



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

Características clínico-
epidemiológicas de la infección por
Clostridioides difficile en una
población pediátrica

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

INFECTOLOGÍA

P R E S E N T A :

Dra. Perla Nayely Espinoza
Segura

TUTORES:

Dra Karla Gabriela Ojeda Diezbarroso
Dra Silvieluz George Atriano



CIUDAD DE MÉXICO





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR
CLOSTRIDIODES DIFFICILE EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

APROBADA POR:

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

DR. RODOLFO N. JÍMENEZ JUÁREZ
Jefe del departamento



DRA. KARLA GABRIELA OJEDA DIEZBARROSO
Médico Adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica

DEDICATORIA

A mis padres, mi familia, mis tutores y maestros.

TABLA DE CONTENIDO

Antecedentes	5
Marco teórico	6
Microbiología.....	6
Epidemiología.....	6
Mecanismo de la enfermedad	7
Factores de riesgo	9
Manifestaciones clínicas.....	10
Diagnóstico	11
Tratamiento.....	13
Prevención.....	15
Planteamiento del problema	16
Pregunta de investigación	17
Justificación	18
Hipótesis	19
Objetivos	20
Metodología	21
Descripción de variables.....	23
Resultados	26
Discusión	33
Conclusiones	35
Cronograma de actividades	36
Referencias	37
Limitaciones	39
Anexos	40

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

I. ANTECEDENTES

Clostridioides difficile es la causa más frecuente de diarrea asociada a cuidados de la salud y empleo de antibióticos. La incidencia en población pediátrica ha incrementado desde 1997 donde se reportaron 3565 casos a 7779 casos en 2006, así también las hospitalizaciones de 7.24 a 12.8/10,000 hospitalizaciones (1).

La mortalidad atribuible a *C. difficile* ha incrementado de 4.5% a 16.5% en población adulta, del 10-30% sufren al menos una recurrencia, lo que se ha asociado a mayor mortalidad (33%) a los 180 días, después de la recurrencia (2).

II. MARCO TEÓRICO

La infección por *C. difficile* (ICI) se define por la presencia de síntomas compatibles, principalmente diarrea, y al menos una prueba positiva de las siguientes; toxinas A/B, aislamiento de *C. difficile* toxigénico, hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que revelan colitis pseudomembranosa (2).

MICROBIOLOGÍA

Clostridioides difficile es un bacilo, anaerobio, Gram positivo, formador de esporas y productor de toxinas. Puede considerarse parte de la microbiota normal; sin embargo, en condiciones específicas, es capaz de alterar la microbiota intestinal normal y colonizar el intestino grueso, provocando diferentes grados de enfermedad colónica (3). Anteriormente denominado *Clostridium difficile*, cuyo proviene de la palabra griega “kloster” que significa huso (4), se le cambió el nombre a *Clostridioides difficile* y se reclasificó al género *Peptoclostridium* en 2016, cuando los métodos moleculares mostraron que la secuenciación del gen 16S rRNA lo ubico en la familia *Peptostreptococcaceae* (5).

EPIDEMIOLOGÍA

En 22 hospitales infantiles de Estados Unidos de 2001 a 2006, el número de ingresos hospitalarios por *C. difficile* aumentó de 2,4 a 4,0 por 1000 admisiones y el número de casos adquiridos en el hospital aumentó de 4,4 a 6,5 por 10, 000 días-paciente (3). Se estima que en EU causa aproximadamente 453, 000 infecciones y 29, 000 muertes cada año, con una carga económica anual que oscila entre \$436 millones y \$3 mil millones de dólares (6).

En México, un estudio retrospectivo en población adulta, que incluyo 4 hospitales de 3 ciudades diferentes reportó un incremento en los casos entre los años 2012 a 2015(7).

La definición de caso para la vigilancia incluye 1) presencia de síntomas compatibles; diarrea, megacolon, íleo severo, 2) resultado positivo de una prueba de diagnóstico; sea laboratorio o evidencia de pseudomembranas por endoscopia o histopatología(2).

Existen definiciones de caso dependiendo del sitio de adquisición para la vigilancia epidemiológica:

- a) Inicio en centros de atención médica (HO- CDI por sus siglas en inglés, healthcare facility onset). Evento que inicia posterior al 3er día de ingreso.
- b) Inicio en la comunidad, asociada a un centro de atención médica (CDI CO-HCFA por sus siglas en inglés, community onset healthcare facility onset). Evento que inicia dentro de los 28 días posteriores al egreso.
- c) Asociado a la comunidad (CA-CDI por sus siglas en inglés, community associated) (2).

Trasmisión

C. difficile está presente en las heces tanto de pacientes como de portadores, la transmisión del organismo es vía fecal-oral. En el entorno hospitalario la mayoría se adquieren al tocar objetos o superficies contaminadas con heces. También puede ser transmitida por trabajadores de la salud a través del contacto con pacientes contaminados o sus heces (8).

Periodo de incubación

No se conoce con precisión. En la mayoría se manifiesta dentro de los 7 días posteriores a la ingestión de las esporas. Sin embargo, puede prolongarse hasta 4 semanas.

MECANISMO DE LA ENFERMEDAD

Fisiopatología

Se adquieren las esporas *C. difficile* por ingestión oral, pasan por la cámara gástrica tolerando la acidez, en el intestino delgado germinan a la forma vegetativa y posteriormente colonizan en el intestino grueso. Bajo determinadas circunstancias que involucran la alteración de la microbiota del colon, se multiplican y producen toxinas que lesionan el epitelio intestinal (4).

Colonización

Se ha estimado que el colon humano contiene >400 especies bacterianas, las cuales participan en la regulación de la fisiología del huésped, incluida la protección contra patógenos, el procesamiento de nutrientes, la tolerancia oral, la estimulación de angiogénesis y la regulación del almacenamiento de grasa. En el primer año de vida, el tracto intestinal infantil pasa de la esterilidad a colonizarse, iniciando

en la etapa neonatal con el paso por el canal de parto y la primera comida, durante los primeros 12 meses consiste principalmente en anaerobios *Bacteroidetes* y *Firmicutes* (3).

La tasa de colonización de *C. difficile* en recién nacidos y niños menores de 2 años, varía ampliamente (2,5%–90%). Las tasas medias de colonización estratificadas por meses de edad, demostró un fenómeno llamado “sucesión ecológica”. Esto significa que los recién nacidos nacen estériles y después del nacimiento, muestran un pico promedio creciente de colonización hasta el 37% antes de 1 mes, seguido de una disminución gradual al 30% entre 1 y 6 meses, 14% entre 6 a 12 meses, 10% después de 1 año de edad y, finalmente, 0% a 3% a partir 2 años de vida (3).

El mecanismo de la ausencia de enfermedad no se ha aclarado en su totalidad, se ha mencionado la ausencia de receptores intestinales para las toxinas y poco desarrollo de las vías de señalización celular, sin embargo, las cepas toxigénicas que los colonizan pueden representar un reservorio (9). Se puede considerar realizar abordaje en mayores de 2 años si cursan con diarrea prolongada o que empeora y factores de riesgo (2).

Producción de toxinas

Existen cepas *C. difficile* tanto toxigénicas como no toxigénicas, pero sólo las formas toxigénicas producen enfermedad en humanos(10). Los principales factores de virulencia de *C. difficile* toxigénico es la producción de toxinas, la toxina A (TcdA) una enterotoxina y la toxina B (TcdB) una citotoxina son potentes monoglucosiltransferasas que pueden alterar el epitelio intestinal, provocando inflamación y muerte celular(3).

Los genes que codifican TcdA (tcdA) y TcdB (tcdB) se encuentran dentro del locus de patogenicidad (PaLoc), una región cromosómica de 19,6 kb que también contiene 3 genes accesorios (tcdR, tcdE y tcdC). TcdR codifica un factor sigma de ARN polimerasa que regula positivamente la expresión de toxinas, tcdE codifica un bacteriófago holina necesario para la secreción de toxinas y tcdC codifica un regulador negativo de TcdR(3).

TcdA y Tcd B comparten mecanismo de acción; inactivación de Rho GTPasas a través de la glucosilación enzimática de un residuo de treonina conservado. Esta vía conduce a la despolimerización de la actina y a la muerte celular, estimula la cascada inflamatoria y exagera el daño tisular. La 3ra toxina, toxina

binaria, aumenta la virulencia de *C. difficile* a través de la adenosina difosfato-ribosilación irreversible de la actina, lo que induce la formación de protuberancias largas de microtúbulos en la célula huésped que facilitan la unión bacteriana(10).

Cepa NAP1/BI/027

Algunos ribotipos de *C. difficile* están asociados a mayor resistencia antibiótica, como BI/NAP1/027, 106 y 018. En brotes con mayor gravedad en Norteamérica y Europa se identificó como cepa epidémica la cepa BI/NAP1/027, la cual es resistente a múltiples antibióticos, particularmente fluoroquinolonas, presenta mayor incidencia de megacolon tóxico y mayor tasa de recurrencia. Posee una delección del gen *tcdC*, que funciona como regulador negativo, y produce toxina binaria (11).

FACTORES DE RIESGO

Exposición a antibióticos

Es considerado el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad, ya que el uso de antibióticos produce cambios en la microbiota intestinal, que permite el crecimiento de *C. difficile*(3). Las cefalosporinas de 3ra y 4ta generación, fluoroquinolonas, carbapenémicos y clindamicina son los fármacos mayormente relacionados (2).

La diarrea asociada a antibióticos es una de las complicaciones más comunes de la terapia con antibióticos, ocurre en aproximadamente el 5-25% de los pacientes que reciben antibióticos, dependiendo del tipo específico de antibiótico, factores del huésped como la edad, patologías subyacentes y la presencia de otros factores de riesgo. *C. difficile* es la principal causa infecciosa, representa aproximadamente el 20-30% de todos los casos (12). M.J. Nasiri et al. Encontraron que los antibióticos más utilizados en los entornos de atención de la salud son clindamicina, fluoroquinolonas y las cefalosporinas (12).

Supresión de acidez gástrica

Se ha asociado el uso de terapia de supresión de ácido gástrico, como inhibidores de bomba de protones y antagonistas de los receptores de histamina 2, basándose en que la acidez gástrica es un mecanismo

protector, la supresión de la acidez gástrica puede alterar la microbiota intestinal, permitiendo que crezcan más organismos patógenos(3).

Comorbilidades

La enfermedad subyacente crónica es un riesgo emergente importante debido a hospitalizaciones repetidas, uso crónico de fármacos, exposición frecuente a procedimientos médicos y otros factores de riesgo ambientales(3). Las condiciones médicas asociadas con infección en niños son neoplasia, receptores de trasplantes de órgano sólido y hematopoyéticos, enfermedad inflamatoria intestinal, fibrosis quística, enfermedad de Hirschsprung (13).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico de la infección es heterogéneo, desde el portador asintomático hasta megacolon tóxico (5). Un caso de infección por *C. difficile* se define por la presencia de síntomas compatibles y una prueba de heces positiva para toxinas de *C. difficile* o *C. difficile* toxigénico, o hallazgos colonoscópicos o histopatológicos que revelan colitis pseudomembranosa (8).

En población pediátrica se recomienda realizar abordaje de estudio a los pacientes > 2 años que presentan > 3 deposiciones diarreicas en 24 horas, de aparición reciente, con factores de riesgo asociados. No recomienda el abordaje en niños con diarrea menores de 12 meses y en aquellos entre 1-2 años únicamente considerar abordaje una vez descartadas otras causas de la diarrea (2).

Portador asintomático: Prevalencia 3% al 5% en adultos sanos y del 30-50% asintomáticos en población hospitalizada en EU, la cual incrementa con el tiempo de hospitalización, la colonización asintomática no aumenta el riesgo de enfermedad sintomática (14). No se recomienda analizar heces de pacientes asintomáticos, excepto para estudios epidemiológicos (2).

Enfermedad sintomática

Diarrea asociada a *C. difficile*: De características acuosa, cada 1-2 horas, sin sangre, espasmo abdominal, 15% acompañada de fiebre. En el examen físico dolor a la palpación en abdomen bajo (15).

Colitis pseudomembranosa: es un diagnóstico que combina las manifestaciones clínicas con los hallazgos en sigmoidoscopia. Su presentación se caracteriza por dolor intenso en la parte inferior del

abdomen, diarrea acuosa, distensión abdominal, fiebre y signos de hipovolemia, la diarrea puede estar ausente debido a un íleo paralítico resultante de la dilatación del colon. Es una afección grave que puede provocar perforación intestinal o megacolon tóxico(14). Ocurre en 3-8% de los pacientes y es responsable de la mayoría de las complicaciones graves (8).

Enfermedad fulminante: se caracteriza por íleo, megacolon toxico, perforación intestinal, hipotensión o choque (16).

Manifestaciones extra colónicas

- Enteritis de intestino delgado.
- Artritis reactiva: se caracteriza por fiebre, exantema e inflamación articular dolorosa, se desarrolla una mediana de 10 días después del inicio de los síntomas de diarrea (17).
- Infecciones de piel y tejidos blandos (18).

Episodio recurrente: recaída de la infección posterior a periodo asintomático, dentro de las 2 a 8 semanas del episodio inicial (2). Pueden deberse a una recaída de la cepa infecciosa anterior o una reinfección con una cepa nueva. Se han asociado factores como persistencia de alteración de microbiota fecal, reservorio de esporas (15).

DIAGNÓSTICO

La enfermedad está causada únicamente por cepas de *C. difficile* productoras de toxina, por lo que el diagnóstico se basa en la detección de toxinas o de cepas toxigénicas (19). Las pruebas diagnósticas deben realizarse solo en pacientes con diarrea clínica.

Como método diagnóstico usar una prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT) para el gen de toxina B, sea solo o como parte de algoritmo de varios pasos para la prueba (es decir, GDH + toxina; GDH + toxina, arbitrada por NAAT; o NAAT + toxina)(2). Ver figura 1.

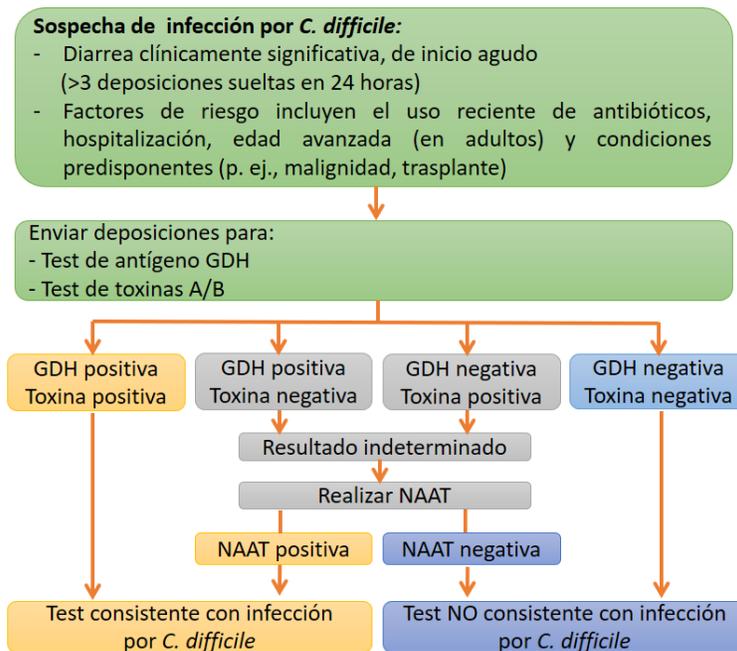


Figura 1. Enfoque de laboratorio para el diagnóstico de la infección por *C. difficile*. Consiste en NAAT, solo o como parte de un algoritmo. Tomado de Clostridioides difficile infection in children: Clinical features and diagnosis. UpToDate. 2022.

Pruebas diagnósticas

- Técnica de amplificación de ácido nucleico (NAAT).
- Inmunoensayo enzimático para toxinas A y B.
- Inmunoensayo enzimático para glutamato deshidrogenasa (GDH).
- Ensayo de citotoxicidad de cultivo celular.
- Cultivo toxigénico anaeróbico selectivo

Técnica de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Esta prueba tiene como diana detectar las regiones del gen que codifican toxina, principalmente para la toxina B (tcdB). Otras el gen tcdA19 (19). Son pruebas rápidas con alta especificidad >95% y sensibilidad >90%. Una prueba NAAT positiva no diferencia entre la infección activa y el estado de portador asintomático (20).

Inmunoensayo enzimático para de toxinas A y B. A través de técnicas de enzimoimmunoanálisis (EIA) e inmunocromatografía (ICT), consisten en detectar la toxina tipo B, sola o combinada (toxina A + B). Para mejorar la sensibilidad de las técnicas inmunológicas se han desarrollado pruebas capaces de detectar simultáneamente las toxinas A/B junto a la GDH (glutamato deshidrogenasa) que aumentan la sensibilidad hasta el 90% (19).

Inmunoensayo enzimático para glutamato deshidrogenasa. La GDH es una enzima de la pared celular de *C. difficile* que se detecta mediante técnicas inmunológicas (19), con alta sensibilidad >90% y tasa baja de falsos positivos (<2%), con la ventaja de ser rápida y económica (20).

Ensayo de citotoxicidad de cultivo celular. Muestra la presencia de toxina B libre a partir de heces filtradas que se inoculan en un cultivo celular, apareciendo un efecto citopático por la toxina. Desventajas el uso de líneas celulares es complejo, la demora (48-72 h) en obtener un resultado y que el efecto citopático puede tener otras causas (19).

Cultivo toxigénico anaeróbico selectivo. Obtener el aislamiento de *C. difficile* a partir de heces sembradas en medios de cultivo selectivos (19), seguido de la confirmación de la producción de toxina. Desventaja de tener un tiempo de resultado prolongado (>48 horas) (20).

TRATAMIENTO

Las recomendaciones específicas de la guía de terapia antimicrobiana se basan en la gravedad de la enfermedad. El manejo debe incluir el cese del agente antimicrobiano desencadenante tan pronto como sea posible, así como la implementación de medidas de control de infecciones. Iniciar terapia empírica en situaciones en las que se espera retraso de confirmación o clínica fulminante. (6).

Las recomendaciones en pacientes pediátricos. Ver figura 2:

- Primer evento y primera recaída sin gravedad: uso de vancomicina o metronidazol.
- Primer evento y primera recaída graves o segunda recaída: uso de vancomicina oral.

DEFINICIÓN CLÍNICA	TRATAMIENTO RECOMENDADO	DOSIS PEDIÁTRICA	DOSIS MÁXIMA	RECOMENDACIÓN
Episodio inicial, no severo	<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol por 10 días (vía oral) • Vancomicina por 10 días (vía oral) 	<ul style="list-style-type: none"> • 7.5 mg/kgdo 3 o 4 veces/día • 10 mg/kgdo 4 veces/día 	<ul style="list-style-type: none"> • 500mg 3 o 4 veces/día • 125mg 4 veces/día 	Débil/Baja Débil/Baja
Episodio inicial, severo/fulminante	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina por 10 días (vía oral o rectal) con o sin metronidazol por 10 días (intravenoso) 	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg/kgdo 4 veces/día • 10 mg/kgdo 3 veces/día 	<ul style="list-style-type: none"> • 500mg 4 veces/día • 500mg 3 veces/día 	Fuerte/Moderada Débil/Baja
Primer recurrencia, no severa	<ul style="list-style-type: none"> • Metronidazol por 10 días (vía oral) • Vancomicina por 10 días (vía oral) 	<ul style="list-style-type: none"> • 7.5 mg/kgdo 3 o 4 veces/día • 10 mg/kgdo 4 veces/día 	<ul style="list-style-type: none"> • 500mg 3 o 4 veces/día • 125mg 4 veces/día 	Débil/Baja
Segunda recurrencia o subsecuentes	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina en régimen prolongado o pulsado • Vancomicina por 10 días seguido de rifaximina por 20 días • Trasplante de microbiota fecal 	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina: 10 mg/kgdo 4 veces/día • Rifaximina no hay dosis pediátrica 	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina: 500mg 4 veces/día • Rifaximina 400mg 3 veces/día 	Débil/Baja Débil/Muy Baja

Figura 2. Recomendaciones para el tratamiento de la infección por Clostridium difficile en niños. Tomado de Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection 2017.

Episodios recurrentes: La 1ra recaída repetir ciclo de vancomicina vía oral, dosis reducida y en pulsos por 10 días o un ciclo de fidaxomicina, considerar régimen estándar de vancomicina si en el episodio inicial se trata con metronidazol. Las siguientes recaídas valorar régimen de terapia con vancomicina de dosis reducida y en pulsos, curso estándar de vancomicina oral seguida de rifaximina o fidaxomicina(2).

Cirugía: considerar el manejo quirúrgico en caso de megacolon tóxico, perforación (inminente), colitis necrosante o enfermedad rápidamente progresiva y/o refractaria con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que conduce a falla multiorgánica. Asociados a falta de mejoría clínica después de 48 h de tratamiento con antibióticos. Realizar una colectomía subtotal con preservación del recto, ileostomía en asa de derivación con lavado colónico seguido de lavados anterógrados con vancomicina(2).

PREVENCIÓN

Prevención primaria: Minimizar la frecuencia y duración de la terapia antibiótica de alto riesgo y el número de agentes antibióticos prescritos, para reducir el riesgo de CDI (2). A pesar de la asociación epidemiológica entre el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la ICD, no hay evidencia suficiente para suspender los IBP como medida para prevenir la ICD, se deben suspender los IBP innecesarios. No hay datos suficientes sobre administración de probióticos.

Prevención secundaria: aislamiento por contacto de casos sospechosos, desde el inicio de la sospecha diagnóstica y durante al menos 48h después de que la diarrea haya desaparecido. Lavado de manos de familiares y trabajadores de salud, la higiene con agua y jabón puede ser más eficaz ya que las esporas de *C. difficile* son resistentes al alcohol(14).

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por *C. difficile* es una entidad que se ha reportado con mayor frecuencia en los últimos años, esto como consecuencia del incremento de uso de terapias antimicrobianas de amplio espectro y periodos más extensos. Al presentarse en la población pediátrica con menor frecuencia que en los adultos, existen pocos reportes sobre las características de la población que presenta esta enfermedad, sin embargo, se han descrito en la literatura factores asociados como enfermedades crónicas, con larga estancia hospitalaria y uso repetido de tratamiento antibiótico. Siendo nuestro hospital una unidad de tercer nivel, en nuestra población pediátrica se conjuntan dichos factores, por lo que cobra relevancia conocer el panorama local de los pacientes que han presentado de la enfermedad por *C. difficile*.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínico epidemiológicas de la infección por *Clostridioides difficile* en la población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

V. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por *Clostridioides difficile* se ha convertido en una causa de morbimortalidad en pacientes hospitalizados. En población pediátrica existe poca información, por lo que es de importancia conocer cuáles son las características clínico epidemiológicas de la infección por *Clostridioides difficile* en la población pediátrica del Hospital Infantil de México.

VI. HIPÓTESIS

La enfermedad por *Clostridioides difficile* se presentará con mayor frecuencia en pacientes con tratamiento antibiótico, larga estancia hospitalaria y comorbilidades.

VII. OBJETIVOS

1.1 OBJETIVO GENERAL

- Determinar cuáles son las características clínico epidemiológicas de la infección por *Clostridioides difficile* en la población pediátrica hospitalizada en el Hospital Infantil de México, en el periodo 2017-2021.

1.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características sociodemográficas de la población pediátrica con infección por *C. difficile*.
- Describir las comorbilidades de la población pediátrica con infección por *C. difficile*.
- Describir la relación del antecedente de tratamiento antimicrobiano y cuáles son los que más se presentan en la población pediátrica con infección por *C. difficile*.
- Describir los métodos diagnósticos y las características clínicas que presento la población pediátrica con infección por *C. difficile*.
- Describir la terapéutica empleada y el desenlace que presento la población pediátrica con infección por *C. difficile*.

VIII. METODOLOGÍA

DISEÑO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, trasversal y observacional.

POBLACIÓN

Expedientes de pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México con diagnóstico de enfermedad por *Clostridioides difficile* en el período 2016-2021

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con edad entre 1 y 18 años.
- Pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México
- Diagnóstico de enfermedad por *Clostridioides difficile* en el periodo 2016-2021: definido como cuadro clínico + cultivo toxígeno o toxinas A/B.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes fuera del rango de edad entre 1 y 18 años.
- Pacientes con expedientes incompletos.
- Pacientes que no cumplen con definición de enfermedad por *Clostridioides difficile*.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

- Se identificaron los pacientes con aislamiento de *Clostridioides difficile* en cultivo toxigénico, toxinas A/B, GDH, con base en los registros de epidemiología.
- Se realizó la búsqueda de expedientes para determinar aquellos que cumplieron los criterios de inclusión.
- Se realizó la recolección de datos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.
- Se realizó el análisis estadístico de los datos recolectados.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se elaboró la base de datos en Stata 14, las variables cuantitativas se describieron con media y desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron con frecuencia y proporción.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Sexo	Características físicas y anatómicas que definen hombre/mujer	Condición distintiva de hombre/mujer	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Tiempo transcurrido desde nacimiento	Tiempo transcurrido del nacimiento al momento del diagnóstico	Cuantitativa Discreta	Años
Fecha de ingreso	Tiempo en el que se registra entrada hospitalaria	Día en que se registra la entrada al hospital	Cuantitativa Policotómica	Día, Mes, Año
Diagnóstico a base/ Comorbilidad	Enfermedad que presenta previamente	Enfermedad que presenta previo a infección por <i>C. difficile</i>	Cualitativa Policotómica	Cardiópata Neumopatía Nefropatía Hepatopatía Enfermedad digestiva Neurológico Oncológico Reumatológico Infectológico Hematológico Trasplantados de células hematopoyéticas Inmunocomprometido
Comorbilidad	Enfermedades concomitantes que presenta previamente	Enfermedades concomitantes que presenta previo a infección por <i>C. difficile</i>	Cualitativa Policotómica	Cardiópata Neumopatía Nefropatía Hepatopatía Enfermedad digestiva Neurológico Oncológico Reumatológico Infectológico Hematológico Trasplantados de células hematopoyéticas Inmunocomprometido
Número de comorbilidades	Cantidad de enfermedades que presenta previamente	Cantidad de enfermedades previo a infección por <i>C. difficile</i>	Cuantitativa Discreta	Números
Área de hospitalización	Espacio físico donde se encuentra el paciente hospitalizado	Espacio físico donde se encuentra el paciente hospitalizado al momento del diagnóstico por <i>C. difficile</i>	Cualitativa Policotómica	Quirúrgicos Terapia intensiva médica Terapia intensiva quirúrgica Oncología Otros

Enfermedad por Clostridioides	Presencia de diarrea con aislamiento de <i>C. difficile</i>	Presencia de diarrea con aislamiento de <i>C. difficile</i> en cultivo, toxinas, GDH.	Cualitativa Dicotómica	Si No
Lugar de adquisición	Sitio asociado al contagio de la infección	Sitio asociado al contagio de la infección; comunidad, hospital.	Cualitativa Policotómica	Comunidad Hospital Asociada a los cuidados de la salud
Tratamiento antibiótico previo	Antecedente de terapia previa con fármacos antibióticos	Antecedente de terapia previa con fármacos antibióticos 30 días antes del diagnóstico de enfermedad por <i>C. difficile</i>	Cualitativa Policotómica	Amikacina Amoxicilina/Ácido clavulánico Cefepima Cefixima Cefotaxima Ceftriaxona Ciprofloxacino Clindamicina Colistina Ertapenem Meropenem Metronidazol Piperacilina/tazobactam Vancomicina
Tratamiento con inhibidores de protones previo	Antecedente de terapia previa con fármacos inhibidores de bomba de protones	Antecedente de terapia previa con fármacos inhibidores de bomba de protones, de tipo omeprazol, 30 días antes del diagnóstico de enfermedad por <i>C. difficile</i>	Cualitativa Dicotómica	Si No
Nutrición parenteral	Antecedente de manejo con nutrición parenteral	Antecedente de manejo con nutrición parenteral, 30 días antes del diagnóstico de enfermedad por <i>C. difficile</i>	Cualitativa Dicotómica	Si No
Clasificación de gravedad	Categorización de acorde a presentación clínica	Categorización de acorde a presentación clínica, en leve y moderado-grave	Cualitativa Dicotómica	Leve Moderado-grave
Método diagnóstico	Prueba diagnóstica empleada para el diagnóstico de laboratorio	Prueba diagnóstica empleada para el diagnóstico de laboratorio; cultivo, GDH, Toxinas A/B	Cualitativa Policotómica	Cultivo GDH Toxinas A/B
Tratamiento antibiótico empleado	Fármaco empleado en el tratamiento y vía de administración	Fármaco empleado en el tratamiento, con indicación para enfermedad por <i>C. difficile</i> , así como vía de administración	Cualitativa Policotómica	Metronidazol VO Metronidazol IV Vancomicina VO Vancomicina IV Vancomicina enema

Tratamiento quirúrgico	Procedimiento quirúrgico realizado	Procedimiento quirúrgico realizado por complicación de enfermedad por <i>C. difficile</i>	Cualitativa Dicotómica	Si No
Desenlace	Estado por el cual se da de alta al paciente		Cualitativa Policotómica	Mejoría Curación Muerte
Recurrencia por Clostridioides	Resolución de los síntomas durante el tratamiento apropiado, seguido de reaparición de los síntomas, dentro de los dos meses de término del tratamiento		Cualitativa Dicotómica	Si No

IX. RESULTADOS

Se identificaron los pacientes pediátricos entre 1 y 18 años con aislamiento de *C. difficile*, tomando como base los registros de epidemiología, en el periodo 2017-2021, encontrando un total de 87 registros. En la revisión de registros repetidos y de expedientes, se identificaron a los pacientes que cumplían definición de enfermedad por *Clostridioides*, obteniendo un total de 29 pacientes. Figura 3.

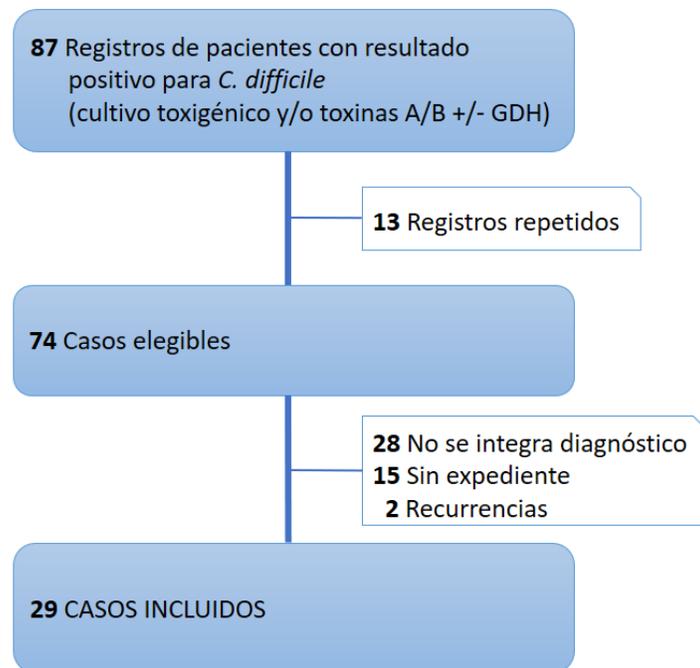
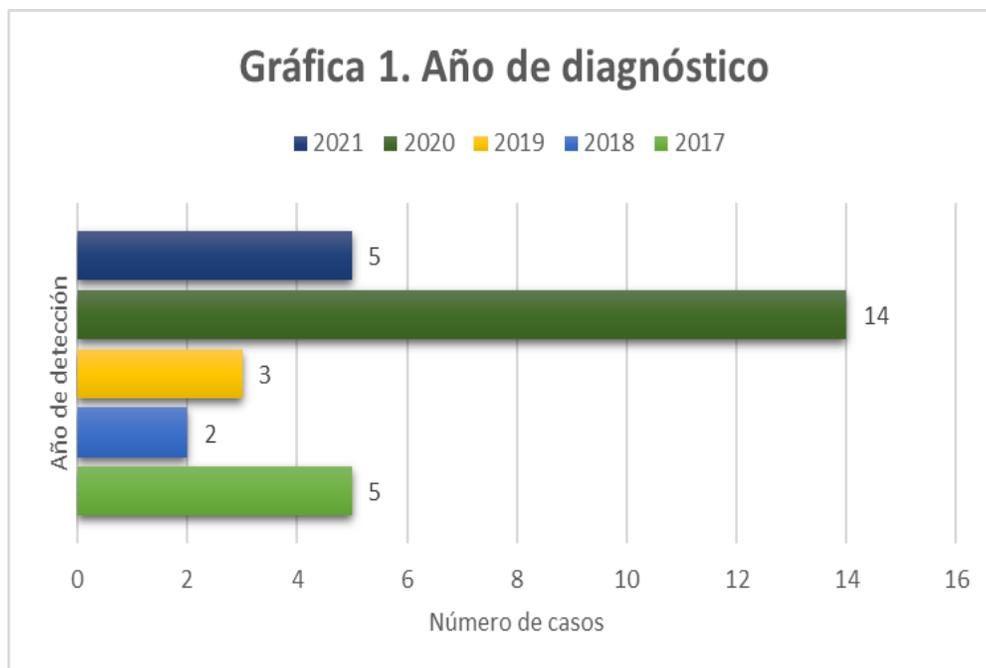


Figura 3. Algoritmo de selección de pacientes que cumplieron criterios de inclusión.

De la población estudiada, el sexo femenino fue el predominante, con 65% (19), mientras que el 31% (10) fueron del sexo masculino. La edad promedio fue de 9 años, con una desviación estándar de 9 años (+/- 5.2 años). En la Tabla 1 se desglosan las características sociodemográficas.

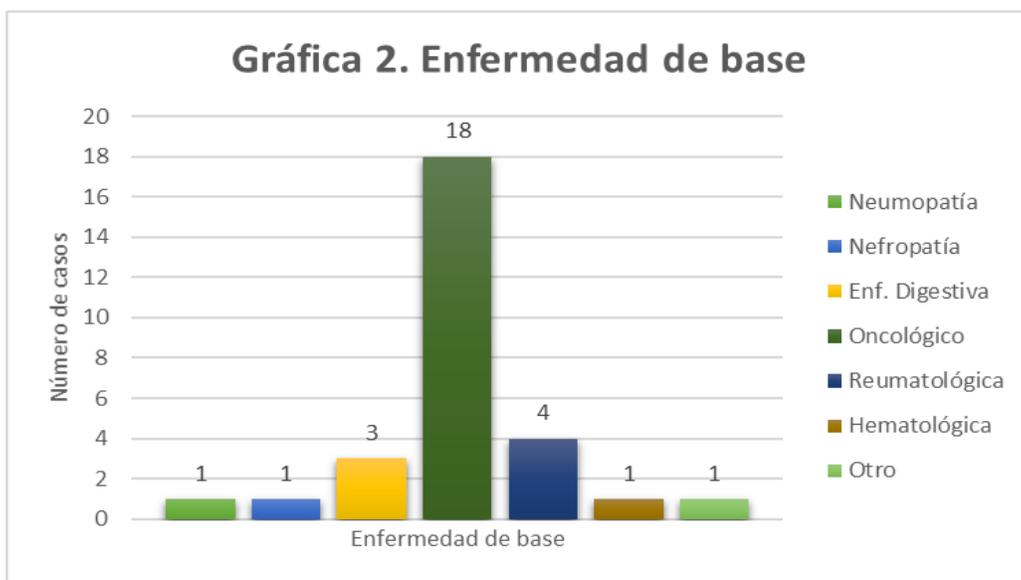
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS SOCIO DEMOGRÁFICAS		
GÉNERO	n=29	
Masculino	10	34.5%
Femenino	65	65.52%
EDAD		
1- 5 años	9	31%
6-10 años	7	24%
11-15 años	9	31%
>15 años	4	13%

El año en el que se registraron mayor cantidad de casos fue en el 2020, con 48.28% (14), identificándose un brote de 5 pacientes en el mes de julio. En la gráfica 1 se muestra la distribución de los números de casos por año, en 2017 fue el 17.24% (5), en 2018 fue el 6.9% (2), en 2019 10.34% (3), en 2020 fue el 48.28% (14) y en el 2021 fue el 17.24% (5).



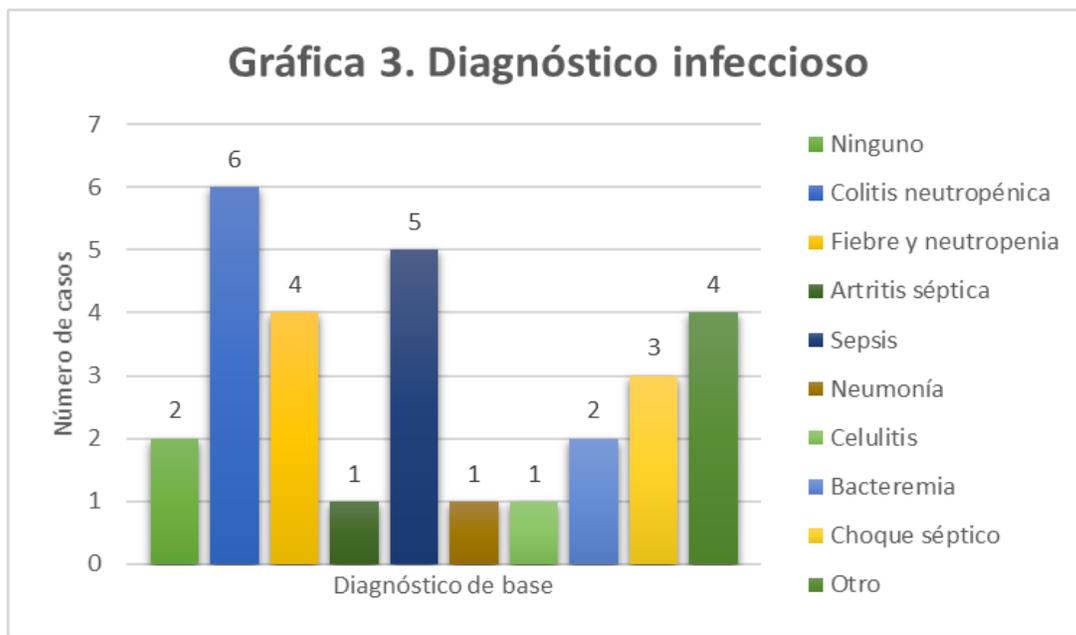
Referente al lugar de adquisición, se reporta la asociación hospitalaria como la predominante con un 86.2%, mientras que el inicio comunitario asociada a cuidados de la salud 6.8% y comunitaria 8.6% se mostraron con la misma proporción.

En la gráfica 2, se muestran los diagnósticos de base más frecuentes, siendo el oncológico el más frecuente en un 62% (18), de estos la leucemia linfoblástica aguda es el más común. Seguidos de enfermedad reumatológica 13.79% (4), enfermedad digestiva 10.34% (3) y el resto con un caso cada una.

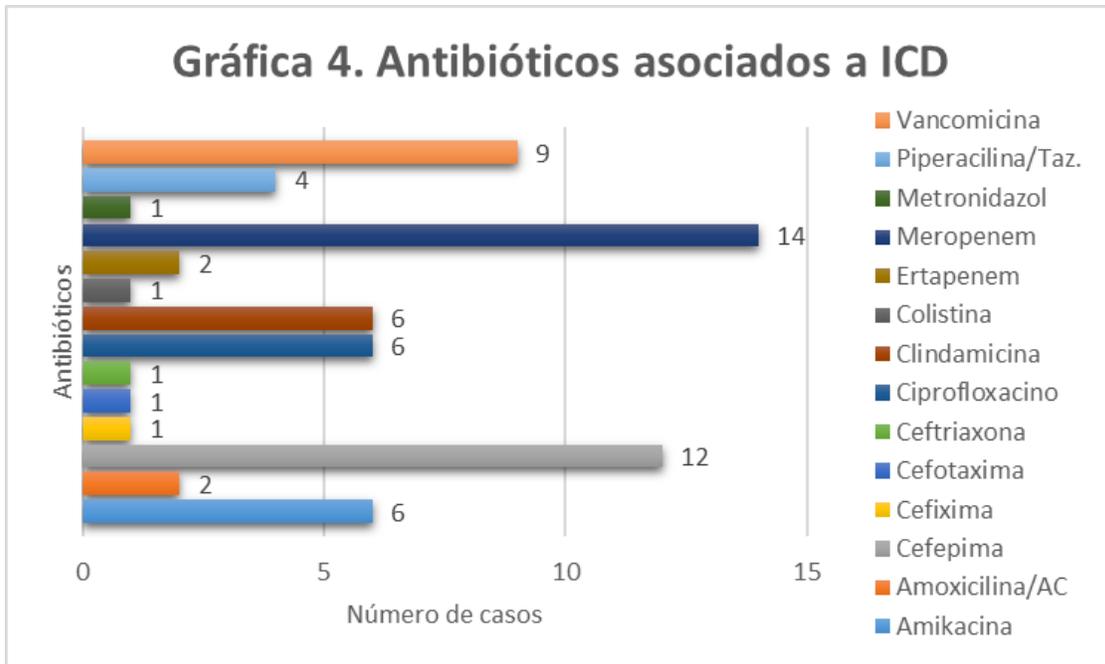


En cuanto a las comorbilidades que presentaban al momento del diagnóstico, el 44.83% (13) tenían una, el 13.79% (4) tenía 2 comorbilidades, siendo el estado de inmunocompromiso la más frecuente en un 13.79% (4) por terapia inmunosupresora.

En la gráfica 3 se muestran los diagnósticos infectológicos por los cuales se indicó tratamiento antibiótico 0-30 días antes de presentar el cuadro de diarrea, siendo la colitis neutropénica el principal diagnóstico infeccioso en un 20.69% (6), seguido de sepsis 17.24% (5), fiebre y neutropenia 13.79% (4).

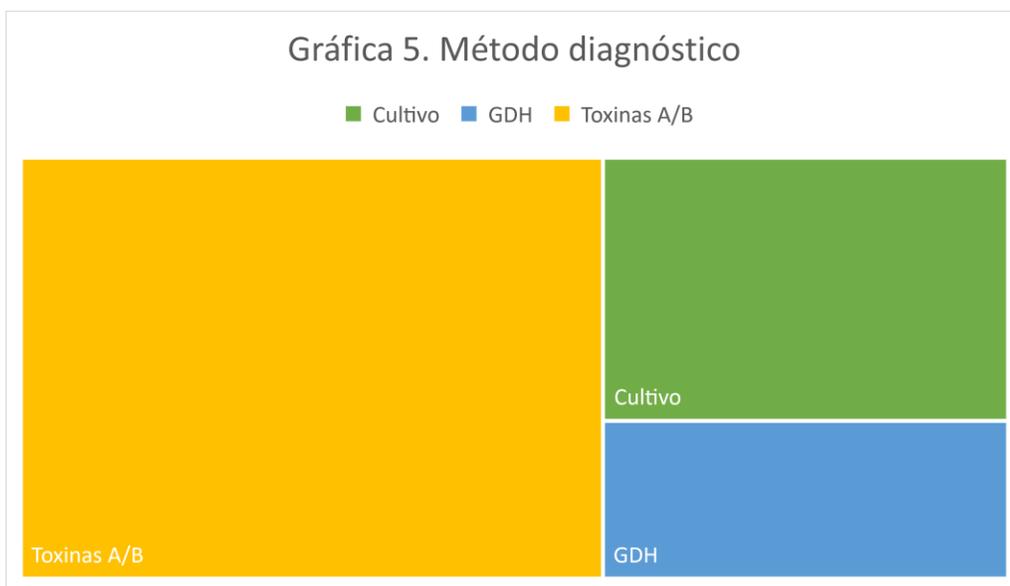


El 93.1% (27) de los pacientes presentaron antecedente de tratamiento antibióticos en los 30 días previos al evento de infección por *C. difficile*, la mayoría de los casos con dos fármacos asociados 27.59% (8), con un rango de 1 a 6 medicamentos. Dentro de los antibióticos asociados, en nuestra serie el más frecuente fue meropenem con un 48.27% (14), seguido de Cefepima 46.15% (12) y vancomicina 31% (9). En la gráfica 4 se muestra la distribución del resto de los fármacos. En el caso del uso de inhibidores de la bomba de protones 48.28% (14) se encontraron bajo su uso y con utilización de nutrición parenteral únicamente 13.79% (4).



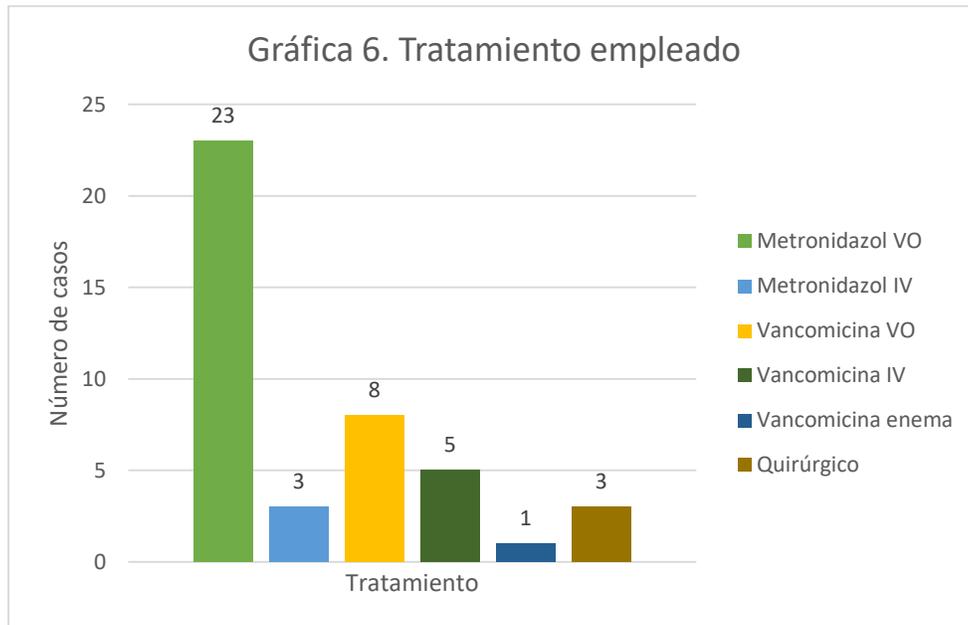
La media de días entre el ingreso hospitalario y la fecha de diagnóstico de infección por *C. difficile* fue de 20 días (IQ 25:7 – 75:38 días).

Dentro de los métodos diagnósticos empleados, se obtuvo el diagnóstico en la mayoría de los casos con Toxinas A/B 79.31% (23), en combinación con GDH 20.69% (6), el cultivo se encontró en 34.48% (10) de los casos. Gráfica 5.

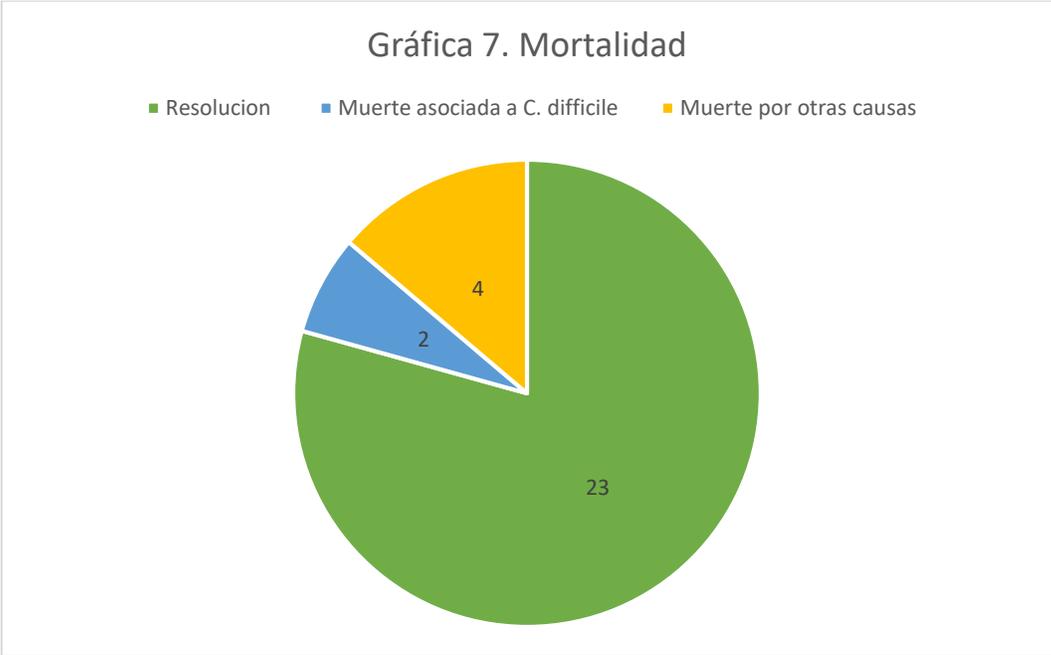


En la clasificación de acuerdo a gravedad, el 75.86% (22) presentaron evento leve, mientras que el 24.14% (7) presentaron enfermedad moderada-grave.

Los antibióticos empleados en el tratamiento del evento enfermedad por *C. difficile* fueron con más frecuencia metronidazol vía oral 79.31% (23), metronidazol intravenoso 10.34% (3), vancomicina vía oral 27.59% (8), vancomicina intravenosa 17.24% (5) y vancomicina en enema solo 3.35% (1). En el 10.34% (3) de los casos se requirió manejo quirúrgico. Gráfica 6.



Se dio seguimiento al desenlace a 30 días, reportándose que 79.32% (23) tuvieron resolución, con una mortalidad 20.69% (6), de las cuales únicamente 2 de los casos fueron por complicaciones de la infección por *C. difficile*, mientras que el resto fue a causa de otras complicaciones, la principal neumonía. Gráfica 7. Únicamente en el 6.9% (2) de los casos se presentó recurrencia, con periodos intermedios de 18 y 25 días entre el primer y segundo evento.



X. DISCUSIÓN

La infección por *Clostridioides difficile* es la principal causa de enfermedad diarreica asociada a cuidados de la salud, con principal riesgo en los pacientes con comorbilidades inmunosupresoras y crónicas que condicionan larga estancia hospitalaria.

En nuestro estudio encontramos que la incidencia en el año 2020 incrementó, registrándose un brote de 5 casos. En los pacientes en los que se presentó con más frecuencia fue en aquellos con enfermedad oncológica de base, concordante con lo reportado en la literatura, tanto en población pediátrica como adultos.

Vendetti et al (21) reportó en una cohorte de 7,318 niños con infección por *C. difficile*, de 1 a 18 años, una mediana de 6 años, en la que 74% presentaron al menos 1 comorbilidad, en comparación con nuestra población, 44.83% presentaban al menos 1 comorbilidad asociada al diagnóstico de base al momento del diagnóstico de diarrea por *Clostridioides*.

Así también Vendetti et al (21) encontró que el 74% recibieron tratamiento antibiótico 90 días previos al evento infeccioso, en nuestra población el 93.1% de los pacientes presentaron antecedente de tratamiento antibióticos en los 30 días previos al evento de infección por *C. difficile*, siendo el meropenem el más asociado en un 48.27%, contrario a lo referido en la literatura donde fluoroquinolonas y las cefalosporinas ocupan los primeros lugares.

Romero et al (22) reporta mortalidad del 4.7% de su población, mientras que en la nuestra se registró un 6.8% de mortalidad atribuible a complicación de *C. difficile*, sin embargo, la mortalidad por cualquier causa fue de 20.6%, principalmente neumonía.

Jorge et al (23) describe en una cohorte de 117 pacientes, adquisición hospitalaria 53.9%, inicio comunitario asociada a cuidados de la salud 21.4% y comunitaria 24.8% al compararlo con nuestra población donde la adquisición hospitalaria fue 86.2%, inicio comunitario asociada a cuidados de la salud 6.8% y comunitaria 8.6%, siendo mayor la adquisición hospitalaria, con una media de 20 días posterior al ingreso.

Dentro de las limitaciones del estudio, es importante mencionar que en el año 2017 únicamente se contaba con cultivo toxigénico para el aislamiento de este agente, implementando en el 2018 las toxinas A/B, siendo intermitente la disponibilidad de GDH, por lo que se muestra una heterogenicidad en el método diagnóstico.

En cuanto al tratamiento en la mayoría de los casos se utilizó metronidazol o vancomicina vía oral, como lo sugiere la literatura, reportándose casos donde las condiciones del paciente requirieron comenzar con administración intravenosa que se cambió a vía oral en cuanto fue posible.

XI. CONCLUSIONES

Las características encontradas en la población pediátrica con infección por *Clostridioides difficile* hospitalizada en el Hospital Infantil de México en el período 2017-2021, respecto a las características sociodemográficas; fue de predominio en el género femenino, edad promedio de 9 años, con distribución similar en todos los diferentes grupos etarios, con presentación de 2 a 5 casos por año, con excepción del 2017, donde incrementaron los registros, coincidiendo con evento de brote.

Respecto a la presentación de la enfermedad; el lugar de adquisición predominante fue hospitalario, presentada en mayor prevalencia en pacientes con diagnóstico de base oncológico y presentar al menos una comorbilidad, en su mayoría con antecedente de tratamiento antibiótico 30 días previos, siendo la principal indicación sepsis y principal asociado fue meropenem. La infección por *C. difficile* se presentó con una media de 20 días posterior al ingreso, diagnosticándose principalmente con toxinas A/B, clínicamente con presentación leve y tratándose predominantemente con metronidazol vía oral, presentando un desenlace favorable, con 2 muertes asociadas a complicaciones propias de la enfermedad en estudio, así como 2 casos de recaída, en periodos de 18 y 25 días.

XII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Sept 2021	Oct 2021	Nov 2021	Ene 2022	Feb 2022	Mar 2022	Abr 2022	May 2022	Jun 2022
Elección de tema	X								
Realizar protocolo		X	X						
Búsqueda bibliográfica			X	X	X				
Búsqueda de expedientes				X	X				
Recolección de datos						X	X		
Análisis e interpretación								X	
Elaboración de informe								X	
Presentación									X

XIII. REFERENCIAS

1. Statement P. Clostridium dif fi cile Infection in Infants and Children abstract. 2013;196–200.
2. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66(7):e1–48.
3. Borali E, De Giacomo C. Clostridium difficile infection in children: A review. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(6):e130–40.
4. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. Clostridium difficile Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options . Vol. 2014, Scientifica. 2014. p. 1–9.
5. Abad CLR, Safdar N. A Review of Clostridioides difficile Infection and Antibiotic-Associated Diarrhea. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2021;50(2):323–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2021.02.010>
6. Peng Z, Ling L, Stratton CW, Li C, Polage CR, Wu B, et al. Advances in the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infections review-article. Emerg Microbes Infect [Internet]. 2018;7(15):2–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41426-017-0019-4>
7. Abreu y Abreu AT, Velarde-Ruiz Velasco JA, Zavala-Solares MR, Remes-Troche JM, Carmona-Sánchez RI, Aldana-Ledesma JM, et al. Consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por Clostridium difficile. Rev Gastroenterol México. 2019;84(2):204–19.
8. Vaishnavi C. Clostridium difficile infection: Clinical spectrum and approach to management. Indian J Gastroenterol. 2011;30(6):245–54.
9. Ingederd Adlerberh, Haihui Huangm, Erika Lindberg, Nils Aberg BH. Toxin Producing Clostridium difficile Strains as Long Term Gut Colonizers in Healthy Infants. J Clin Microbiol. 2014;1(52):173–9.
10. Burke KE, Lamont JT. Clostridium difficile infection: A worldwide disease. Gut Liver. 2014;8(1):1–6.
11. Roo AC De, Regenbogen SE. Clostridium dif fi cile Infection : An Epidemiology Update. Clin Colon Rectal Surg. 2020;33:49–57.
12. Goudarzi H, Pouriran R. Anaerobe Clostridioides (Clostridium) difficile infection in hospitalized patients with antibiotic-associated diarrhea : A systematic review and meta-analysis. Anaerobe [Internet]. 2018;50:32–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.01.011>
13. Rodríguez P, Cofré J. Diarrea asociada a Clostridium difficile en niños. Vol. 32, Revista Chilena de Infectología. 2015. p. 550–8.
14. Postma N, Kiers D, Pickkers P. The challenge of Clostridium difficile infection: Overview of clinical manifestations, diagnostic tools and therapeutic options. Int J Antimicrob Agents [Internet]. 2015;46:S47–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.11.001>

15. Crews J. Clostridioides difficile infection in children: Clinical features and diagnosis. UpToDate. 2022. p. 1–35.
16. Sattler MM, Crews JD. Challenges in the diagnosis and management of recurrent and severe clostridioides difficile infection in children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(Suppl 3):S27–33.
17. Adams DJ, Barone JB, Nylund CM. Community-associated clostridioides difficile infection in children: A review of recent literature. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(Suppl 3):S22–6.
18. Cross SJ, Morton TH, Wolf J. Epidemiology, diagnosis, and treatment of clostridioides difficile infection in immunocompromised children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(Suppl 3):S46–51.
19. Mateu L, Fernández-Rivas G, Sopena N. Diagnóstico y tratamiento de la infección por Clostridioides difficile. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020;155(1):30–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.005>
20. Korman TM. Diagnosis and Management of Clostridium difficile Infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(1):31–43.
21. Vendetti N, Zaoutis T, Coffin SE, Sammons JS. Risk factors for in-hospital mortality among a cohort of children with clostridium difficile infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36(10):1183–9.
22. Morrison RH, Hall NS, Said M, Rice T, Groff H, Brodine SK, et al. Risk factors associated with complications and mortality in patients with clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53(12):1173–8.
23. Jorge L, Azula N, Smayevsky J, Temporiti E. Incidencia, características clínicas y evolución de la infección por Clostridioides difficile. *Rev Med.* 2021;81:931–8.

XIV. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo, con el empleo del registro de expedientes, se encontraba información incompleta, fragmentada entre los medios impresos y digitales.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Investigación sin riesgo ya que no se realiza ninguna intervención o modificación en las variables psicológicas, fisiológicas y sociales de los individuos participantes.

XV. ANEXOS

Base de datos Stata en la que se realizó recolección y análisis de datos.

Editor de Datos (Navegación) - [base de datos tesis.dta]

Archivo Edición Ver Datos Herramientas

29R x 48C 848677

expediente	sexo	edad	año_dx	f_ingreso	l_hosp	dx_base	comorb	clasif_comorb	num_comorb	ar	
1	848677	masculino	2	2020	17/12/2020	onco	oncológico	si	infectológica	1	hi
2	860916	femenino	2	2019	05/08/2019	onco	oncológico	no	ninguna	0	hi
3	844246	masculino	2	2017	29/08/2017	onco	oncológico	no	ninguna	0	hi
4	843171	masculino	2	2017	28/08/2017	otro	neuropatía	si	neurológica	2	hi
5	843499	femenino	2	2019	20/07/2019	otro	otro	no	ninguna	0	hi
6	845972	masculino	2	2018	26/10/2018	onco	hematológica	si	otro	1	hi
7	848790	femenino	5	2021	16/06/2021	utip	oncológico	no	ninguna	0	hi
8	846413	masculino	5	2021	20/01/2021	onco	oncológico	si	TCHP	1	hi
9	847198	femenino	5	2020	02/01/2020	onco	oncológico	no	ninguna	0	hi
10	845199	femenino	6	2018	25/09/2018	onco	oncológico	si	otro	1	hi
11	848653	femenino	6	2021	10/01/2021	onco	oncológico	si	infectológica	1	hi
12	843780	femenino	7	2017	22/08/2017	onco	oncológico	no	ninguna	0	hi
13	848371	femenino	8	2020	21/09/2020	onco	oncológico	si	infectológica	2	hi
14	860129	femenino	9	2019	31/12/2018	onco	oncológico	si	TCHP	1	hi
15	848227	femenino	9	2020	25/09/2020	otro	enf_digestiva	si	neuropatía	1	hi
16	848985	masculino	10	2021	10/03/2021	otro	oncológico	no	ninguna	0	cor
17	840213	masculino	11	2020	05/07/2020	onco	oncológico	no	ninguna	0	hi
18	838608	masculino	11	2020	25/06/2020	otro	enf_digestiva	si	inmunocomprometido (no onco)	1	cor
19	845609	femenino	11	2020	25/07/2020	onco	oncológico	no	ninguna	0	hi
20	860004	femenino	12	2020	23/12/2020	otro	reumatológica	si	inmunocomprometido (no onco)	1	aso
21	848164	masculino	12	2020	17/07/2020	onco	oncológico	no	ninguna	0	hi
22	872245	femenino	12	2017	23/03/2017	otro	enf_digestiva	si	neuropatía	1	hi
23	848747	femenino	13	2021	06/01/2021	otro	reumatológica	si	nefropatía	1	hi
24	847494	femenino	14	2020	18/07/2020	onco	oncológico	no	ninguna	0	hi
25	844071	femenino	15	2017	15/07/2017	otro	nefropatía	no	ninguna	0	hi
26	779412	femenino	16	2020	27/04/2020	otro	oncológico	si	infectológica	1	aso

Variables

Filtrar variables aquí

- Nombre Etiqueta
- expediente
- sexo
- edad
- año_dx
- f_ingreso
- l_hosp
- dx_base
- comorb
- clasif_comorb
- num_comorb

Propiedades

Variables

Nombre <48 seleccion.

Etiqueta

Typo

Formato

Etiqueta de vali

Notas

Datos

Nombre de arc. base de datos

Etiqueta

Notas

Variables 48

Observaciones 29

Tamaño 5.78K

Vars: 48 Orden: Dataset Obs: 29 Filtro: Apagado Modo: Navegación CAP NUM

18°C Parc. nublado 11:06 p. m. 01/06/2022