



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

"Factores Pronósticos de recaída y
falla al tratamiento en pacientes
pediátricos con diarrea por
Clostridioides difficile en el Hospital
Infantil de México"

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dra. María Fernanda Chavarín
González



TUTOR:

Dra. Almudena Laris González
Dra. Karla Gabriela Ojeda Diezbarroso



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2025



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

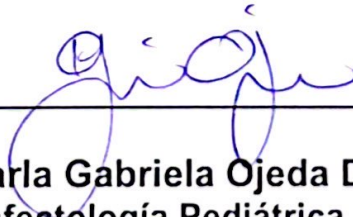
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Hoja de recolección de firmas del protocolo de tesis titulado: "Factores Pronósticos de recaída y falla al tratamiento en pacientes pediátricos con diarrea por *Clostridioides difficile* en el Hospital Infantil de México".



Dra. Almudena Laris González
Adscrita al Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Infantil de México
Federico Gómez Instituto Nacional de Salud. Asesor académico y Asesor
metodológico.



Dra. Karla Gabriela Ojeda Diezbarroso.
Adscrita al Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Infantil de México
Federico Gómez Instituto Nacional de Salud. Asesor metodológico.

3. Dedicatorias.

Para mi familia que creyó siempre en mí, y me apoyó en esta aventura mexicana para convertirme en Infectóloga Pediatra.

Gracias por todo.

4. Índice.

1. Portada	1
2. Hoja de firmas	2
3. Dedicatorias	3
4. Índice	4
5. Antecedentes	5
6. Marco teórico	9
7. Planteamiento del problema	16
8. Pregunta de investigación	16
9. Justificación	16
10. Hipótesis	16
11. Objetivos	17
12. Métodos	17
13. Plan de análisis estadístico	18
14. Descripción de variables	19
15. Resultados	21
16. Discusión	31
17. Conclusión	32
18. Cronograma de actividades	33
19. Referencias bibliográficas	34
20. Limitación del estudio	35
21. Anexos	36

5. Antecedentes

En un estudio realizado en adultos con edad avanzada sobre recaída de infección por *Clostridioides difficile* y mortalidad, era un estudio retrospectivo entre enero 2018 a diciembre 2020 en un hospital geriátrico en Italia. En este estudio evaluación datos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio. Teniendo los resultados primarios la mortalidad y la recaída dentro de los 6 meses posterior al primer episodio. Con resultados de 386 pacientes, de los cuales el 12% tuvo recaída de *C. difficile* y el 23.1% de los pacientes murieron durante los 6 meses de seguimiento. Con ajuste de posibles factores de confusión, los participantes con recaída informaron un riesgo de muerte dos veces mayor en comparación con los sin recaída.

Como conclusión la recaída de *Clostridioides difficile* se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y puede ser en sí mismo un marcador de fragilidad y vulnerabilidad. Y que el tratamiento con vancomicina durante el episodio infeccioso se asoció con una menor tasa de recaída. (1)

Dentro de antecedentes en un estudio realizado a pacientes pediátricos en Estados Unidos-Utah, desde enero 2003 a diciembre 2010, se realizó con el propósito de identificar factores de riesgo durante la infección por *Clostridioides difficile* que estén relacionados al desarrollo de recaída, en un tiempo de 60 días. En total siguieron 612 pacientes, con resultados generales de los cuales el 10% de los pacientes tuvieron al menos 1 recaída, los pacientes con una condición crónica experimentaron más recaídas con 4.0 (95% CI). Por lo que en las conclusiones definieron que la presencia de comorbilidades, malignidad y tratamiento con as antibióticos para otra causa fueron los factores de riesgo para recaídas. (2)

Buscando antecedentes más cercanos a nuestra población, se encontró un estudio de factores de riesgo asociados a infección recurrente por *Clostridioides difficile* realizado en México en el Hospital Medica Sur. Este estudio tuvo como objetivo tuvo de evaluar factores asociados con la recaída en un grupo de la población. Como método revisaron expedientes clínicos de pacientes hospitalizados entre los años 2012 a 2015 con diagnóstico de Infección por *Clostridioides difficile*, usando la definición la presencia de un síntoma con un resultado positivo de inmunoensayo para detectar toxinas A y/o B de la bacteria. Y la recaída fue definida como la reaparición de síntomas con una segunda prueba positivo después de 15 días del primer resultado positivo.

El análisis estadístico fue realizado con la agrupación de las variables de acuerdo con la presencia o ausencia de la recaída. Los resultados cualitativos fueron resumidos en frecuencias absolutas y proporciones, y fueron analizados usando el programa STATA, mientras que las variables cuantitativas fueron expresadas con medianas con desviación standard. Como resultados en total 167 pacientes hospitalizados por Infección con un resultado positivo, de los cuales el 8.4%

(n=14) de estos pacientes con recaída. El factor de riesgo que se asoció a recurrente fue el paciente que continuaba con tratamiento antibiótico diferente al metronidazol y vancomicina, aproximadamente la mitad continuaba con un tratamiento antibiótico y presentaron un mayor índice de Charlson. (numero). Este es un índice de comorbilidad, y es un sistema de evaluación de la esperanza de la vida a los diez años, en dependencia a la edad. En general ausencia de comorbilidad 0-1 punto, baja 2 puntos, y alta mayor a 3 puntos. (3)

En una revisión publicada en el 2014 sobre como identificar el alto riesgo de infección recurrente por *Clostridioides difficile*, realizado por la División de Gastroenterología del centro médico con alianza con la facultad de medicina de la Universidad de Harvard. Examinaron factores de riesgo para de esa forma desarrollar y validar una herramienta de predicción clínica para infección por *Clostridioides difficile* recurrente, usando 3 factores de riesgo, que fueron: 1. la edad >65 años, 2. La enfermedad subyacente grave usando la puntuación del índice de Horn, y 3. el uso continuo de antibióticos para infecciones no relacionadas con la infección por *Clostridioides difficile*.

Y evaluaron aspectos prácticos para la aplicación de los índices de factores de riesgo. Los resultados de este ensayo mostraron que el 25% de los pacientes experimentaron Infección por *Clostridioides difficile* recurrente en el periodo de seguimiento de 30 días.

Con una base de un estudio prospectivo de 44 pacientes con infección por *C. difficile*, llevaron un análisis de regresión logística multivariante para desarrollar la regla de predicción clínica para la recaída, y luego evaluaron la regla con pacientes hospitalizados, esta regla se basa en 1 punto por cada uno de los factores de riesgo antes mencionados, con puntuación 1=leve, 2=moderado, donde se espera una recuperación sin complicaciones. 3=grave, con complicaciones mayores o múltiples afecciones que requieren tratamiento, 4= fulminante, pone peligro a la vida. La regla de predicción que estudiaron con la cohorte de derivación como en la validación, observaron que hubo un aumento gradual en el porcentaje de pacientes que experimenta infección por *Clostridioides difficile* recurrente a medida que la puntuación aumento de 0 a un máximo de 3. Por lo tanto, definieron en la práctica clínica, concluyeron que la regla tiene potencial para discriminar entre pacientes con alto riesgo de ICD recurrente. Y definieron que esta regla se puede utilizar para alertar y realizar un reconocimiento rápido. Las herramientas de predicción validadas serían igualmente beneficiosas para identificar a los pacientes con riesgo de ICD primaria, así como a aquellos con riesgo de enfermedad grave y resultados adversos. Aunque se necesitan más estudios prospectivos para confirmar la utilidad de las reglas de predicción clínica desarrolladas actualmente, dichas herramientas serán cada vez más importantes para ayudar a identificar a los pacientes en riesgo, de modo que la atención pueda adaptarse a cada paciente a medida que estén disponibles opciones preventivas y de tratamiento adicionales.

Aunque mencionan que la predicción clínica sería una contribución útil para la práctica, la limitación principal que tuvo esta revisión fue el tamaño de la muestra.

(4)

En New Haven, Connecticut, en mayo 2023 calcularon la incidencia de infección recurrente por *Clostridioides difficile* e identificaron factores asociados, durante los años 2015 a 2020. Revisaron historias clínicas y las variables asociadas, clasificaron la información en categorías de factores sociodemográficos, historial de medicación, historial médico, exposiciones clínicas y tratamiento recibo con resultado. Compararon casos con y sin recaída mediante regresión múltiple. El resultado primario fue la recaída, la misma que definieron como recaída, a una muestra positiva entre 2 a 8 semanas después de la primera infección por *C. difficile*.

Recopilaron toda la información sobre el resultado primario, incluyendo la muerte, la misma que validaron con la base de datos del registro de defunciones del estado de Connecticut. Calcularon las tasas de incidencia anual de CDI, excluyendo las recaídas, compararon las características demográficas, clínicas, médicas y de tratamiento de pacientes con ICD con y sin recaída, para luego comparar la distribución de las mismas características en pacientes con RCDI.

Los resultados obtenidos, la incidencia de la recaída fue variable, para el 2014 18.1 casos/100 casos. Para 2016-2019 cayeron los casos a 13.2-12.1 casos/100, y luego para el 2020 hubo un aumento a 16.9 casos/10. Este aumento se relacionó a al fuerte aumento de los casos de ICD que se reportaron en ese año. Los factores asociados que evaluaron en los pacientes con recaída indicaron que la raza negra, los pacientes casos con neoplasias malignas, y el uso de nitrofurantoína antes del incidente CDI tenían más probabilidades de tener recaídas. (5)

2. Marco teórico.

Introducción

Clostridioides difficile, anteriormente conocido como *Clostridium difficile*, es una bacteria anaerobia, grampositiva y formadora de esporas, fue descrito por primera vez por Hall y O'Toole después de aislarlo en las heces de un bebé sano en el año 1935, lo describieron como un anaerobio estricto colonizante de la mucosa intestinal, y su nombre se eligió por la dificultad que existió en su cultivo y aislamiento. Y no fue hasta 1978 que encontraron que ciertas variantes producían toxinas y que este era el organismo responsable de la mayoría de los casos de diarrea asociados a antibióticos, además que se descubrió que era la causa de la colitis pseudomembranosa, la mayoría de estos casos se atribuyeron al uso de la clindamicina, pero al momento ya están implicados otras clases de antibióticos. (6)

C. difficile conocida principalmente por ser causante infecciones intestinales graves, relacionado a varios factores de riesgo como son el uso de antibióticos, el tiempo de hospitalización o hasta uso de NPT.

Epidemiología

Epidemiológicamente esta bacteria es una de las principales causas de diarrea asociada a la atención médica. Y los últimos reportes se ha confirmado que la enfermedad ha incrementado en todo el mundo. Desde 2003 la infección por *Clostridioides difficile* ha sido más frecuente, virulenta, refractaria y recurrente.

Los datos de los CDC reportan que se estima que *C. difficile* es la causa de medio millón de infecciones en Estados Unidos cada año, 1 de cada 6 pacientes con infección previa contraerán nuevamente en las siguientes 2 a 8 semanas. Los datos de los CDC en niños estiman que la incidencia 9 de cada 100mil casos reportados asociados a cuidados de la salud, 20mil niños por año se diagnosticaron en Estados Unidos, 3 de 10 niños con infección *Clostridioides difficile* recurren en 60 días. (7)

En México en octubre del 2017, la asociación mexicana de gastroenterología integro un grupo de profesionales para realizar el “Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por *Clostridium difficile*”, el objetivo de este consenso era preparar un documento actualizado sobre la epidemiología, diagnóstico, tratamiento y la prevención de la infección por *Clostridioides difficile*. Uno de los enunciados discutidos, fue el incremento de la incidencia en las últimas décadas, tanto en poblaciones hospitalarias como en la comunidad, alcanzando un 91% de totalmente de acuerdo. Se revisó un estudio retrospectivo en 4 hospitales, en total 487 casos de los cuales 301 casos (61.8%) fueron reportados en el año 2015. Demostrando el incremento de los casos. (8)

En Ecuador no hay muchos estudios sobre infecciones por *Clostridioides difficile*, las únicas investigaciones que hay realizadas en el 2019, 2021 y 2022 están enfocadas en infecciones intrahospitalarias, y muestran la presencia de *C. difficile* en cantidades bajas en comparación a otro tipo de infecciones. También se señalan las unidades de cuidados intensivos como áreas donde se da mayor proliferación de enfermedades infecciosas al igual que el incremento de infecciones por *C. difficile* en pacientes con trasplantes de órganos sólidos

En otro estudio, realizado en Quito sobre agentes etiológicos en pacientes con enfermedad diarreica aguda detectada por PCR en niños. Se obtuvo 79% de infecciones bacterianas y 21% virales. La bacteria más frecuente fue el *Clostridium difficile* (15%) seguido por *E. coli* enteropatógeno (14%). (9-10)

Microbiología

Clostridioides difficile es una bacteria anaerobia estricta, que se caracteriza por tener una estructura celular con características de bacteria Grampositiva, es un bacilo en forma de bastón, con una pared celular gruesa que le confiere resistencia. Tiene la capacidad de formación de esporas altamente resistente que su principal característica es que pueden sobrevivir en el medio ambiente durante largos periodos, estas esporas son resistentes a las altas temperaturas, luces ultravioletas, químicos que se usan para esterilización y a antibióticos. Debido a su resistencia a los antibióticos es que tienen la característica de permanecer en el tracto gastrointestinal y potencialmente ser causa de enfermedad recurrente hasta después del tratamiento. (8)

La patogénesis de *C. difficile* se debe principalmente a la producción de dos toxinas principales, la toxina A y B. La toxina A (TcdA) es una enterotoxina que causa inflamación y aumento de la permeabilidad intestinal, causando diarrea y la Toxina B (TcdB) es una citotoxina que es más potente que la toxina A y es responsable de los efectos citopáticos en las células intestinales. Estas toxinas causan daño al epitelio del intestino grueso, desencadenando una respuesta inflamatoria intensa y la formación de pseudomembranosa. (11)

Las toxinas generan aumento de la permeabilidad epitelial, producción de citoquinas, infiltración de neutrófilos, producción de intermediarios reactivos del oxígeno, activación de mastocitos, producción de sustancia P y daño directo a la mucosa intestinal. Durante la colitis pseudomembranosa las toxinas son capaces de alterar las uniones intercelulares estrechas de la barrera epitelial. La pérdida de integridad del epitelio favorece la migración de neutrófilos al lumen intestinal, y eso es lo que forma la pseudomembranas, que son placas, histológicamente corresponden a neutrófilos, fibrina, mucina y restos celulares. (12)

Factores de Riesgo

Los principales factores de riesgo para infección por *C. difficile* que se han estudiado durante los años, es la exposición a antibióticos como son las fluoroquinolonas, cefalosporinas, carbapenémicos, y la clindamicina, fisiopatológicamente producida por la disrupción del microbiota intestinal normal lo que facilita el crecimiento de *C. difficile*. (13). Otro factor de riesgo relacionado es el tiempo de hospitalización, al ser prolongado los pacientes tienen mayor exposición a esporas, enfermedades de base que debilitan el sistema inmunológico, el uso de nutrición parenteral, y en caso fuera de los pediátricos por la edad avanzada, ya que en los adultos mayores por su sistema inmunológico comprometido. (14)

Factores de riesgo menos importantes, está el uso de medicación para supresión ácida estomacal, este también está relacionada a la recaída, la pérdida de la ácida gástrica causada por este tipo de medicamentos debilita las defensas

contra *C. difficile* incrementando su riesgo 1, los pacientes con inmunosupresión, nutrición enteral por tubos de alimentación. (7-13)

Manifestaciones Clínicas

Las manifestaciones clínicas *Clostridioides difficile* está asociado a enfermedades gastrointestinales, aunque también puede haber presentaciones asintomáticas por la colonización, especialmente en niños pequeños. Las características clínicas de las enfermedades desde asintomática colonización de diarrea leve a enfermedad severa, como es la colitis pseudomembranosa, hasta incluso la muerte. La diarrea acuosa ocurre aproximadamente entre los 95% de los casos, a comparación de la diarrea sanguinolenta que ocurre hasta en el 10% de los casos. (15)

Los síntomas más característicos es fiebre de leve grado, dolor abdominal moderado y diarrea, algunas pueden contener moco o sangre. La diarrea es el primer resultado por citotoxicidad epitelial mediada por las toxinas y la inflamación. La infección por *Clostridioides difficile* severa está definida por leucocitosis (>15mil células), afectación renal (creatinina >1.5mg/dl) pero esto es en adultos, en niños no hay definición clara, pero se necesita del juicio clínico para diagnosticar.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por *C. difficile* se realiza mediante clínica y laboratorio. Entre la clínica tiene que haber diarrea (>3 deposiciones por día) con una prueba positiva para *C. difficile*.

Hay indicaciones para realizar la prueba, solo debe realizarse en niños sintomáticos con presencia de diarrea y que tengan presencia de características sugestivas de infección por *C. difficile* o factores de riesgo ya mencionados. En la actualización del año 2017 de la Guía de la práctica clínica para infección por *Clostridioides difficile* en adultos y niños, por la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas, recomiendan que el mejor método es la prueba de toxinas en las heces con Glutamato deshidrogenasa (GDH), también hay pruebas con Ampliación de ácido nucleico (NAAT). También recomiendan que el método diagnóstico más sensible para el diagnóstico en heces, puede ser solo la prueba NAAT, o realizar GDH más toxinas, recomiendan que no se repita la prueba durante los 7 días del mismo episodio de diarrea, y recomiendan que no se realiza prueba para pacientes asintomáticos a excepción en caso de estudios epidemiológicos. Las consideraciones pediatría, es no realizar pruebas a infantes menores de 12 meses de edad con diarrea, por la elevada prevalencia de colonización. Realizar pruebas a niños entre 1 a 2 años no debe ser rutinario al menos que otras causas infecciosas y no infecciosas se hayan descartado. En niños mayores de 2 años, es recomendado para pacientes con diarrea prolongada o empeoramiento de esta con factores de riesgo o exposiciones relevantes. (12-16)

Las pruebas de ampliación de ácidos nucleicos están limitadas porque no pueden diferenciar la colonización, por lo que lleva a una discordancia entre la especificidad analítica y clínica. Además, que desde la aparición de esta prueba se ha visto un aumento de diagnósticos que carecen de diarrea. Por lo que se recomienda no hacer pruebas a pacientes de bajo riesgo, porque aumenta la probabilidad de identificar portadores de *C. difficile* en lugar de Infecciones. (17)

Tratamiento

El primer tratamiento para infección por *Clostridioides difficile* es la terapia antibióticos, algunos pacientes también pueden tratarse de manera conservadora con la suspensión de la terapia antibiótica previa que pueda ser la causa de la aparición de la diarrea, hacer pruebas diagnósticas, y si los síntomas y signos empeoran o persistente iniciar la terapia antibiótica específica. Los esquemas antibióticos al momento disponible son Metronidazol, el mismo que está en desuso por las tasas de fracaso registradas en mayores a 20% pero estudios realizados en adultos. Para el primer episodio se recomienda vancomicina oral a 40mg/kg/día en cuatro dosis divididas, este alcanza concentraciones fecales muy altas porque no se absorbe haciendo que se mantenga alta la concentración de este. (7)

La mayoría de los pacientes reciben tratamiento con un ciclo de 10 a 14 días. Y se reporta que la mayoría responderán con una resolución completa de los síntomas dentro de 7 a 10 días. Pero hasta 25% de los pacientes pueden tener recaída. (12)

Prevención y Control

Las estrategias para prevenir y controlar la infección por *C. difficile* incluyen:

- Higiene de manos: Uso de jabón y agua en lugar de desinfectantes a base de alcohol, ya que las esporas son resistentes al alcohol.
- Limpieza y desinfección: Uso de productos específicos que sean efectivos contra esporas de *C. difficile*.
- Uso prudente de antibióticos: Evitar el uso innecesario de antibióticos de amplio espectro. (17)

7. Planteamiento del problema.

La recaída y la falla en el tratamiento de pacientes pediátricos con diarrea por *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) representan un desafío clínico significativo en el ámbito de la medicina pediátrica, siendo una de las causas más comunes de diarrea nosocomial en niños, especialmente en niños con comorbilidades o inmunocompromiso, lo que aumenta su estancia hospitalaria y puede empeorar los desenlaces clínicos.

8. Pregunta de investigación.

"¿Cuáles son los factores asociados con la recaída, falla al tratamiento o muerte en pacientes pediátricos infectados por *Clostridioides difficile*?"

9. Justificación.

La infección por *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) representa un desafío clínico significativo en pacientes pediátricos, con un aumento en la incidencia de los casos en las últimas décadas. Aunque se han logrado avances en el tratamiento, la recaída y la falla del tratamiento son preocupaciones persistentes. El conocimiento de los factores pronósticos asociados con estos desenlaces es importante para optimizar la atención y mejorar resultados.

Esta investigación tiene como objetivo identificar, analizar y entender dichos factores que predisponen a la recaída y falla del tratamiento para poder desarrollar estrategias para mejorar el manejo, prevención y tratamiento.

10. Hipótesis.

El riesgo de falla terapéutica, recaída o muerte en pacientes con diarrea por *Clostridioides difficile* se asocia al tratamiento recibido (vancomicina vs metronidazol) y otros factores clínico-epidemiológicos como la edad y comorbilidades.

11. Objetivos.

General:

- Describir los factores asociados a recaída, falla al tratamiento y muerte en pacientes con diarrea por *Clostridioides difficile* en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez desde 2017 al 2023.

Específicos:

- Describir la epidemiología de las infecciones por *C. difficile* en nuestra Institución.
- Describir el desenlace de los pacientes con infección por *C. difficile*
- Identificar si el tratamiento recibido se asocia al riesgo de falla terapéutica, recaída o muerte.

12. Métodos.

- Diseño:

Estudio de cohorte retrospectivo, analítico, observacional y longitudinal.

- Población del estudio.

Pacientes pediátricos diagnosticados con diarrea por *C. difficile* entre el año 2017 al 2023.

- Definiciones de casos:

- Diarrea por *C. difficile*: Paciente con sintomatología sugestiva y prueba de detección de toxinas A/B positiva.
- Recaída: Como una reaparición de síntomas con un laboratorio específico positivo para en las 8 semanas tras la resolución del episodio previo.

- Falla al tratamiento: Como la persistencia de los síntomas a > 6 días del inicio del tratamiento propuesto.
- Muerte: Paciente que fallece en los 30 días a partir del diagnóstico de enfermedad por *C. difficile*.

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos con cuadro clínico sugestivo y detección de toxinas de *C. difficile* en heces y que recibieron tratamiento dirigido con vancomicina oral o metronidazol.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con lo que no se cuente con la información completa del expediente electrónico.
- Pacientes en quienes el servicio tratante no integró el diagnóstico clínico de diarrea por *Clostridioides difficile* y que no recibieron tratamiento dirigido para dicho agente.

- Procedimientos:

- Se identificó en los registros de laboratorio clínico a los pacientes con detección de toxinas A/B de *Clostridioides difficile*, de los pacientes hospitalizados desde el año 2017 al 2023.
- Se realizó la búsqueda de expedientes para determinar aquellos que cumplieron los criterios de inclusión.
- Se realizó el análisis estadístico en el programa Stata y Microsoft Excel, obteniendo así, los resultados que posteriormente se describen.

13. Plan de análisis estadístico.

- a) Las variables de tipo cuantitativo se describieron con el uso de medidas de tendencia central y las de tipo cualitativo con proporciones.

- b) Se empleó prueba exacta de Fischer para evaluar la asociación entre el tratamiento recibido (vancomicina vs metronidazol) y el riesgo de falla terapéutica, recaída o muerte en los 30 días tras el diagnóstico.

14. Descripción de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO
Edad	Cantidad de días, meses o años que un ser ha vivido desde su nacimiento.	Se obtendrá este dato del expediente.	1. Años cumplidos.	Cuantitativa. Continua.
Sexo	Es una variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades solamente: mujer u hombre.	Se obtendrá este dato del expediente.	1. Femenino. 2. Masculino.	Cualitativa. Nominal. Dicotómica.
Diagnóstico de base	Clasificación de tipo de enfermedad de base del paciente.	Se clasificará según servicio tratante. Dato que se obtendrá del expediente.	1. Hematoncológico 2. Nefropatía 3. Enfermedad Digestiva 4. Reumatológica 5. Cardiológico 6. Otros	Cualitativa. Ordinal.
Comorbilidades	Pacientes que sufren de manera simultánea o a lo largo de su vida dos o más enfermedades	Dato se obtendrá del expediente clínico	1. Si 2. No	Cualitativa. Ordinal.

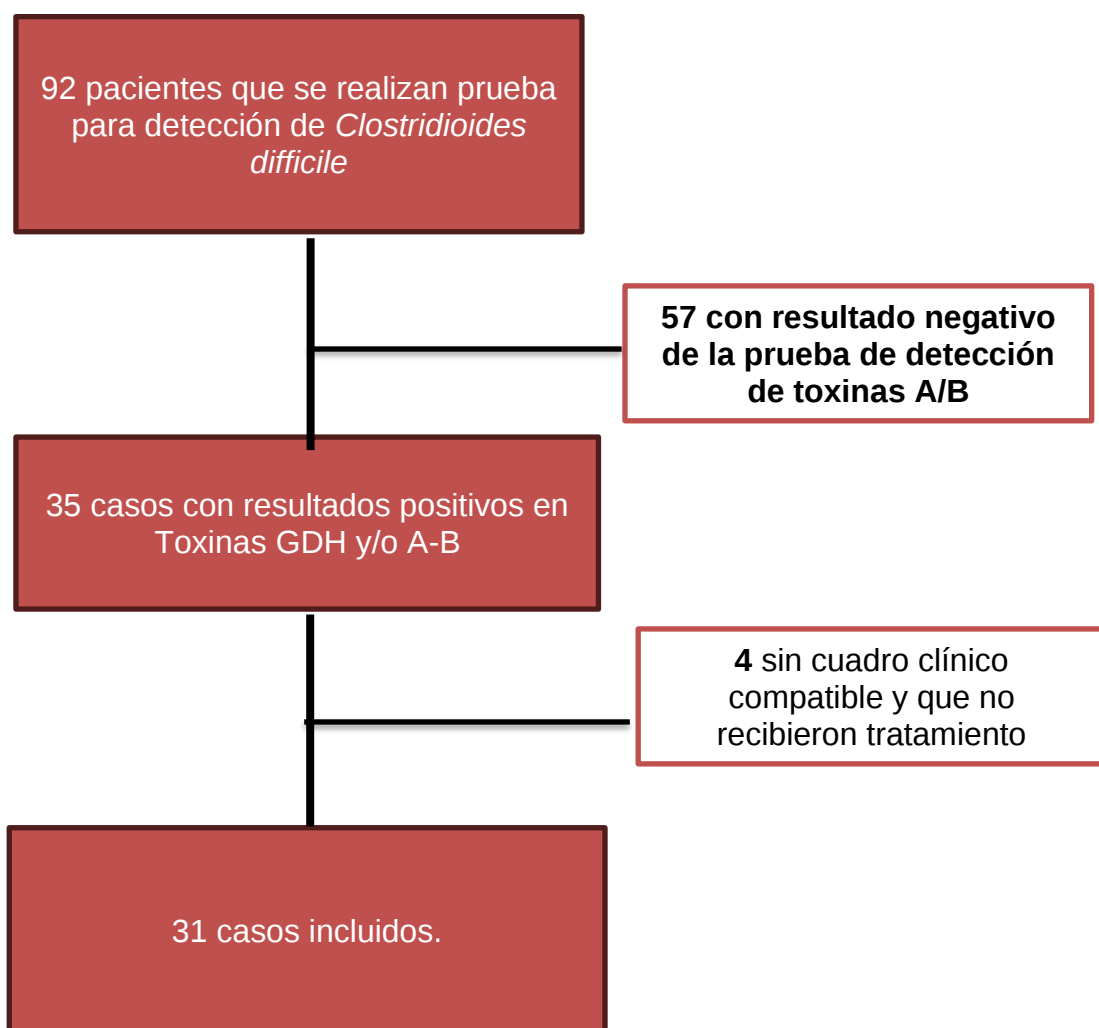
Tratamiento con antibiótico previo	Tratamiento antibiótico para tratar alguna otra patología infecciosa antes del diagnóstico de Infección por Clostridioides difficile.	Se obtendrá este dato del expediente.	1. Si • Clindamicina • Cefepima • Meropenem • Amikacina • Piperacilina+tazobactam • Ciprofloxacina • Vancomicina • Colistina • Cefixima • Metronidazol • Ertapenem • Amoxicilina+clavulánico • Ceftriaxona 2.No	Cualitativa. Ordinal.
NPT	La nutrición parenteral total (NPT) es un método de alimentación que rodea el tracto gastrointestinal. Se suministra a través de una vena, una fórmula especial que proporciona la mayoría de los nutrientes que el cuerpo necesita.	Se obtendrá este dato del expediente.	1. Si 2. No	Cualitativa. Nominal.
Clasificación de la enfermedad	Categorización de acorde a la presentación clínica.	Se obtendrá dato del expediente y analizando la clínica	1. Leve 2. Moderada-Grave	Cualitativa Nominal
Adquisición	Sitio asociado al contagio de la infección.	Sitio asociado al contagio. Hospital si se diagnosticó a las 48 horas de su ingreso.	1. Hospital 2. Comunidad	Cualitativa

Alteración de los leucocitos	Valores de los leucocitos al momento del diagnóstico	Se obtendrá dato del expediente y analizando los exámenes de laboratorio en sistema Infolab	1. Leucocitos >15000mil 2. Leucocitos <15000mil 3. Leucocitos <4000 mil	Cuantitativa
Fiebre	Temperatura cuantificada >38 grados al momento del diagnóstico	Se obtendrá dato del expediente	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
Dolor abdominal	Presencia de síntomas abdominales, fundamentalmente dolor	Se obtendrá dato del expediente	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
método diagnóstico	Prueba diagnóstica empleada para el diagnóstico de laboratorio	Se obtendrá del expediente	1. Cultivo 2. GDH 3. Toxinas A/B	Cualitativa ordinal
Tratamiento antibiótico empleada	Fármaco empelado en el tratamiento y vía de administración	Se obtendrá del expediente	1. Metronidazol VO 2. Vancomicina Vo 3. Metronidazol IV 4. Vancomicina IV	Cualitativa ordinal
Tratamiento antibiótico durante su diagnóstico	Paciente que requiera tratamiento antibiótico por diagnostico infectológico durante su tratamiento para infección	Se obtendrá este dato del expediente.	1. Si 2. No	Cualitativa. Nominal
Desenlace	Estado clínico al resolver la infección	Se obtendrá este dato del expediente.	1. Resolución 2. Recaída 3. Falla 4. Muerte	Cualitativa. Ordinal.

Recaída de Infección por <i>Clostridioides difficile</i> .	nueva aparición de síntomas con un laboratorio específico positivo para <i>C. difficile</i> después de un episodio previo entre las 2 a 8 semanas anteriores.	Se obtendrá este dato del expediente.	1. Si 2. No	Cualitativa. Nominal
Falla al tratamiento	La persistencia de los síntomas a >6 días del inicio de tratamiento.	Se obtendrá este dato del expediente.	1. Si 2. No	Cualitativa. Nominal

15. Resultados.

Se identificaron 92 pacientes en los que se realizaron pruebas para *Clostridioides difficile* en el Hospital Infantil de México entre 2017 y 2023, de los cuales 31 cumplieron con los criterios de inclusión.



De la población estudiado, el sexo femenino fue el predominante con 61% (19), mientras que el 39% (12) fueron del sexo masculino. La edad promedio fue entre los 11 a 15 años. En la tabla 1 se desglosan las características sociodemográficas.

Tabla 1. Características Sociodemográficas y Clínicas (n= 31)		
Género		
Femenino	19	61%
Masculino	12	39%
Edad		
Menor de 1 año	3	10%
1 – 5 años	6	19%
6 – 10 años	7	22%
11- 15 años	11	36%
>15 años	4	13%
Año diagnostico		
2017-2019	4	13%
2020	14	45%
2021	5	16%
2022	2	6%
2023	6	19%
Comorbilidades		
Hematoncológica	21	68%
Enfermedad digestiva	4	13%
Reumatológica	4	13%
Otras	2	6%
Clasificación de la enfermedad		
Leve	20	64%
Moderada a Grave	11	35%
Manifestaciones clínicas		
Alteración de los leucocitos		
Leucopenia <4000 cel/mm3	13	42%

Leucocitos >15000 cel/mm3	3	10%
Fiebre	22	71%
Dolor Abdominal	16	52%
Tratamiento		
Vancomicina oral	14	45%
Metronidazol oral	18	58%
Vancomicina y Metronidazol oral	1	3%

Tabla 1.

El año en que se registraron mayor cantidad de casos fue en el 2020 con 13 pacientes, donde también se identificó un brote de 5 pacientes en el mes de julio, En el grafico siguiente se evidencia el total de casos de infección por *Clostridioides difficile* por año.

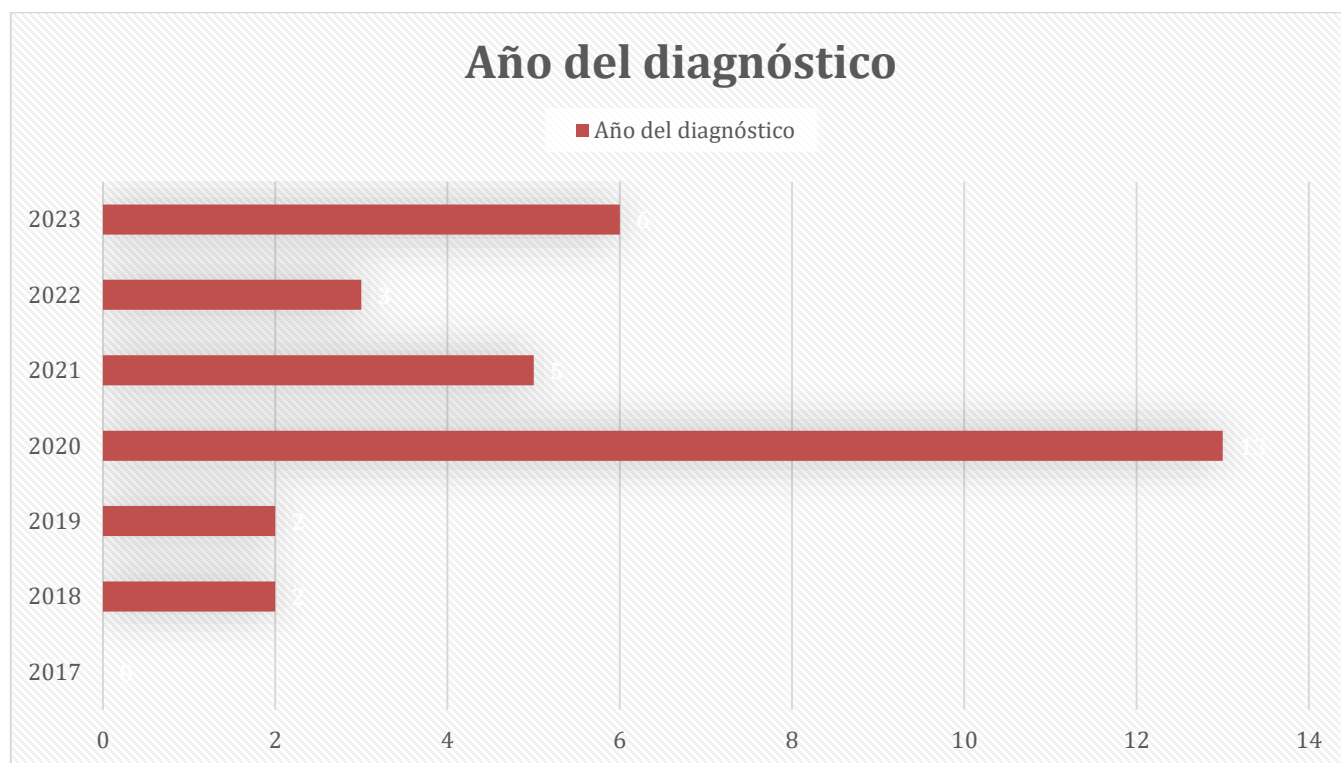


Gráfico 1.

Los diagnósticos de base más frecuentes fueron: 68% oncohematológico (21), 13% con enfermedad digestiva (4), 13% con enfermedad reumatológica (4), 3% cardiológico (1). Como se puede observar en la tabla de características demográficas y clínicas (tabla 1).

La media de días entre el ingreso hospitalario y la fecha de diagnóstico de infección por *C. difficile* fue de 21 Días.

En cuanto al uso previo de antibióticos, el 94% de los pacientes recibieron por lo menos 1 antibiótico en los 30 días previos al diagnóstico.

De acuerdo con la gravedad 20 casos fueron leves y 11 fueron de moderado a graves, y el 100% con adquisición intrahospitalaria

Las características de la manifestación clínicas de nuestros pacientes, las clasificamos en: Alteración de leucocitos, con leucocitosis mayor a 15000mil leucocitos o presencia de leucopenia (<4000mil), la presencia o no de fiebre, dolor abdominal y diarrea. (tabla 1).

Teniendo como resultados que la fiebre estuvo presente en el 68% de los casos, la presencia de diarrea en el 77%, alteración de leucocitos 55% y dolor abdominal 81% de los casos, como muestra en el gráfico 3.

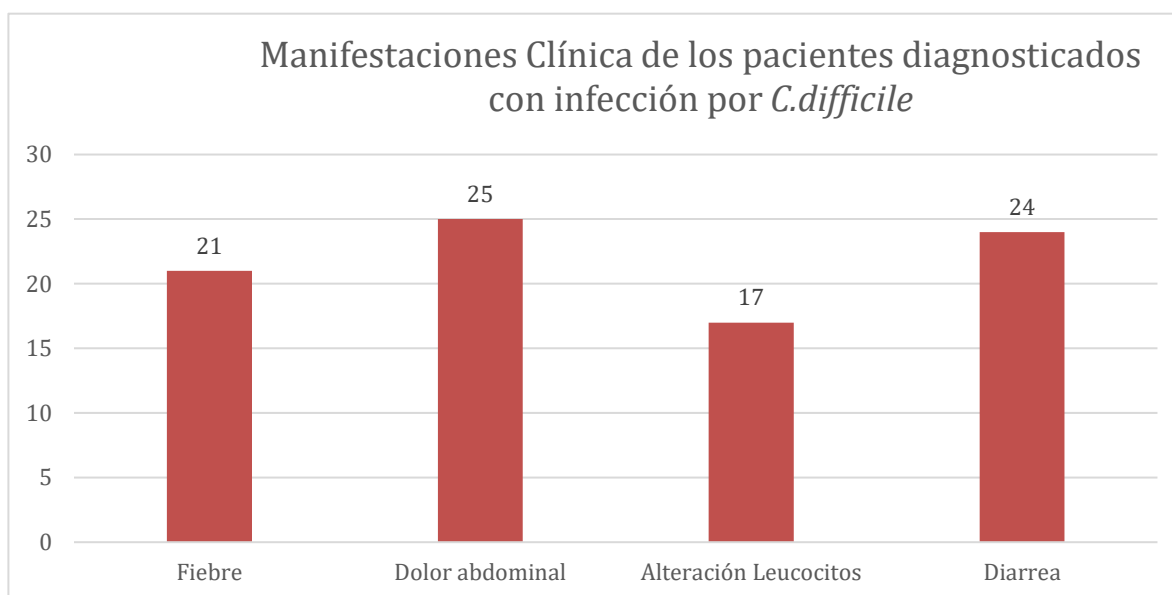


Gráfico 3

En el gráfico 4, se puede visualizar que la estancia hospitalaria fue en la mayoría de los casos (68%) más de 20 días, el 12.9% entre 11 a 20 días, y el 22.5% restante fue menor a 11 días.

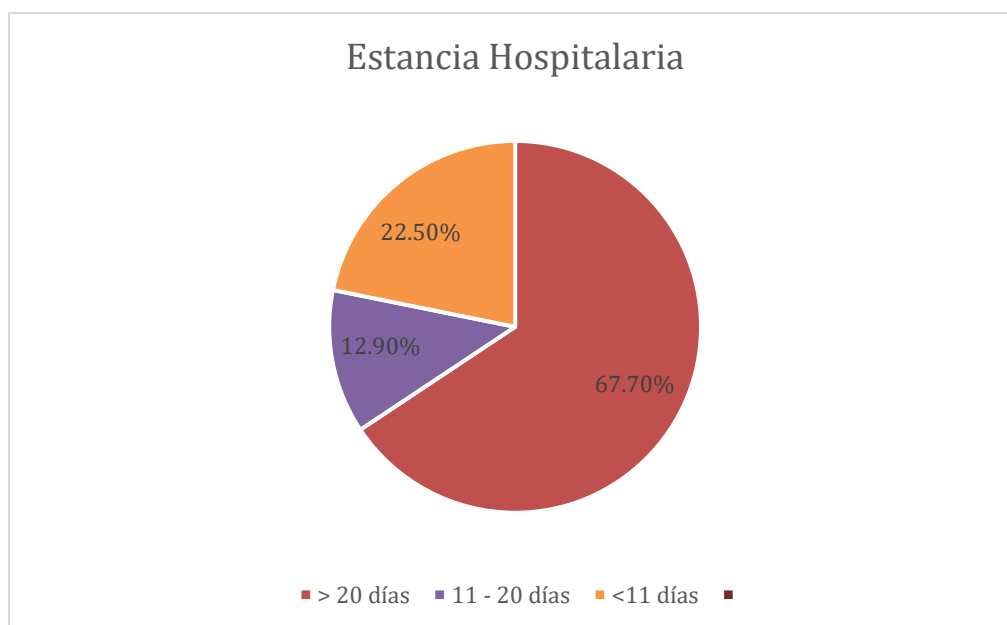


Grafico 4. Tabla 2. Comparativa de pacientes según su evolución

	Evolución favorable (n=21)		Falla terapéutica, recaída o muerte (n=10)	
Género				
Femenino	14	67%	6	60%
Edad				
Menor de 1 año	3	14%	0	0%
1 – 5 años	4	19%	3	30%
6 – 10 años	5	24%	2	20%
11- 15 años	5	24%	5	50%
>15 años	4	19%	0	0%
Año diagnostico				
2017-2019	2	10%	2	20%
2020	11	52%	3	30%
2021	2	10%	3	30%
2022	2	10%	0	0%

2023	4	19%	2	20%
Comorbilidades				
Hematoncológica	12	57%	9	90%
Enfermedad digestiva	4	19%	0	0
Reumatológica	3	14%	1	10%
Otras	2	10%	0	0%
Clasificación de la enfermedad				
Leve	16	76%	4	40%
Moderada a Grave	5	24%	6	60%
Manifestaciones clínicas				
Alteración de los leucocitos				
Leucopenia <4000 cel/mm3	6	29%	7	70%
Fiebre	13	62%	9	90%
Metronidazol oral	12	57%	5	50%

Tabla 2

El tratamiento empleado para enfermedad por *C. difficile* fueron con más frecuencia: Vancomicina vía oral fue de 45.1% (14), Vancomicina Intravenosa 6.4% (2), Metronidazol vía oral 58.0% (18) , metronidazol Intravenosa 3.2% (1) y manejo quirúrgico 6.4% (2).

Con respecto al desenlace como se observa en el Grafico 5. Se dio seguimiento. De los 31 casos diagnosticados, el 70.9 % (22) tuvieron resolución completa a los síntomas, con una mortalidad 22.5% (7), recaída del 9.6% (3) y falla al tratamiento 6.4% (2).

Revisando los datos de nuestra tabla comparativa entre los pacientes con resolución y los que tuvieron recaída, falla al tratamiento y muerte (tabla 2), se puede observar que en ambos grupos predomina el sexo femenino.

El grupo de edad varia, ya que en los casos de falla/recaída/muerte la mitad corresponden al grupo de adolescentes, es decir entre 11-15 años, pero en los casos con buena evolución no hay diferencia significativa.

La comorbilidad hematoncológica fue la más frecuente en ambos grupos, pero en el de mala evolución llega hasta un 90% de los casos, comparando con el grupo que solo se reporta en el 57% de sus casos.

La clasificación de enfermedad Leve fue mas frecuente en los pacientes con buena evolución (76%) en comparación con el grupo de mala evolución donde fue mas frecuencia la enfermedad moderada-grave (60%)

.

La leucopenia fue más frecuente en los pacientes con falla/recaída/muerte (70%) en comparación con el grupo de buena evolución (29%)

Sobre la clínica la mayoría de los casos en ambos grupos presentaron fiebre y dolor abdominal, este último sin ninguna diferencia ya que ambos grupos están con aproximadamente la mitad de los casos (50%).

La fiebre en grupo de buena evolución (62%) comparando con los casos falla/recaída/muerte donde se evidenció en el (90%).

Con recaída de la enfermedad, de nuestros 31 pacientes incluidos, se reportaron 3 casos con recaída, los factores relacionados fueron que todos pertenecían al mismo grupo de edad (1-5 años) , con diagnóstico de base oncológico, que aunque se diagnosticó la infección por *Clostridioides difficile* no se logró suspender tratamiento antibiótico que estaban recibiendo, otra característica fue la estancia hospitalaria mayor de 20 días, clínicamente todos presentaron la triada clínica de dolor abdominal, fiebre y alteración de leucocitos. Solo uno de los pacientes con recaída, falleció a los 12 días del diagnóstico.

De nuestros 31 pacientes, 2 tuvieron falla al tratamiento. Ambos casos comenzaron esquema con vancomicina oral, pero después de los 6 días se cambió esquema antibiótico por la persistencia de los síntomas >6 días, iniciando metronidazol intravenoso y vía oral respectivamente.

En la tabla 3. Prueba estadística con prueba exacta de Fisher. En el análisis bivariado. Se puede observar que no hubo un mayor riesgo de recaída, falla o muerte en los que recibieron metronidazol vs los que recibieron vancomicina.

Desenlace	Tratamiento con vancomicina	Tratamiento con metronidazol	Total
Buena evolución	12 70.59%	9 64.29	21 67.74%
Muerte, recaída o falla	5 29.41%	5 35.7	10 32.26%
Total	17 100%	14 100%	31 100%

P= 1.000 Fisher's exact

Tabla 3.

Se reportaron 7 muertes en los 30 días tras el diagnóstico de (22.5%), 6 de las cuales fueron causadas por choque séptico. 3 de los pacientes fallecidos murieron a menos de los 5 días del diagnóstico confirmado.

16. Discusión.

La infección por *Clostridioides difficile* a nivel mundial, es una de las principales causas de infección intrahospitalaria en niños y adultos, y es un problema de salud pública en países desarrollados como en no desarrollados. ¹⁹⁻²⁰

Se ha demostrado que las complicaciones en adultos están en aumento, pero esto aún no se ha demostrado en pacientes pediátricos. En un estudio cohorte retrospectivo realizado en Toronto, Canadá, se demostró que el 2% de sus pacientes sufrieron una complicación severa, y que estas complicaciones tienen relación dependiendo de las comorbilidades. Tampoco pudieron establecer predictoras para enfermedad severa en comparación en adultos que ya se reporta como factores de riesgo, fiebre, heces sanguinolentas, leucocitosis y falla renal.²¹

En otro estudio de 5 años de experiencia realizado en un hospital del Reino Unido, demostraron que la mayoría de los pacientes tuvieron un resultado favorable. Uno de sus outcomes para evaluar fue la mortalidad, y de los 75 pacientes que incluyeron, no hubo ninguna muerte relacionada a *C. difficile*. ²²

Comparando con nuestro estudio, donde se reportaron 19.3% (6) casos de muerte, pero como se mencionó previamente en nuestro análisis, estas tuvieron de diagnóstico choque séptico, sabiendo que no necesariamente todas las muertes fueron directamente causadas por la infección de *C. difficile*, y que puede haber diferencias en las características de los pacientes y el manejo realizado en comparación con otras cohortes de pacientes. 3 de los pacientes fallecieron antes de los 5 días de su diagnóstico, y los 6 casos como enfermedad de base era la hematoncológica, por lo que la alta probabilidades de fallecer estaban inherentes a su patología de base y no solo por su infección. Lo que concuerda con estudios publicados de mortalidad y morbilidad, que es baja en niños. ²³⁻²⁴

En ese mismo estudio de Reino Unido, 3 importantes hallazgos, el primero que a pesar de que los pacientes tienen un curso moderado de la enfermedad a pesar de tener una respuesta aguda a la infección. El segundo fue que la mayoría de los casos tuvieron un buen resultado a pesar de no tener tratamiento.

Y por último la clasificación clínica intuitiva que realizaron, si fue relevante para la población pediátrica al momento de clasificar la enfermedad. ²²

Otra limitación de nuestro estudio es que dentro de nuestra institución el tratamiento de elección que se utilizaba antes del año 2020 era el metronidazol vía oral, y nuestros datos tiene 5 años con el esquema previo y solo 3 años con vancomicina oral como opción terapéutica.

En nuestro estudio observacional, en un análisis bivariado, con una prueba exacta de Fisher, se observó que no hubo un mayor riesgo de recaída, falla o muerte en los que recibieron metronidazol vs los que recibieron vancomicina.

Aunque ambos esquemas son de primera línea para el tratamiento de *C. difficile*, hay diferencias importantes entre el metronidazol y la vancomicina vía oral. El metronidazol ha demostrado ser eficaz en infecciones leves a moderadas de *Clostridioides difficile*, una de las desventajas más importantes es que se ha observado mayor tasa de recaída de infección por *Clostridioides difficile* en pacientes tratados con metronidazol en comparación con la vancomicina.

En los estudios clínicos realizados sobre la eficacia por ejemplo un estudio publicado en el New England Journal of Medicine mostró que la vancomicina era superior al metronidazol para el tratamiento de infección por *Clostridioides difficile* severo. ²⁷

También hay estudios donde comparan la recurrencia, en un estudio de Johnson et al. (2014), concluyeron que la vancomicina tiene una tasa de recurrencia menor (16%) en comparación con el metronidazol donde se reportó una mayor recurrencia (27%). ²⁵

Las guías actuales, como las publicadas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad de Epidemiología de Salud (SHEA), recomiendan la vancomicina oral como tratamiento de primera línea para infección por *Clostridioides difficile*, especialmente en casos severos y recurrentes, desplazando al metronidazol a una opción secundaria para casos leves a moderados (McDonald et al., 2018).²⁶

17. Conclusión.

En conclusión, el *C. difficile* es un patógeno emergente, que en los últimos años se ha reportado un incremento de su prevalencia, tanto que al momento se considera uno de los principales patógenos de infecciones asociadas a cuidados de la salud.

[illegible]

19. Referencias bibliográficas.

1. Remelli, F., Mattioli, I., Govoni, B., Zurlo, A., De Giorgio, R., Volpato, S., & Cultrera, R. (2024). Recurrence of *Clostridioides difficile* infection and mortality in older inpatients. *European geriatric medicine*, 10.1007/s41999-024-00942-x. Advance online publication.
2. Schwab, E. M., Wilkes, J., Korgenski, K., Hersh, A. L., Pavia, A. T., & Stevens, V. W. (2016). Risk Factors for Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Pediatric Inpatients. *Hospital pediatrics*, 6(6), 339–344. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2015-0170>
3. Aguilar-Olivos NE, Balderas-Garcés B, Gómez-Gutiérrez C, et al. Risk factors associated with recurrent *Clostridium difficile* infection in a group of inpatients in Mexico. *Med Sur*. 2016;23(2):97-99.
4. Kelly, can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection, *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 18, Supplement 6, 2012, Pages 21-27, ISSN 1198-743X,
5. Okafor, C. M., Clogher, P., Olson, D., Niccolai, L., & Hadler, J. (2023). Trends in and Risk Factors for Recurrent *Clostridioides difficile* Infection, New Haven County, Connecticut, USA, 2015–2020. *Emerging Infectious Diseases*, 29(5), 877-887. <https://doi.org/10.3201/eid2905.221294>.
6. Kimberlin DW, Barnett ED (Elizabeth D, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases / Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics*; David W. Kimberlin, Editor; Elizabeth D. Barnett, Associate Editor; Ruth Lynfield, Associate Editor; Mark H. Sawyer, Associate Editor. 32nd ed. American Academy of Pediatrics; 2021.
7. Stuart Johnson, Recurrent *Clostridium difficile* infection: A review of risk factors, treatments, and outcomes, *Journal of Infection*, Volume 58, Issue 6, 2009, Pages 403-410, ISSN 0163-4453.

8. Burke, K. E., & Lamont, J. T. (2014). *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. *Gut and liver*, 8(1), 1–6. <https://doi.org/10.5009/gnl.2014.8.1.1>
9. Cabrera Quezada, B. (2021). Infecciones en pacientes con trasplante de órgano. Quito: Universidad Central del Ecuador
10. Pozo Espinoza, J. (2022). Enfermedad diarreica asociada a la infección por *Clostridium difficile*. Quito: Universidad Central del Ecuador.
11. Kuijper, E. J., Coignard, B., Tüll, P., ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*, EU Member States, & European Centre for Disease Prevention and Control (2006). Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 12 Suppl 6, 2–18.
12. Meyer, S. L., Espinoza, A. R., & Quera, P. R. (2014, May 1). Infección por *Clostridium difficile*: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. *Revista Médica Clínica Las Condes*. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70064-1](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70064-1)
13. Stuart Johnson, Recurrent *Clostridium difficile* infection: A review of risk factors, treatments, and outcomes, *Journal of Infection*, Volume 58, Issue 6, 2009, Pages 403-410, ISSN 0163-4453.
14. Garey KW, Sethi S, Yadav Y, DuPont HL. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect*. 2008; 70:298–304. doi: 10.1016/j.jhin.2008.08.012
15. Harrison, G. J. (2019). Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases (J. D. Cherry, S. L. Kaplan, W. J. Steinbach, & P. J. Hotez, Eds.; Eighth edition). Elsevier.
16. 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*, Volume 66, Issue 7, 1 April 2018, Pages e1–e48,

17. 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., Shaklee Sammons, J., Sandora, T. J., & Wilcox, M. H. (2018). 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: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 66(7), e1–e48.
18. Alhameed, A. F., Saferuddin, N., Alturkistani, T., Al Musawa, M., Damfu, N., & Alattas, M. (2023). Vancomycin vs metronidazole use for the treatment of *Clostridioides difficile* infection in a tertiary care hospital in Saudi Arabia. Heliyon, 9(11), e22053. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e22053>
19. Rodriguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infections caused by *Clostridium*.
20. difficile. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31:254–63
21. Schwartz, K. L., Darwish, I., Richardson, S. E., Mulvey, M. R., & Thampi, N. (2014). Severe clinical outcome is uncommon in *Clostridium difficile* infection in children: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*, 14, 28. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-28>
22. Pai, S., Aliyu, S. H., Enoch, D. A., & Karas, J. A. (2012). Five years' experience of *Clostridium difficile* infection in children at a UK tertiary hospital: proposed criteria for diagnosis and management. PloS one, 7(12), e51728. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051728>
23. Kim J, Smathers SA, Prasad P, Leckerman KH, Coffin S, et al. (2008) Epidemiological features of *Clostridium difficile* - associated disease among inpatients at children's hospitals in the United States, 2001–2006. *Pediatrics*. 122(6): 1266–70.
24. Morinville V, McDonald J (2005) *Clostridium difficile* - associated diarrhea in 200 Canadian children. *Can J Gastroenterol* 19(8): 497–501.
25. Johnson, S., Gerding, D. N., Olson, M. M., Weiler, M. D., Hughes, R. A., Clabots, C. R., ... & Lee, J. T. (2014). Prospective, controlled study of metronidazole vs vancomycin for *Clostridium difficile* -associated diarrhea

and colitis. Clinical Infectious Diseases, 58(3), 509-516.
<https://doi.org/10.1093/cid/cit807>

26. McDonald, L. C., Gerding, D. N., Johnson, S., Bakken, J. S., Carroll, K. C., Coffin, S. E., ... & Solomkin, J. S. (2018). 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. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1085>
27. Zar, F. A., Bakkanagari, S. R., Moorthi, K. M., & Davis, M. B. (2007). A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. New England Journal of Medicine, 357(4), 352-360. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa058371>

20. Limitación del estudio

- Muestra de población pequeña
- Expedientes electrónicos
- No poder corroborar físicamente los resultados de todos los estudios descritos en el expediente.
- Pruebas de laboratorio confirmatorias de antes diferentes a las actuales.