realizado por Buonsenso-Graffeo y

colaboradores en un periodo de 5 años en los que se evaluaron 359 niños se demostró que la infección recurrente en niños se ha asociado a la adquirida en la comunidad, administración concomitante de antibióticos, cáncer, estancia intrahospitalaria, uso de traqueostomía y tiempo de ventilación mecánica asistida, cirugía reciente, número y clase de exposición a los antibióticos, aumento en los marcadores inflamatorios en las heces: lactoferrina, calprotectina, interleucina-8, en el momento de la infección inicial. (24)

### *Diagnóstico.*

El enfoque diagnóstico es compatible con las recomendaciones del Comité Enfermedades Infecciosas de la Academia Estadounidense de Pediatría del 2021, de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América y la Sociedad de Epidemiología de la Atención Médica de América 2017 y el Colegio Americano de Gastroenterología 2021. (22)

El diagnóstico en los niños es un desafío ya que la detección no siempre equivale al diagnóstico. Hay varias pruebas comerciales disponibles que detectan la presencia de *C. difficile*, pero cada uno tiene limitaciones en su aplicación y no existe un estándar de oro. (21, 22)

La evaluación diagnóstica se enfoca en identificar los hallazgos clínicos y bioquímicos característicos de la ICD, a la vez que permite diferenciar otras posibles causas de diarrea de aparición aguda en niños. Este proceso incluye la identificación de diarrea aguda acuosa, con o sin síntomas sistémicos, la detección de toxinas A y/o B en las heces mediante técnicas bioquímicas específicas, así como la observación de pseudomembranas en el colon a través de colonoscopia directa, lo cual proporciona una confirmación visual de la colitis pseudomembranosa, que si bien, es patognomónica, no se utiliza de manera rutinaria por el riesgo de perforación (21, 22)

El método de referencia para el diagnóstico de ICD es el estudio de la citotoxicidad de las heces en cultivo celular. Este procedimiento consiste en inocular una muestra fecal en distintas líneas celulares, siendo los fibroblastos humanos la opción más utilizada. Si en las heces hay toxinas, sobre todo TcdB, a las 48 o 72 horas, se observará un efecto citopático en las células. Para el aislamiento de *C. difficile* se dispone de medios selectivos, como el agar fructosa-cicloserina-

cefexitina, medios cromogénicos como Cromad y no selectivos como agar Brucella o agar Schaedler enriquecidos con 5% de sangre de ternero, vitamina K y hemina. (23)

El cultivo aumenta la sensibilidad del diagnóstico, pero su especificidad es limitada debido a la presencia de cepas no toxigénicas de *C. difficile*. Por ello, una vez aislada la bacteria, es necesario confirmar su capacidad toxigénica mediante un estudio de citotoxicidad. La combinación de ambos métodos ofrece una alta sensibilidad y especificidad; sin embargo, el proceso puede tardar hasta cuatro días en proporcionar resultados. (22, 24)

Así mismo, la detección de glutamato deshidrogenasa (GDH) ha sido propuesta como método de cribado, la cual es una enzima de la pared celular de *C. difficile* que se producen mucha mayor cantidad que las toxinas. Su sensibilidad y el valor predictivo negativo son muy altos. Kelly y colaboradores presentaron un metanálisis de 13 trabajos sobre el rol diagnóstico de la GDH, se informaron intervalos de VPN y VPP de 97 a 100% y de 42,2 a 100%, respectivamente, con una sensibilidad. Por otro lado, Muñiz y colaboradores en un estudio realizado en Argentina en el 2019, estudiaron 615 muestras de materia fecal, detectando GDH en 266 muestras, calculando sensibilidad del 100% y especificidad del 87%. Es una técnica poco específica, ya que esta se encuentra en cepas toxigénicas como no toxigénicas, su sensibilidad permite utilizarla como screening, pero ante un resultado positivo, debe confirmarse con detección de toxinas como segundo paso. (23)

El Colegio Americano de Gastroenterología en su última actualización de la guía clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por *Clostridioides difficile* y en acuerdo con las pautas europeas, recomiendan el uso de un algoritmo de 2 pasos, analizando primero la prueba GDH o NAAT las cuales son altamente sensibles y la segunda prueba, la detección de toxinas A/B, como método más específico. Si ambos son negativos, resulta poco probable la ICD, si ambos son positivos, el diagnóstico de ICD puede realizarse de manera confiable, y ante la discordancia de GDH positivo y detección de toxinas A/B negativas, se requiere la evaluación clínica minuciosa y considerar la posible colonización del paciente. (22, 23)

#### Características del laboratorio.

Los estudios de laboratorio no son necesarios para el diagnóstico de infección sin embargo pueden ser útiles para determinar la gravedad de la enfermedad, pero este sistema no ha sido

validad en niños. En adultos incluyen el recuento leucocitario mayor a 15,000 y elevación de la creatinina sérica, albumina <2.5 g/dL e incluso acidosis láctica. (22)

#### Características radiográficas

Los estudios de imagen no resultan esenciales para el diagnóstico de ICD, sin embargo, en los casos de complicaciones, pueden ser de utilidad al proporcionar el primer indicador relacionado con la enfermedad grave, describiendo los siguientes hallazgos sugestivos, pero no patognomónicos de la enfermedad: (22)

- “Signo del acordeón” gas atrapado en las haustras dilatadas (característico, pero no patognomónico.)
- Engrosamiento de la pared de colon.
- Nodularidad de la pared.
- Varadura pericolónica.
- Ascitis.
- Colon dilatado en pacientes con íleo paralítico o megacolon tóxico.
- Aire libre en pacientes con perforación.

#### Indicaciones para las técnicas inmunoenzimáticas.

Las pruebas diagnósticas deben limitarse exclusivamente a niños que presenten síntomas clínicamente significativos de diarrea o un empeoramiento agudo en aquellos con diarrea crónica, en los que se sospeche ICD o existan condiciones predisponentes. (22) Es importante destacar que no se deben realizar pruebas en pacientes que hayan recibido laxantes en las 48 horas previas, dado que estos pueden alterar los resultados. A continuación, se detallan las especificidades pertinentes:

- Lactantes menores de 12 meses que no estén hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales con evidencia de enfermedad de Hirschsprung u otros trastornos de la motilidad intestinal.
- Lactantes menores de 12 meses que estén hospitalizados en la terapia intensiva neonatal con evidencia de:
  - Colitis pseudomembranosa.
  - Diarrea significativa excluyendo causas de diarrea infecciosa y no infecciosa.
- Niños de 1 a 3 años con alta sospecha de *C. difficile* y que se hayan excluido otras

causas de diarrea.

- Niños mayores de 3 años con característica compatibles *C. difficile* con factores de riesgo o condiciones predisponentes acompañantes.

Las pruebas indiscriminadas a todos los niños pueden provocar diagnósticos erróneos y tratamientos antibióticos innecesarios, especialmente cuando se utilizan en niños pequeños de bajo riesgo con diarrea de inicio en la comunidad (22) por lo que se sugiere evitar las pruebas cuando sea evidente una causa más probable de diarrea. (23)

#### Pruebas específicas.

El Colegio Americano de Gastroenterología sugiere una prueba inicial con NAAT o GDH seguida de una prueba de inmunoensayo enzimática (EIA) específica para las toxinas A y B si la prueba inicial es positiva. (22)

| <b>Prueba</b>      | <b>Objetivo</b>   | <b>Fortalezas</b>  | <b>Limitaciones</b>   |
|--------------------|---|--|---|
| GDH                | Detecta enzima específica de <i>C. difficile</i>          | Alta sensibilidad<br>Rápido<br>Barato  | Baja inespecíficas<br>No distingue cepas toxigénicas de no toxigénicas.   |
| NAAT               | Detecta genes de <i>C. difficile</i> toxinas (toxina A/B) | Alta sensibilidad<br>Buena especificidad   | Menor valor predictivo positivo.<br>No detecta la presencia de toxina.  |
| CULTIVO TOXIGENICO | Detecta la producción de tóxicos de <i>C. difficile</i> . | Alta sensibilidad<br>Alta especificidad<br>Pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos. | Técnicamente complejo de realizar.<br>Tarda días en completarse.<br>Se utiliza como referencia para validación o investigación. |
| TOXINAS            | Detecta toxina libre en las heces (toxinas A/B)           | Alta especificidad.<br>Rápida, horas.<br>Barato.   | Baja sensibilidad   |
| CCNA               | Demuestra   | Alta sensibilidad.   | Complejo de realizar.   |



|  |                |                     |  |
|--|----------------|---------------------|--|
|  | toxina B libre | Alta especificidad. | Tarda un día en completarse.<br>Utilizado como referencia para validación o investigación. |
|--|----------------|---------------------|--|

Tabla 2. Pruebas diagnósticas específicas y sus características.

*Tratamiento.*

El tratamiento está determinado por el número y gravedad de los episodios y debe ser prescrito sólo ante la presencia de síntomas. Para la selección de los antibióticos, es importante diferenciar si se trata de una infección inicial o una recurrencia. De acuerdo con la literatura, los niños que no responden al tratamiento específico dentro de los primeros cinco días deberán ser reevaluados para identificar otras causas. (24)

En los casos de pacientes sintomáticos, el paso inicial será suspender el antibiótico desencadenante, en tanto que sea posible, para así, limitar mayor alteración de la microbiota intestinal. Las terapias antimicrobianas actuales dirigidas para los episodios de estadificación leve o moderada incluyen metronidazol y vancomicina oral demostrando que la eficacia para curar la infección moderada va del 90% con metronidazol y hasta el 98% con vancomicina, ambos administrados vía oral, siendo este último, superior en los casos de infección por *C. difficile* grave, sin embargo, en nuestro medio, el metronidazol es más accesible, significativamente más barato y ampliamente disponible en nuestro medio. En algunas situaciones se ha establecido el metronidazol vía intravenosa, sin embargo, no está claro si las concentraciones colónicas de metronidazol son las adecuadas, por lo que se prefiere la vía oral. Se recomienda que, si al cabo de cinco días de haber iniciado el tratamiento con metronidazol no hubiera respuesta, es indicativo el cambio de antibiótico a vancomicina oral durante al menos 10 días. (24, 25)

En los casos de infección leve, las dosis pautadas indican metronidazol 7.5 mg/kg/do (máximo 500 mg) por 10 días y vancomicina 10 mg/kg/do (máximo 125 mg) durante 10 días.

En los casos de infección grave por *C. difficile*, se recomienda iniciar con vancomicina vía oral durante 14 días. En México no contamos con esta presentación, sin embargo, la ampollita para administración intravenosa, usada para el tratamiento oral, ha mostrado efectividad, ya que, al

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

no absorberse, alcanza concentraciones elevadas en colon, esto a través del estudio realizado por Robles y colaboradores por la Universidad Nacional Autónoma de México al valorar tres vehículos para el uso oral de vancomicina: agua inyectable, solución salina y jugo de naranja. Los hallazgos sugieren que el uso de agua inyectable como vehículo para la administración oral de vancomicina da como resultado concentraciones más estables en el tiempo y concentraciones más altas en el colon, en comparación con los otros vehículos probados. El efecto terapéutico de la vancomicina depende del tiempo y los investigadores recomiendan administrar 10 ml de agua inyectable estéril, seguido de jugo de naranja, ya que esta combinación parece ser la más estable y alcanza las concentraciones más altas en el colon. (26) Este es un hallazgo significativo, ya que el efecto terapéutico de la vancomicina depende del tiempo y mantener concentraciones adecuadas en el colon es crucial para el éxito del tratamiento. (26)

En casos graves o complicados de ICD la combinación de vancomicina oral y metronidazol intravenoso ha demostrado ser el enfoque de tratamiento preferido, ya que se ha asociado con una reducción del 50% en las tasas de mortalidad. (27)

No existen tratamientos óptimos para la enfermedad fulminante; al surgir complicaciones como hipotensión, choque, íleo, megacolon tóxico, se sugieren múltiples intervenciones simultáneas, por ejemplo, cuando existe íleo se administra vancomicina mediante enema de retención o intervención quirúrgica en forma de ileostomía con asa desviadora para preservar el órgano o colectomía, entre otras. (27, 28)

#### *Infección recurrente.*

Las pautas de la IDSA y SHEA recomiendan que el retratamiento puede ser con metronidazol o vancomicina oral, esta última pudiera prescribirse con disminución gradual o en un ciclo seguido de rifaximina en caso de recurrencias posteriores.

La profilaxis secundaria con vancomicina oral y la administración de antibióticos sistémicos pueden reducir el riesgo de infección por *C. difficile* recurrente en pacientes pediátricos de mayor riesgo con antecedentes establecidos de infección (21,22)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

En un reciente estudio Cochrane, realizado en marzo de 2022 por Minkoff-Medina y colaboradores, dirigido hacia la terapia FTM por sus siglas en inglés “Fecal Microbiota Transplantation”, en donde participaron 320 adultos, se concluyó que, en aquellos pacientes inmunocompetentes, el trasplante de microbiota fecal puede conducir a un aumento en la resolución de la infección recurrente por *C. difficile* en comparación con tratamientos alternativos, sin embargo, se necesitan datos adicionales para evaluar riesgos a mediano y largo plazo con esta terapia. Sin embargo, en niños aún no está estudiado. (29)

### *Prevención*

En los entornos de atención médica y práctica de control de enfermedades e infecciones, la limpieza de las instalaciones puede ayudar a limitar la propagación de *C. difficile*.

Los desinfectantes a base de alcohol no inactivan las esporas, por lo que se recomienda higiene de manos con agua y jabón después de atender a un paciente con ICD, aislamiento de contacto, uso exclusivo de habitaciones privadas para reducir el riesgo de contaminación de las manos. (30)

Es importante recalcar, que las esporas permanecen resistentes en el ambiente y sobreviven meses, por lo que se recomienda la limpieza ambiental exhaustiva con desinfectantes esporicidas aprobados, ya que el ingreso y permanencia en una habitación de hospital previamente ocupada por un paciente con infección documentada, aumenta el riesgo del ocupante actual. (27, 30)

El Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Estadounidense de Pediatría recomienda que los niños con infección sean excluidos de los entornos de cuidado infantil hasta que las deposiciones estén contenidas dentro del pañal o la frecuencia de estas sea menores de 2 por encima de la frecuencia normal. (31)

Entre su enfoque más importante para la prevención de la infección, es promover de manera imperativa la administración irracional e injustificada de antibióticos, así como la administración concomitante entre ellos mismos. (30, 31)

## CAPÍTULO II. METODOLOGÍA:

### *Planteamiento del problema:*

*Clostridioides difficile* es la principal causa infecciosa de diarrea asociada al uso de antibióticos a nivel mundial y una de las principales responsables de las infecciones relacionadas con la atención sanitaria en los Estados Unidos. En la actualidad, la incidencia de *C. difficile* en la población pediátrica ha mostrado un incremento, registrándose alrededor de 20,000 casos anuales, de los cuales hasta el 75% son adquiridos en la comunidad. Este fenómeno tiene implicaciones educativas y económicas significativas. En el grupo etario infantil, resulta relevante la colonización en lactantes menores de un año y el sobrediagnóstico asociado, motivado por el temor ante el amplio espectro clínico de la enfermedad, que varía desde portadores asintomáticos hasta cuadros graves de diarrea, incluyendo formas fulminantes, aunque estas últimas son poco frecuentes en niños, su impacto en la morbimortalidad es considerable. Es fundamental establecer un sistema de vigilancia epidemiológica estandarizada en las instituciones de salud mexicanas, con un enfoque específico en la población pediátrica, para mejorar el diagnóstico y manejo de esta infección.

### *Justificación:*

Existen pocos estudios que aborden el papel patogénico de *C. difficile* en niños, especialmente en menores de 5 años. Por ello, el presente estudio tiene como objetivo explorar las características clínicas de este grupo etario, con el fin de diferenciar entre colonización e infección en aquellos pacientes que presenten síntomas sugestivos de la enfermedad. En la población pediátrica, es fundamental identificar los hallazgos clínicos y bioquímicos que justifiquen el uso de antibióticos, ya que, en los lactantes menores, *C. difficile* suele ser parte de la microbiota normal durante los primeros meses de vida, y su tratamiento antimicrobiano no es necesario a menos que existan factores de riesgo. En este contexto, resulta esencial aplicar el algoritmo diagnóstico establecido, que incluye la detección de *C. difficile* mediante PCR multiplexada, la identificación de toxinas A y B, y la evaluación de un cuadro clínico compatible, para confirmar la infección y justificar el tratamiento antibiótico conforme a las guías clínicas.

El uso creciente de antimicrobianos, sumado a la limitada disponibilidad de algunos antibióticos como la dicloxacilina en nuestro país, ha generado un aumento significativo en el consumo de clindamicina. Este fármaco ha sido asociado, especialmente en adultos, como un factor de riesgo importante para la infección por *C. difficile*. Por lo tanto, el desarrollo de este protocolo de investigación permitirá evaluar si el incremento en el uso de clindamicina también ha influido como factor de riesgo en los casos pediátricos de infección por *C. difficile*.

*Pregunta de investigación:*

¿Cuál es el perfil clínico epidemiológico en la infección por *Clostridioides difficile* en los niños menores de 5 atendidos en el CHMH en el periodo comprendido de agosto de 2020 a agosto de 2024?

*Hipótesis:*

No es necesaria al tratarse de un estudio descriptivo.

*Objetivos*

General: Describir las características clínicas y paraclínicas de los niños menores de cinco años que cursaron con enfermedad diarreica aguda causada por *C. difficile* en el periodo de agosto 2020 a agosto 2024.

Secundarios:

- Conocer la frecuencia de la colonización por *C. difficile* en menores de 5 años.
- Describir los datos clínicos y el manejo actual de la infección en niños del CHMH.
- Identificar los factores de riesgo en niños menores de cinco años para infección por *C. difficile*.

### *Metodología:*

- Tipo de estudio: observacional, descriptivo, serie de casos.
- Diseño metodológico: no experimental, longitudinal, retrospectivo.
- Muestreo: Cálculo por conveniencia
- Universo de estudio: Pacientes menores de 5 años con diagnóstico de cuadro diarreico agudo, ingresados al servicio de urgencias del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, con ICD confirmada mediante la detección de toxinas positivas, durante el periodo comprendido entre agosto de 2020 y agosto de 2024.

Criterios de inclusión: Pacientes de 0 a 5 años que acudan al CHMH con cuadro clínicos de gastroenteritis aguda en el periodo comprendido de agosto de 2020 a agosto 2024 y que cuenten con PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales positiva a *Clostridioides difficile*.

Criterios de eliminación: pacientes con expedientes clínicos incompletos para realizar el análisis estadístico.

Criterios de exclusión: Pacientes de 0 a 5 años con cuadro clínicos de gastroenteritis aguda en el periodo comprendido de agosto de 2020 a agosto 2024 que cuenten con PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales negativas.

Selección y cálculo de muestra: se incluyeron a todos los pacientes menores de 5 años con ICD documentada en el periodo comprendido entre agosto 2020 y agosto 2025 que hayan cumplido con los criterios de inclusión antes descritos, no fue necesario realizar cálculo de muestra.



*Variables:*

- Dependientes: desenlace, complicación.
- Independientes: edad, sexo, peso, talla, estado nutricional, lactancia, comorbilidades, uso previo de antibióticos, tratamiento antimicrobiano previo, hospitalización previa, días previos al ingreso, ocupación de cama, PCR Multiplexada, toxinas, GDH, leucocitos, creatinina, plaquetas, albumina, hemoglobina, tratamiento utilizado y duración.



| <b>Código</b>                   | <b>Definición</b>              | <b>Significado</b>   | <b>Tipo de variable</b> | <b>Unidad de medición</b> | <b>Valores posibles</b>  |
|---------------------------------|--------------------------------|--|-------------------------|---------------------------|--|
| <b>Variable dependiente</b>     |                                |  |                         |                           |  |
| DES                             | Desenlace                      | Resultado clínico final  | Dicotómica              | NA                        | Alta – 0<br>Defunción – 1  |
| COMP                            | Complicación                   | Evolución del cuadro clínico que presenta empeoramiento de la condición médica o eventos no esperados. | Politómica              | NA                        | Ninguna – 0<br>Oclusión – 1<br>Invaginación – 2<br>Fístula rectovesicular – 3<br>Perforación – 4 |
| <b>Variables independientes</b> |                                |  |                         |                           |  |
| EDAD                            | Edad                           | Años que ha vivido el paciente   | Continua                | Meses                     | 0 - 60   |
| SEXO                            | Sexo                           | Condición biológica característica del nacimiento  | Dicotómica              | NA                        | Mujer – 0<br>Hombre – 1  |
| TRATANTIBPREV                   | Tratamiento antibiótico previo | Antecedente de terapia antimicrobiana previa al cuadro clínico   | Dicotómica              | NA                        | Si – 1<br>No – 2   |
| OCUPCAM                         | Ocupación de cama previa       | Antecedente de uso de cama colonizada en un paciente con ICD documentada                               | NA                      | Si – 1<br>No – 0          | NA   |

Tabla 3. Codificación de variables

| Código  | Definición         | Significado   | Tipo de variable      | Unidad de medición | Valores posibles   |
|---------|--------------------|---|-----------------------|--------------------|--|
| EDONUTR | Estado nutricional | Clasificación de los individuos según condición nutricional                                     | Cualitativa ordinal   | Percentiles        | Eutrófico – 0<br>Desnutrición leve – 1<br>Desnutrición moderada – 2<br>Detención del crecimiento – 3<br>Hipertrofico -4        |
| LACT    | Lactancia          | Describe si un individuo ha recibido lactancia materna exclusiva por un periodo de cuatro meses | Cualitativa nominal   | NA                 | Sí – 1<br>No - 0   |
| COMB    | Comorbilidades     | Presencia de enfermedades o condiciones médicas adicionales                                     | Cuantitativa discreta | NA                 | Sano – 0<br>Genópata – 1<br>Nefropata – 2<br>Hepatópata -3<br>Cardiópata – 4<br>Oncológico – 5<br>Postqx – 6<br>Prematurez - 7 |

Tabla 4. Codificación de variables (continuación)

| Código | Definición               | Significado   | Tipo de variable    | Unidad de medición | Valores posibles |
|--------|--------------------------|---|---------------------|--------------------|------------------|
| PCRM   | PCR Mutiplexada          | Técnica de amplificación de DNA que permite amplificar múltiples secuencias de DNA en una sola reacción de PCR. | Cualitativa         | NA                 | Si – 1<br>No – 0 |
| TOX    | Toxinas A/B              | Presencia de toxinas A/B en las heces de los pacientes  | Cualitativa         | NA                 | Si – 1<br>No – 0 |
| GDH    | Glutamato deshidrogenasa | Enzima metabólica producida por las cepas de <i>C. difficile</i>  | Cualitativa nominal | NA                 | Si – 1<br>No – 0 |
| LEU    | Leucocitos               | Conteo leucocitario reportado en laboratorio al momento del ingreso   | Continua            | cel/microlitro     | 100-20,000       |
| HB     | Hemoglobina              | Cantidad de hemoglobina reportado al momento del ingreso  | Continua            | g/decilitro        | 8-17             |
| PLAQ   | Plaquetas                | Conteo plaquetario reportada al momento del ingreso   | Continua            | u/microlitros      | 10-600,000       |
| CR     | Creatinina               | Cantidad de creatinina reportada en una química sanguínea al momento del ingreso                                | Continua            | mg/decilitro       | 0.1-2            |
| ALB    | Albúmina                 | Cantidad de albúmina reportada en laboratorio al momento del ingreso  | Continua            | g/decilitro        | 1-5              |
| TRAT   | TRATAMIENTO              | Antibiótico utilizado al momento del diagnóstico  | Dicotómica          | NA                 | Si – 0<br>No – 1 |

Tabla 5. Codificación de variables (continuación)

Estas variables permiten evaluar los factores de riesgo para ICD, factores protectores, y los criterios bioquímicos para predecir el pronóstico y otros desenlaces clínicos importantes en pacientes pediátricos con infección por *Clostridioides difficile*.



### *Procedimientos e instrumentos utilizados:*

Se recopilaron los resultados de PCR Multiplexada realizados en el periodo comprendido de agosto 2020 a agosto de 2024 de todos los pacientes pediátricos menores de 5 años que ingresaron al servicio de urgencias del CHMH por un cuadro enteral. Esta información fue obtenida del archivo del Área de Microbiología Clínica del Laboratorio Clínico de nuestro hospital. Se seleccionaron los resultados en los que se aisló *C. difficile* y cumplieron los criterios de inclusión para integrar la base de datos, misma que será complementada con el resto de las variables a estudiar del paciente que se obtendrán de la búsqueda dirigida mediante el expediente electrónico para la conformación de la base de datos la cual se realizó con el software Microsoft Excel 365.

Posteriormente se realizó el análisis estadístico, utilizando estadística descriptiva para las variables cuantitativas y análisis de medidas de tendencia central para las variables nominales. Posteriormente se llevarán a cabo los análisis de correlación y análisis multivariado con regresión logística. Se utilizó el software IBM SPSS Statistics 25.

### *Recursos materiales y humanos:*

- Recursos humanos: Zaira Itzel García Murillo, Víctor Antonio Monroy Colín, Rodolfo Delgadillo Castañeda
- Recursos materiales: Equipos de cómputo propios del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, archivo de PCR Multiplexada pediátricos del área de Microbiología del Laboratorio clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, software de oficina. No fueron necesarios insumos extras, no fue necesario el financiamiento del proyecto.

### *Consideraciones éticas y legales:*

De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de Investigación de México, por tratarse de un estudio basado en información obtenida de manera retrospectiva (expediente clínico), se consideró un estudio con riesgo menor al mínimo, por lo que no se requirió consentimiento bajo información verbal o escrito. Se mantuvo la confidencialidad de los



individuos incluidos en el estudio con apego a la declaración de Helsinki, Finlandia en 1964, de las modificaciones en asamblea de Tokio, Japón en 1975.

*Análisis estadístico:*

Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central. Las variables dicotómicas se reportaron como porcentajes, las variables de distribución normal se presentaron como media y desviación estándar. En cuanto a las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrada. Las variables numéricas se analizaron con la prueba T de student.

El valor de p mayor de 0.1 fue considerado significativo. Se utilizaron los softwares Microsoft Excel 365 y IBM SPSS Statistics 25.

### **CAPÍTULO III. RESULTADOS**

Se documentaron 54 casos de pacientes con cuadro gastrointestinal y PCR multiplexada positiva para *C. difficile*, evaluando la asociación entre diversas variables clínicas y la presencia de complicaciones por ICD, específicamente perforación u oclusión intestinal, mediante análisis univariado utilizando la prueba de Chi cuadrado.

*Análisis descriptivo:*

En cuanto al sexo de los pacientes, se observó un predominio de masculinos, representando el 63% (n=34), frente al 37% (n=20) de femeninos. Respecto al estado nutricional, la mitad de los pacientes (50%, n=27) se clasificaron como eutróficos, mientras que el 13% (n=7) presentaron desnutrición aguda moderada, el 5.6% (n=3) desnutrición aguda leve, y el 29.6% (n=16) detención del crecimiento. Un caso (1.9%) se reportó con hipertrofia.

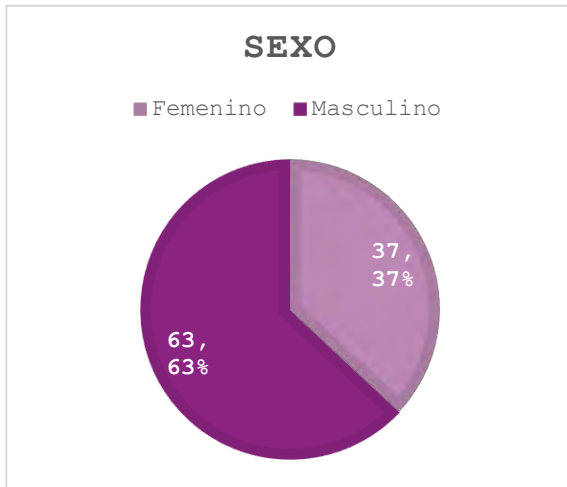


Figura 1 Distribución de acuerdo con el sexo.

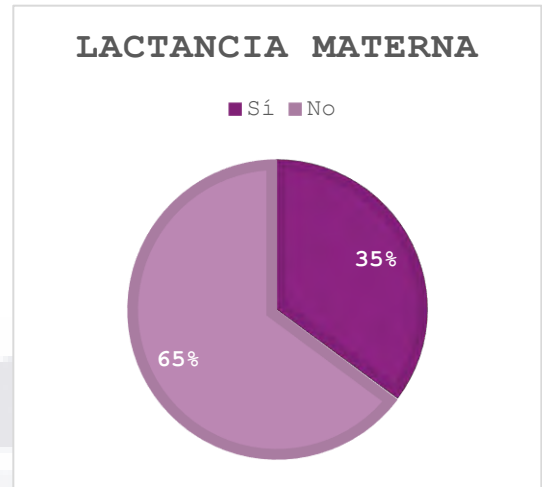


Figura 2. Pacientes alimentados al seno materno.

En relación con la lactancia materna, el 64.8% (n=35) de los pacientes no la recibieron, mientras que el 35.2% (n=19) sí.

Asimismo, se identificó la presencia de comorbilidades en el 53.7% (n=29) de los casos, siendo negativos en el 46.3% (n=25). Sobre el uso previo de antibióticos, el 74.1% (n=40) de los pacientes no tuvo exposición previa, mientras que el 25.9% (n=14) sí. En cuanto al tipo de tratamiento antibiótico recibido, el 74.1% (n=40) no recibieron tratamiento, y los antibióticos más frecuentemente utilizados fueron cefalosporinas (14.8%, n=8), seguidos de betalactámicos (3.7%, n=2), macrólidos (1.9%, n=1), carbapenémicos (1.9%, n=1), aminoglucósidos (1.9%, n=1) y glucopeptidos (1.9%, n=1).

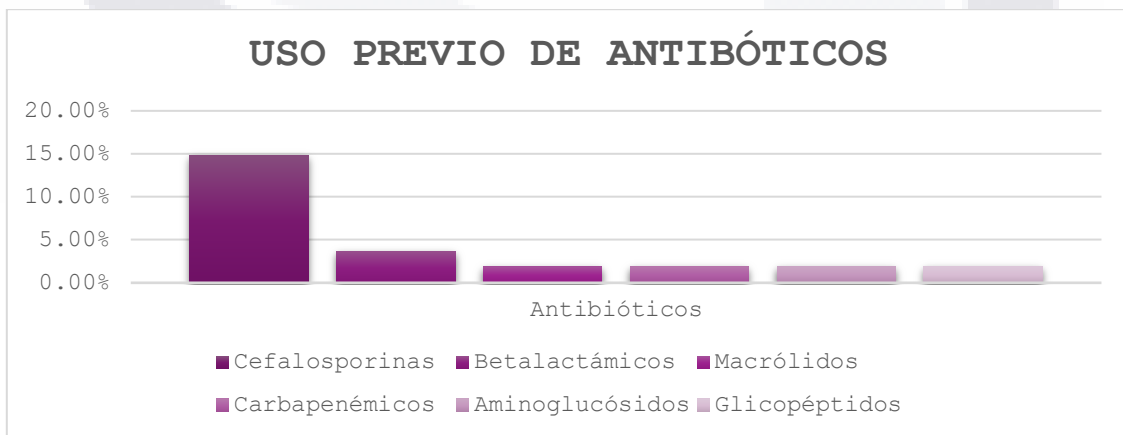


Figura 3. Antibióticos administrados previamente al cuadro clínico.

En términos de hospitalización previa, el 66.7% (n=36) de los pacientes no había sido hospitalizado previamente, mientras que el 33.3% (n=18) sí lo había sido.

Las toxinas codificadas, la mayoría de los casos fueron negativos, representando el 83.3% (n=43), mientras que el 16.7% (n=11) resultaron positivos. Respecto a la medición de glutamato deshidrogenasa, el 31.5% (n=17) presentó resultados negativos y el 18.5% (n=10) positivos, con un porcentaje significativo de datos perdidos que representaron el 50% (n=27). En cuanto al tratamiento recibido, el 46.3% (n=25) de los pacientes fue tratado con metronidazol, seguido en proporciones iguales por vancomicina, azitromicina y cefixima (7.4%, n=4 cada uno), y finalmente TMP/SMX en el 1.9% (n=1). El 29.6% (n=16) de los pacientes no recibió ningún tratamiento.

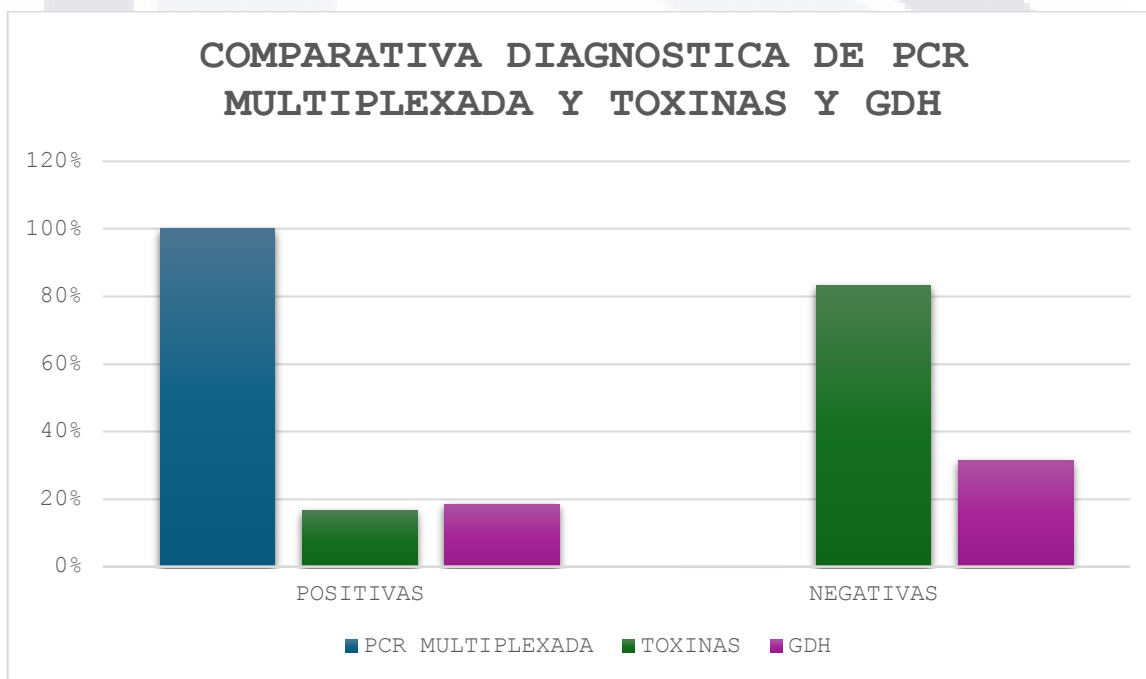


Figura 4. Comparativa PCR Multiplexada, toxinas A/B y GDH

| TRATAMIENTO INDICADO | NÚMERO DE PACIENTES |
|----------------------|---------------------|
| Metronidazol         | 25                  |
| Vancomicina          | 4                   |
| Azitromicina         | 4                   |
| Cefixima             | 4                   |

|             |    |
|-------------|----|
| TMP/SMX     | 1  |
| Sintomático | 16 |

Tabla 6. Esquema de tratamiento prescrito y frecuencia de uso.

Con respecto a las complicaciones, el 92.6% (n=50) de los pacientes no presentó complicaciones, mientras que el 7.4% (n=4) desarrollaron oclusión, invaginación o perforación. En términos de desenlace clínico, la mayoría de los pacientes (94.4%, n=51) fue dada de alta con mejoría, mientras que el 1.9% (n=1) se dio de alta voluntaria y el 3.7% (n=2) falleció.



Figura 5. Complicaciones presentes en nuestro grupo de estudio.

El análisis de los datos descriptivos obtenidos del estudio muestra que la edad de los pacientes varió entre 1 y 72 meses, con una media de 18.22 meses y una desviación estándar de 16.377 meses, lo que indica una población pediátrica predominantemente joven. El peso osciló entre 2.30 kg y 22.00 kg, con una media de 9.10 kg y una desviación estándar de 4.59 kg, reflejando la variabilidad en el estado nutricional de los pacientes. Los días de uso de antibióticos antes de la hospitalización tuvieron un rango de 0 a 14 días, con una media de 1.72 días y una desviación estándar de 3.27 días, mientras que los días

previos al ingreso oscilaron entre 0 y 60 días, con una media de 6.79 días y una desviación estándar de 13.46 días, mostrando heterogeneidad en el tiempo de evolución antes de la atención hospitalaria.

En cuanto a las toxinas, los valores oscilaron entre 0 y 4.52, con una media de 0.25 y una desviación estándar de 0.75, reflejando la variabilidad en la carga tóxica de los pacientes evaluados. Los valores de leucocitos variaron entre 0.50 y 38.60  $\times 10^3/\mu\text{L}$ , con una media de 11.57  $\times 10^3/\mu\text{L}$  y una desviación estándar de 7.46  $\times 10^3/\mu\text{L}$ , sugiriendo un rango amplio en la respuesta inflamatoria de los pacientes. En cuanto a las plaquetas, los valores oscilaron entre 8.0 y 658.0  $\times 10^3/\mu\text{L}$ , con una media de 332.48  $\times 10^3/\mu\text{L}$  y una desviación estándar de 171.93  $\times 10^3/\mu\text{L}$ , indicando una variación significativa en este parámetro hematológico.

#### *Análisis univariado (inferencia estadística) variables numéricas.*

El análisis de las estadísticas de grupo y las pruebas de muestras independientes revela diferencias significativas entre los grupos de pacientes con y sin complicaciones. La edad promedio de los pacientes sin complicaciones fue de 17.42 meses con una desviación estándar de 15.19 meses, mientras que aquellos con complicaciones presentaron una media de 28.25 meses y una desviación estándar de 28.67 meses, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.206$ ). El peso promedio fue de 8.89 kg en pacientes sin complicaciones y de 11.80 kg en aquellos con complicaciones, sin diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.225$ ).

En cuanto a los días de uso de antibióticos, los pacientes sin complicaciones tuvieron una media de 1.52 días frente a 4.25 días en los pacientes con complicaciones. Aunque esta diferencia mostró una tendencia a la significancia ( $p=0.108$ ), no alcanzó el umbral estadístico. Los días previos al ingreso fueron significativamente mayores en el grupo con complicaciones, con una media de 19.25 días comparado con 5.75 días en el grupo sin complicaciones ( $p=0.053$ ).

El análisis de toxinas mostró valores promedio similares entre los grupos, con 0.24 en pacientes sin complicaciones y 0.35 en aquellos con complicaciones, sin diferencias significativas ( $p=0.810$ ). Los valores de leucocitos fueron mayores en el grupo sin

complicaciones ( $11.98 \times 10^3/\mu\text{L}$ ) en comparación con el grupo con complicaciones ( $6.13 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), pero esta diferencia tampoco fue significativa ( $p=0.194$ ). La albúmina sérica mostró diferencias notables, con un promedio de 3.69 g/dL en pacientes sin complicaciones y 2.67 g/dL en aquellos con complicaciones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.027$ ).

| Variable                                 | SIN COMP (Media $\pm$ DE) | COMPLIC (Media $\pm$ DE) | t     | p (bilateral) |
|--|---------------------------|--------------------------|-------|---------------|
| Edad (meses)                             | 17.42 $\pm$ 15.19         | 28.25 $\pm$ 28.68        | -1.28 | 0.206         |
| Peso (kg)                                | 8.89 $\pm$ 4.21           | 11.80 $\pm$ 8.45         | -1.23 | 0.225         |
| Días de antibióticos                     | 1.52 $\pm$ 3.07           | 4.25 $\pm$ 5.06          | -1.64 | 0.108         |
| Días previos al ingreso                  | 5.75 $\pm$ 12.27          | 19.25 $\pm$ 22.32        | -1.98 | 0.053         |
| Leucocitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) | 11.98 $\pm$ 7.46          | 6.13 $\pm$ 6.05          | 1.32  | 0.194         |
| Albúmina (g/dL)                          | 3.69 $\pm$ 0.67           | 2.68 $\pm$ 0.91          | 2.46  | 0.027         |

Tabla 7. Variables numéricas

#### *Análisis univariado (inferencia estadística) variables categóricas.*

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las variables analizadas y las complicaciones. Para la variable "sexo", el análisis indicó que la proporción de complicaciones fue similar entre hombres y mujeres ( $\chi^2(1) = 0.31$ ,  $p = 0.577$ ). De manera similar, el estado nutricional no mostró diferencias significativas en la presencia de complicaciones entre pacientes eutróficos y aquellos con algún grado de desnutrición ( $\chi^2(4) = 0.83$ ,  $p = 0.934$ ).

En cuanto a la lactancia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que habían recibido lactancia y los que no ( $\chi^2(1) = 2.34$ ,  $p = 0.126$ ). Las comorbilidades tampoco mostraron asociación con la ocurrencia de complicaciones ( $\chi^2(1) = 0.79$ ,  $p = 0.375$ ). Finalmente, no se hallaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin hospitalización previa en relación con las complicaciones estudiadas ( $\chi^2(1) = 0.54$ ,  $p = 0.462$ ).

Estos resultados sugieren que las variables clínicas evaluadas no constituyen factores de riesgo estadísticamente significativos para la aparición de complicaciones en pacientes con infección por *Clostridium*, de acuerdo con el análisis univariado realizado. Tabla 1

| Variable  | Categorías             | Valor de Chi-cuadrado | gl | Significación (p-valor) |
|---|------------------------|-----------------------|----|-------------------------|
| Sexo  | Femenino/Masculino     | 0.311                 | 1  | 0.577                   |
| Estado Nutricional                                      | Eutrófico/Desnutrición | 0.834                 | 4  | 0.934                   |
| Lactancia   | No/Sí                  | 2.345                 | 1  | 0.126                   |
| Comorbilidades  | Negativo/Positivo      | 0.788                 | 1  | 0.375                   |
| Hospitalización Previa                                  | No/Sí                  | 0.540                 | 1  | 0.462                   |
| Variable dependiente: Perforación u oclusión intestinal |                        |                       |    |                         |
| Análisis univariado: Chi Cuadrado                       |                        |                       |    |                         |
| Significancia estadística: $p < 0.05$ *                 |                        |                       |    |                         |

Tabla 8. Asociación entre las variables clínicas y complicación por ICD

## CAPITULO VI. DISCUSIÓN.



El análisis de los datos resalta varias tendencias clínicas relevantes. En primer lugar, se identificaron únicamente 11 pacientes (6.7%) con ICD confirmada mediante PCR multiplexada y toxinas A/B positivas. Sin embargo, el manejo antibiótico se indicó en el 70% de los casos (38), lo que pone de manifiesto la necesidad de un estricto apego a las guías clínicas. Tal como recomienda el Colegio Americano de Gastroenterología en su última actualización de la guía sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por *Clostridioides difficile* (26), en consonancia con las pautas europeas (, es fundamental evitar el uso inapropiado de antibióticos para reducir los factores de riesgo asociados con esta infección.

Se observó un predominio masculino entre los pacientes (63%), lo que podría estar relacionado con sesgos demográficos o factores biológicos específicos en la población estudiada.

El estado nutricional muestra una distribución variable, con la mitad de los pacientes clasificados como eutróficos. Sin embargo, un porcentaje considerable presentó desnutrición aguda moderada (13%) o detención del crecimiento (29.6%), subrayando la importancia de considerar intervenciones nutricionales en esta población.

El alto porcentaje de pacientes que no recibieron lactancia complementaria (64.8%) podría ser un factor subyacente en las condiciones nutricionales observadas. Esta asociación debe explorarse más a fondo para diseñar estrategias de promoción de la lactancia y alimentación complementaria. Un estudio de cohorte realizado en 2019 por Kelsea-Hein y colaboradores (32), describió los microbiomas de 1554 lactantes de 3 y 4 meses, observando un microbioma intestinal distinto en los lactantes colonizados por *C. difficile* el cual era dependiente del estado de lactancia materna que hubiera recibido.

La presencia de comorbilidades (53.7%) y la ausencia de exposición previa a antibióticos (74.1%) sugieren un contexto de variabilidad en el manejo médico previo. En cuanto al tratamiento, la mayor parte de los pacientes no había recibido terapia antibiótica, y cuando se administraron, las cefalosporinas fueron las más frecuentes. Esto podría reflejar tendencias locales en la prescripción, pero también resalta la necesidad de alinearse con las guías clínicas internacionales. Tal como lo describieron Anjrwierden y colaboradores (28), el principal factor de riesgo es el antecedente de uso de antibióticos considerados clindamicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación, hallazgos similares a los reportados en nuestro estudio.

La mayoría de los casos no presentó toxinas (83.3%), pero el alto porcentaje de datos perdidos en la medición de glutamato deshidrogenasa (50%) limita conclusiones certeras sobre su relevancia diagnóstica. Es imperativo, realizar la medición correcta y sistematizada de acuerdo con el Colegio Americano de Gastroenterología en su última actualización de la guía clínica Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por *Clostridioides difficile* (26) y en acuerdo con las pautas europeas, emplear de manera local el algoritmo de 2 pasos, con toma de GDH como screening y si el resultado fuera positivo, confirmar con la presencia de toxinas.

El desenlace clínico fue mayoritariamente favorable, con el 94.4% de los pacientes dados de alta con mejoría, pero la presencia de complicaciones graves en un 7.4% y la mortalidad del 3.7% subraya la importancia de intervenciones tempranas y efectivas.

Los resultados del análisis estadístico indican que las variables evaluadas (sexo, estado nutricional, lactancia, comorbilidades y hospitalización previa) no muestran asociaciones estadísticamente significativas con la ocurrencia de complicaciones en pacientes con ICD. Esto sugiere que, en esta población específica, estos factores no se comportan como predictores de riesgo para complicaciones, al menos desde una perspectiva univariada.

Es relevante destacar que el diseño y el tamaño de muestra podrían influir en la falta de significancia estadística. En estudios con muestras limitadas, la capacidad para detectar asociaciones reales puede estar reducida, lo que podría llevar a conclusiones nulas aun cuando existan efectos clínicamente relevantes. Asimismo, factores no evaluados en este estudio, como características genéticas, respuestas inmunológicas individuales o factores ambientales, podrían desempeñar un rol en la aparición de complicaciones.

Además, el análisis univariado puede no capturar relaciones complejas entre variables. La interacción entre factores, como el estado nutricional y la presencia de comorbilidades, podría influir en los resultados, lo que podría requerir análisis multivariados para una comprensión más integral.

## **CAPÍTULO V. CONCLUSIONES**

Este estudio describe una población pediátrica con características heterogéneas en términos de nutrición, antecedentes médicos y manejo clínico. Los hallazgos destacan la importancia de intervenciones dirigidas a mejorar el estado nutricional, fortalecer la lactancia materna y optimizar el uso de antibióticos conforme a las guías.

Aunque la mayoría de los pacientes presentó desenlaces favorables, la presencia de complicaciones y mortalidad indica la necesidad de estrategias preventivas y terapéuticas más enérgicas. Finalmente, la alta variabilidad en los parámetros hematológicos y toxinas refuerza la importancia de enfoques personalizados en el manejo clínico.

Los hallazgos del estudio sugieren que las variables clínicas evaluadas no representan factores de riesgo estadísticamente significativos para la aparición de complicaciones en pacientes con ICD. Sin embargo, estas conclusiones deben interpretarse con cautela debido a las posibles limitaciones del diseño y tamaño muestral, así como a la naturaleza univariado del análisis.

Se recomienda realizar estudios adicionales con tamaños de muestra más grandes y análisis multivariados que exploren interacciones entre variables para una mejor caracterización de los factores de riesgo asociados con las complicaciones en esta población. Esto permitirá orientar estrategias de manejo clínico más precisas y efectivas.

## GLOSARIO

- **ANTIBIÓTICO:** fármacos que se utiliza para inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos.

- **CLOSTRIDIODES DIFFICILE:** bacilos gram positivos formadores de esporas, anaerobios estrictos. *C. difficile* es parte de la microbiota intestinal normal en un pequeño número de individuos sanos y de pacientes hospitalizados.
- 
- **COMORBILIDAD:** presencia de uno o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario.
- **COLONIZACIÓN:** presencia de patógenos sin signos ni síntomas de infección o enfermedad.
- **DISBIOSIS:** alteración en la composición o funcionamiento de la microbiota.
- **ENFERMEDAD DIARRÉICA AGUDA:** disminución en la consistencia de las evacuaciones líquidas o semilíquidas o el incremento en su frecuencia durante menos de dos semanas.
- **INFECCIÓN POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE:** Infección del tracto gastrointestinal que afecta principalmente a pacientes con microbiota alterada por una terapia con antibióticos.
- **LACTANCIA MATERNA:** medida de alimentación que comienza desde el nacimiento con la producción de leche a través del seno materno hasta los 4 meses de edad.
- **MICROBIOTA:** conjunto de microorganismos que habitan en el ser humano, localizándose de manera normal en distintos sitios anatómicos; piel, aparato genital, gastrointestinal.
- **PCR MULTIPLEXADA:** técnica en cadena de polimerasa que permite amplificar múltiples fragmentos de ADN en una sola reacción.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Lawson PA, Citron DM, Tyrrell KL, Finegold SM. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 2016 Aug;40:95-9.
2. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. *Clostridium difficile* infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1):16021.
3. Carroll KC, Bartlett JG. Biology of *Clostridium difficile*: implications for epidemiology and diagnosis. *Annu Rev Microbiol*. 2011;65:501-21.
4. Borody, TJ, & Khoruts, A. (2022). Trasplante de microbiota fecal y su papel en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales. *\*Gastroenterología y hepatología clínica\**, 10(8), 857-868.
5. Shirley D-A, Tornel W, Warren CA, Moonah S. *Clostridioides difficile* infection in children: Recent updates on epidemiology, diagnosis, therapy. *Pediatrics*. 2023;152(3).
6. AlGhounaim M, Longtin Y, Gonzales M, Merckx J, Winters N, Quach C. *Clostridium difficile* infections in children: Impact of the diagnostic method on infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(9):1087–93.
7. Coffing H, Priyamvada S, Anbazhagan AN, Salibay C, Engevik M, Versalovic J, et al. *Clostridium difficile* toxins A and B decrease intestinal SLC26A3 protein expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(1):G43–52.
8. Casañ, C., Ocete, M. D., Medina, R., & Gimeno, C. (2018). Evaluación del panel gastrointestinal xTAG® -GPP de Luminex en el diagnóstico de las gastroenteritis agudas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(9), 574-577.
9. Martínez-Meléndez A, Morfin-Otero R, Villarreal-Treviño L, Baines SD, Camacho-Ortiz A, Garza-González E. Molecular epidemiology of predominant and emerging *Clostridioides difficile* ribotypes. *J Microbiol Methods*. 2020 Aug;175:105974.

10. Coffing H, Priyamvada S, Anbazhagan AN, Salibay C, Engevik M, Versalovic J, et al. Clostridium difficile toxins A and B decrease intestinal SLC26A3 protein expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018;315(1):G43–52.
11. Borali E, De Giacomo C. Clostridium Difficile Infection in Children: A Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Dec;63(6): e130-e140.
12. Shirley D-A, Tornel W, Warren CA, Moonah S. Clostridioides difficile infection in children: Recent updates on epidemiology, diagnosis, therapy. *Pediatrics*. 2023;152(3).
13. Muñoz, M. (2020). Detección de patógenos entéricos con PCR MULTIPLEX en niños menores de cinco años que acudan por diarrea aguda al servicio de urgencias. experiencia del centenario Hospital Miguel Hidalgo. [Tesis para obtener el grado de especialista en pediatría]. Universidad Autónoma de Aguascalientes.
14. Consulta Mixta OMS/FAO de Expertos en Régimen Alimentario, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas: informe de una Consulta Mixta de Expertos OMS/FAO. (OMS, Serie de Informes Técnicos; 916),
15. Delgado-Sánchez, G., Ferreira-Guerrero, E., Ferreyra-Reyes, L., Mongua-Rodríguez, N., Martínez-Hernández, M., Canizales-Quintero, S., Téllez-Vázquez, N., Cruz-Salgado, A., & García-García, L. (2023). Porcentaje de enfermedad diarreica aguda en menores de cinco años en México. *Ensanut Continua 2022. Salud Pública de México*, 65, s39-s44.
16. De-la-Rosa-Martinez D, Vilar-Compte D, Martínez-Rivera N, Ochoa-Hein E, Morfin-Otero R, Rangel-Ramírez ME, Garciadiago-Fossas P, Mosqueda-Gómez JL, Rodríguez Zulueta AP, Medina-Piñón I, Franco-Cendejas R, Alfaro-Rivera CG, Rivera-Martínez NE, Mendoza-Barragán J, López-Romo AE, Manríquez-Reyes M, Martínez-Oliva DH, Flores-Treviño S, Azamar-Marquez JM, Valverde-Ramos LN,

Nieto-Saucedo JR, Aguirre-Díaz SA, Camacho-Ortiz A; Mexican C. difficile Study Group. Multicenter study on *Clostridioides difficile* infections in Mexico: exploring the landscape. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2024 Oct 21:1-8.

17. Rodríguez-Pardo, D., Mirelis, B., & Navarro, F. (2013). Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 31(4), 254-263.
18. Anjewierden S, Han Z, Foster CB, Pant C, Deshpande A. Risk factors for *Clostridium difficile* infection in pediatric inpatients: a meta-analysis and systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(4):420–426
19. Adams DJ, Eberly MD, Rajnik M, Nylund CM. Risk factors for community-associated *Clostridium difficile* infection in children. *J Pediatr*. 2017;186:105–109
20. Trends in *Clostridium difficile* Infection and Risk Factors for Hospital Acquisition of *Clostridium difficile* among Children with Cancer de Blank, Peter et al. *The Journal of Pediatrics*, Volume 163, Issue 3, 699 - 705.e1
21. McDonald, L. C., Gerding, D. N., Johnson, S., Bakken, J. S., Carroll, K. C., Coffin, S. E., Dubberke, E. R., Garey, K. W., Gould, C. V., Kelly, C., Loo, V., Sammons, J. S., Sandora, T. J., & Wilcox, M. H. (2017). 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*, 66(7), e1-e48.
22. Abreu, A. A. Y., Velasco, J. V., Zavala-Solares, Remes-Troche, J., Carmona-Sánchez, R., Aldana-Ledesma, J., Camacho-Ortiz, A., Contreras-Omaña, R., Díaz-Seoane, R., Elizondo-Vázquez, C., Garza-González, E., Grajales-Figueroa, G., Gómez-Escudero, O., Jacobo-Karam, J., Morales-Arámbula, M., Olivares-Guzmán, L., Sifuentes-Osornio, J., Siu-Moguel, A., Soto-Solís, R. La Vega Jasso, S. L. (2019). Consensus on the prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridium difficile* infection. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, 84(2), 204-219.



23. Ling Z, Liu X, Jia X, Cheng Y, Luo Y, Yuan L, et al. Impacts of infection with different toxigenic *Clostridium difficile* strains on faecal microbiota in children. *Sci Rep* 2020;4(1):7485.
24. Buonsenso, D., Graffeo, R., Pata, D., Valentini, P., Palumbo, C., Masucci, L., Ruggiero, A., Attinà, G., Onori, M., Lancellata, L., Lucignano, B., Di Giuseppe, M., Bernaschi, P., & Cursi, L. (2022). *Clostridioides difficile* Infection in Children: A 5-Year Multicenter Retrospective Study. *Frontiers In Pediatrics*, 10.
25. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR, LaPlante K, Stewart DB, Limketkai BN, et al. ACG clinical guidelines: Prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1124–47.
26. Robles-Rivera FJ, Ortiz-Olvera NX, Calzada-Bermejo F, et al. Biodisponibilidad oral de vancomicina utilizando tres vehículos diferentes en un modelo experimental: ensayo pre-clínico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82 Supl 2:24---5.
27. Kim J, Shaklee JF, Smathers S, Prasad P, Asti L, Zoltanski J, Dul M, Nerandzic M, Coffin SE, Toltzis P, Zaoutis T. Risk factors and outcomes associated with severe *clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Feb;31(2):134-8.
28. AlGhounaim M, Longtin Y, Gonzales M, Merckx J, Winters N, Quach C. *Clostridium difficile* infections in children: Impact of the diagnostic method on infection rates. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018;37(9):1087–93.
29. Minkoff NZ, Aslam S, Medina M, Tanner-Smith EE, Zackular JP, Acra S, Nicholson MR, Imdad A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*). *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Apr 25;4(4):CD013871.
30. Cohen, S. H., Gerding, D. N., Johnson, S., Kelly, C. P., Loo, V. G., McDonald, L. C., Pepin, J., & Wilcox, M. H. (2010). Guías de práctica clínica para la infección por

*Clostridium difficile* en adultos: actualización 2010 realizada por la Sociedad de Salud Epidemiológica de Norteamérica (SHEA) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Norteamérica (IDSA). *Infection Control And Hospital Epidemiology*, 31(5), T1-T28.

31. Kociolek LK, Espinosa RO, Gerding DN, Hauser AR, Ozer EA, Budz M, Balaji A, Chen X, Tanz RR, Yalcinkaya N, Conner ME, Savidge T, Kelly CP. Natural *Clostridioides difficile* Toxin Immunization in Colonized Infants. *Clin Infect Dis*. 2020 May 6;70(10):2095-2102.
32. Drall KM, Tun HM, Morales-Lizcano NP, Konya TB, Guttman DS, Field CJ, Mandal R, Wishart DS, Becker AB, Azad MB, Lefebvre DL, Mandhane PJ, Moraes TJ, Sears MR, Turvey SE, Subbarao P, Scott JA, Kozyrskyj AL. *Clostridioides difficile* Colonization Is Differentially Associated With Gut Microbiome Profiles by Infant Feeding Modality at 3-4 Months of Age. *Front Immunol*. 2019 Dec 11;10:2866.



ANEXOS: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

| SEXO | EDAD MESES | PESO (KG) | TALLA (CM) | NUTRICIONAL | LACTANCIA | COMORBILIDADES | USO FREYO AB | TI AB | DÍAS | HOSPITALIZAC | DÍAS PREVIOS | ALIMPRESE | ENHOSPITALIZACION | FRE | Ocupación | FORMA TI | TOMAS | ODM | LEUCOCITO | PLAQUETA | HE | ALBUMIN | CREATININ | CULTIVOS | TRATAMIENTO | DURACION | COMPLICACI |
|------|------------|-----------|------------|-------------|-----------|----------------|--------------|-------|------|--------------|--------------|-----------|-------------------|-----|-----------|----------|-------|-----|-----------|----------|----|---------|-----------|----------|-------------|----------|------------|
| 1    | 72         | 39        | 54         | 2           | 1         | 0              | 1            | 1     | 7    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 6          | 27        | 27         | 2           | 0         | 0              | 0            | 1     | 1    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 29         | 73        | 72         | 3           | 0         | 0              | 2            | 1     | 1    | 1            | 1            | 1         | 1                 | 1   | 1         | 1        | 1     | 1   | 1         | 1        | 1  | 1       | 1         | 1        | 1           | 1        |            |
| 0    | 24         | 69        | 69         | 0           | 0         | 0              | 2            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 46         | 88        | 88         | 0           | 0         | 1              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 5          | 67        | 60         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 46         | 66        | 73         | 0           | 0         | 1              | 2            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 42         | 97        | 89         | 0           | 0         | 1              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 40         | 86        | 83         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 11         | 37        | 11         | 0           | 0         | 1              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 7          | 68        | 0          | 0           | 0         | 1              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 14         | 83        | 22         | 0           | 0         | 1              | 0            | 1     | 1    | 1            | 1            | 1         | 1                 | 1   | 1         | 1        | 1     | 1   | 1         | 1        | 1  | 1       | 1         | 1        | 1           | 1        |            |
| 1    | 40         | 22        | 34         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 24         | 7         | 14         | 0           | 0         | 1              | 1            | 1     | 1    | 1            | 1            | 1         | 1                 | 1   | 1         | 1        | 1     | 1   | 1         | 1        | 1  | 1       | 1         | 1        | 1           | 1        |            |
| 0    | 4          | 7         | 66         | 0           | 0         | 1              | 0            | 1     | 2    | 1            | 1            | 1         | 1                 | 1   | 1         | 1        | 1     | 1   | 1         | 1        | 1  | 1       | 1         | 1        | 1           | 1        |            |
| 0    | 16         | 102       | 95         | 1           | 0         | 1              | 1            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 33         | 147       | 100        | 2           | 0         | 0              | 1            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 17         | 10        | 90         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 16         | 84        | 83         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 7          | 45        | 52         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 1    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 8          | 73        | 66         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 4          | 77        | 73         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 3          | 72        | 70         | 0           | 0         | 1              | 1            | 1     | 1    | 1            | 1            | 1         | 1                 | 1   | 1         | 1        | 1     | 1   | 1         | 1        | 1  | 1       | 1         | 1        | 1           | 1        |            |
| 1    | 3          | 63        | 65         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 2          | 23        | 45         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 24         | 108       | 100        | 0           | 0         | 0              | 1            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 16         | 95        | 96         | 0           | 0         | 0              | 0            | 1     | 1    | 1            | 1            | 1         | 1                 | 1   | 1         | 1        | 1     | 1   | 1         | 1        | 1  | 1       | 1         | 1        | 1           | 1        |            |
| 1    | 81         | 86        | 80         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 22         | 82        | 80         | 0           | 0         | 1              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 20         | 54        | 53         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 2          | 67        | 67         | 0           | 0         | 1              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 9          | 6         | 65         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 22         | 12        | 78         | 0           | 0         | 0              | 1            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 7          | 65        | 56         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 31         | 10        | 65         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 16         | 64        | 73         | 0           | 0         | 0              | 1            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 20         | 67        | 58         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 40         | 80        | 80         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 5          | 45        | 71         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 3          | 80        | 78         | 0           | 0         | 1              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 4          | 33        | 66         | 0           | 0         | 0              | 1            | 1     | 1    | 1            | 1            | 1         | 1                 | 1   | 1         | 1        | 1     | 1   | 1         | 1        | 1  | 1       | 1         | 1        | 1           | 1        |            |
| 1    | 1          | 42        | 50         | 0           | 0         | 1              | 1            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 48         | 87        | 88         | 2           | 0         | 0              | 1            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 7          | 34        | 62         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 6          | 44        | 42         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 14         | 36        | 19         | 0           | 0         | 1              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 9          | 68        | 74         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 0    | 11         | 28        | 60         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 7          | 65        | 67         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 12         | 95        | 114        | 0           | 0         | 1              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 29         | 10        | 80         | 0           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 6          | 74        | 66         | 1           | 0         | 0              | 0            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |
| 1    | 9          | 61        | 56         | 2           | 0         | 0              | 1            | 0     | 0    | 0            | 0            | 0         | 0                 | 0   | 0         | 0        | 0     | 0   | 0         | 0        | 0  | 0       | 0         | 0        | 0           | 0        |            |

**ANEXOS: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

|   | <b>ACTIVIDADES</b>                       | <b>Julio</b> | <b>Agosto</b> | <b>Septiembre</b> | <b>Octubre</b> | <b>Noviembre</b> | <b>Diciembre</b> |
|---|--|--------------|---------------|-------------------|----------------|------------------|------------------|
| 1 | Investigación de antecedentes            | X            |               |                   |                |                  |                  |
| 2 | Formulación de objetivos                 | X            | X             |                   |                |                  |                  |
| 3 | Desarrollo de protocolo de investigación |              | X             | X                 |                |                  |                  |
| 4 | Formación de base de datos               |              |               | X                 |                |                  |                  |
| 5 | Recolección de datos                     |              |               |                   | X              |                  |                  |
| 6 | Análisis de datos                        |              |               |                   |                | X                |                  |
| 7 | Formulación de resultados y conclusiones |              |               |                   |                | X                | X                |

| <b>ETAPA</b>  | <b>OBJETIVOS</b>   |
|---------------|--|
| Primera etapa | Revisión y búsqueda en la literatura actual para conformación del marco teórico  |
| Segunda etapa | Recolección de información de PCR MULTIPLEXADA a través del archivo del área de microbiología del laboratorio clínico de nuestra institución y expediente electrónico. Formulación de base de datos con pacientes que cumplan los criterios de inclusión |
| Tercera etapa | Análisis estadístico e interpretación de los datos obtenidos   |
| Cuarta etapa  | Reporte de resultados y conclusiones del estudio. Emisión de recomendaciones según la evidencia obtenida   |