



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**PEDIATRÍA**

**PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ASOCIADA A LA  
ATENCIÓN DE LA SALUD POR *CLOSTRIDIODES  
DIFFICILE* EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA DE 2017 AL 2022**

**PRESENTA:**

**DR. LUIS ENRIQUE MOLINA VALLEJO**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. HILDA GUADALUPE HERNÁNDEZ OROZO**

**ASESORES METODOLÓGICOS**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



**Ciudad de México 2024**



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.

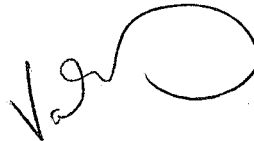
**“PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN ASOCIADA A LA ATENCIÓN DE LA SALUD POR  
CLOSTRIDIODES DIFFICILE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2017 AL  
2022”**



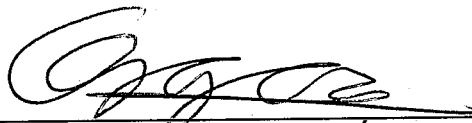
**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



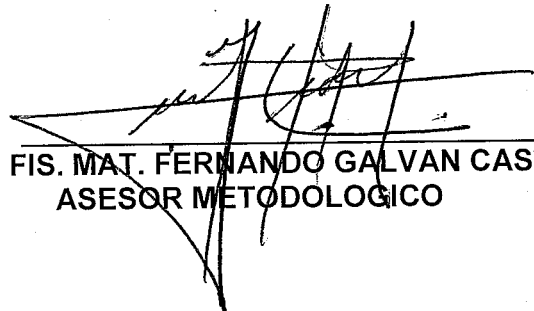
**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. HILDA GUADALUPE HERNÁNDEZ OROZCO  
TUTORA DE TESIS**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
ASESOR METODOLOGICO**



**FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO  
ASESOR METODOLOGICO**

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, a mis padres, a quienes sin escatimar esfuerzo alguno dedicaron parte de su vida para formarme y educarme, por su amor incondicional y su apoyo durante todos estos años. Su fe en mí, incluso en los momentos más difíciles, en los momentos de posguardia, cuando no quería hablar con nadie, o en los momentos más tristes, ustedes siempre tenían una sonrisa, un abrazo o las palabras perfectas para hacerme recuperar las energías y la fuerza para seguir adelante. Ustedes han sido el pilar de este logro, todo es por ustedes y para ustedes. Soy el hombre más afortunado de que ustedes sean mis padres y que estén a mi lado en este momento tan importante, los amo para toda la vida.

También expreso mi gratitud en especial a mi tía Aurelia y Reyna, quienes supieron brindarme su tiempo para escucharme y apoyarme durante todos estos años, sus cariños y abrazos me hicieron sentir apoyado en todo momento. Sin ustedes, todo esto no habría sido posible, y gracias por el apoyo siempre a toda mi familia. Las quiero con todo mi corazón.

A mis primos Toño y Pepe, quienes me brindaron su comprensión y cariño en este proceso, además de enseñarme que el trabajo duro y el esfuerzo siempre deja alguna recompensa en tu vida.

A mi prima Diana, Pepe y Julieta, quienes siempre tuvieron sonrisas, palabras de apoyo y muchas bromas durante estos años, que me sirvieron para llenarme de energía y seguir adelante. Gracias por siempre ser mi paciente Julieta.

A Fabis, que yo sé que desde el cielo nos cuidas, gracias por ser una mujer muy fuerte, me enseñaste a nunca rendirme y siempre sonreír a pesar de todas las adversidades. Gracias por siempre ser mi paciente Pao.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1. TÍTULO.....	2
2. AUTORES.....	2
3. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	2
3.1 INTRODUCCIÓN.....	2
3.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	3
3.3 CUADRO CLÍNICO.....	4
3.4 DIAGNÓSTICO.....	5
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
5. JUSTIFICACIÓN.....	9
6. OBJETIVOS.....	10
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	10
6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
8. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	14
9. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	16
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	17
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	18
12. RESULTADOS.....	19
13. DISCUSIÓN.....	28
14. CONCLUSIONES.....	32
15. BIBLIOGRAFÍA.....	33
16. ANEXOS.....	36
16.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	36

## RESUMEN

**Título:** Prevalencia de la infección asociada a la atención de la salud por *Clostridioides difficile* en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017 al 2022.

**Autor:** Dr. Luis Enrique Molina Vallejo

**Tutor:** Dra. Hilda Guadalupe Hernández Orozco

**Introducción:** La infección por *Clostridioides difficile* representa un creciente desafío tanto en el ámbito clínico como económico para los sistemas de salud a nivel mundial, la cual puede generar complicaciones, estancias prolongadas e incremento en los gastos de atención médica.

**Justificación:** Es fundamental obtener una visión integral de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) causadas por *Clostridium difficile* para identificar de manera precisa el problema de la enfermedad por este agente patógeno en pacientes pediátricos en el entorno hospitalario. Este conocimiento servirá como base para emprender acciones efectivas de promoción y prevención.

**Planteamiento del problema:** Identificar la infección asociada a la atención a la salud (IAAS) por *Clostridioides difficile* permite dar un tratamiento oportuno al paciente. El estimar un diagnóstico de una infección asociada a la atención de la salud (IAAS) activa por *Clostridioides difficile* contra colonización, permitirá tener un panorama epidemiológico de la enfermedad.

**Objetivo:** Conocer la prevalencia de infecciones asociadas a la atención de la salud por *C. difficile* en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **Objetivos específicos**

1. Identificar las características de los casos de infección activa y colonización por *C difficile*.
2. Describir el tratamiento empleado en los pacientes con infección por *C difficile*.
3. Describir la frecuencia de infecciones por *C difficile* por edad y sexo.

**Tipo de estudio:** Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, con pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017 a 2022 con diagnóstico de infección de *C. difficile* confirmada por laboratorio. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de infección por *C. difficile* sin registro de pruebas de laboratorio. Para el análisis estadístico se obtuvieron frecuencias absolutas, porcentajes, medida de tendencia central (mediana) y medida de dispersión (rango intercuartil).

### **Criterios de selección:**

**Criterios de inclusión:** Expedientes de pacientes pediátricos hospitalizados en el periodo 2017-2022, de cualquier sexo con diagnóstico de infección asociada a la atención de la salud por *C difficile* confirmada por laboratorio, de 0 a 18 años, en un hospital de tercer nivel.

**Criterios de exclusión:** Expedientes identificados con diagnóstico de infección por *C. difficile* en donde no se documente la realización de pruebas de laboratorio para identificación del microorganismo.

**Análisis estadístico:** El análisis estadístico se realizó utilizando estadística descriptiva con el fin de describir las características clínicas, epidemiológicas, y la prevalencia de *Clostridioides difficile* en nuestra población, mediante tablas de frecuencia o gráficas de sectores o de barras. Los resultados fueron presentados en forma de frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas

## 1. TÍTULO

Prevalencia de la infección asociada a la atención de la salud por *Clostridioides difficile* en el Instituto Nacional de Pediatría de 2017 al 2022.

## 2. AUTORES

- Dr. Luis Enrique Molina Vallejo
- Tutor: Dra. Hilda Guadalupe Hernández Orozo

Asesores Metodológicos:

- Dra. Patricia Cravioto Galindo
- Fis. Mat. Fernando Galván Castillo

## 3. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

### 3.1 INTRODUCCIÓN

"La infección por *Clostridium difficile* (ICD), ahora denominada *Clostridioides difficile*, también conocida como colitis pseudomembranosa o diarrea asociada a la ICD" (Ahmad OZ, Cohen MB. Infección por *Clostridioides difficile*, Nelson, Tratado de Pediatría. Vol. 1. 20.<sup>a</sup> edición. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 2193- 2197), "representa un creciente desafío tanto en el ámbito clínico como económico para los sistemas de salud a nivel mundial". (Gates, V., Best, E., Roberts, S., Swager, T., & Voss, L. (2021). (Diagnosis and management of pediatric *Clostridioides difficile* infection in a tertiary centre. *Journal of Paediatrics and Child Health*, p. 500–506).

"*Clostridioides difficile* es un bacilo grampositivo, anaerobio, productor de citotoxinas y formador de esporas, que fue aislado por primera vez en heces de neonatos sanos en 1935". (Rzayev, (2021). *Clostridioides difficile* colonization before and after hospitalization in children. *Turkish Archives of Pediatrics*, p. 585–590) (Sayyadi, N. 2021. Characteristics of *clostridioides difficile* colonization in Ilamian children. *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunità*, p. 209-219). "En la actualidad, es la principal causa de diarrea asociada al uso de antibióticos en pacientes hospitalizados, debido a la producción de toxinas A y B, así como la toxina binaria AB". (J., & Ko, W. C. (2015). Clinical impact of *clostridium difficile* colonization. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, p. 241-248) "Existe una cepa virulenta conocida como NAP1/B1/027 (también denominada BI), la cual es responsable del 10 al 20% de las infecciones pediátricas. Esta cepa produce la toxina binaria y provoca un aumento significativo, de 16 a 23 veces, en la producción de toxinas A y B". (Ahmad OZ, Cohen MB. Infección por *Clostridioides difficile*, Nelson, Tratado de Pediatría. Vol. 1. 20.<sup>a</sup> edición. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 2193- 2197).

Durante el período neonatal y la primera infancia, la colonización asintomática por *C. difficile* es común, afectando al 21% al 48% de algunos pacientes, especialmente aquellos que han experimentado una hospitalización prolongada, los que tienen un peso al nacer inferior a 2500 gramos o una edad gestacional menor a 37 semanas, así como los nacidos por cesárea.

"En México existen pocos estudios acerca del diagnóstico de la infección por *C. difficile* en pacientes pediátricos. Nuestro objetivo principal es revisar los aspectos clínicos, microbiológicos y epidemiológicos de los casos de ICD en pediatría. Además, analizaremos las posibles diferencias entre los diagnósticos realizados mediante detección de toxinas en heces y detección del gen de la toxina B por PCR a tiempo real". (Falces-Romero & García-Rodríguez, J. (2018). Detección de clostridium difficile toxigénico en pediatría. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, p. 357-361).

### 3.2 EPIDEMIOLOGÍA

"La tasa de colonización por *C. difficile*, especialmente en recién nacidos y bebés menores de 2 años, varía ampliamente, oscilando entre el 2.5% y el 90%". (Borali, E., Ortisi, G., Moretti, C., Stacul, E., Lipreri, R., Gesu, G., & De Giacomo, C. (2015). Community-acquired clostridium difficile infection in children: a retrospective study. Digestive and Liver Disease, p. 842-846) "En los últimos años, ha habido un aumento en la tasa de infección por *C. difficile* en algunas enfermedades crónicas, como fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, trasplante de órganos sólidos, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, así como en enfermedades neoplásicas y pancreatitis". (Rzayev, T., Yüksel Mayda, P., Erkan, T., Kocazeybek, B., & Kutlu, T. (2021). Clostridioides difficile colonization before and after hospitalization in children. Turkish Archives of Pediatrics, p. 585–590). "El factor de riesgo más significativo para la infección por *C. difficile* es la exposición a antibióticos, como las penicilinas, clindamicina y cefalosporinas". (Morinville, V. D., & McDonald, J. (2005). Clostridium Difficile-Associated diarrhea in 200 Canadian children. The Canadian journal of gastroenterology, p. 497-501) "Además, los agentes supresores de ácido gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones o los antagonistas de receptor H2, se consideran factores de riesgo importantes". (Wu, W.C. (2015). Clinical impact of clostridium difficile colonization. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, p. 241-248).

"Cualquier proceso que desestabilice la flora normal del intestino, afecte la defensa de la barrera ácida, altere la respuesta inmunitaria gastrointestinal normal o inhiba la motilidad intestinal puede dar lugar a una infección por *Clostridioides difficile*. Aunque el intestino de los recién nacidos es estéril, a los 12 meses de edad, el intestino de un niño tiene una flora similar a la de un adulto. Se reporta que aproximadamente el 37% de los niños de 0-1 mes de edad son portadores, mientras que un 30% de los niños de 1-6 meses también lo son. A los 6-12 meses de edad, aproximadamente el 14% están colonizados, y a los 3 años, la colonización es similar a la de los adultos no hospitalizados, alrededor del 0-3%". (Santiago, B., Hernández-Sampelayo, M., & Saavedra-Lozano, J. (2015).

Aislamiento de *Clostridium difficile* en niños hospitalizados con diarrea. *Anales de Pediatría*, p. 417-425). (Hourigan, S. K., Sears, C. L., & Oliva-Hemker, M. (2016). *Clostridioides difficile* infection in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, p. 1020–1025).

### 3.3 CUADRO CLÍNICO

"Las manifestaciones clínicas de la infección por *Clostridioides difficile* pueden variar, y en la mayoría de los casos, se manifiestan como una diarrea leve autolimitada. Sin embargo, en algunos casos, la infección puede dar lugar a una diarrea acuosa explosiva con sangre oculta o moco, colitis pseudomembranosa e incluso a la muerte". (Lin, H. J., Tsai, P. J., & Ko, W. C. (2015). Clinical impact of *Clostridium difficile* colonization. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, p. 241-248) "Algunos grupos de riesgo, como los pacientes oncológicos o aquellos con ciertas afecciones gastrointestinales, pueden desarrollar formas graves de colitis pseudomembranosa". (Armin, S., Shamsian, S., & Drakhshanfar, H. (2013). Colonization with *Clostridioides difficile* in children with cancer. *Iranian Journal of Pediatrics*, p. 473–476).

En pacientes pediátricos, la diarrea asociada a la enfermedad por *C. difficile* se define como más de dos deposiciones acuosas en un período de 24 horas o más de cuatro heces sin formar en 24 horas. También puede definirse como un contenido líquido de las heces que excede los 10 ml/kg/día. Si la diarrea persiste durante más de 14 días, se puede considerar como prolongada o crónica.

"Una complicación ocasional en pacientes pediátricos es la artritis reactiva, que comienza generalmente una semana después de los primeros síntomas y se caracteriza por la presencia de exantema y fiebre. La artritis reactiva puede ser migratoria o poliarticular y a menudo se asemeja a una artritis séptica". (Ahmad OZ, Cohen MB. Infección por *Clostridioides difficile*, Nelson, Tratado de Pediatría. Vol. 1. 20.<sup>a</sup> edición. Elsevier; 2016. p. 2193- 2197)

"En México, la gastroenteritis asociada a la atención de la salud se define según la Red de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria (RHOVE) como un paciente que presenta diarrea aguda (evacuaciones líquidas durante más de 12 horas) después de las primeras 24 horas de su ingreso, con o sin vómitos o fiebre, que no se pueden atribuir a una causa no infecciosa. Además, se considera gastroenteritis asociada a la atención de la salud si el paciente tiene diarrea aguda y ha recibido previamente antimicrobianos. Se diagnostica como tal en ausencia de diarrea si el paciente presenta dos o más de los siguientes signos o síntomas: náuseas, vómitos, dolor abdominal o fiebre. El diagnóstico de infección por *C. difficile* se confirma mediante la detección de *C. difficile* a través de pruebas de biología molecular o la presencia de toxinas, siguiendo las pautas establecidas en los lineamientos de vigilancia epidemiológica por laboratorio de las Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS)". (DGO.SSA. (2016). Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica hospitalaria de la RHOVE. Red hospitalaria de vigilancia epidemiológica. México 43-44).

### 3.4 DIAGNÓSTICO

"Los métodos de diagnóstico disponibles para detectar *C. difficile* son los siguientes:

- Cultivo: Sin embargo, este método requiere un tiempo de crecimiento de 48-72 horas en el laboratorio, lo que lo hace poco práctico.
- ELISA para la detección de Toxina A y B: Tiene una sensibilidad del 58.3% y una especificidad del 98.3%.
- ELISA con detección de (glutamato deshidrogenasa) GDH + Detección de toxinas: Tiene una sensibilidad del 55.6% y una especificidad del 98.3%.
- PCR: Con una sensibilidad del 94.4% y una especificidad del 96.3%". (Díaz-Jimenez, I. V, 2013. Clostridium difficile, un agente a considerar en Pediatría. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría. Vol 26, Num 104).

"En pacientes con sospecha de infección por *C. difficile*, las pruebas de laboratorio comúnmente incluyen la detección de toxinas mediante el enzoinmunoanálisis (ELISA) para la toxina A y/o la toxina B". (Senchyna, F., (2017). Clostridium difficile PCR cycle threshold predicts free toxin. Journal of Clinical Microbiology, p. 2651-2660). "Estas pruebas tienen una alta especificidad (94-98%), pero una sensibilidad del 88-93%". (González-García, N., (2005). Diagnóstico, tratamiento y control de la infección causada por clostridium difficile. Revista Española de Geriatria y Gerontología, p. 310-319).

"La alta tasa de colonización en pacientes asintomáticos, especialmente en niños menores de 2 años, puede complicar tanto las pruebas como el diagnóstico clínico. Incluir a niños colonizados en los datos de incidencia podría llevar a una descripción epidemiológica poco precisa de la infección por *Clostridioides difficile*. Incluso en el ámbito de la salud pública, donde los bebés menores de 1 año actúan como reservorios para cepas patógenas que circulan en la comunidad, las altas tasas de colonización pueden llevar a interpretaciones inciertas de los resultados. A pesar de estas dificultades, se recomienda realizar el diagnóstico de la infección por *C. difficile* cuando la sospecha clínica lo indique, independientemente de la edad del paciente". (Falces-Romero, (2018). Detección de clostridium difficile toxigénico en pediatría. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, p. 357-361).

"Un estudio en pacientes menores de 6 meses encontró que entre el 11% y el 33% tenían niveles detectables de IgG en suero contra las toxinas A y B, respectivamente. La prevalencia de la antitoxina sérica IgG para ambas toxinas aumentó durante la infancia, alcanzando el 25% (toxina A) y el 53% (toxina B) a los 2 años. La probabilidad de anticuerpos fuertemente reactivos (medidos por valores de ELISA) también aumentó con la edad a partir de los 2 años. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT), incluyendo técnicas de reacción en cadena de la polimerasa, han surgido como alternativas rápidas, sensibles y

específicas para la detección de *C. difficile*, con sensibilidades iguales o superiores al cultivo". (Lees, E. A., Miyajima, F., Pirmohamed, M., & Carrol, E. D. (2016). The role of clostridium difficile in the paediatric and neonatal gut a narrative review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, p. 1047-1057).

"La ICD en edad pediátrica se asocia con una mayor mortalidad, una mayor estancia intrahospitalaria y mayores costos. Esto, nos da la importancia de la administración de antibióticos y los programas de control de infecciones para prevenir esta enfermedad en los niños". (Sammons, J. S., Localio, R., Xiao, R., Coffin, S., & Zaoutis, T. E. (2013). Clostridium difficile infection is associated with increased risk of death and prolonged hospitalization in children. *Clinical Infectious Diseases*, p. 1-8) (Feghaly, R. E. E., & Tarr, P. I. (2013). Editorial commentary: Clostridium difficile in Children: Colonization and consequences. *Clinical Infectious Diseases*, p. 9-12). "Dado lo anterior, es recomendable realizar pruebas de tamizaje en niños mayores de 2 años que hayan usado recientemente antimicrobianos". (Bryant, K., & McDonald, L. C. (2009). Clostridium difficile infections in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, p. 145-146) (Castillo-Contreras, O., & Soriano-Álvarez, C. (2020). Diarrea nosocomial por clostridioides difficile en un hospital de referencia en Lima, Perú. *Acta médica peruana*, 37(4).)

Se ha demostrado que la falta de higiene de manos es uno de los factores de riesgo más importantes en las infecciones asociadas a la atención de la salud. El lavado de manos adecuado juega un papel crucial en la prevención de infecciones cruzadas de *C. difficile*. Esto implica lavarse las manos en el momento oportuno y de la manera adecuada. La higiene de manos es una intervención clave para interrumpir la transmisión de la infección entre pacientes, personal sanitario y visitantes.

"En nuestro hospital, seguimos un protocolo de calidad que implica la monitorización y evaluación regular del procedimiento de lavado de manos. Cumplimos con los cinco momentos para la higiene de manos definidos por la OMS. Además, hemos observado una correlación inversa entre el número de casos de ICD registrados y el porcentaje de adherencia al lavado de manos: a menor cumplimiento de la higiene, mayor número de casos". (Ragusa, R., Giorgianni, G., Lupo, L., M. (2018). Healthcare-associated Clostridioides difficile infection: role of correct hand hygiene in cross-infection control. *Journal of Preventive Medicine and Hygiene*, p.145–152).

#### Detección de *Clostridioides difficile*

"La detección de citotoxina se considera el estándar de oro para la identificación de *C. difficile* y puede detectar niveles de toxinas tan bajos como  $1,6 \times 10^{-2}$  mg/g de heces. Tanto el cultivo como la detección de citotoxina ofrecen una alta sensibilidad, pero es importante destacar que los resultados pueden no estar disponibles durante un período de 24 a 72 horas". (McFarland, L. V., Brandmarker, S. A., & Guandalini, S. (2000). Pediatric clostridium difficile: a phantom menace or clinical reality? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, p. 220-231).

"Un estudio reciente realizado por Kader et al., llevó a cabo un análisis retrospectivo de todas las muestras de heces enviadas al Hospital de Niños en Filadelfia durante un período de 20 meses. Los resultados revelaron que la detección de la toxina A o B por separado puede no ser lo suficientemente sensible en pacientes pediátricos. De las 1061 muestras de heces de 1031 niños, 276 (26,8%) dieron positivo para al menos una toxina de *C. difficile*. De las 276 muestras positivas, 51 (18,5%) solo fueron positivas para la toxina A, 133 (48,2%) solo para la toxina B y 92 (33,3%) positivas tanto para la toxina A como para la B. La frecuencia de detección de la toxina B fue significativamente mayor en niños mayores, pero no en bebés. Kader et al., concluyó que el ensayo para la toxina A por sí solo solo identificaría el 51,8% de las infecciones por *C. difficile*. El ensayo de cultivo de tejidos solo para la toxina B identificaría el 81.5% de las infecciones por *C. difficile*". (L. V., Brandmarker, S. A., & Guandalini, S. (2000). Pediatric clostridium difficile: a phantom menace or clinical reality?, p. 220-231).

"La conclusión de este estudio es que es esencial realizar pruebas para ambas toxinas, de modo que tanto los resultados positivos para la toxina A como los positivos para la toxina B (o ambos) se consideren válidos. No es necesario que ambas toxinas den positivo para que *C. difficile* sea detectado correctamente. Es importante destacar que la simple detección del organismo y/o la toxina no es por sí sola diagnóstica, sino que debe estar respaldada por la presentación clínica de la enfermedad. Si la presentación clínica sugiere una infección por *C. difficile* pero el análisis de laboratorio es negativo, se deben analizar tres muestras adicionales para descartar la infección. Por otro lado, si los análisis de laboratorio detectan *C. difficile* pero la presentación clínica no respalda la enfermedad, es posible que el paciente sea un portador asintomático o esté colonizado". (McFarland & Guandalini, S. (2000). Pediatric clostridium difficile: a phantom menace or clinical reality? , p. 220-231).

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Identificar la infección asociada a la atención a la salud (IAAS) por *Clostridioides difficile* permite dar un tratamiento oportuno al paciente sin embargo para ello debe descartarse los pacientes con colonización por este microorganismo. El diagnóstico de laboratorio actual nos permite realizar esta diferenciación según los últimos reportes en la literatura por lo que se pretende investigar cuál es la situación de la enfermedad por *C. difficile* activa en el hospital, de la cual no se tienen datos documentados. El estimar un diagnóstico de una infección asociada a la atención de la salud (IAAS) activa por *Clostridioides difficile* contra colonización, permitirá tener un panorama epidemiológico de la enfermedad.

#### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la prevalencia de infección asociada a la atención de la salud por *C. difficile* en pacientes pediátricos en el Instituto Nacional de Pediatría?

## 5. JUSTIFICACIÓN

Es fundamental obtener una visión integral de las Infecciones Asociadas a la Atención en Salud (IAAS) causadas por *Clostridium difficile*, para identificar de manera precisa el problema de la enfermedad por este agente patógeno en pacientes pediátricos en el entorno hospitalario. Esto aportará información valiosa a la institución, con la finalidad de buscar la aplicabilidad de los resultados en futuras valoraciones, para detección de pacientes con infección por *C. difficile*, ya que los estudios realizados referente al tema, se enfocan principalmente en población adulta, y la literatura en población pediátrica es más limitada. Este conocimiento servirá como base para emprender acciones efectivas de promoción y prevención, así como también promover el uso racional de antibióticos en la población pediátrica, así como de los programas de control de infecciones para prevenir esta enfermedad en los niños y garantizar un tratamiento oportuno.

## 6. OBJETIVOS

### 6.1 OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia de infecciones asociadas a la atención de la salud por *C. difficile* en población pediátrica en un hospital de tercer nivel

### 6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las características de los casos de infección activa y colonización por *C difficile*.
2. Describir el tratamiento empleado en los pacientes con infección por *C difficile*.
3. Describir la frecuencia de infecciones por *C difficile* por edad y sexo.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

### a) Tipo de estudio:

Se realizó un diseño de tipo observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

### b) Universo de estudio:

Población objetivo: Pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional De Pediatría de 2017 a 2022 con diagnóstico de infección de *C. difficile*.

Población elegible: Pacientes pediátricos hospitalizados en el Instituto Nacional De Pediatría de 2017 a 2022 con diagnóstico de infección de *C. difficile* confirmada por laboratorio.

### c) Muestreo y cálculo de tamaño mínimo de muestra:

Tipo de muestreo: Muestreo por conveniencia, ya que se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, atendidos en el INP en el periodo establecido. Se estimó contar con una muestra de 140 pacientes

### d) Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes pediátricos hospitalizados en el periodo 2017-2022, de cualquier sexo con diagnóstico de infección asociada a la

atención de la salud por *C. difficile* confirmada por laboratorio, de 0 a 18 años, en un hospital de tercer nivel.

Criterios de exclusión:

1. Expedientes identificados con diagnóstico de infección por *C. difficile* en donde no se documente la realización de pruebas de laboratorio para identificación del microorganismo.

e) Definición de las variables.

Nombre de la variable	Definición	Tipo de variable	Escala	Medición de la variable
Edad	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta la fecha actual. Permite identificar grupos de riesgo para la presencia de la enfermedad	Cuantitativa	Discreta	Mes, año
Sexo	Característica acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en relación con el sexo.	Cualitativa	Nominal dicotómica	M=Masculino F= Femenino
Inmunosupresión	Debilitamiento del sistema inmunitario y de su capacidad para combatir infecciones y otras enfermedades que se describa en el expediente como inmunosupresión.	Cualitativa	Nominal dicotómica	1 Si 2 No
Caso IAAS activa por <i>C. difficile</i>	Paciente que presenta más de dos deposiciones acuosas cada 24 horas, a más de cuatro heces sin formar cada 24 horas o más de 10 ml/kg/día de gasto fecal, con factores de riesgo que predispongan a	Cualitativa	Nominal	1 Si 2 No

	infección por C. difficile con identificación por PCR y toxina			
Clasificación de casos	Casos de acuerdo con la presentación de síntomas y laboratorio	Cualitativa		Caso activo de C difficile Caso de C. difficile sin confirmación toxigenica Caso de C. difficile colonizado
Eventos por C. difficile	Es el número de eventos de infección por C. difficile	Cuantitativo	Discreta	Numero de infecciones (#)
Eventos de IAAS activos por C. difficile	Número de casos con cuadro clínico e identificación positiva para C. difficile y toxina	Cuantitativa	Discreta	Número de casos (#)
Eventos de IAAS por C. difficile no confirmados por laboratorio	El número de casos definidos por criterios clínicos y PCR positiva	Cuantitativa	Discreta	Número de casos (#)
Eventos colonizados por C. difficile	El número de casos con PCR positiva identificados como colonización, sin clínica	Cuantitativa	Discreta	Número de casos (#)
Prueba de detección PCR	Se define como la prueba de reacción en cadena de la polimerasa que realiza la detección de la bacteria de Clostridioides difficile, con el fin de detectar los casos	Cualitativa	Nominal dicotómica	1= Positivo 2= Negativo
Prueba de toxina AB	Se define como la prueba inmunológica para realizar la detección de la toxina A y/o B en una infección activa por Clostridioides difficile	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1 Toxina detectada positiva 2 Toxina no detectada
Clasificación por toxina	Se define como los casos de acuerdo con la detección de			1 Toxina A 2 Toxina B 3 Toxina A y B

	toxina			
Letalidad	Se define como la defunción del paciente por IAAS por C difficile.	Cuantitativa	Nominal dicotómica	1=Si 2=No
Comorbilidad	Se define como la presencia de enfermedad que ocurren en la misma persona. Se asocia a un peor pronóstico. Se determinarán las más frecuentes y posteriormente se asignará un carácter numérico para su representación	Cualitativo	Nominal dicotómica	1= Si 2= No
Tipo de comorbilidad	Se describe el tipo de enfermedad que presenta el paciente	Cualitativo	Nominal politómica	1=Enfermedad inflamatoria intestinal 2= Cáncer 3= Enfermedad cardiovascular
Signos y Síntomas	Los signos son afecciones referidas por el paciente y los síntomas aquellos percibidos objetivamente por el médico. Se determinarán los síntomas más frecuentes y posteriormente se asignará un carácter numérico para su representación	Cualitativa	Nominal politómica	1= Fiebre 2= Diarrea 3=Diarrea con moco y/o sangre 4= Dolor abdominal 5= Náusea, vómito 6= Distensión abdominal
Características específicas	Los factores predisponentes que presente el paciente	Cualitativa	Nominal politómica	1=Comorbilidad 2=Tratamiento con antimicrobianos previos 2 meses antes 3= Cirugía gastrointestinal previa 4= Tratamiento con Inhibidor de bomba de protones

				5= Hospitalización previa 6= Hospitalización prolongada 7=Gastrostomía, yeyunostomía 8=inmunosupresión
Tipo de esquema antimicrobiano recibido previo al cuadro de <i>C. difficile</i>	Se describe los antimicrobianos recibidos en el esquema previo	Cualitativa	Nominal politómica	Se denomina el esquema con lo antimicrobianos
Tratamiento	Se ha descrito que el tratamiento debe basarse en antimicrobianos como el metronidazol, lo cual puede determinar el avance clínico de la enfermedad	Cualitativo	Nominal	1= Vancomicina 2= Metronidazol 3= Otro antibiótico 4= Sin antibiótico

## 8. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El protocolo se sometió a dictamen al Grupo Académico de la Dirección de Enseñanza y una vez obtenido el dictamen, se identificaron a todos los pacientes pediátricos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del 2017 a 2022 con diagnóstico de infección por *C. difficile*, para la revisión de expedientes clínicos y obtención de la información, la cual se registró en una hoja de Excel que posteriormente se exportó al paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22 para realizar el análisis y obtener los resultados correspondientes que responden a los objetivos planteados.

Se incluyeron los expedientes de pacientes con PCR positiva para *C. difficile*. Se buscó el resultado de detección de toxina para clasificación de casos. La clasificación de casos fue de la siguiente forma:

- Caso de infección asociada a la atención de la salud (IAAS) de *C. difficile* activo: aquel que presente cuadro clínico posterior a 24 horas a su ingreso (más de dos deposiciones acuosas cada 24 horas a >4 heces líquidas cada 24 horas o un contenido líquido de las heces en exceso de 10 ml/kg por día) y resultado de laboratorio positivo para *C. difficile* más toxina positiva.

- Caso de IAAS de *C. difficile* sin confirmación toxigénica: el médico infectólogo definirá como caso positivo al paciente que presente cuadro clínico compatible, resultado de PCR de *C. difficile* pero sin toxina positiva
- Caso de *C. difficile* colonizado: aquel paciente asintomático o que presente cuadro clínico posterior a su ingreso y se detectó una PCR para *C. difficile* sin resultado positivo para toxina.
- Caso comunitario: se define al paciente que presente cuadro clínico antes del ingreso y que el estudio de laboratorio dentro del instituto es positivo para *C. difficile* y toxina, este caso no se incluyó en el estudio.

Se revisaron y analizaron los resultados en conjunto con los investigadores asociados, se redactaron los resultados, se elaboraron las tablas y gráficas correspondientes, que se contrastaron con lo descrito en la literatura disponible para emitir las conclusiones del presente trabajo de investigación.

Cabe mencionar que debido a que fue un estudio que se basó en la revisión de expedientes clínicos, no fue necesaria la obtención de consentimiento informado, ya que es considerada una investigación sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud en materia de investigación.

## 9. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

**Recursos humanos:** Están comprendidos por cuatro investigadores, el residente identificó a los pacientes pediátricos que cumplieron los criterios de inclusión, realizó la revisión de expedientes, realizó el registro de la información, el análisis y la redacción de la tesis. Y los investigadores asociados otorgaron la orientación, supervisión y emisión de recomendaciones para la elaboración del protocolo y posteriormente la elaboración de los resultados que se obtengan.

**Recursos materiales:** Se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría. Se requirió de paquetería de Office para uso del programa Excel, así como el paquete estadístico SPSS y laptop para el registro y análisis de la información, recursos que fueron cubiertos por el residente para efectuar el proyecto de investigación.

**Financiamiento:** El protocolo no requirió de ningún financiamiento, ya que se contaba previamente con los recursos materiales para su ejecución.

**Factibilidad:** El presente trabajo de investigación fue factible de realizar, ya que se tenían con los recursos humanos y materiales necesarios; además, por la cantidad estimada de pacientes atendidos en el Instituto con IASC, fue factible la obtención de una muestra significativa.

## 10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En concordancia a los objetivos planteados, en el análisis estadístico se realizó lo siguiente:

El análisis estadístico se realizó utilizando estadística descriptiva con el fin de describir las características clínicas, epidemiológicas, y la prevalencia de *Clostridioides difficile* en nuestra población, mediante tablas de frecuencia o gráficas de sectores o de barras. Los resultados fueron presentados en forma de frecuencias absolutas y porcentajes para variables cualitativas. Y para variables cuantitativas se realizó un análisis de distribución mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, la cual fue distribución no paramétrica, por lo que se utilizó la mediana y el rango intercuartil para la descripción. El software utilizado para realizar los análisis y representaciones gráficas de los resultados será SPSS Statistics v22.0.

## 11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo respetó los cuatro principios éticos básicos de la investigación en seres humanos autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Este estudio sólo utilizó la información de los pacientes para su recopilación, sin otros intereses. Los datos personales de cada paciente sólo fueron conocidos por el equipo de investigación.

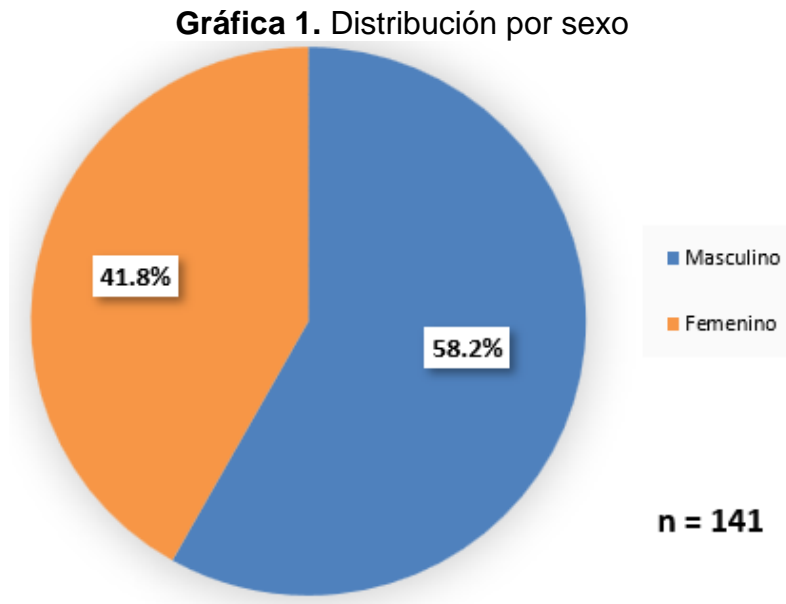
Este protocolo se ajusta a los principios y directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y con apoyo en lo previsto en el Reglamento de La ley General de Salud en materia de investigación para la salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer criterios del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos. La base datos fue obtenida de los expedientes clínicos electrónicos que forman parte de la de base de datos del hospital al no realizarse procedimientos ni intervenciones en los pacientes se considera sin riesgos biológicos o secundarios a procedimientos o derivados del uso de medicamentos por lo que no aplica realizar una carta de consentimiento informado. Sin embargo, los investigadores de este protocolo se comprometen a mantener la confidencialidad de la información recabada de los expedientes clínicos para este estudio y resguardar la identidad y confidencialidad de los pacientes, se omiten los datos de carácter personal que permitan identificarlos.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en salud, artículo 17, fracción I, se consideró esta investigación sin riesgo, ya que únicamente se revisaron los expedientes de pacientes pediátricos con infección por *C. difficile* para la obtención de la información, que a la letra dice:

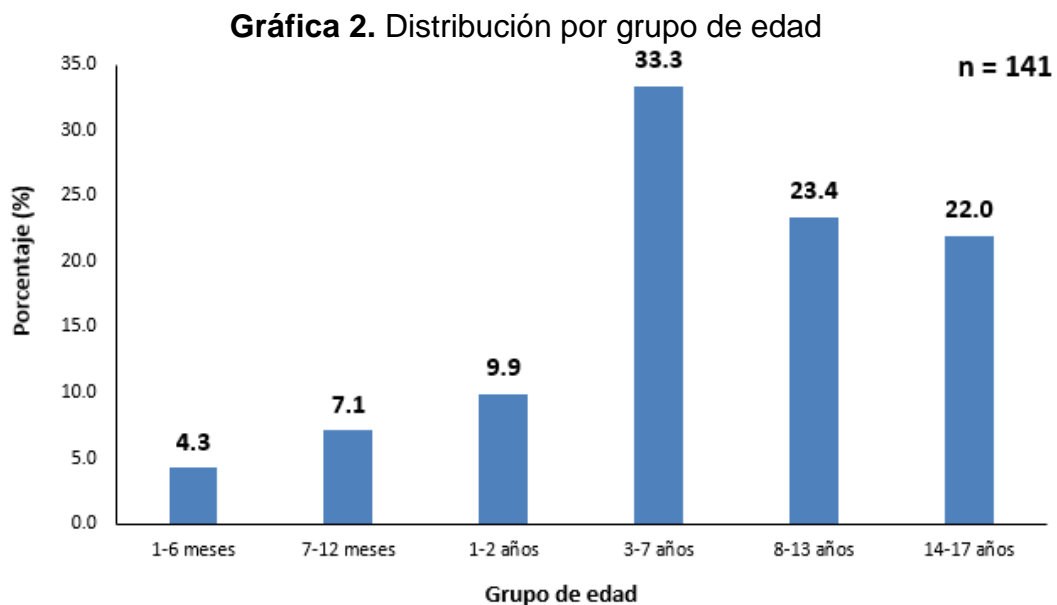
I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean métodos y técnicas de investigación retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, en los que no se le identifique ni se traten aspectos de su conducta.

## 12. RESULTADOS

Se analizó información de 141 pacientes con eventos de infección por *C. difficile*, de los cuales 82 (58.2%) son del sexo masculino. **(Gráfica 1)**



La mediana de edad fue de 6 años, con rango intercuartil (RIC) 11, edad mínima de 1 mes y máxima 17 años. Desglosado por grupos de edad, predominó el grupo de 3 a 7 años con 47 pacientes (33.3%), seguido de 8 a 13 años con 33 casos (23.4%) y 14 a 17 años con 31 (22%) principalmente. **(Gráfica 2)**



En cuanto al año en que fueron atendidos, la mayoría de los pacientes presentaron infección por *C. difficile* en 2017 con 37 casos (26.2%), 2022 con 27 (19.1%) y 2021 con 26 (18.4%). Los principales servicios donde se presentaron los casos fueron en Oncología con 41 pacientes (29.1%), Infectología con 25 (17.7%), Hematología con 23 (16.3%) y Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en 17 (12.1%). **(Tabla 1)**

**Tabla 1.** Año y servicio en que fueron atendidos los pacientes

Variable	No.	%
	141	100.0
<b>Año de atención</b>		
2017	37	26.2
2018	21	14.9
2019	18	12.8
2020	12	8.5
2021	26	18.4
2022	27	19.1
<b>Servicio</b>		
Oncología	41	29.1
Infectología	25	17.7
Hematología	23	16.3
UTCHP	17	12.1
Inmunología	8	5.7
Neurología	6	4.3
Urgencias	5	3.5
Neurocirugía	4	2.8
Nefrología	3	2.1
Cirugía general	2	1.4
Cirugía oncológica	2	1.4
Gastronutrición	2	1.4
Cardiología	1	0.7
Neumología y Cirugía de tórax	1	0.7
Urología	1	0.7

Como parte de los antecedentes de los pacientes, se identificó inmunosupresión en 100 casos (70.9%); comorbilidad en 133 (94.3%), en las cuales la principal fue cáncer en 95 (67.4%); y se realizó cirugía gastrointestinal previa en 10 pacientes (7.1%). **(Tabla 2)**

**Tabla 2.** Antecedentes de los pacientes

Variable	No.	%
	141	100.0
<b>Inmunosupresión</b>		
Sí	100	70.9
No	41	29.1
<b>Comorbilidad</b>		
Sí	133	94.3
No	8	5.7
<b>Tipo de comorbilidad</b>		
Cáncer	95	67.4
Otra	25	17.7
Enfermedad cardiovascular	9	6.4
Enfermedad inflamatoria intestinal	4	2.8
Ninguna	8	5.7
<b>Cirugía gastrointestinal previa</b>		
Sí	10	7.1
No	131	92.9

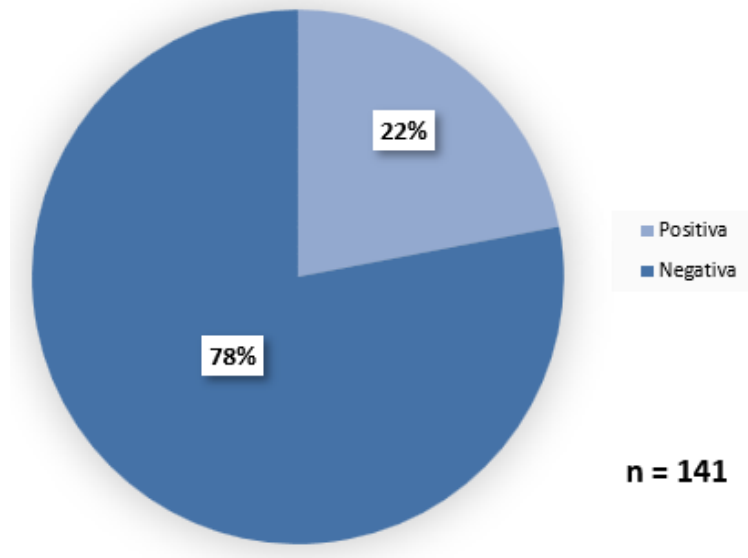
Se identificó por laboratorio *C. difficile* aislada en 130 pacientes (92.2%), mientras que en los 11 restantes (7.8%) se identificó *C. difficile* más otros microorganismos como adenovirus, norovirus, rotavirus, *C. jejuni* o *E. coli*. **(Tabla 3)**

**Tabla 3.** Agente identificado

Agente	No.	%
	141	100.0
<i>C. difficile</i>	126	89.4
<i>C. difficile</i> NAP1	4	2.8
<i>C. difficile</i> /Adenovirus	3	2.1
<i>C. difficile</i> /Norovirus	3	2.1
<i>C. difficile</i> /Rotavirus	2	1.4
<i>C. difficile</i> / <i>C. jejuni</i>	2	1.4
<i>C. difficile</i> / <i>E. coli</i>	1	0.7

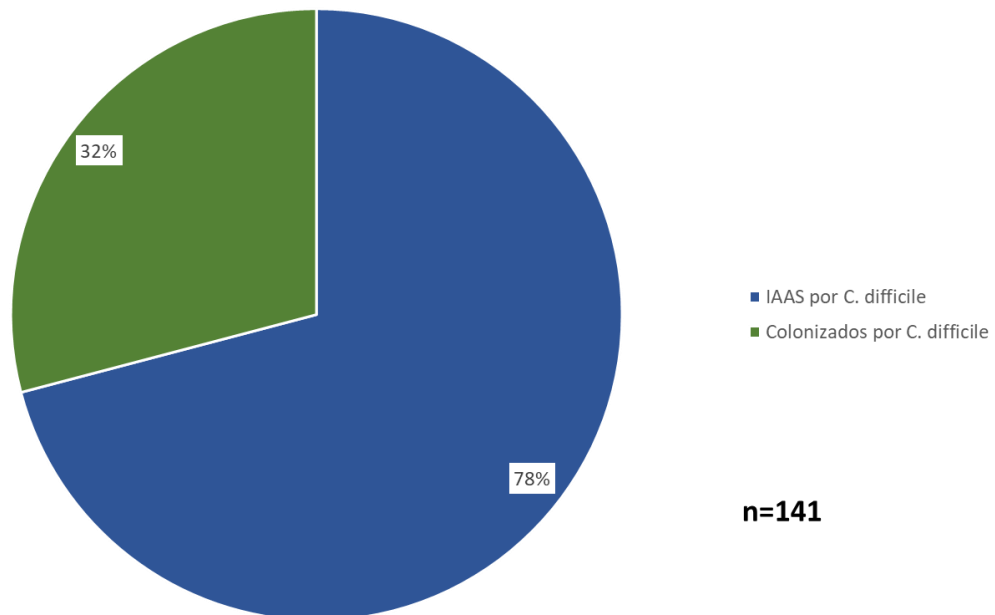
En los resultados de laboratorio, se identificó PCR positiva para infección por *C. difficile* en 31 casos (22%). **(Gráfica 3)**

**Gráfica 3. Resultado de PCR**



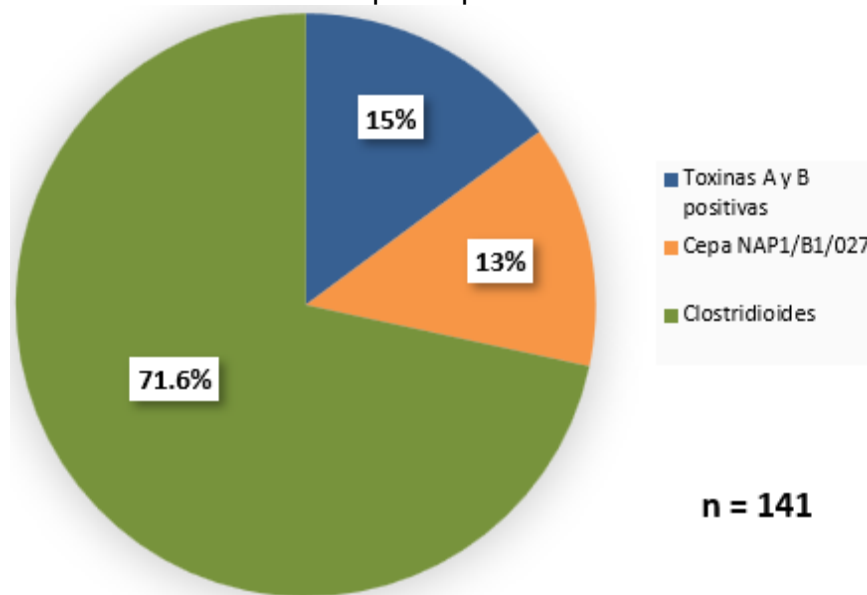
Se identificó como infección asociada a la atención de la salud IAAS en 110 casos (78%), mientras que en los 31 pacientes restantes se consideró colonización (22%). **(Gráfica 4)**

**Gráfica 4. Tipo de infección por *C. difficile***



De acuerdo con los resultados de laboratorio, de 2017 al 2019 solamente se realizó búsqueda de cepa NAP1/B1/027 y a partir del año 2020 se inicio la búsqueda de la toxina A y B, de tal manera que se reportaron 19 pacientes (13.5%) en los que se identificó cepa NAP1/B1/027 y 21 casos con toxina A y B positiva (14.9%), no se identificaron casos con toxina A o toxina B de forma aislada. Clasificados como eventos de IAAS activos por *C. difficile* (**Gráfica 5**)

**Gráfica 5.** Tipo de prueba realizada



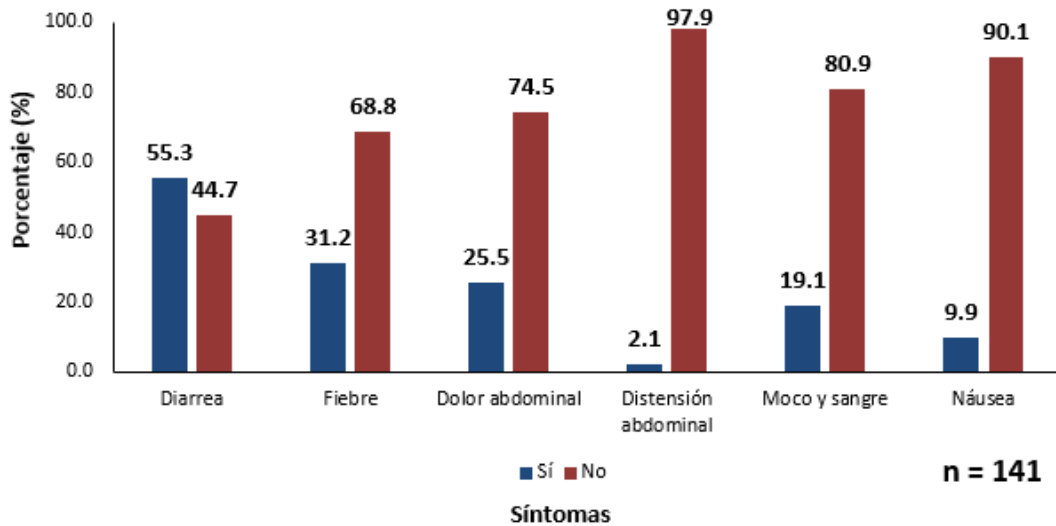
La mortalidad reportada fue de 2.8%, sin embargo, esta no fue relacionada a infección por *C. difficile*. (**Tabla 4**)

**Tabla 4.** Desenlace en los pacientes

Variable	No.	%
	141	100.0
<b>Desenlace</b>		
Vivo	137	97.2
Defunción no relacionada	4	2.8
<b>Causa de defunción</b>		
Choque séptico, colitis neutropénica	1	0.7
Hemorragia pulmonar, choque hemorrágico, LLA	1	0.7
No especificada	2	1.4

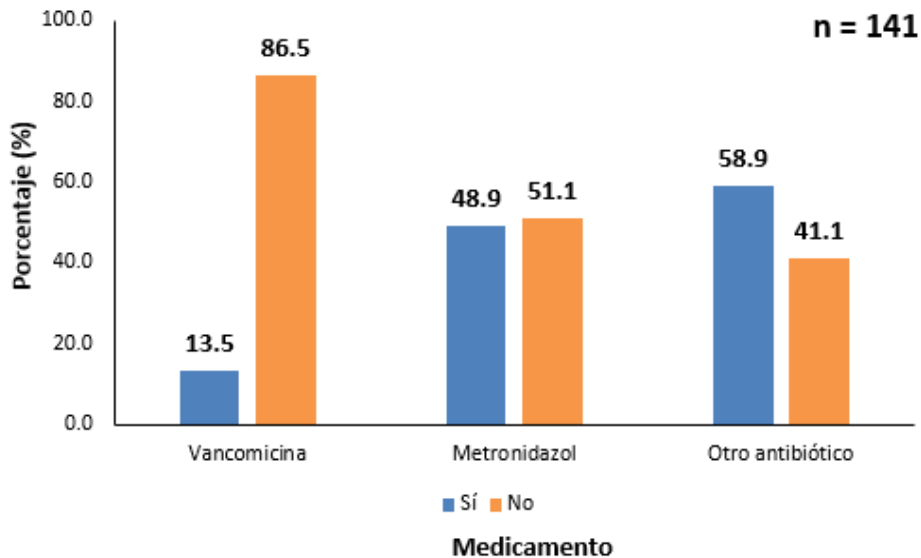
En cuanto a la sintomatología de los pacientes con infección por *C. difficile*, se identificó con mayor frecuencia diarrea en 78 casos (55.3%), fiebre en 44 (31.2%) y dolor abdominal en 36 (25.5%); mientras que los menos frecuentes fueron moco y sangre en 27 casos (19.1%), náusea en 14 (9.9%) y distensión abdominal en 3 pacientes (2.1%). (**Gráfica 6**)

**Gráfica 6. Sintomatología referida**

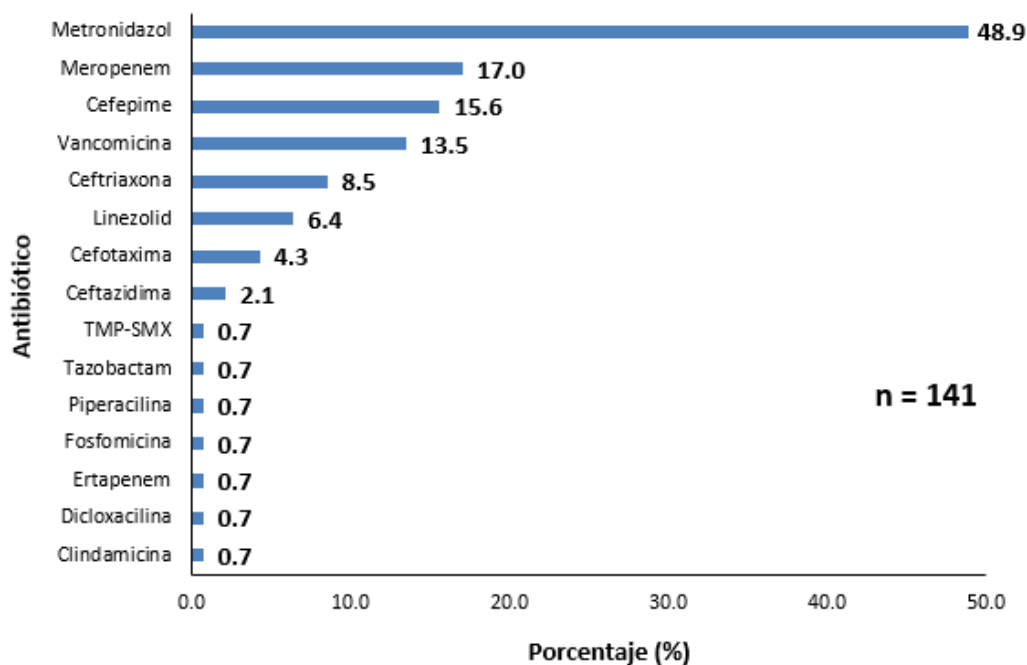


En cuanto al tratamiento, se empleó metronidazol en 69 pacientes (48.9%), vancomicina en 19 (13.5%) y otro antibiótico en 83 casos (58.9%), (**Gráfica 7**) dentro de los cuales los principales fueron meropenem en 24 (17%), cefepime en 22 (15.6%), ceftriaxona en 12 (8.5%) y linezolid en 9 (6.4%). (**Gráfica 8**)

**Gráfica 7. Tratamiento establecido**



**Gráfica 8. Antibiótico utilizado**



Se compararon los pacientes con infección activa y colonizados, con respecto a las variables analizadas y se obtuvo lo siguiente:

En cuanto a las variables demográficas y año de atención, se identificó predominio del sexo masculino tanto en infección activa como en colonización con 59.1% y 54.8% respectivamente; por edad, los casos con infección activa fueron más frecuentes en 3-7 años (32.7%) y 14-17 años (26.4%), mientras que en colonización predominó la edad de 3-7 años (35.5%). Por año de atención, los casos de infección activa se presentaron con mayor frecuencia en 2017 (30%) con descenso gradual posteriormente. **(Tabla 5)**

En cuanto a los antecedentes de comorbilidades y desenlace, se observó inmunosupresión en 73.6% de los casos con diagnóstico de infección y 61.3% con colonización; antecedente de comorbilidad en 95.5% y 90.3% respectivamente; por tipo de comorbilidad, cáncer predominó en ambos grupos, pero fue mayor la proporción en casos con infección activa (70.9%); el antecedente de cirugía gastrointestinal se presentó en 8.2% en activa y 3.2% en colonización; y de las 4 defunciones observadas, 3 de ellas ocurrieron en pacientes con diagnóstico de infección. **(Tabla 6)**

**Tabla 5.** Comparación de pacientes con infección y colonización, por edad, sexo y año de atención

Variable	Infección		Colonización	
	n = 110	%	n = 31	%
<b>Sexo</b>				
Masculino	65	59.1	17	54.8
Femenino	45	40.9	14	45.2
<b>Grupo de edad</b>				
1-6 meses	2	1.8	4	12.9
7-12 meses	8	7.3	2	6.5
1-2 años	8	7.3	6	19.4
3-7 años	36	32.7	11	35.5
8-13 años	27	24.5	6	19.4
14-17 años	29	26.4	2	6.5
<b>Año de atención</b>				
2017	33	30.0	4	12.9
2018	14	12.7	7	22.6
2019	15	13.6	3	9.7
2020	10	9.1	2	6.5
2021	20	18.2	6	19.4
2022	18	16.4	9	29.0

**Tabla 6.** Comparación de pacientes con infección activa y colonización, por antecedentes, comorbilidades y desenlace

Variable	Infección		Colonización	
	n = 110	%	n = 31	%
<b>Inmunosupresión</b>				
Sí	81	73.6	19	61.3
No	29	26.4	12	38.7
<b>Comorbilidad</b>				
Sí	105	95.5	28	90.3
No	5	4.5	3	9.7
<b>Tipo de comorbilidad</b>				
Cáncer	78	70.9	17	54.8
Otra	18	16.4	7	22.6
Enfermedad cardiovascular	4	3.6	5	16.1
Enfermedad inflamatoria	2	1.8	2	6.5
Ninguna	6	5.5	2	6.5
<b>Cirugía gastrointestinal previa</b>				
Sí	9	8.2	1	3.2
No	101	91.8	30	96.8
<b>Defunción</b>				
Sí	3	2.7	1	3.2
No	107	97.3	30	96.8

Con base en los síntomas presentados y el tratamiento establecido, se identificó que en los pacientes con infección activa, los síntomas predominantes por orden de frecuencia fueron diarrea (52.7%), fiebre (29.1%), dolor abdominal (27.3%) y moco y sangre (20.9%), mientras que en los pacientes con colonización se observó principalmente diarrea (64.5%) y fiebre (38.7%). En cuando al tratamiento establecido, en los casos de infección activa se empleó metronidazol en 55.5% y vancomicina en 14.5% de los 110 pacientes. **(Tabla 7)**

**Tabla 7.** Comparación de pacientes con infección activa y colonización, por cuadro clínico y tratamiento establecido

Variable	Infección		Colonización	
	n = 110	%	n = 31	%
<b>Diarrea</b>				
Sí	58	52.7	20	64.5
No	52	47.3	11	35.5
<b>Fiebre</b>				
Sí	32	29.1	12	38.7
No	78	70.9	19	61.3
<b>Dolor abdominal</b>				
Sí	30	27.3	6	19.4
No	80	72.7	25	80.6
<b>Moco y sangre</b>				
Sí	23	20.9	4	12.9
No	87	79.1	27	87.1
<b>Náusea</b>				
Sí	12	10.9	2	6.5
No	98	89.1	39	125.8
<b>Metronidazol</b>				
Sí	61	55.5	8	25.8
No	49	44.5	23	74.2
<b>Vancomicina</b>				
Sí	16	14.5	3	9.7
No	93	84.5	28	90.3

### 13. DISCUSIÓN

"La infección por *Clostridioides difficile* representa un problema importante de salud a nivel mundial, ante las complicaciones que genera, las estancias hospitalarias prolongadas y el incremento en los gastos de atención médica". (Roberts, S., Swager, T., & Voss, L. (2021). Diagnosis and management of paediatric *Clostridioides difficile* infection in a tertiary centre: A prospective audit. *Journal of Paediatrics and Child Health*, p. 500–506). (Lamont, J. T. (2015). *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*, p. 1539-1548).

"Se considera que, durante el período neonatal y la primera infancia, la colonización asintomática es común y oscila de 21% al 48%, especialmente en los que cuentan con hospitalización prolongada previa, prematuridad, bajo peso al nacer y vía de nacimiento por cesárea". (Lee, J., Lin, H. J., Liu, H. C., Wu, Y. H., Tsai, P. J., & Ko, W. C. (2015). Clinical impact of *clostridium difficile* colonization. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, p. 241-248). "Por su parte, Santiago et al., y Hourigan et al., consideran que 37% de los niños de 0-1 mes de edad son portadores, 30% de los que tienen 1-6 meses, 14% de los de 6-12 meses de edad y 0-3% a los 3 años". (Santiago, García-Morín, M., Gonzalez, E., González, A. M., Izquierdo, G., Martos, A., Santos, M. L., Navarro, (2015). Aislamiento de *clostridium difficile* en niños hospitalizados con diarrea. *Anales de Pediatría*, p. 417-425) "Borali et al., consideran que porcentaje de colonización es aún más variable, del 2.5% al 90%". (Borali, E., Ortisi, G., Moretti, C., Stacul, E., Lipreri, R., Gesu, G., & De Giacomo, C. (2015). Community-acquired *clostridium difficile* infection in children: a retrospective study. *Digestive and Liver Disease*, p. 842-846).

"En México, Morfín et al., establecieron que la prevalencia de la cepa NAP1/BI/027 en la población general va de 28 a 91%, dependiendo de otro tipo de factores del paciente". (Garza, G. E., Aguirre, D. S. A., Escobedo S. R., Esparza, A. S., Pérez G. H. R., et al. (2016). *Clostridium difficile* outbreak caused by NAP1/BI/027 strain and non-027 strains in a Mexican hospital. *Braz J Infect Dis*, p. 8-13)

En nuestro estudio es consistente con lo reportado, principalmente con Morfín et al., ya que se identificó prevalencia de infección activa de 78% y de colonización 22%, con predominio en sexo masculino (58.2%) en ambos grupos y por edad, con frecuencia 3-7 años (32.7%) y 14-17 años (26.4%) en infección activa, mientras que en colonización predominó la edad de 3-7 años (35.5%). Como mencionamos estos resultados son en parte por la implementación de nuevas técnicas en 2020 y al ser un estudio retrospectivo permite valorar la importancia de que el seguimiento y documentación de los resultados de laboratorio se realicen de forma sistemática y prospectiva y se mejore su documentación en el expediente de donde obtuvimos los datos.

"Actualmente, la infección por *C. difficile* es la principal causa de diarrea asociada al uso de antibióticos en pacientes hospitalizados, debido a la producción de toxinas A y B, así como la toxina binaria AB". (Wu, Y. H., Tsai, P. J., & Ko, W. C. (2015). Clinical impact of *clostridium difficile* colonization p. 241-248) "Hensgens et

al., establecen que la toma previa aumenta entre 7 y 10 veces el riesgo de infección por *C. difficile* el primer mes, 3 veces al segundo mes, el cual se mantiene hasta el tercer mes e incluso más allá". (Hensgens, E. J., Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. J Antimicrob Chemother, p. 742-748).

"Olsen et al., y Dial et al., reportan que otros factores de riesgo asociados son el estado de inmunosupresión, antecedente de cirugía gastrointestinal o de comorbilidades, principalmente cáncer". (Olsen, C., & Dubberke, E. R. (2018). Increasing Age Has Limited Impact on Risk of Clostridium difficile Infection in an Elderly Population. Open Forum Infect Dis, p. 160) (Dial, S., Barkun, A. N., & Suissa, use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. JAMA, p. 2989-2995).

En nuestro estudio los resultados son consistentes, encontrando como parte de los antecedentes de los pacientes, inmunosupresión (70.9%), comorbilidad (94.3%), en las cuales la principal fue cáncer (67.4%) y se realizó cirugía gastrointestinal previa en 7.1%.

"De acuerdo con Hung et al., las manifestaciones clínicas de la infección por *Clostridioides difficile* pueden variar, y en la mayoría de los casos, se manifiestan como una diarrea leve autolimitada. Sin embargo, en algunos casos, se puede acompañar de sangre o moco, colitis pseudomembranosa e incluso culminar en defunción". (Hung, & Ko, W. C. (2015). Clinical impact of clostridium difficile colonization. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, p. 241-248). "En los pacientes con enfermedad de base de tipo oncológico el riesgo es aún mayor de desarrollar formas graves de la enfermedad". (Santiago, B., Guerra, Martos, A., Santos, M. L., Navarro, M. L., Hernández-Sampelayo, M., & Saavedra-Lozano, J. (2015). Aislamiento de clostridium difficile en niños hospitalizados con diarrea. Anales de Pediatría, p. 417-425) (Armin, S., Shamsian, S., & Drakhshanfar, H. (2013). Colonization with Clostridioides difficile in children with cancer. Iranian Journal of Pediatrics, p. 473–476). "En este estudio, de igual forma uno de los antecedentes más relevantes fue tener como comorbilidad algún tipo de cáncer, lo cual resalta la importancia de realizar el diagnóstico de infección por *C. difficile* cuando la sospecha clínica lo indique, independientemente de la edad del paciente". (Falces-Romero, I., S., Baquero-Artigao, F., Peña, M. M., & García-Rodríguez, J. (2018). Detección de clostridium difficile toxigénico en pediatría. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, p. 357-361).

En cuanto a la evolución de la enfermedad, Sammons et al., establecen que la infección por *C. difficile* en edad pediátrica se asocia con una mayor mortalidad, mayor estancia intrahospitalaria e incremento de costos para su atención. En nuestro estudio, se reportaron 4 defunciones, pero ninguna de ellas fue relacionada a la infección.

"Referente a las pruebas para establecer el diagnóstico, Kader et al., efectuó un estudio retrospectivo de todas las muestras de heces analizadas durante un

período de 20 meses. Los resultados revelaron que la detección de la toxina A o B por separado puede no ser lo suficientemente sensible en pacientes pediátricos. De las 1,061 muestras de heces de 1,031 niños, 276 (26.8%) dieron positivo para al menos una toxina de *C. difficile*. De las 276 muestras positivas, 51 (18.5%) solo fueron positivas para la toxina A, 133 (48.2%) solo para la toxina B y 92 (33.3%) positivas tanto para la toxina A como para la B". (L. V., Brandmarker, S. A., & Guandalini, S. (2000). Pediatric clostridium difficile: a phantom menace or clinical reality? Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, p. 220-231).

Por su parte, Lees et al., en un estudio en pacientes menores de 6 meses reportaron de 11% a 33% de pacientes con toxina A y B positiva.<sup>16</sup>

En este estudio, se reportaron 13.5% pacientes con cepa NAP1/B1/027 y 14.9% con toxina A y B, la PCR fue positiva en 22%, y no se identificaron casos con toxina A o B positiva de forma aislada.

"Es importante destacar que la detección del organismo y/o la toxina no es por sí sola diagnóstica, sino que debe estar respaldada por la presentación clínica de la enfermedad. A pesar de estas dificultades, se recomienda realizar el diagnóstico de la infección por *C. difficile* cuando la sospecha clínica lo indique, independientemente de la edad del paciente". (Baquero-Artigao, F., Peña, M. M., & García-Rodríguez, J. (2018). Detección de clostridium difficile toxigénico en pediatría. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, p. 357-361).

Considerando lo anterior, es relevante promover el uso racional de antibióticos en la población pediátrica, así como de los programas de control de infecciones para prevenir esta enfermedad en los niños, especialmente, las medidas de prevención en el área de hospitalización enfocadas en evitar la diseminación mediante el aislamiento del paciente, contemplando los insumos necesarios que deben retirarse antes de salir de la habitación, además del lavado de manos constante<sup>28</sup>, además es importante es que se recomienda utilizar agua y jabón ya que elimina un mayor número de esporas que si se realiza higiene de manos con solución alcoholada, sin embargo las guías SHEA de 2022 recomiendan no retirar a la solución alcoholada del área del paciente ya que es mejor el realizar higiene de manos a no hacerlo y el tener un frasco de solución alcoholada en el área de atención facilita esta medida así mismo en sitios donde el agua no es segura o existe escasez de agua sería una medida adecuada. Las medidas antes mencionadas han demostrado ser medidas eficaces para el control de este tipo de infecciones.

Dentro de las fortalezas del estudio, se encuentra que aportará información valiosa a la institución, con la finalidad de buscar la aplicabilidad de los resultados en futuras valoraciones, para la detección oportuna de pacientes con infección por *C. difficile*, ya que los estudios realizados referente al tema, se enfocan principalmente en población adulta, y la literatura en población pediátrica es más limitada. Otra de las fortalezas, es el tamaño de muestra contemplado, ya que a diferencia de otras publicaciones fue mayor y contempla un periodo considerable de 5 años. Por otro lado, dentro de las debilidades del estudio, se considera el tipo de diseño

empleado, ya que al basarse en información retrospectiva existe riesgo de contener error de registro en la información contemplada, además, otra debilidad se considera que la prueba de laboratorio empleada para la detección y orientar el diagnóstico de infección por *C. difficile* no pudo ser la misma para todos los años contemplados en el periodo de estudio, sino que de 2017 al 2019 solo se realizó búsqueda de cepa NAP1/B1/027 y a partir del 2020 se inició la búsqueda de la toxina A y B. Así mismo no se pudo documentar el número total de pacientes estudiados a quien se les realizó cada una de estas pruebas.

## 14. CONCLUSIONES

Con base en los objetivos planteados, se establecen las siguientes conclusiones:

- La prevalencia de infección activa fue de 78% y de colonización 22%, con mortalidad de 2.8%, no relacionada a infección por *C. difficile*.
- Se reportaron 13.5% pacientes con cepa NAP1/B1/027 y 14.9% con toxina A y B, la PCR fue positiva en 22%.
- Los antecedentes más frecuentes en los pacientes fueron: sexo masculino (58.2%), edad de 3-7 años (33.3%), 8-13 años (23.4%) y 14-17 años (22%) principalmente. Además, presentaron inmunosupresión (70.9%), comorbilidad (94.3%), principalmente cáncer (67.4%), con cirugía gastrointestinal previa en 7.1%, esto relacionado con que el hospital es de tercer nivel de atención.
- En el cuadro clínico predominó diarrea (55.3%), fiebre (31.2%) y dolor abdominal (25.5%) y moco y sangre (19.1%), sobre todo en los pacientes con infección activa.
- El tratamiento empleado fue con metronidazol en 48.9%, vancomicina en 13.5% y otro antibiótico en 58.9%, principalmente, meropenem (17%), cefepime (15.6%), ceftriaxona (8.5%) y linezolid (6.4%).

## 15. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ahmad OZ, Cohen MB. Infección por Clostridioides difficile, Nelson, Tratado de Pediatría. Vol. 1. 20.<sup>a</sup> edición. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 2193- 2197.
2. Gates, V., Best, E., Roberts, S., Swager, T., & Voss, L. (2021). Diagnosis and management of paediatric Clostridioides difficile infection in a tertiary centre: A prospective audit. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 57(4), 500–506.
3. Rzayev, T., Yüksel Mayda, P., Erkan, T., Kocazeybek, B., & Kutlu, T. (2021). Clostridioides difficile colonization before and after hospitalization in children. *Turkish Archives of Pediatrics*, 56(6), 585–590.
4. Sayyadi, M., Kouhsari, E., Kalvandi, G., Kazemian, H., Ghafouri, Z., & Sadeghifard, N. (2021). Characteristics of clostridioides difficile colonization in Iranian children. *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunità*, 33(3), 209-219.
5. Hung, Y., Lee, J., Lin, H. J., Liu, H. C., Wu, Y. H., Tsai, P. J., & Ko, W. C. (2015). Clinical impact of clostridium difficile colonization. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 48(3), 241-248.
6. Borali, E., Ortisi, G., Moretti, C., Stacul, E., Lipreri, R., Gesu, G., & De Giacomo, C. (2015). Community-acquired clostridium difficile infection in children: a retrospective study. *Digestive and Liver Disease*, 47(10), 842-846.
7. Morinville, V. D., & McDonald, J. (2005). Clostridium Difficile-Associated diarrhea in 200 Canadian children. *The Canadian journal of gastroenterology*, 19(8), 497-501.
8. Santiago, B., Guerra, L. F. A., García-Morín, M., Gonzalez, E., González, A. M., Izquierdo, G., Martos, A., Santos, M. L., Navarro, M. L., Hernández-Sampelayo, M., & Saavedra-Lozano, J. (2015). Aislamiento de clostridium difficile en niños hospitalizados con diarrea. *Anales de Pediatría*, 82(6), 417-425.
9. Hourigan, S. K., Sears, C. L., & Oliva-Hemker, M. (2016). Clostridioides difficile infection in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(4), 1020–1025.
10. Armin, S., Shamsian, S., & Drakhshanfar, H. (2013). Colonization with Clostridioides difficile in children with cancer. *Iranian Journal of Pediatrics*, 23(4), 473–476.
11. DGO.SSA. (2016). Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica hospitalaria de la RHOVE. Red hospitalaria de vigilancia epidemiológica. México 43-44.

12. Díaz-Jimenez, I. V, 2013. Clostridium difficile, un agente a considerar en Pediatría. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría. Vol 26, Num 104.
13. Senchyna, F., Gaur, R. L., Gombar, S., Truong, C., Schroeder, L. F., & Banaei, N. (2017). Clostridium difficile PCR cycle threshold predicts free toxin. Journal of Clinical Microbiology, 55(9), 2651-2660.
14. González-García, N., Gómez-Pavón, J., & Martínez-Porras, J. (2005). Diagnóstico, tratamiento y control de la infección causada por clostridium difficile. Revista Española de Geriatria y Gerontología, 40(5), 310-319.
15. Falces-Romero, I., Troyano-Hernández, P., García-Bujalance, S., Baquero-Artigao, F., Peña, M. M., & García-Rodríguez, J. (2018). Detección de clostridium difficile toxigénico en pediatría. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 36(6), 357-361.
16. Lees, E. A., Miyajima, F., Pirmohamed, M., & Carrol, E. D. (2016). The role of clostridium difficile in the paediatric and neonatal gut — a narrative review. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 35(7), 1047-1057.
17. Sammons, J. S., Localio, R., Xiao, R., Coffin, S., & Zaoutis, T. E. (2013). Clostridium difficile infection is associated with increased risk of death and prolonged hospitalization in children. Clinical Infectious Diseases, 57(1), 1-8.
18. Feghaly, R. E. E., & Tarr, P. I. (2013). Editorial commentary: Clostridium difficile in Children: Colonization and consequences. Clinical Infectious Diseases, 57(1), 9-12.
- 19 Bryant, K., & McDonald, L. C. (2009). Clostridium difficile infections in children. Pediatric Infectious Disease Journal, 28(2), 145-146.
20. Castillo-Contreras, O., & Soriano-Álvarez, C. (2020). Diarrea nosocomial por clostridioides difficile en un hospital de referencia en Lima, Perú. Acta médica peruana, 37(4).
21. Ragusa, R., Giorgianni, G., Lupo, L., Sciacca, A., Rametta, S., La Verde, M., Mulè, S., & Marranzano, M. (2018). Healthcare-associated Clostridioides difficile infection: role of correct hand hygiene in cross-infection control. Journal of Preventive Medicine and Hygiene, 59(2), 145–152.
22. McFarland, L. V., Brandmarker, S. A., & Guandalini, S. (2000). Pediatric clostridium difficile: a phantom menace or clinical reality? Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 31(3), 220-231.
23. Leffler, D. A., & Lamont, J. T. (2015). Clostridium difficile infection. N Engl J Med, 372(16), 1539-1548.

24. Morfin, O. R., Garza, G. E, Aguirre, D. S. A., Escobedo S. R., Esparza, A. S., Pérez G. H. R, et al. (2016). Clostridium difficile outbreak caused by NAP1/BI/027 strain and non-027 strains in a Mexican hospital. *Braz J Infect Dis*, 20(1), 8-13.
25. Hensgens, M. P., Goorhuis, A., Dekkers, O. M., & Kuijper, E., Time interval of increased risk for Clostridium difficile infection after exposure to antibiotics. *J Antimicrob Chemother*, 67(3), 742-748.
26. Olsen, M. A., Stwalley, D., Demont, C., & Dubberke, E. R. (2018). Increasing Age Has Limited Impact on Risk of Clostridium difficile Infection in an Elderly Population. *Open Forum Infect Dis*, 5(7), 160.
27. Dial, S., Delaney, J. A., Barkun, A. N., & Suissa, use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired Clostridium difficile-associated disease. *JAMA*, 294(23), 2989-2995.
28. Bermejo, B. C., Tutor, U. P., & Ramos, M. A. (2020). Updated review of Clostridium difficile infection in elderly. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 55(4), 225-235.

## 16. ANEXOS

### 16.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sept	Oct	Nov	Dic
Búsqueda bibliográfica	X	X								
Marco Teórico Antecedentes Planteamiento del Problema			X	X						
Justificación, Objetivos /General y Específicos)				X	X					
Material y Métodos										
Plan de análisis						X	X			
Recolección de la información										
Procesamiento de la información						X	X			
Análisis de la información							X	X		
Redacción de la Tesis									X	X
Presentación de tesis										X