



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

**CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A  
INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIODES  
DIFFICILE* EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS”**

**Tesis**

Presentada por:

**ALEJANDRA VANESSA MACIAS RIVERA**

Para obtener el grado de especialista en:

**Pediatría Médica**

**Asesores**

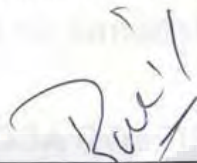
**DR. VÍCTOR ANTONIO MONROY COLÍN**

**DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA**

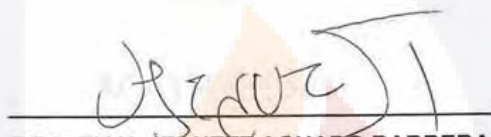
**Aguascalientes, Ags. enero del 2026**



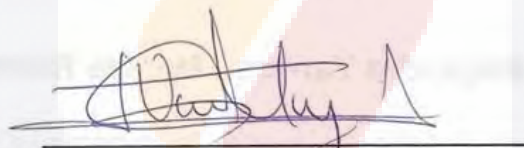
**DR. EDWIN OSWALDO VARGAS AVILA**  
DIRECTOR DE AREA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL CENTENARIO  
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.



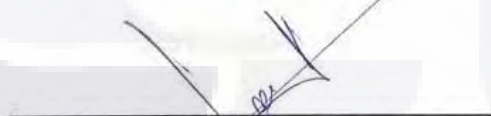
**DR. ROSENDO SÁNCHEZ ANAYA**  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA DEL CENTENARIO HOSPITAL  
MIGUEL HIDALGO.



**DRA. ELVA JEANETT AGUADO BARRERA**  
PROFESORA TITULAR.



**DR. VÍCTOR ANTONIO MONROY COLIN**  
ASESOR PRINCIPAL.



**DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA**  
ASESOR METODOLÓGICO.

# GOBIERNO DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES



El gigante de México

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

CEI-CI/074/25  
Aguascalientes, Ags., a 18 de Junio de 2025

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:

**"Factores de riesgo asociados a infección por clostridioides difficile en pacientes pediátricos"**

**Autores:**

DR. RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA  
DRA. ALEJANDRA VANESSA MACÍAS RIVERA

En virtud de que se cumplió con los requisitos establecidos por ambos comités por cual se otorga el número de registro: 2025-R-15

Con tiempo de vigencia: 6 meses de junio de 2025 a diciembre 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 pproductos generados.

ATENTAMENTE

DR. SALVADOR ISRAEL MACÍAS 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/dggg\*



449 9 94 67 20

www.issea.gob.mx

Av. Manuel Gomez Maza S/N  
C.P. 20259, Aguascalientes, Ags.



DR. SERGIO RAMIREZ GONZALEZ  
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

PRESENTE

Por medio del presente como **ASESOR** designado del estudiante **ALEJANDRA VANESSA MACIAS RIVERA** con ID 190317 quien realizó la tesis titulado/a: **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**. un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en la fracción IX del Artículo 43 del Reglamento General de Posgrados, 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 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  
"Se Lumen Proferre"  
Aguascalientes, Ags., a 05 de Enero de 2026.

**RODOLFO DELGADILLO CASTAÑEDA**  
Asesor de tesis

c.c.p. - Interesado  
c.c.p. - Coordinación del Programa de Posgrado

**DR. SERGIO RAMIREZ GONZALEZ**  
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

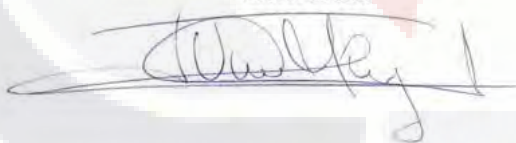
PRESENTE

Por medio del presente como **ASESOR** designado del estudiante **ALEJANDRA VANESSA MACIAS RIVERA** con ID **190317** quien realizó la tesis titulado/a: **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.** un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en la fracción IX del Artículo 43 del Reglamento General de Posgrados, 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 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**  
"Se Lumen Proferre"  
Aguascalientes, Ags., a 05 de Enero de 2026.

**VICTOR ANTONIO MONROY COLIN**  
Asesor de tesis



c.c.p.- Interesado  
c.c.p.- Coordinación del Programa de Posgrado



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



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 05/02/2026

**NOMBRE:** MACÍAS RIVERA ALEJANDRA VANESSA **ID** 190317

**ESPECIALIDAD:** PEDIATRIA MEDICA **LGAC (del posgrado):** ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y PARASITARIAS EN PACIENTES PEDIATRICOS

**TIPO DE TRABAJO:** ( X ) Tesis ( ) Trabajo práctico

**SEDE HOSPITALARIA:** CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**TITULO:** FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCION POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE EN PACIENTES PEDIATRICOS

**IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado):** EL ESTUDIO CONTRIBUYE AL CONOCIMIENTO EPIDEMIOLOGICO DE LA INFECCION POR CLOSTRIDIODES DIFFICILE EN POBLACION PEDIATRICA HOSPITALIZADA, PERMITIENDO IDENTIFICAR FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS QUE PUEDEN APOYAR LA DETECCION OPORTUNA Y EL USO RACIONAL DE HERRAMIENTAS DIAGNOSTICAS

INDICAR SI - NO - NA (No aplica) 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 antiplagio)

El egresado cumple con lo siguiente:

- SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Posgrado
- SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios
- SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial
- SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
- SI Coincide con el título y objetivo registrado
- SI Tiene el CVU de la SECIHTI actualizado
- NA Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen 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. EN FARM. SERGIO RAMÍREZ GONZÁLEZ

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


En cumplimiento con el Art. 136 fracción II, inciso g) del Reglamento General de Posgrado que a la letra señala: autorización de la persona titular del Decanato del Centro de Ciencias de la Salud.

Artículo original

 Alejandra Macías ▾  
Para: reveip@yahoo.com.mx  
CC: Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica

Responder · Responder a todos · Reenviar ·  · 

Mie 07/01/2026 06:24 PM

 Factores de riesgo asociados ...  
20 KB

Aguascalientes, Ags., México, a 7 de enero de 2026.

Comité Editorial Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica Presente.

Por medio de la presente, sometemos a su consideración el artículo original titulado "Factores de riesgo asociados a infección por *Clostridioides difficile* en pacientes pediátricos", para ser evaluado y, de ser considerado pertinente, publicado en su prestigiada revista.

Este estudio surge de una investigación clínica realizada en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, un centro de referencia de tercer nivel. El trabajo analiza de forma retrospectiva a una cohorte de 154 pacientes pediátricos, comparando a aquellos con diagnóstico confirmado de ICD mediante PCR multiplexada frente a controles sanos, con el objetivo de identificar factores de riesgo y desenlaces clínicos en nuestro contexto local.

Consideramos que este manuscrito es de especial interés para los lectores de la revista por las siguientes razones:

Identificación de grupos vulnerables: Nuestros hallazgos demuestran que las comorbilidades oncológicas (48.8%) y las cardiopatías (17.1%) presentan una asociación significativa con la infección, por encima de factores de riesgo clásicos como el uso previo de antibióticos.

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres Dulce y Alfredo por darme su amor a manos llenas, por siempre darme lo mejor de ustedes y apoyarme para que alcance todas mis metas. Los amo.

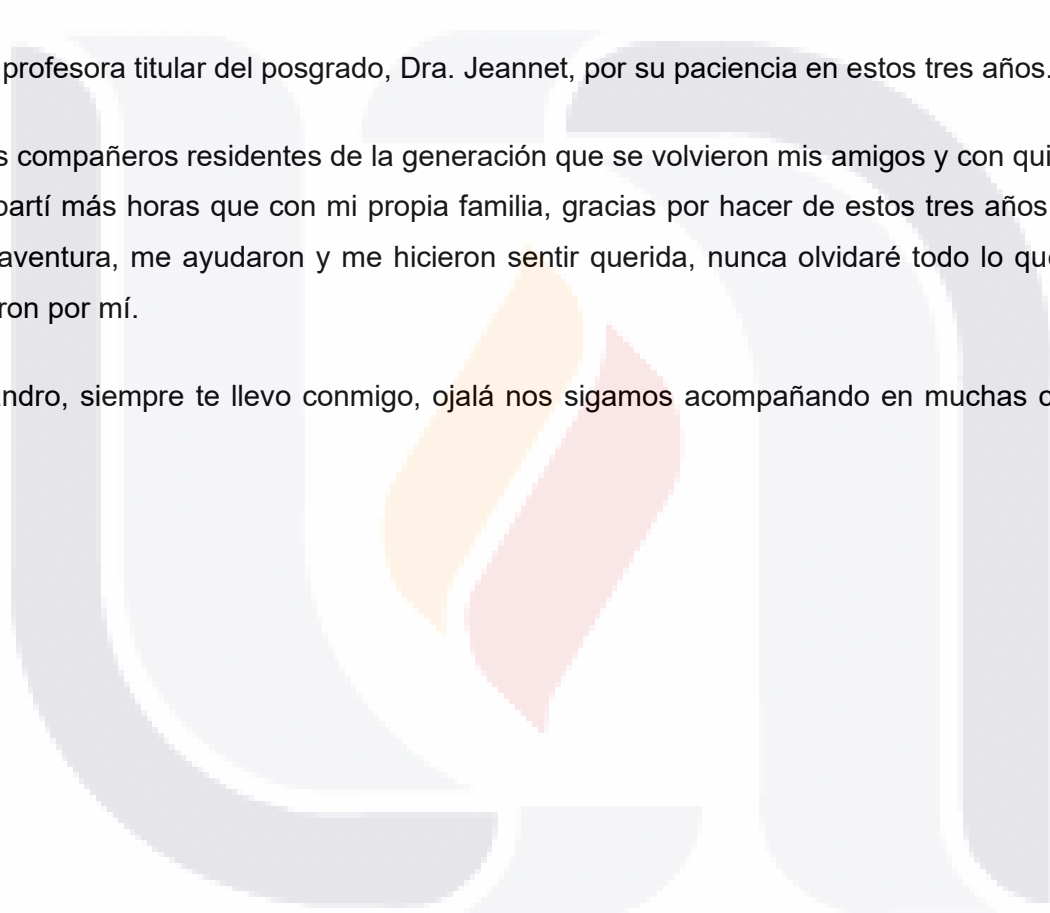
A mi hermana que lleva toda su vida viéndome estudiar, gracias por siempre estar ahí.

A mis maestros y asesores de tesis, Dr. Monroy y Dr. Delgadillo, gracias por guiarme en este proceso y ser una fuente de inspiración.

A mi profesora titular del posgrado, Dra. Jeannet, por su paciencia en estos tres años.

A mis compañeros residentes de la generación que se volvieron mis amigos y con quienes compartí más horas que con mi propia familia, gracias por hacer de estos tres años toda una aventura, me ayudaron y me hicieron sentir querida, nunca olvidaré todo lo que me hicieron por mí.

Alejandro, siempre te llevo conmigo, ojalá nos sigamos acompañando en muchas cosas más.



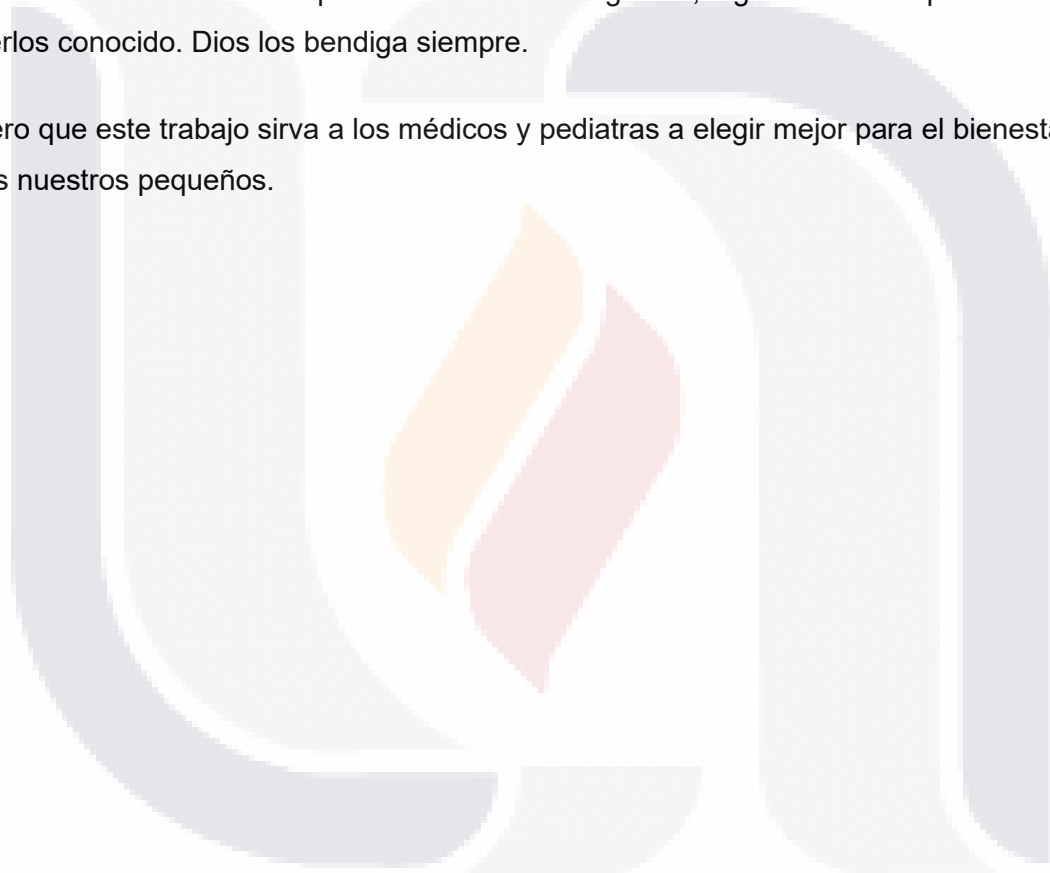
## **DEDICATORIA**

A todos mis pacientes y a los padres de mis pacientes que me han dado la oportunidad y confianza de cuidar de la salud de lo más importante para ellos, sus hijos.

Llevo conmigo cada sonrisa, cada palabra de agradecimiento y la satisfacción de saber que se van a casa mejor de cómo llegaron.

También llevo en mi corazón a todos aquellos que se han adelantado en el camino y que muchos de ellos formaron parte de esta investigación, agradezco la oportunidad de haberlos conocido. Dios los bendiga siempre.

Espero que este trabajo sirva a los médicos y pediatras a elegir mejor para el bienestar de todos nuestros pequeños.



**ÍNDICE**

**INTRODUCCIÓN** ..... 5

**CAPÍTULO I.** ..... 7

*Planteamiento del problema* ..... 7

**JUSTIFICACIÓN**..... 10

**MARCO TEÓRICO** ..... 11

**OBJETIVOS**..... 22

    Objetivo general ..... 22

    Objetivos específicos..... 22

**CAPITULO II.** ..... 23

**METODOLOGÍA**..... 23

    Tipo de investigación:..... 23

    Nivel de investigación: ..... 23

    Diseño: ..... 23

    Universo de estudio: ..... 23

    Tamaño de la muestra:..... 23

**CRITERIOS DE SELECCIÓN** ..... 23

    Criterios de inclusión..... 23

    Criterios de exclusión ..... 23

    Criterios de eliminación ..... 23

**OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES** ..... 24

**PROCEDIMIENTO** ..... 25

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO** ..... 25

**CONSIDERACIONES ÉTICAS**..... 26

**RECURSOS** ..... 26

    Recursos Humanos, Materiales y Económicos ..... 26

    Recursos materiales ..... 26

**CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES** ..... 27

**CAPITULO III.** ..... 28

**RESULTADOS**..... 28

**CAPÍTULO IV.** ..... 37

DISCUSIÓN..... 37

CONCLUSIONES..... 40

GLOSARIO ..... 41

BIBLIOGRAFÍA ..... 43

ANEXOS..... 45

Anexo A. Base de datos 1. Recolección de pacientes con PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales (FilmArray®, bioMérieux) positivo para *C.Difficile*..... 45

Anexo B. Base de datos 2. Recolección de pacientes con PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales (FilmArray®, bioMérieux) negativo..... 45

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Gráfica 1. Distribución de la población de estudio según la positividad para toxinas de *C. difficile*. ..... 33

Gráfica 2. Forest Plot de los Odds Ratios (OR) y sus Intervalos de Confianza (IC) del 95% para las variables categóricas. La línea vertical en 1.0 indica ausencia de efecto. El marcador de GDH positivo es el único cuyo IC no cruza la línea de no efecto, indicando significancia estadística. Fuente: Agente de Análisis (2025)..... 35

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1.Tabla de variables estudiadas..... 25

Tabla 2.Características demográficas y clínicas de los participantes..... 29

Tabla 3.Análisis univariado de variables categóricas asociadas a infección por *C. difficile*.29

Tabla 4.Estadística descriptiva de variables numéricas..... 30

Tabla 5.Análisis univariado de variables numéricas asociadas a infección por *C. difficile*..31

Tabla 6.Variables clínicas y de laboratorio..... 31

Tabla 7.Características demográficas, clínicas, de laboratorio y de desenlace entre los grupos Positivo y Negativo ..... 34

## RESUMEN

**Introducción:** La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) es una causa creciente de morbilidad pediátrica, especialmente en niños con comorbilidades crónicas. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo asociados a la infección por *Clostridioides difficile* en pacientes pediátricos. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, analítico y retrospectivo de casos y controles (n = 154) en pacientes menores de 18 años con diarrea aguda evaluados mediante PCR multiplexada (FilmArray®) entre 2021 y 2025. **Resultados:** Se incluyeron 77 casos y 77 controles. No se hallaron diferencias significativas en el uso previo de antibióticos ( $p = 0.316$ ). Las comorbilidades oncológicas (48.8% vs. 21.4%) y cardiopatías (17.1% vs. 4.8%) fueron significativamente más frecuentes en los casos ( $p = 0.037$ ). El antígeno GDH positivo mostró asociación con la presencia de toxinas (OR = 15.22,  $p = 0.0018$ ). **Conclusiones:** La ICD se asocia principalmente a comorbilidades específicas (oncológicas y cardíacas).

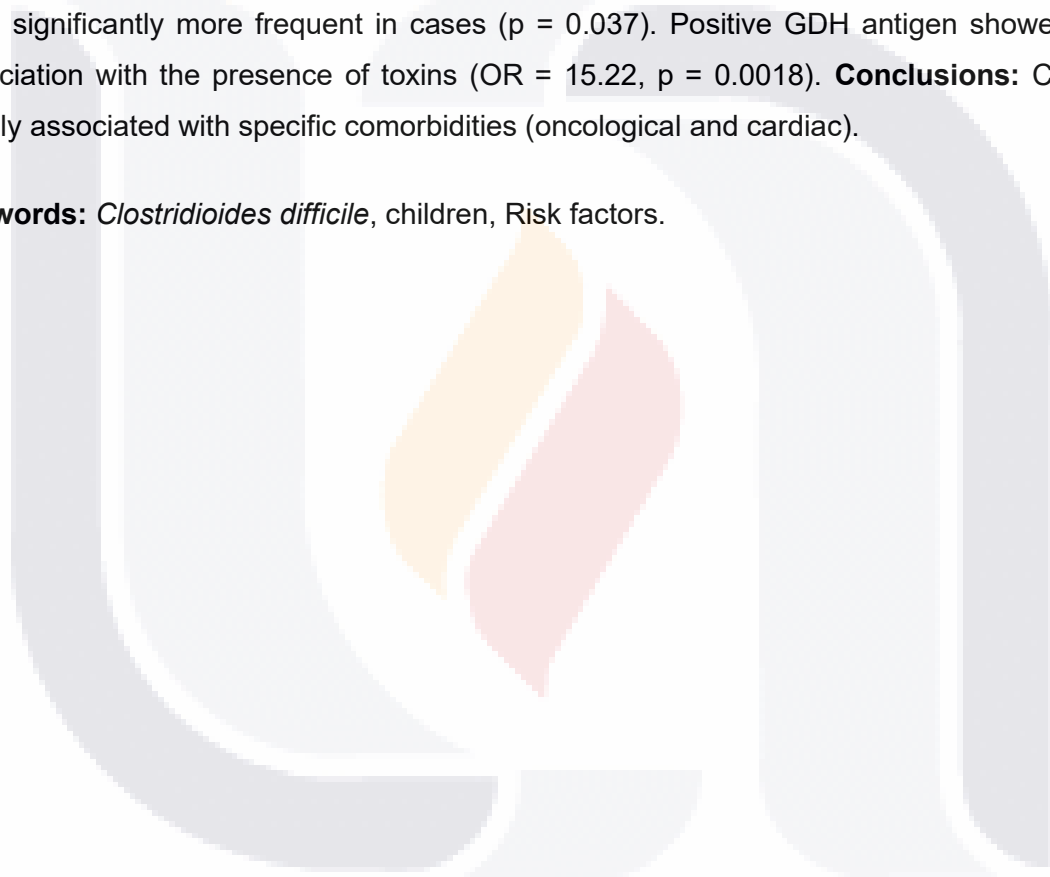
**Palabras clave:** *Clostridioides difficile*, niños, factores de riesgo.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Clostridioides difficile* infection (CDI) is a growing cause of pediatric morbidity.

**Objective:** Identify the risk factors associated with *Clostridioides difficile* infection in pediatric patients. **Materials and methods:** An observational, analytical, and retrospective case-control study (n = 154) was conducted in patients under 18 years with acute diarrhea evaluated by multiplex PCR (FilmArray®) between 2021 and 2025. **Results:** 77 cases and 77 controls were included. No significant differences were found in prior antibiotic use (p = 0.316). Oncological comorbidities (48.8% vs. 21.4%) and heart disease (17.1% vs. 4.8%) were significantly more frequent in cases (p = 0.037). Positive GDH antigen showed an association with the presence of toxins (OR = 15.22, p = 0.0018). **Conclusions:** CDI is mainly associated with specific comorbidities (oncological and cardiac).

**Keywords:** *Clostridioides difficile*, children, Risk factors.



## INTRODUCCIÓN

Las infecciones gastrointestinales representan una de las principales causas de morbilidad en la población pediátrica, especialmente en aquellos pacientes hospitalizados o con comorbilidades crónicas (1). Entre los agentes bacterianos implicados, *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) ha adquirido relevancia creciente y hoy se reconoce en salud, con una de las mayores cargas de morbimortalidad tanto en población pediátrica como adulta (2, 3). Su importancia epidemiológica ha aumentado en las últimas dos décadas debido al incremento de cepas hipervirulentas, cambios en los patrones de uso de antibióticos y la disponibilidad de métodos diagnósticos más sensibles como las pruebas moleculares (2, 4).

Aunque históricamente se consideraba un patógeno predominante en adultos, la evidencia reciente demuestra un incremento sostenido de casos en niños, impulsado por la mejora en la vigilancia epidemiológica, el uso extendido de antimicrobianos y la introducción de tecnologías diagnósticas como la PCR multiplexada (4 - 6). En la población pediátrica, la infección por *C. difficile* presenta particularidades derivadas de la maduración inmunológica, la colonización temprana del tracto gastrointestinal y la mayor exposición a hospitalizaciones, procedimientos médicos y tratamientos antimicrobianos (5, 6).

La identificación de factores de riesgo —como comorbilidades oncológicas, cardiopatías, enfermedades crónicas, uso de antibióticos de amplio espectro (7), hospitalización prolongada y alteración de la integridad intestinal— es esencial para mejorar la prevención y los desenlaces en esta población (2,5,6). No obstante, los datos pediátricos continúan siendo heterogéneos entre instituciones, y en México existe escasez de estudios locales que describan el comportamiento epidemiológico de *C. difficile* en pacientes pediátricos (8 - 10).

Ante esta necesidad, resulta fundamental caracterizar la prevalencia, los factores clínicos asociados, la presentación clínica y los desenlaces de la infección por *C. difficile* en los niños atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Asimismo, el uso de herramientas diagnósticas como la PCR multiplexada gastrointestinal (FilmArray®, bioMérieux), que ha cobrado relevancia por su rapidez y sensibilidad, permite profundizar en la identificación de este patógeno y mejorar la toma de decisiones terapéuticas (11-12). Contar con información local contribuirá a fortalecer la vigilancia epidemiológica, orientar el uso racional de

antibióticos y optimizar la atención de los pacientes pediátricos con diarrea asociada a *C. difficile* (2). como el principal agente causal de diarrea asociada a la atención en salud, con una de las mayores cargas de morbimortalidad tanto en población pediátrica como adulta (2 - 3). Su importancia epidemiológica ha aumentado en las últimas dos décadas debido al incremento de cepas hipervirulentas, cambios en los patrones de uso de antibióticos y la disponibilidad de métodos diagnósticos más sensibles como las pruebas moleculares (2, 4).



## CAPÍTULO I.

### Planteamiento del problema

La infección por *Clostridioides difficile* (ICD) se reconoce actualmente como una de las principales causas de diarrea asociada a la atención en salud a nivel mundial, con un impacto significativo en la morbilidad hospitalaria tanto en población adulta como pediátrica (2 - 3, 13). En las últimas décadas, diversos organismos internacionales han señalado un incremento sostenido en la incidencia de esta infección, asociado a la aparición de cepas hipervirulentas, al uso extendido de antibióticos de amplio espectro y a la mayor supervivencia de pacientes con enfermedades crónicas y estados de inmunosupresión (2, 4, 13) La Organización Mundial de la Salud ha identificado a *C. difficile* como un patógeno prioritario en el ámbito hospitalario, destacando su capacidad para generar brotes, prolongar la estancia hospitalaria y aumentar los costos en salud (2, 14)

En población pediátrica, aunque históricamente se consideró una entidad de menor relevancia clínica, la evidencia internacional muestra un aumento progresivo en los casos diagnosticados, particularmente en hospitales de segundo y tercer nivel (3, 15). No obstante, el diagnóstico de ICD en niños continúa siendo complejo, debido a la alta prevalencia de colonización asintomática, especialmente en menores de dos años, lo que dificulta distinguir entre portación y enfermedad activa. (5,6) Esta situación ha generado controversia en la interpretación de las pruebas diagnósticas y en la definición de criterios clínicos uniformes a nivel global (2, 11).

En México, la infección por *Clostridioides difficile* se ha reconocido como una causa relevante de diarrea intrahospitalaria, con incidencias reportadas variables entre las distintas instituciones de salud. Estudios realizados en hospitales de alta especialidad han documentado prevalencias importantes en pacientes hospitalizados, particularmente en aquellos con exposición previa a antibióticos, hospitalizaciones prolongadas y comorbilidades crónicas (8, 10). Sin embargo, la mayoría de los datos disponibles corresponden a población adulta, y la información específica en pediatría continúa siendo limitada (8, 9).

A nivel nacional, las encuestas de salud y los reportes institucionales de la Secretaría de Salud no proporcionan datos desagregados suficientes que permitan dimensionar con precisión la carga de la ICD en niños, lo que dificulta establecer estrategias de prevención

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

y manejo adaptadas a este grupo etario (8, 10). En el estado de Aguascalientes, y específicamente en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, no se cuenta con estudios epidemiológicos publicados que describan la prevalencia, los factores de riesgo y los desenlaces clínicos asociados a la infección por *C. difficile* en población pediátrica, a pesar de que en la práctica clínica se emplean de forma rutinaria pruebas diagnósticas como la detección de toxinas, el antígeno GDH y la PCR multiplexada gastrointestinal (11, 12)

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo es un hospital de referencia que atiende a una población pediátrica con alta complejidad clínica, incluyendo pacientes con enfermedades oncológicas, cardiopatías congénitas y otras condiciones crónicas que incrementan su vulnerabilidad a infecciones asociadas a la atención en salud (8, 9). En este contexto, los cuadros diarreicos representan un motivo frecuente de atención hospitalaria, y *Clostridioides difficile* se considera un agente etiológico potencialmente relevante (3, 5).

No obstante, en la práctica clínica cotidiana se observan diversas dificultades: la ausencia de datos sistematizados sobre la frecuencia real de ICD en niños, la heterogeneidad en la interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas y la incertidumbre para diferenciar colonización de infección activa (2, 5, 11). Estas limitaciones pueden conducir tanto al subdiagnóstico como al sobrediagnóstico, con implicaciones directas en el uso de antibióticos, el aislamiento hospitalario y los desenlaces clínicos de los pacientes (2, 14). Asimismo, no se dispone de información local que permita identificar de manera clara cuáles son los factores clínicos y epidemiológicos que se asocian a la infección en esta población específica (8, 10).

Aunque múltiples estudios internacionales han descrito factores de riesgo clásicos para la infección por *Clostridioides difficile* en pediatría —como el uso previo de antibióticos, la hospitalización prolongada y determinadas comorbilidades—, los resultados reportados son heterogéneos y, en algunos casos, contradictorios (3, 7) Mientras algunos autores señalan una asociación clara entre la exposición antibiótica y la ICD, otros estudios no han encontrado relaciones estadísticamente significativas, especialmente en poblaciones pediátricas con alta prevalencia de colonización (6, 16)

Además, la mayoría de la evidencia disponible proviene de países de altos ingresos, con contextos epidemiológicos, prácticas diagnósticas y perfiles de pacientes distintos a los observados en hospitales públicos de México (3, 15). En este sentido, se desconoce si los

factores de riesgo descritos en la literatura internacional son aplicables al contexto local del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, así como el verdadero impacto de la infección por *C. difficile* en términos de morbilidad y mortalidad en niños atendidos en esta institución (8, 10).

Este vacío de conocimiento limita la capacidad de establecer estrategias preventivas y terapéuticas basadas en evidencia local. Por ello, resulta necesario generar información propia que permita caracterizar la infección por *Clostridioides difficile* en la población pediátrica del hospital, identificar los factores asociados y aportar datos que contribuyan a una mejor toma de decisiones clínicas y a la optimización de los recursos en salud (2, 8)

### **Pregunta de investigación**

¿Cuáles son los factores clínicos y epidemiológicos asociados a la infección por *Clostridioides difficile* en pacientes pediátricos atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo?

## JUSTIFICACIÓN

La infección por *Clostridioides difficile* en la población pediátrica ha adquirido una importancia creciente en los últimos años debido a su impacto clínico, su asociación con estancias hospitalarias prolongadas y el riesgo de complicaciones, especialmente en pacientes con comorbilidades. Aunque su comportamiento epidemiológico ha sido ampliamente estudiado en adultos, en niños persisten interrogantes relevantes respecto a los factores de riesgo, la interpretación diagnóstica y las características clínicas que distinguen colonización de enfermedad activa. Esta falta de claridad dificulta la toma de decisiones terapéuticas oportunas y la implementación de estrategias preventivas efectivas en los servicios de pediatría.

En México y en la región, los estudios sobre la infección por *C. difficile* en niños son escasos, lo que limita la comprensión del problema en contextos locales donde el perfil de comorbilidades, la exposición a antibióticos y las prácticas hospitalarias pueden diferir significativamente de lo reportado en otros países. El Centenario Hospital Miguel Hidalgo atiende una amplia variedad de pacientes pediátricos, incluidos aquellos con enfermedades complejas que incrementan la vulnerabilidad a infecciones asociadas a la atención en salud. Sin embargo, hasta el momento no se contaba con un análisis que describiera la prevalencia, los factores clínicos asociados y los desenlaces en esta población.

Realizar este estudio permite generar evidencia propia que contribuya a identificar los grupos pediátricos con mayor riesgo, así como a comprender el papel de las comorbilidades —particularmente las oncológicas y cardíacas— que, según los hallazgos obtenidos, mostraron mayor frecuencia entre los casos positivos. Además, la descripción de los desenlaces clínicos y de la frecuencia de complicaciones brinda información valiosa para fortalecer los programas de vigilancia, optimizar el uso de antibióticos y mejorar la calidad de la atención.

La relevancia de esta investigación radica en que sus resultados pueden orientar intervenciones dirigidas a reducir la morbilidad asociada a *C. difficile*, mejorar el diagnóstico oportuno y apoyar la toma de decisiones clínicas basadas en el contexto local. Al aportar evidencia específica de nuestra población hospitalaria, este trabajo contribuye al conocimiento científico y ofrece herramientas para el diseño de estrategias preventivas y terapéuticas que impacten positivamente en la salud de los pacientes pediátricos.

## MARCO TEÓRICO

### Importancia clínica y carga de enfermedad

*Clostridioides difficile* (*C. difficile*) se reconoce actualmente como la principal causa infecciosa de diarrea asociada a antibióticos en la infancia y como uno de los agentes más relevantes de diarrea relacionada con la atención en salud en general (2 – 3) En la población pediátrica aporta un número considerable de infecciones cada año, especialmente en países de altos ingresos, y en las últimas décadas se ha documentado un aumento sostenido de su incidencia (4, 13)

Esta infección no solo se traduce en cuadros clínicos agudos: también implica un impacto importante en los recursos del sistema de salud. En los niños, las hospitalizaciones complicadas por infección por *C. difficile* (ICD) pueden costar hasta 1.6 veces más que aquellas sin este patógeno, además de añadir varios días de estancia hospitalaria en promedio (4, 13).

Las repercusiones van más allá de los indicadores clínicos y económicos. La ICD en la infancia se asocia con días de escuela perdidos, posibles afectaciones en el desarrollo y la calidad de vida de los pacientes, así como con una carga económica adicional por los días de trabajo que los cuidadores dejan de laborar para acompañar al niño enfermo (3). Aunque durante mucho tiempo se consideró un problema casi exclusivo de adultos mayores, hoy se reconoce que la ICD también representa una amenaza importante en la población pediátrica, tanto en la comunidad como, de forma particular, en el medio hospitalario (3 – 5).

### Agente etiológico: características microbiológicas

*Clostridioides difficile* (antes *Clostridium difficile*) es un bacilo Grampositivo, anaerobio estricto y formador de esporas, perteneciente al filo *Firmicutes* y a la familia *Peptostreptococcaceae*. Fue descrito por primera vez en 1935 a partir de heces de recién nacidos sanos y se denominó inicialmente *Bacillus difficile* por la dificultad que representaba aislarlo en los medios de cultivo de la época. Con el tiempo, este microorganismo también ha demostrado ser “difícil” de tratar y controlar desde el punto de vista clínico y epidemiológico (13).

La formación de esporas es uno de sus rasgos más relevantes. Estas estructuras son altamente resistentes, pueden permanecer viables durante largos periodos en el ambiente, toleran muchos desinfectantes de uso habitual y facilitan la transmisión dentro de las unidades de hospitalización (13, 15).

La virulencia de *C. difficile* se relaciona principalmente con la producción de toxina A (TcdA) y toxina B (TcdB) (17 – 18). En algunas cepas se añade una toxina binaria denominada CDT (*C. difficile transferase*). La mayoría de las cepas patógenas producen ambas toxinas, pero se ha demostrado que la presencia de TcdB, por sí sola, es suficiente para provocar enfermedad y se considera la principal responsable de la diarrea y del daño epitelial. (16) Además, otros factores de virulencia, como las proteínas de la capa superficial (SLPs), la capacidad para formar biopelículas y la toxina binaria CDT, contribuyen a la colonización, la transmisión y la gravedad de los cuadros clínicos (13,17).

### **Fisiopatología**

La fisiopatología de la ICD se explica por la interacción de tres componentes fundamentales: la disbiosis intestinal, la producción de toxinas y la respuesta inmune del hospedero (17).

#### **- Disbiosis y colonización**

En condiciones normales, el intestino alberga un microbioma complejo que compete con los patógenos, ayuda a metabolizar nutrientes y participa en la regulación de la respuesta inmune (2). Cuando se administran antibióticos — en especial clindamicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y penicilinas de amplio espectro— este equilibrio se altera. La diversidad bacteriana disminuye y se pierden especies que habitualmente limitan la colonización por *C. difficile*, lo que favorece su proliferación (7).

En los niños, la colonización por *C. difficile* comienza poco después del nacimiento. Durante el primer año de vida puede detectarse el microorganismo en más del 40% de los lactantes, con un pico entre los 6 y 12 meses. Entre los 1 y 2 años la colonización sigue siendo elevada, alrededor del 20%, y posteriormente desciende hasta alcanzar cifras similares a las del adulto sano (1–3%) (17, 18). Muchos pacientes pediátricos que desarrollan ICD asociada a la atención sanitaria ya están colonizados al momento del ingreso; la exposición

a antibióticos, procedimientos médicos o la presencia de comorbilidades actúan como factores desencadenantes que transforman la colonización en infección clínica (6, 16).

#### - ***Germinación y producción de toxinas***

Las esporas de *C. difficile* llegan al tracto gastrointestinal principalmente por vía fecal-oral. En presencia de ácidos biliares primarios, como el ácido taurocólico y el ácido cólico, germinan en el intestino delgado. Una vez que adquieren su forma vegetativa, las bacterias colonizan el colon y producen sus dos toxinas principales: TcdA y TcdB (17)

Estas toxinas son glicosiltransferasas que actúan sobre pequeñas GTPasas de la familia Rho (Rho, Rac, Cdc42). Después de ser endocitadas por los enterocitos, su dominio catalítico inactiva estas proteínas reguladoras del citoesqueleto de actina, lo que se traduce en: desorganización del citoesqueleto, pérdida de las uniones estrechas, aumento de la permeabilidad intestinal, apoptosis de las células epiteliales, secreción de líquidos y electrolitos y una intensa respuesta inflamatoria local (18).

La toxina binaria CDT, presente en cepas hipervirulentas como el ribotipo 027, añade un nivel más de agresividad (15, 19). Está formada por una subunidad enzimática (CDTa), que ADP-ribosila la actina G y desorganiza el citoesqueleto, y una subunidad de unión (CDTb), que facilita la entrada de la toxina a la célula (13, 15). Esta combinación se asocia con mayor adherencia bacteriana, mayor carga inflamatoria y un riesgo incrementado de enfermedad severa, megacolon tóxico y mortalidad (18, 20)

#### - ***Respuesta inmune del hospedero***

La liberación de toxinas desencadena la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , favorece el reclutamiento de neutrófilos y la activación de otras células del sistema inmune, como los mastocitos. La respuesta humoral también juega un papel clave: la generación de anticuerpos IgG e IgA específicos frente a TcdA y TcdB ayuda a limitar el daño epitelial y a reducir el riesgo de recurrencia (17).

En la infancia, la inmadurez del sistema inmune mucoso y la elevada tasa de colonización temprana modifican la forma en que se presenta la enfermedad. Algunos lactantes pueden portar cepas toxigénicas sin manifestar síntomas, mientras que otros desarrollan colitis significativa. Los niños con respuesta humoral deficiente —ya sea por la edad o por

inmunosupresión asociada a enfermedades de base— tienen mayor probabilidad de cursar con cuadros graves y de presentar episodios recurrentes (5, 16).

- ***Estructura y mecanismo de acción de las toxinas***

Las toxinas TcdA y TcdB comparten una arquitectura estructural similar, organizada en distintos dominios funcionales: un dominio GTD (glucosiltransferasa), responsable de inactivar las GTPasas de la familia Rho; un dominio de autoproteólisis dependiente de inositol hexafosfato, que permite liberar el dominio catalítico dentro de la célula; un dominio de translocación, que facilita el paso del dominio activo al citosol; y un dominio C-terminal repetitivo (CROPs), encargado de reconocer y unirse a receptores específicos en la superficie del enterocito (17, 18).

Aunque ambas toxinas son importantes en la patogenia, TcdB se considera la más citotóxica y la principal responsable de la disrupción epitelial (17, 18).

La toxina binaria CDT, por su parte, está integrada por dos subunidades. La subunidad enzimática (CDTa) ADP-ribosila la actina G e impide su polimerización, mientras que la subunidad de unión (CDTb) se fija a receptores específicos en la membrana y permite que CDTa entre en la célula. En conjunto, estas toxinas favorecen la adhesión bacteriana, el daño de la mucosa y una colitis más severa (18).

**Epidemiología: incidencia, prevalencia y carga pediátrica**

- ***Incidencia y prevalencia global***

A nivel mundial, se estima que la incidencia de ICD oscila entre 15 y 22 casos por cada 10,000 días-paciente, con variaciones importantes según la región geográfica y el tipo de institución (4, 13). Norteamérica y Europa concentran las tasas más elevadas. En la población pediátrica, las tasas de ICD han aumentado de forma evidente en las últimas tres décadas; por ejemplo, las hospitalizaciones relacionadas con *C. difficile* en niños se incrementaron aproximadamente un 57% entre finales de los años noventa y mediados de la década de 2000 (4).

La prevalencia de detección de *C. difficile* en heces cambia de manera marcada con la edad. En el primer año de vida, más del 40% de los lactantes pueden ser portadores; entre

los 12 y 24 meses esta cifra ronda el 20%, y posteriormente desciende hasta aproximarse al 1–3% en niños mayores y adultos sanos. Esta distribución por edades se ha observado tanto en países de altos ingresos como en entornos con recursos limitados, aunque la carga global de enfermedad y la incidencia acumulada dependen de la disponibilidad diagnóstica y de las características de cada sistema de salud (13).

- ***Situación en México y antecedentes nacionales/locales/mundial***

En México, la ICD se reconoce desde hace más de cuarenta años como un problema de salud pública. Estudios pioneros desarrollados en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) demostraron la participación de *C. difficile* en cuadros de diarrea inducida por antibióticos y colitis pseudomembranosa en población pediátrica y adulta, lo que permitió posicionarlo como un patógeno relevante en nuestro medio (8).

En décadas más recientes, estudios efectuados en hospitales de alta especialidad han documentado prevalencias importantes de diarrea asociada a *C. difficile* en pacientes hospitalizados, así como factores de riesgo clínicos bien definidos —como el uso de antibióticos de amplio espectro, la presencia de comorbilidades y la estancia hospitalaria prolongada—, además de reportar tasas significativas de recurrencias y complicaciones (9). Todo ello respalda la necesidad de mantener una vigilancia epidemiológica constante.

En instituciones pediátricas mexicanas se han descrito prevalencias de ICD entre 8% y 18% en niños con diarrea intrahospitalaria, con mortalidad pediátrica global en torno al 1–2.5%, especialmente en aquellos con enfermedades de base. El Instituto Nacional de Pediatría (INP) ha generado la información más completa en este grupo etario, detallando características clínicas, factores de riesgo, prevalencias y desenlaces en series que abarcan de 2013 a 2022; en estos reportes, la ICD representa alrededor del 2% de las infecciones asociadas a la atención de la salud diagnosticadas en la institución (8, 9).

A nivel local, si bien la Universidad Autónoma de Aguascalientes no dispone de tesis de acceso abierto dedicadas exclusivamente a la ICD, documentos institucionales del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y de los Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA) muestran el uso rutinario de pruebas de toxinas A/B y antígeno GDH para *C. difficile*. Esto indica que el microorganismo es reconocido en la práctica clínica regional como causa de diarrea nosocomial. La falta de estudios epidemiológicos

publicados en población pediátrica de Aguascalientes representa un vacío de información que el presente trabajo busca ayudar a cubrir (10).

### **Factores de riesgo**

En la infancia, los factores de riesgo para ICD pueden agruparse en tres grandes bloques: aquellos relacionados con la disbiosis, los vinculados con la exposición hospitalaria y los propios del hospedero (2, 7).

- ***Uso previo de antibióticos.***

Es el factor de riesgo más importante. Los fármacos más frecuentemente implicados son clindamicina, fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera generación y penicilinas de amplio espectro. El riesgo se incrementa cuanto más prolongado es el tratamiento, cuántos más antibióticos se combinan y cuanto más cercana está la exposición del episodio de diarrea (2, 7),

- ***Hospitalización reciente o prolongada.***

Las estancias mayores de 48–72 horas aumentan la probabilidad de contacto con esporas presentes en el ambiente y de transmisión cruzada entre pacientes. Las unidades de cuidados intensivos y los servicios de trasplante pediátrico se consideran áreas particularmente vulnerables (2, 19).

- ***Enfermedades subyacentes e inmunosupresión.***

Patologías como cáncer, necesidad de trasplante de órgano sólido o de médula ósea, infección por VIH y enfermedades gastrointestinales crónicas (como la enfermedad inflamatoria intestinal), así como la prematurez y el bajo peso al nacer, se asocian con mayor susceptibilidad a ICD y con mayor riesgo de recurrencia (3, 5, 7).

- ***Uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP).***

El aumento del pH gástrico favorece la supervivencia de esporas y altera la composición del microbiota intestinal, lo que puede facilitar tanto la colonización como el desarrollo de infección (7, 20)

- ***Disbiosis intestinal por otras causas.***

Modificaciones significativas en la dieta, uso de fórmulas lácteas, nutrición enteral o alimentación por sonda, así como cirugías digestivas y otros procedimientos invasivos, influyen en la composición y la función del microbioma y, por tanto, pueden predisponer a ICD (2, 5).

- ***Colonización previa por C. difficile.***

Algunos niños son portadores asintomáticos del microorganismo. Si posteriormente se exponen a antibióticos, atraviesan un periodo de inmunosupresión o requieren hospitalizaciones repetidas, pueden evolucionar a enfermedad manifiesta (6, 16).

En menores de 12 meses la colonización es muy frecuente, pero la enfermedad clínica es relativamente rara. La ICD franca se observa sobre todo a partir del año, cuando la colonización basal disminuye y el microbioma intestinal comienza a estabilizarse (6, 16)

- ***Cuadro clínico y clasificación de gravedad***

*C. difficile* puede provocar un espectro amplio de manifestaciones, que va desde la portación asintomática hasta la colitis fulminante potencialmente mortal. La diarrea se origina principalmente por la inflamación y el efecto citotóxico de las toxinas sobre el epitelio intestinal (17, 18)

**Manifestaciones según grupo etario**

- **Lactantes:** En este grupo la presentación más habitual es la diarrea acuosa de leve a moderada, acompañada de intolerancia alimentaria y distensión abdominal. Las pseudomembranas son poco frecuentes. Uno de los principales retos es distinguir cuándo se trata de simple colonización y cuándo hay una infección clínicamente significativa (5, 6).
- **Niños y adolescentes:** Suelen presentar diarrea de 3 a 10 evacuaciones diarias, por lo general acuosas, con fiebre ( $>38.5$  °C) y leucocitosis ( $>15,000/\mu\text{L}$ ) en los casos moderados o graves. También es frecuente el dolor abdominal tipo cólico y la sensación de malestar general. En los cuadros severos pueden aparecer íleo, dilatación colónica y megacolon tóxico (3, 7, 20).

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- **Adultos:** En adultos la enfermedad se manifiesta típicamente con diarrea profusa, dolor abdominal intenso y hallazgos endoscópicos característicos de colitis pseudomembranosa. En los casos fulminantes pueden observarse hipoalbuminemia, sepsis y falla multiorgánica (2, 18).

### **Clasificación de severidad**

Las guías IDSA/SHEA proponen una clasificación basada sobre todo en parámetros clínicos y de laboratorio: episodio inicial no grave (leucocitos  $<15,000/\mu\text{L}$  y creatinina sérica  $<1.5$  mg/dL, sin datos de complicación sistémica); episodio inicial grave (leucocitos  $\geq 15,000/\mu\text{L}$  o creatinina sérica  $>1.5$  mg/dL) y episodio fulminante (presencia de hipotensión, choque, íleo o megacolon tóxico) (2).

En pediatría, la NASPGHAN sugiere incorporar además la presencia de fiebre persistente, dolor abdominal intenso, hipoalbuminemia, necesidad de ingreso a UCI y evidencia de falla orgánica para definir gravedad. Aunque la ICD grave es menos frecuente en niños que en adultos, puede presentarse aproximadamente en 8% de los casos (3, 20).

Las complicaciones más severas incluyen colitis pseudomembranosa extensa, íleo, neumatosis intestinal, megacolon tóxico, perforación, peritonitis y choque con falla multiorgánica. Se estima que entre 0.1% y 1.2% de los niños con ICD pueden requerir colectomía y que la mortalidad global en estos escenarios oscila alrededor del 2–4% (4, 20).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de ICD en población pediátrica es especialmente desafiante porque la simple detección del microorganismo, o de sus genes de toxina, no siempre implica enfermedad activa. Las pruebas disponibles se enfocan en identificar al patógeno o sus toxinas y cada una presenta ventajas y limitaciones, sin que exista un estándar de oro aplicable a todos los contextos (2, 5, 14).

- **Pruebas de detección del organismo (NAAT)**

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), como la PCR y la PCR múltiple, son muy sensibles y permiten detectar genes de toxinas, como *tcdA* y *tcdB*. No obstante,

no diferencian entre colonización e infección, por lo que su interpretación debe realizarse a la luz del cuadro clínico y de la presencia de factores de riesgo (14, 20)

El panel gastrointestinal (GI) BioFire FilmArray® es una prueba de PCR múltiple aprobada para la detección simultánea de 22 patógenos gastrointestinales frecuentes (virus, bacterias y parásitos), entre ellos *C. difficile*. Emplea tecnología de nested-multiplex PCR automatizada en plataformas como FilmArray Torch o FilmArray 2.0 y ofrece resultados en aproximadamente una hora. Su alta sensibilidad y rapidez la convierten en una herramienta muy útil; sin embargo, si se utiliza sin criterios clínicos claros puede conducir a un sobrediagnóstico (12, 14).

#### - **Pruebas de toxinas y algoritmos combinados**

Los inmunoensayos enzimáticos (ELISA) para toxina A/B ofrecen buena especificidad, pero su sensibilidad es limitada, por lo que pueden pasar por alto algunos casos verdaderos. Para mejorar la exactitud diagnóstica, muchas guías recomiendan algoritmos combinados que incluyen detección del antígeno GDH, prueba de toxina y, en determinados escenarios, una NAAT de confirmación (2, 14).

El cultivo toxigénico y el ensayo de citotoxicidad en cultivo celular se consideran métodos de referencia, pero su uso rutinario se ve limitado por el tiempo y los recursos que requieren.

En pediatría, la elevada frecuencia de colonización, sobre todo en menores de 2 años, obliga a ser muy prudentes. Se desaconseja la solicitud indiscriminada de pruebas en lactantes y se insiste en interpretar los resultados siempre en contexto: valorar la clínica, los factores de riesgo presentes y descartar otras causas frecuentes de diarrea antes de atribuir los síntomas exclusivamente a *C. difficile* (5, 6, 20).

#### **Tratamiento, recurrencia y trasplante de microbiota fecal**

El tratamiento de la ICD debe individualizarse según el número de episodios, la gravedad y las comorbilidades del paciente. Como primer paso, siempre que sea posible, se recomienda suspender el antibiótico desencadenante para favorecer la recuperación del microbioma intestinal (2).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

En los episodios leves o moderados, el manejo clásico ha incluido metronidazol o vancomicina por vía oral. Estudios retrospectivos en niños con ICD no grave han observado una resolución clínica más rápida con vancomicina en comparación con metronidazol al quinto día de tratamiento, con tasas de mejoría clínica superiores en el grupo tratado con vancomicina (2, 3).

Los episodios graves o fulminantes requieren esquemas más intensivos, que combinan vancomicina oral a dosis mayores, metronidazol intravenoso, soporte hemodinámico y vigilancia estrecha. En presencia de íleo se pueden usar enemas de vancomicina como complemento (2).

El ensayo SUNSHINE, primer estudio fase 3 en población pediátrica con ICD, comparó fidaxomicina y vancomicina oral durante 10 días. Aunque la respuesta clínica al final del tratamiento fue similar en ambos grupos, la respuesta sostenida a los 30 días fue mayor con fidaxomicina, lo que sugiere un posible beneficio en la reducción de recurrencias (21).

La recurrencia —definida como la reaparición de síntomas acompañada de una prueba positiva entre 2 y 8 semanas después del episodio inicial— sigue siendo uno de los principales retos en el manejo de ICD.<sup>23 27</sup> Su aparición está muy relacionada con la persistencia de la disbiosis. Entre los factores de riesgo de recurrencia se encuentran las comorbilidades (cáncer, EII), la dependencia de dispositivos médicos, la cirugía reciente y la exposición repetida a antibióticos (2, 7, 20)

Las guías pediátricas recomiendan, para la primera recurrencia, el retratamiento con metronidazol o vancomicina oral; para recurrencias posteriores, se han propuesto esquemas de vancomicina en pauta descendente, vancomicina seguida de rifaximina y, en pacientes seleccionados, el trasplante de microbiota fecal (TMF) (2, 20).

El TMF ha ganado terreno como opción terapéutica en niños con recurrencias múltiples, al tratar de restaurar la composición microbiana intestinal. Series pediátricas multicéntricas reportan tasas de éxito superiores al 80%, que aumentan con un segundo procedimiento, y una baja frecuencia de eventos adversos graves (22). No obstante, todavía existen dudas sobre sus efectos a largo plazo y se han emitido advertencias por el riesgo potencial de transmitir patógenos emergentes o microorganismos multirresistentes. Por ello, se

considera una alternativa útil, pero que debe reservarse para casos cuidadosamente seleccionados y en centros con experiencia (20, 22)

### **Prevención y control de infecciones**

En el ámbito hospitalario, la prevención de la ICD se sustenta en un conjunto de medidas complementarias. La higiene de manos con agua y jabón es fundamental, ya que los geles alcoholados no inactivan las esporas de *C. difficile*. A esto se suman las precauciones de contacto, que incluyen el uso de guantes y bata desechable, así como el aislamiento en habitación individual cuando sea posible (2, 19).

La limpieza ambiental con desinfectantes esporicidas es otro pilar esencial, dado que las esporas pueden sobrevivir durante meses en las superficies. Se ha demostrado que ocupar una habitación previamente utilizada por un paciente con ICD incrementa el riesgo de adquirir la infección, por lo que la desinfección minuciosa entre pacientes es crítica. En algunos hospitales, la desinfección con luz ultravioleta se utiliza como medida adicional y ha mostrado resultados prometedores (19).

Por último, la optimización del uso de antibióticos mediante programas de stewardship es una estrategia clave para reducir el riesgo de ICD. Limitar la prescripción de antimicrobianos innecesarios y evitar, en la medida de lo posible, los fármacos asociados a mayor riesgo de ICD son acciones que impactan tanto a nivel individual como institucional (2).

En pediatría, estas medidas se complementan con esfuerzos para evitar hospitalizaciones innecesarias, asegurar esquemas completos de vacunación, cuidar el estado nutricional y reducir procedimientos invasivos cuando no son estrictamente indispensables. Todo esto contribuye a disminuir la probabilidad de disbiosis, exposición a esporas y, en última instancia, el riesgo de desarrollar infección por *C. difficile* (5, 20).

## OBJETIVOS

### Objetivo general

Conocer los factores de riesgo asociados a infección por *Clostridioides difficile* en pacientes pediátricos.

### Objetivos específicos

- Identificar la morbimortalidad asociada a infecciones por *Clostridioides difficile* en la población pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- Determinar la prevalencia de infección por *Clostridioides difficile* en la población pediátrica atendida en el hospital.
- Describir las características clínicas, demográficas y comorbilidades asociadas a infección por *C. difficile* en comparación con los controles.
- Cuantificar la frecuencia de factores de riesgo relacionados con infección por *C. difficile* (uso de antibióticos, hospitalización previa, comorbilidades, estado nutricional).

## CAPITULO II.

### METODOLOGÍA

**Tipo de investigación:** observacional, retrospectivo, de casos y controles.

**Nivel de investigación:** Analítico.

**Diseño:** Clínico y epidemiológico.

**Universo de estudio:** Revisión de expedientes clínicos de pacientes pediátricos atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

**Tamaño de la muestra:** Se analizaron 154 expedientes de pacientes con cuadro diarreico atendidos entre agosto de 2021 y agosto de 2025.

Se clasificaron en dos grupos:

- **Casos:** 77 pacientes con diagnóstico confirmado de *Clostridioides difficile* por PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales (FilmArray®, bioMérieux).
- **Controles:** 77 pacientes con PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales (FilmArray®, bioMérieux) negativo para *C. difficile*.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### Criterios de inclusión

- Pacientes menores de 18 años con enfermedad diarreica aguda.
- Pacientes con prueba de PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales (FilmArray®, bioMérieux).
- Atención en el CHMH entre agosto 2021 y agosto 2025.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

#### Criterios de eliminación

- No hay

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Descripción operacional
Edad (meses)	Cuantitativa continua	Tiempo en meses desde el nacimiento hasta el ingreso al estudio, obtenido del expediente clínico.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Género registrado en el expediente: masculino o femenino.
Lactancia materna	Cualitativa nominal dicotómica	Antecedente de haber recibido lactancia materna exclusiva o mixta (sí/no).
Estado nutricional	Cualitativa ordinal	Clasificación según curvas OMS: desnutrición, eutrofia, sobrepeso u obesidad.
Comorbilidades	Cualitativa nominal	Enfermedades acompañantes: oncológicas, cardiopatías u otras.
Hospitalización previa	Cualitativa nominal dicotómica	Registro de ingreso hospitalario en los 3 meses previos al episodio (sí/no).
Días de hospitalización previa	Cuantitativa discreta	Número de días de hospitalización en el ingreso previo.
Uso de antibióticos	Cualitativa nominal dicotómica	Registro de exposición a antibióticos previa al cuadro (sí/no).
Días de uso de antibióticos	Cuantitativa discreta	Total de días de antibiótico recibidos previos al estudio.
Toxina A/B	Cualitativa nominal dicotómica	Resultado positivo o negativo de la PCR multiplexada para toxinas de <i>C. difficile</i> .
GDH	Cualitativa nominal dicotómica	Positividad o negatividad para glutamato deshidrogenasa.
Tratamiento	Cualitativa nominal dicotómica	Recepción de tratamiento dirigido contra <i>C. difficile</i> .

Complicaciones	Cualitativa nominal	Presencia de colitis, choque séptico u otras complicaciones.
Desenlace	Cualitativa nominal	Mejoría, reinfección o fallecimiento.

Tabla 1. Tabla de variables estudiadas.

## PROCEDIMIENTO

Se identificaron los pacientes pediátricos que presentaron cuadro diarreico durante el periodo de estudio. Posteriormente, se revisaron sus resultados de PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales (FilmArray®, bioMérieux) para clasificarlos como casos o controles. Se realizó la captura de información en la base de datos y posteriormente se efectuó el análisis estadístico con el objetivo de identificar variables asociadas a la infección por *C. difficile*.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva mediante medidas de tendencia central y dispersión. La distribución de los datos se evaluó para seleccionar pruebas paramétricas o no paramétricas.

### Análisis inferencial univariado:

- Prueba de chi cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.
- U de Mann-Whitney para variables cuantitativas no paramétricas. Se calcularon Odds Ratio (OR) con intervalos de confianza de 95%.
- Se consideró significancia estadística con  $p < 0.05$
- El procesamiento se realizó en Microsoft Excel y software estadístico (Jamovi/SPSS).

### Recolección de la información

Los datos se obtuvieron mediante revisión de expedientes clínicos y registros del laboratorio e informática del hospital.

Se construyó una base de datos en Microsoft Excel con las variables:

- Edad

- Sexo
- Lactancia materna
- Uso previo de antibióticos y duración
- Estado nutricional
- Comorbilidades
- Hospitalización previa y días de hospitalización
- Marcadores de PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales (FilmArray®, bioMérieux)
- Tratamiento recibido y duración
- Complicaciones
- Desenlace clínico

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio se ajustó a las normas nacionales e internacionales para la investigación en humanos y el estudio se ajustó a la ley general de salud en materia de investigación, en donde la investigación se clasifica como una investigación sin riesgo; por ser un estudio retrospectivo sin intervención, no se requirió consentimiento informado individual, los datos fueron tratados de forma anónima y confidencial.

## **RECURSOS**

### **Recursos Humanos, Materiales y Económicos**

- Director de tesis: Víctor Antonio Monroy Colin, infectólogo pediatra, adscrito al servicio de infectología pediátrica.
- Codirector de tesis: Rodolfo Delgadillo Castañeda, pediatra nefrólogo, adscrito al servicio de pediatría.
- Tesista: Alejandra Vanessa Macias Rivera, residente de tercer año de pediatría médica

### **Recursos materiales**

Los recursos materiales fueron provistos por mismos investigadores, los recursos en cuanto a instalaciones e información serán las provistas por la propia unidad.

	Cantidad	Valor unidad (MXN)	Valor total (MXN)
Computadora (uso personal)	0	0	0
Hojas Resma	1	100	100
Impresión y empastado	5	900	4 500
Impresora (uso personal)	0	0	0
<b>Total</b>			<b>4 600</b>

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ETAPA	ACTIVIDAD	FECHA
1	Recabar expedientes con resultados positivos (PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales (FilmArray®, bioMérieux) con <i>C. difficile</i> o GDH positivos) del laboratorio del Hospital Miguel Hidalgo.	Abril-septiembre 2025.
2	Vaciamiento de datos en Excel.	Septiembre 2025.
3	Análisis de variables recabadas.	Octubre 2025.
4	Conclusiones y entrega.	Noviembre 2025.

### CAPITULO III.

## RESULTADOS

### Características de la población estudiada

En los 154 niños, tuvimos una muestra distribuida uniformemente de 154 niños entre grupos de 77 con infección confirmada (*Clostridioides difficile*) y 77 controles. La edad promedio era similar a la de los otros grupos, pero era aproximadamente de 40 meses ( $40.52 \pm 55.88$  meses en los casos y  $43.05 \pm 57.62$  meses en el grupo de control,  $p = 0.807$ ). La mediana de edad era de 12 meses (IQR 7-48 meses) para ambos grupos, y variaba ampliamente de 1 a 204 meses. (Tabla 2)

En cuanto al género, los varones representaban el 59.1% de la población. No hubo diferencia en esta prevalencia entre el grupo de casos y el de control (61.0% vs 57.1%,  $p = 0.743$ ). En cuanto a la lactancia materna, el 59.7% de los casos que fueron atendidos recibió lactancia materna. Fue lo mismo en los grupos de casos y control (66.2% y 53.2%,  $p = 0.139$ ). (Tabla 3)

Observando el estado nutricional, el 50.0% de los niños mostraron signos de desnutrición y el 44.2% fueron identificados como eutróficos. Los casos de sobrepeso y obesidad fueron mínimos (3.9% y 1.9%, respectivamente). En contraste, no hubo diferencias significativas en la distribución del estado nutricional entre casos y controles ( $\chi^2 = 4.266$ ,  $p = 0.234$ ), lo que significa que no se observó una diferencia estadísticamente significativa en la distribución. Además, el análisis binario simple que comparó la desnutrición con la ausencia no indicó una relación sustancial (OR = 0.771, IC 95%: 0.409-1.452,  $p = 0.519$ ). (Tabla 2)

Características	Total	Positivos <i>C.difficile</i>	Sanos (control)
N	154	77	77
Edad, meses, mediana (RIC)	12 (7-48)	12 (8-48)	12 (6-48)
Sexo, n (%)			
Masculino	91 (59.1)	47 (61.0)	44 (57.1)

Femenino	63 (40.9)	30 (39.0)	33 (42.9)
Lactancia materna, n (%)			
Sí	92 (59.7)	51 (66.2)	41 (53.2)
No	62 (40.3)	26 (33.8)	36 (46.8)
Estado nutricional, n (%)			
Eutrófico	68 (44.2)	38 (49.4)	30 (39.0)
Desnutrido	77 (50.0)	36 (46.8)	41 (53.2)
Sobrepeso	6 (3.9)	3 (3.9)	3 (3.9)
Obesidad	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (3.9)
Comorbilidades, n (%)			
Sí	83 (53.9)	41 (53.2)	42 (54.5)
No	71 (46.1)	36 (46.8)	35 (45.5)
RIC = Rango intercuartílico.			

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los participantes

Variable	Positivos n (%)	Sanos n (%)	OR	IC 95%	Prueba	Valor p	Significativo
Femenino	30 (39.0)	33 (42.9)	0.851	[0.447 - 1.619]	Chi-cuadrado	0.7431	No
Lactancia materna (Sí)	51 (66.2)	41 (53.2)	1.722	[0.898 - 3.302]	Chi-cuadrado	0.1392	No
Comorbilidades (Sí)	41 (53.2)	42 (54.5)	0.949	[0.504 - 1.789]	Chi-cuadrado	1.0000	No
Hospitalización previa (Sí)	24 (31.2)	26 (33.8)	0.888	[0.452 - 1.745]	Chi-cuadrado	0.8634	No
Toxinas positivas	13 (16.9)	0 (0.0)	—	—	Chi-cuadrado	0.0005	Sí
GDH positivo	8 (10.4)	0 (0.0)	—	—	Fisher	0.0065	Sí
Uso antibiótico previo (Sí)	25 (32.5)	32 (41.6)	0.676	[0.350 - 1.305]	Chi-cuadrado	0.3167	No
Reinfección (Sí)	4 (5.2)	0 (0.0)	—	—	Fisher	0.1201	No

Nota. OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de Confianza. Significativo si p < 0.05.

Tabla 3. Análisis univariado de variables categóricas asociadas a infección por *C. difficile*

Variable	Grupo	n	M (DE)	Mediana (Q1-Q3)
Edad (meses)	Total	154	41.79 (56.58)	12.0 (7.0-48.0)
	Positivos <i>C. difficile</i>	77	40.52 (55.88)	12.0 (8.0-48.0)

	Sanos (Control)	77	43.05 (57.62)	12.0 (6.0-48.0)
<b>Días de hospitalización previa</b>	Total	50	14.8 (19.0)	8.5 (3.25-16.5)
	Positivos <i>C. difficile</i>	24	11.71 (12.73)	7.5 (4.0-12.75)
	Sanos (Control)	26	17.65 (23.25)	9.0 (3.0-20.0)
<b>Días de duración del tratamiento</b>	Total	29	4.66 (1.23)	5.0 (4.0-5.0)
	Positivos <i>C. difficile</i>	29	4.66 (1.23)	5.0 (4.0-5.0)
	Sanos (Control)	0	—	—
<b>Días de uso de antibiótico previo</b>	Total	58	3.71 (1.64)	4.0 (2.0-5.0)
	Positivos <i>C. difficile</i>	26	4.23 (1.66)	4.0 (3.0-5.0)
	Sanos (Control)	32	3.28 (1.53)	4.0 (2.0-4.25)

Tabla 4. Estadística descriptiva de variables numéricas.

La prevalencia general por comorbilidades y características clínicas fue del 53.9%. Sin embargo, en la comparación entre casos y controles, esta prevalencia fue muy cercana (53.2% vs 54.5%, OR = 0.949, IC 95%: 0.504–1.789,  $p = 1.000$ ). Sin embargo, si se hubieran analizado más de cerca los tipos de comorbilidades en los 83 pacientes afectados, hubo una diferencia significativa en su distribución ( $\chi^2 = 19.270$ ,  $p = 0.037$ ). Específicamente, las comorbilidades oncológicas ocurrieron en el 48.8% de los casos frente al 21.4% en los controles, y también en enfermedades cardíacas (17.1%, 4.8%). (Tabla 2)

Las hospitalizaciones previas estuvieron presentes en el 32.5% de los pacientes, sin diferencias evidentes entre los grupos (31.2% en casos vs 33.8% en controles,  $p = 0.863$ ). En el subgrupo de pacientes previamente hospitalizados, la duración promedio de la estancia fue de  $11.71 \pm 12.73$  días para los casos frente a  $17.65 \pm 23.25$  días para los controles ( $p = 0.606$ ). (Tablas 4 y 5)

En el último punto, el 37.7% de los pacientes habían sido tratados con antibióticos antes del diagnóstico, lo que es una tendencia menor, aunque no completamente significativa, hacia una mayor frecuencia de administración de antibióticos en los casos (33.8% frente a 41.6%,

p = 0.317). Los casos tuvieron una duración de uso de este antibiótico ( $4.23 \pm 1.66$  vs  $3.28 \pm 1.53$  días, p = 0.057) que, en promedio, fue más larga que en los controles. (Tablas 5 y 6)

Variable	Positivos M (DE)	Sanos M (DE)	Diferencia	Prueba	Valor p	Significativo
Edad (meses)	40.52 (55.88)	43.05 (57.62)	0.00	Mann-Whitney U	0.8068	No
Días de hospitalización previa	11.71 (12.73)	17.65 (23.25)	-1.50	Mann-Whitney U	0.6062	No
Días de uso de antibiótico previo	4.23 (1.66)	3.28 (1.53)	0.00	Mann-Whitney U	0.0569	No

Tabla 5. Análisis univariado de variables numéricas asociadas a infección por *C. difficile*

Variable	Total	Positivos <i>C. difficile</i>	Sanos (Control)
<b>Toxinas, n (%)</b>			
Positivas	13 (8.4)	13 (16.9)	0 (0.0)
Negativas	141 (91.6)	64 (83.1)	77 (100.0)
<b>GDH, n (%)</b>			
Positivo	8 (5.2)	8 (10.4)	0 (0.0)
Negativo	146 (94.8)	69 (89.6)	77 (100.0)
<b>Tratamiento para <i>C. difficile</i>, n (%)</b>			
Sí	29 (18.8)	29 (37.7)	0 (0.0)
No	125 (81.2)	48 (62.3)	77 (100.0)
<b>Uso de antibiótico previo, n (%)</b>			
Sí	57 (37.0)	25 (32.5)	32 (41.6)
No	97 (63.0)	52 (67.5)	45 (58.4)
<b>Complicaciones, n (%)</b>			
No	150 (98.0)	73 (96.1)	77 (100.0)
Sí	3 (2.0)	3 (3.9)	0 (0.0)
<b>Reinfección, n (%)</b>			
Sí	4 (2.6)	4 (5.2)	0 (0.0)
No	150 (97.4)	73 (94.8)	77 (100.0)
M = Media; DE = Desviación estándar; Q1 = Primer cuartil; Q3 = Tercer cuartil			

Tabla 6. Variables clínicas y de laboratorio

**Marcadores diagnósticos y su significado**

En la detección de *C. difficile*, las toxinas fueron positivas en el 16.9% de los pacientes, en 13 de 77. En contraste, cada control fue no positivo, lo que sugiere una asociación significativa con la infección ( $\chi^2 = 12.098$ ,  $p = 0.0005$ ). La deshidrogenasa de glutamato (GDH) tuvo un hallazgo similar siendo positiva en 8 (10.4%) pacientes y ausente en el grupo de control (prueba exacta de Fisher,  $p = 0.0065$ ). Un recordatorio de que ambos marcadores demostraron un 100% de especificidad en la detección de los casos. (Tabla 6)

### ***Tratamiento implementado y su duración***

Para *C. difficile*, el 37.7% de los casos fueron tratados con tratamiento seleccionado. La duración de este tratamiento fue de  $4.66 \pm 1.23$  días, con un rango de 1 a 7 días. La duración mediana fue de 5 días (IQR: 4-5 días). (Tabla 6)

### ***Complicaciones y reinfección: una visión general***

Afortunadamente, las complicaciones fueron pocas y esporádicas, con solo el 2.0% de los pacientes (3 de 153) sufriendo una complicación, según los datos disponibles. Hubo un caso de colitis y dos de shock séptico que formaron parte del grupo de casos. Sin embargo, se observó reinfección en 4 de 77 casos (5.2%); ninguno ocurrió en el grupo de control ( $p = 0.120$ ). (Tabla 6)

### ***Desenlace clínico y mortalidad observada***

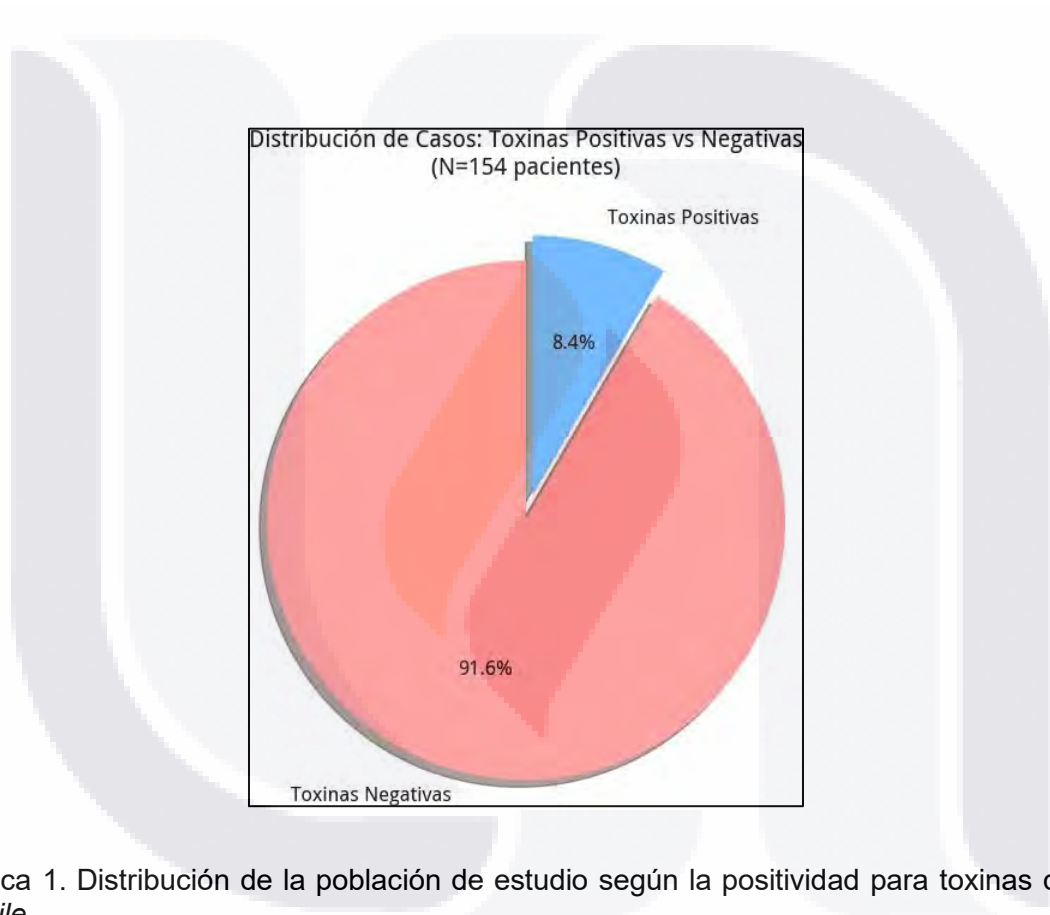
En general, el desenlace clínico fue favorable en la mayoría de los pacientes. Se observó una tasa de mejoría del 93.5% (72/77) en los casos y del 97.4% (75/77) en los controles. Desafortunadamente, se registraron 4 muertes en total: 3 en el grupo de casos (3.9%) y 1 en el grupo control (1.3%), aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística ( $\chi^2 = 2.061$ ,  $p = 0.560$ ). (Tabla 6)

### ***Pacientes con infección confirmada por *c. difficile*.***

La población total del estudio incluyó a 154 pacientes. Aplicamos un criterio estricto para este análisis basado en la detección de toxinas de *Clostridioides difficile*. Clasificamos a los pacientes en dos grupos excluyentes. El grupo "Positivo" tuvo a aquellos con un resultado de toxinas positivo ( $n=13$ , 8.4% del total). El grupo "Negativo" abarcó a pacientes con toxinas negativas o sin datos para esta prueba ( $n=141$ , 91.6% del total).

De los 77 pacientes iniciales catalogados como "Positivos *C. difficile*" por otros criterios, solo 13 (16.9%) confirmaron positivo por toxinas. Estos formaron el grupo "Positivo". Los 64 restantes (83.1%) grupo "Negativo". Los 77 individuos del grupo control original (sanos) resultaron negativos para toxinas. Ellos también se unieron al grupo "Negativo". La Figura 1 ilustra la distribución final de los casos.

El grupo Positivo representa el 8.4% (n=13) y el grupo Negativo el 91.6% (n=141) de la muestra total (N=154). Fuente: Agente de Análisis (2025).



Gráfica 1. Distribución de la población de estudio según la positividad para toxinas de *C. difficile*.

**Análisis univariado de factores asociados a la positividad de toxinas**

Un análisis univariado comparó las características demográficas, clínicas, de laboratorio y de desenlace entre los grupos Positivo y Negativo. La prueba U de Mann-Whitney evaluó las variables numéricas. Las pruebas de Chi-cuadrado o la exacta de Fisher examinaron las variables categóricas según el caso. El estudio fijó el nivel de significancia estadística en  $p < 0.05$ . La tabla 7 presenta los resultados completos de este análisis.

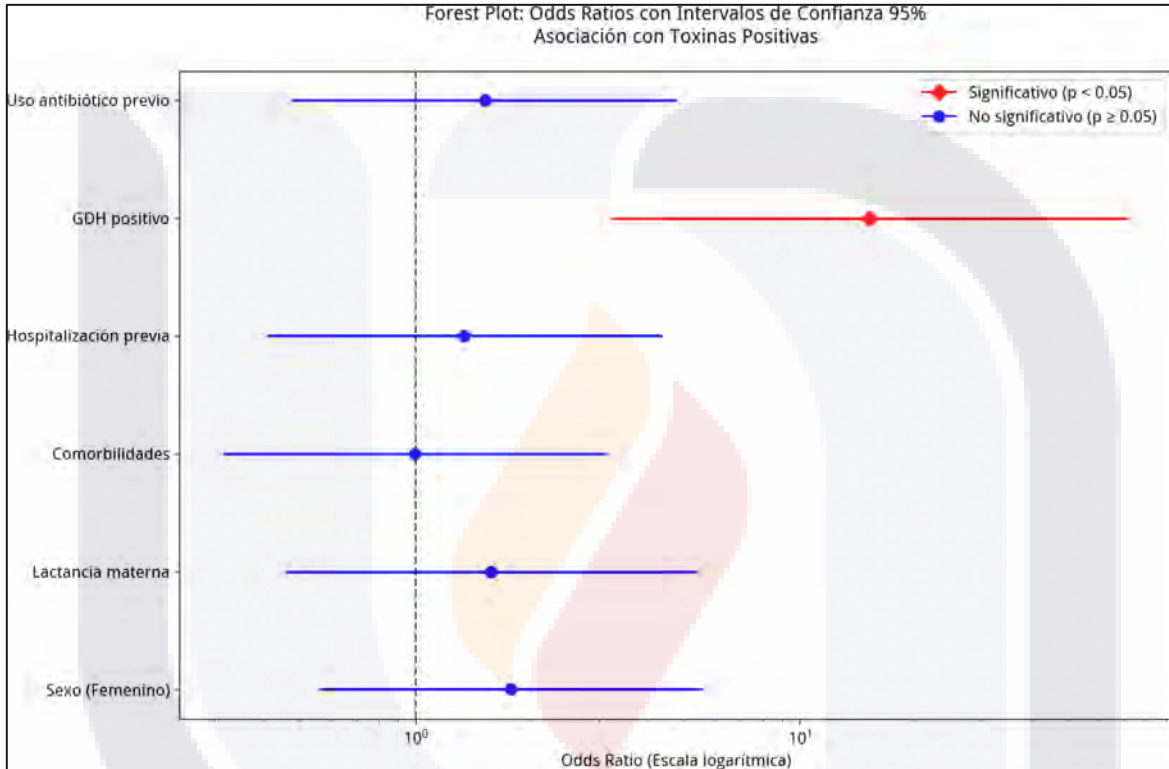
Variable	Grupo Positivo (n=13) n (%) / Mediana	Grupo Negativo (n=141) n (%) / Mediana	Odds Ratio (IC 95%)	Valor p
<b>Variables Demográficas</b>				
Edad (meses)	24.00	12.00	N/A <sup>1</sup>	0.951
Sexo (Femenino)	7 (53.8)	56 (39.7)	1.771 [0.566 - 5.545]	0.486
<b>Factores de Riesgo y Antecedentes Clínicos</b>				
Lactancia materna (Sí)	9 (69.2)	83 (58.9)	1.572 [0.462 - 5.350]	0.665
Estado nutricional (Alterado)	-	-	-	0.759
Comorbilidades (Sí)	7 (53.8)	76 (53.9)	0.998 [0.319 - 3.119]	1.000
Hospitalización previa (Sí)	5 (38.5)	45 (31.9)	1.333 [0.413 - 4.305]	0.758
Uso antibiótico previo (Sí)	6 (46.2)	51 (36.2)	1.513 [0.482 - 4.745]	0.553
Días uso antibiótico previo	4.00	4.00	N/A <sup>1</sup>	0.412
<b>Marcadores de Laboratorio y Desenlaces</b>				
GDH positivo	4 (30.8)	4 (2.8)	15.222 [3.259 - 71.100]	0.0018
Días duración tratamiento	5.00	5.00	N/A <sup>1</sup>	0.815
Desenlace (Muerte)	1 (7.7)	3 (2.1)	N/A <sup>2</sup>	0.635
Reinfección (Sí)	1 (7.7)	3 (2.1)	3.833 [0.370 - 39.748]	0.300
Datos presentados como n (%) para variables categóricas y mediana para variables numéricas. IC: Intervalo de Confianza. GDH: Glutamato Deshidrogenasa. Los valores p fueron calculados con Chi-cuadrado, prueba exacta de Fisher o U de Mann-Whitney, según correspondiera. <sup>1</sup> N/A (No Aplicable): Odds Ratio no se calcula para variables numéricas continuas en análisis univariado. <sup>2</sup> N/A (No Aplicable): Odds Ratio no calculado debido a frecuencias bajas en las celdas. Fuente: Datos extraídos de Análisis de Datos (2025).				

Tabla 7. Características demográficas, clínicas, de laboratorio y de desenlace entre los grupos Positivo y Negativo

**Hallazgo estadísticamente significativo: asociación con GDH positivo**

El análisis univariado identificó una sola variable con relación estadística a la positividad de toxinas: la detección del antígeno glutamato deshidrogenasa (GDH). La proporción de pacientes con GDH positivo fue mucho mayor en el grupo Positivo que en el grupo Negativo (30.8% frente a 2.8%) (p = 0.0018).

El cálculo del Odds Ratio (OR) indicó que los pacientes con GDH positivo tenían una probabilidad casi 15 veces mayor de dar positivo para toxinas que los pacientes con GDH negativo (OR = 15.22; IC 95%: 3.259 - 71.100). Este dato señala la fuerte unión entre el antígeno GDH y las toxinas. El GDH actúa como un marcador diagnóstico clave. El Forest Plot (Figura 2) muestra la magnitud de este efecto frente a las otras variables no significativas.



Gráfica 2. Forest Plot de los Odds Ratios (OR) y sus Intervalos de Confianza (IC) del 95% para las variables categóricas.

La línea vertical en 1.0 indica ausencia de efecto. El marcador de GDH positivo es el único cuyo IC no cruza la línea de no efecto, indicando significancia estadística. Fuente: Agente de Análisis (2025).

**Variables sin asociación estadística significativa**

A diferencia del GDH, las otras variables demográficas o clínicas analizadas no tuvieron relación estadística con la presencia de toxinas de *C. difficile*.

Variables demográficas: La distribución por edad no presentó diferencias claras entre los grupos positivo y negativo (mediana de 24.0 frente a 12.0 meses;  $p = 0.951$ ). La distribución por sexo tampoco varió (53.8% frente a 39.7% femenino;  $p = 0.486$ ).

Factores de riesgo clínicos: Los factores vinculados habitualmente a la infección por *C. difficile* no mostraron diferencias entre los grupos. Estos incluyen la hospitalización previa (38.5% frente a 31.9%;  $p = 0.758$ ) y el uso previo de antibióticos (46.2% frente a 36.2%;  $p = 0.553$ ). La presencia de comorbilidades fue similar (53.8% frente a 53.9%;  $p = 1.000$ ). La lactancia materna ( $p = 0.665$ ) y el estado nutricional ( $p = 0.759$ ) tampoco tuvieron relación con la positividad para toxinas.

Desenlaces Clínicos: Los resultados evaluados no mostraron diferencias estadísticas. La mortalidad fue baja y similar en ambos grupos (7.7% frente a 2.1%;  $p = 0.635$ ). La tasa de reinfección siguió el mismo patrón (7.7% frente a 2.1%;  $p = 0.300$ ). La duración del tratamiento no varió entre los grupos (mediana de 5.0 días en ambos;  $p = 0.815$ ).

La falta de relación con estas variables señala un hallazgo importante. En esta cohorte, y con la definición estricta de positividad, estos factores no distinguen entre pacientes con y sin enfermedad toxigenica activa.

## CAPÍTULO IV.

### DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar la morbimortalidad por infección por *Clostridioides difficile* en población pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y calcular su prevalencia hospitalaria. En esta cohorte de 154 pacientes se encontró una proporción similar de casos y controles; el 50% tuvo infección confirmada, una cifra mayor a la informada en varias series pediátricas internacionales, que varía entre 5% y 25%<sup>4,14</sup>, probablemente porque nuestra población es un hospital de referencia con alta concentración de pacientes complejos y con comorbilidades.<sup>(9,10)</sup>

#### ***Características demográficas y factores relacionados***

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en edad, sexo, estado nutricional, hospitalización previa ni uso de antibióticos entre casos y controles, en comparación con estudios que sí han encontrado asociación entre el uso previo de antibióticos, la desnutrición y la hospitalización prolongada con la adquisición de *C. difficile*.<sup>(4,18)</sup> La falta de asociación en nuestra población puede deberse a un tamaño de muestra pequeño, la heterogeneidad clínica inherente a la población pediátrica o diferencias locales en los patrones de uso de antimicrobianos y las prácticas de control de infecciones.<sup>(2,18)</sup>

Aunque no alcanzó significancia estadística, hubo una tendencia hacia mayor duración de exposición antibiótica previa en los casos ( $4.23 \pm 1.66$  días vs.  $3.28 \pm 1.53$  días), lo que podría indicar un efecto acumulativo que podría ser significativo en estudios con mayor poder estadístico. Este resultado es consistente con la literatura que informa que incluso cursos cortos de antibióticos pueden alterar el microbiota intestinal infantil y predisponer a la colonización e infección por *C. difficile*.<sup>(2,6)</sup>

#### ***Comorbilidades y susceptibilidad.***

Si bien la presencia de comorbilidades a nivel mundial fue similar entre grupos, al ver la distribución, hubo diferencias significativas, siendo más frecuentes las enfermedades oncológicas y cardiopatías en los casos. Este hallazgo es consistente con la literatura que reporta susceptibilidad a CDI en pacientes inmunocomprometidos o con hospitalizaciones

recurrentes, por alteraciones inmunológicas, disbiosis intestinal más severa y mayor exposición a antimicrobianos y al ambiente hospitalario.<sup>4,5,18</sup> De este modo, las comorbilidades específicas serían más importantes que la presencia de enfermedad crónica en sí misma.<sup>(14,20)</sup>

### ***Marcadores diagnósticos***

El estudio mostró una especificidad del 100% tanto para toxina A/B como para GDH, siendo positivas sólo en el grupo caso. Esto reafirma su valor como herramientas diagnósticas en nuestro medio, en concordancia con estudios anteriores que señalan que, si bien la sensibilidad en pediatría puede ser variable, la especificidad de las pruebas para detección de toxinas se mantiene alta.<sup>(7,20)</sup>

La baja proporción de toxinas positivas (16.9%) en nuestra muestra concuerda con la literatura, donde los pacientes pediátricos presentan más colonización que infección clínica manifiesta. <sup>(5,6)</sup>

Adicionalmente, al aplicar un criterio diagnóstico más estricto basado exclusivamente en la detección de toxinas de *Clostridioides difficile*, se observó que solo una proporción reducida de los pacientes inicialmente clasificados como casos confirmó enfermedad toxinogénica activa. Este hallazgo refuerza la noción de que, en población pediátrica, la detección del microorganismo por métodos moleculares puede reflejar colonización más que infección clínica, particularmente en lactantes y niños pequeños.<sup>5,6,7</sup>

En este contexto, la asociación significativa entre GDH positivo y la presencia de toxinas apoya su utilidad como parte de algoritmos diagnósticos combinados y subraya la importancia de interpretar los resultados de laboratorio siempre en conjunto con el cuadro clínico y los factores de riesgo individuales, evitando así el sobrediagnóstico y el tratamiento innecesario.<sup>(2,7)</sup>

### ***Morbilidad y mortalidad y resultados clínicos***

En cuanto a la morbimortalidad, los casos que presentaron mayor frecuencia de complicaciones (3.9% vs. 0%), fueron colitis y choque séptico. Aunque fueron pocos, estos eventos solo se observaron en el grupo infectado, lo que refuerza la importancia clínica de la CDI en pediatría.<sup>4,14</sup>

La mortalidad fue mayor, aunque no estadísticamente significativa, en el grupo caso (3.9% vs. 1.3%). Esta diferencia probablemente se deba a las comorbilidades preexistentes y no solo a la infección, ya que los casos mortales correspondieron a poblaciones con enfermedades severas. Aun así, el resultado es concordante con series pediátricas que informan mayor mortalidad en pacientes con CDI, sobre todo en inmunocomprometidos. 4,18,20

### ***Implicaciones clínicas***

Estos resultados sugieren la necesidad de mejorar la vigilancia epidemiológica de *C. difficile* en hospitales pediátricos de tercer nivel y desarrollar medidas preventivas, tales como: mejora del uso de antimicrobianos, identificación precoz de gastroenteritis nosocomial, aislamiento de pacientes sospechosos, vigilancia intensiva en poblaciones de alto riesgo, como pacientes oncológicos.2,22

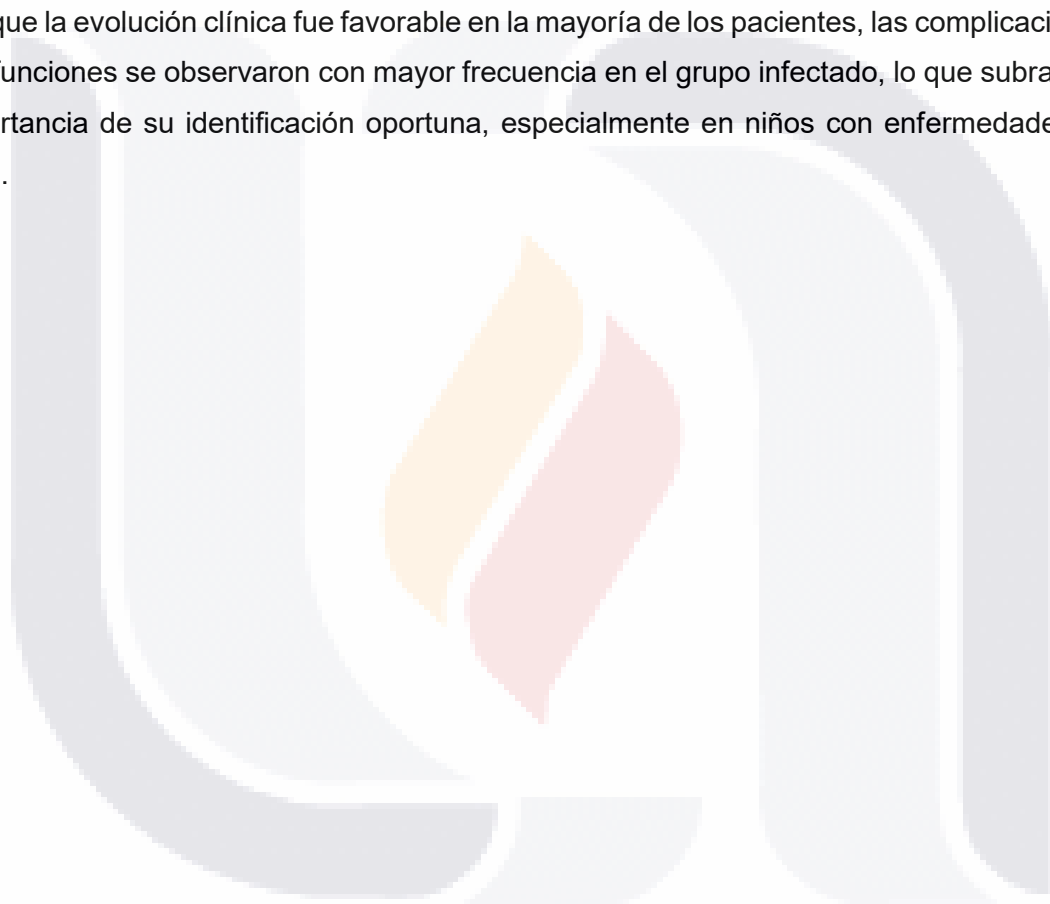
En conclusión, los hallazgos muestran que la infección por *C. difficile* en nuestro hospital se desarrolla principalmente en la población pediátrica con algunas comorbilidades (incluyendo cáncer y enfermedades cardíacas) y está asociada con un aumento de la morbilidad y las complicaciones de la enfermedad en relación con el control. No hubo factores de riesgo convencionales significativos, sin embargo, se observaron tendencias que justifican una investigación prospectiva de mayor alcance. Estos resultados ayudan a informar sobre la carga clínica de CDI en la edad pediátrica y destacan la mejora con la prevención, el diagnóstico y la estrategia de terapia temprana. (4,18,20).

## CONCLUSIONES

La infección por *Clostridioides difficile* en pacientes pediátricos hospitalizados se asoció con una mayor presencia de comorbilidades, particularmente oncológicas y cardiopatías.

La detección de toxinas confirmó que solo una minoría de los pacientes presentó infección activa por *Clostridioides difficile*, y la positividad de GDH se asoció de manera significativa con dicha condición, apoyando su utilidad diagnóstica.

Aunque la evolución clínica fue favorable en la mayoría de los pacientes, las complicaciones y defunciones se observaron con mayor frecuencia en el grupo infectado, lo que subraya la importancia de su identificación oportuna, especialmente en niños con enfermedades de base.



## GLOSARIO

- *C. difficile*: *Clostridioides difficile*, bacteria anaerobia Gram positiva formadora de esporas, responsable de diarrea asociada a antibióticos y colitis pseudomembranosa en niños y adultos.
- CDI: *Clostridioides difficile infection*; infección causada por *C. difficile* con síntomas clínicos y pruebas diagnósticas compatibles.
- Colonización: Presencia de *C. difficile* en el tracto gastrointestinal sin causar síntomas; frecuente en menores de 2 años.
- Toxina A (TcdA) / Toxina B (TcdB): Toxinas producidas por *C. difficile* responsables del daño epitelial intestinal y manifestaciones clínicas.
- Toxina binaria: Factor de virulencia adicional presente en cepas hipervirulentas, asociada a mayor severidad.
- GDH: Glutamato deshidrogenasa; enzima producida por *C. difficile* utilizada como prueba diagnóstica inicial, sensible pero no específica.
- NAAT: Nucleic Acid Amplification Test; pruebas de amplificación de ácidos nucleicos como PCR que detectan material genético del patógeno.
- PCR multiplexada para patógenos gastrointestinales (FilmArray®, bioMérieux): Panel molecular multiplexado que detecta 22 patógenos gastrointestinales, incluyendo *C. difficile*.
- PCR: Reacción en cadena de la polimerasa; técnica molecular utilizada para detectar ADN de microorganismos.
- Ribotipificación: Técnica de biología molecular que clasifica cepas de *C. difficile* mediante diferencias en el ARN ribosomal.
- Ribotipo 106 / 027: Cepas específicas de *C. difficile*; la 106 es la más común en población pediátrica en EE.UU.
- Íleo: Ausencia de movimiento intestinal que puede presentarse como complicación grave de CDI.
- Megacolon tóxico: Complicación severa caracterizada por dilatación colónica masiva con riesgo de perforación.
- Colitis pseudomembranosa: Inflamación grave del colon con presencia de pseudomembranas, asociada a infección severa.
- Disbiosis: Alteración del microbiota intestinal que favorece la colonización o infección por *C. difficile*.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- Morbilidad: Condiciones asociadas a enfermedad o complicaciones derivadas de CDI.
  - Mortalidad: Muerte atribuida a la infección o comorbilidades asociadas.
  - OR (Odds Ratio): Medida estadística que evalúa la fuerza de asociación entre un factor y un desenlace.
  - IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; rango donde se espera que se encuentre el verdadero valor de la medida estadística.
  - RIC: Rango intercuartílico; describe la variabilidad entre el cuartil 25 y el cuartil 75.
  - U de Mann-Whitney: Prueba no paramétrica para comparar dos grupos independientes cuando los datos no son normales.
  - Prueba exacta de Fisher: Prueba estadística utilizada cuando los tamaños de muestra son pequeños.
  - Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): Grupo de enfermedades crónicas intestinales asociadas a mayor riesgo de CDI.
  - TMF (Trasplante de microbiota fecal): Procedimiento terapéutico para restaurar el microbiota del intestino a partir de heces de un donante.
  - Desinfección por luz ultravioleta (UV-C): Estrategia para eliminar esporas de *C. difficile* en ambientes hospitalarios.
  - Episodio inicial / recurrente: Clasificación según si se trata del primer evento de CDI o un nuevo episodio tras la resolución del anterior.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for acute gastroenteritis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(1):132–52.
2. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1–48.
3. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. *Clostridium difficile* infection in children. *JAMA Pediatr.* 2013;167(6):567–73.
4. Lessa FC, Gould CV, McDonald LC. *Clostridium difficile* infection in the United States: epidemiology and burden. *Clin Infect Dis.* 2012;55(Suppl 2):S65–70.
5. Schutze GE, Willoughby RE; Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics.* 2013;131(1):196–200.
6. Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization and infection with *Clostridium difficile* in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(5):437–41.
7. Sandora TJ, Fung M, Flaherty K, et al. Epidemiology and risk factors for *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(7):580–4.
8. Molina-Vallejo LE. Prevalencia de infección asociada a la atención de la salud por *Clostridioides difficile* en el Instituto Nacional de Pediatría 2017–2022 [tesis de especialidad]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2024.
9. Linares-López KA. Características clínicas y epidemiológicas en pacientes pediátricos con infección por *Clostridioides difficile* en el Instituto Nacional de Pediatría 2013–2018 [tesis de especialidad]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2019.
10. Burgos-Alonso RJ. Prevalencia de diarrea asociada a *Clostridium difficile* en el Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda [tesis]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2015.
11. Crobach MJT, Planche T, Eckert C, et al. Diagnostic guidance for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(Suppl 4):S63–81.
12. BioFire Diagnostics. FilmArray® Gastrointestinal Panel Instruction Booklet. Salt Lake City (UT): BioFire Diagnostics; 2023.

13. Lessa FC, Mu Y, Bamberg W, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015;372(9):825–34.
14. Centers for Disease Control and Prevention. *Clostridioides difficile* infection tracking. Atlanta (GA): CDC; 2022.
15. Dop D, Dobru ED, Savu BD, et al. *Clostridium difficile* infection in pediatric patients. *Biomed Rep*. 2023;18(3):26
16. Enoch DA, Butler MJ, Pai S, Aliyu SH, Karas JA. *Clostridium difficile* in children: colonisation and disease. *J Infect*. 2011;63(2):105–13.
17. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005;69(2):214–35.
18. Carter GP, Rood JI, Lyras D. The role of toxin A and toxin B in the virulence of *Clostridium difficile*. *Trends Microbiol*. 2012;20(1):21–9.
19. Weber DJ, Anderson D, Rutala WA. The role of the environment in transmission of *Clostridium difficile* infection in healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(5):449–52.
20. Krutova M, Delmee M, Barbut F, et al. How to: *Clostridioides difficile* infection in children. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(11):1563–72.
21. Wolf J, Kelly MS, Green M, et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with *Clostridioides difficile* infection (SUNSHINE). *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2581–8.
22. Kociulek LK, Gerding DN, Espinosa R, et al. Moving the needle on *Clostridioides difficile* research in pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(3):251–9.

