



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO**

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

AREA ACADEMICA DE MEDICINA

HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO



PROYECTO TERMINAL

***“MICROORGANISMOS AISLADOS EN COPROCULTIVOS DE PACIENTES
CON GASTROENTERITIS INFECCIOSA PERTENECIENTES AL SERVICIO
DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF EN EL PERIODO
COMPRENDIDO ENTRE MARZO DE 2016 Y MARZO DEL 2018”***

QUE PRESENTA LA MEDICO CIRUJANO

PAMELA PERALTA VERA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

**M.C. ESP. ISMAEL MEDECIGO COSTEIRA
PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA MÉDICA**

**M.C. ESP. BRENDA GODINEZ HERNÁNDEZ
MEDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIATRÍCA
ASESOR DEL PROYECTO TERMINAL**

**M.A.S.S. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
ASESOR METODOLÓGICO DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO**

**DR. EN C. LUILLI LÓPEZ CONTRERAS
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO**

**DRA. EN C. MARÍA DEL CARMEN ALEJANDRA HERNÁNDEZ CERUELOS
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, DICIEMBRE DEL 2018

De acuerdo con el artículo 77 del Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente, el jurado de examen recepcional designado, autoriza para su impresión el Proyecto Terminal titulado:

“MICROORGANISMOS AISLADOS EN COPROCULTIVOS DE PACIENTES CON GASTROENTERITIS INFECCIOSA PERTENECIENTES AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE MARZO DE 2016 Y MARZO DEL 2018”

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA, QUE SUSTENTA LA MEDICO CIRUJANO:

PAMELA PERALTA VERA

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, DICIEMBRE DEL 2018

POR LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

DRA. EN C. MARIA DEL CARMEN ALEJANDRA HERNÁNDEZ CERUELOS
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

DR. EN C. LUILLI LÓPEZ CONTRERAS
ASESOR METODOLÓGICO UNIVERSITARIO

POR EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ
DIRECTORA DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. ARTURO OROZCO FABRE
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO

M.C. ESP. ISMAEL MEDECIGO COSTEIRA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE PEDIATRÍA MÉDICA

M.C. ESP. BRENDA GODÍNEZ HERNÁNDEZ
MEDICO ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIATRICA

M.A.S.S. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ
ASESOR METODOLÓGICO DEL HOSPITAL
DEL NIÑO DIF HIDALGO

ÍNDICE GENERAL

Tablas.....	1
Anexos	2
Resumen.....	3
1 Introducción	4
1.1 Definición de diarrea y gastroenteritis.....	4
2 Antecedentes del Problema.....	23
3 Justificación	25
4 Objetivos.....	26
4.1. Objetivo general.....	26
4.2. Objetivos específicos	26
5 Hipótesis	27
6 Métodos	28
6.1. Planteamiento del problema.....	28
6.2. Pregunta de investigación	28
6.3. Diseño de estudio.....	28
6.4. Selección de la población	28
6.4.1. Criterios de inclusión	28
6.4.2. Criterios de exclusión	28
6.4.3. Criterios de eliminación.....	29
6.5. Marco muestral	29
6.5.1. Tamaño de la muestra.....	29
6.5.2. Muestreo	29
6.6. Definición operacional de variables	29
6.6.1. Instrumentos de recolección	31
6.7. Aspectos éticos	32
6.8. Análisis estadístico	32
7 Resultados.....	33
8 Discusión	38
9 Conclusiones.....	40
10 Bibliografía.....	41

INDICE DE TABLAS

Tabla número 1. Evaluación clínica y clasificación de severidad de deshidratación en niños con gastroenteritis aguda.

1

EVALUACIÓN CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD DE DESHIDRATACIÓN EN NIÑOS CON GASTROENTERITIS AGUDA			
	Deshidratación mínima o ausente (<3% de pérdida de peso)	Deshidratación leve a moderada (3-9% de pérdida de peso)	Deshidratación severa (>9% de pérdida de peso)
<i>Estado mental</i>	Bien, alerta	Normal, fatigado o inquieto, irritable	Letárgico, nivel de conciencia disminuida
<i>Sed</i>	Bebe normalmente, podría rechazar líquidos	Sediento, avidez por los líquidos	Bebe con dificultad, incapaz de beber
<i>Frecuencia cardíaca</i>	Normal	Normal a aumentada	Taquicardia, bradicardia en los casos más severos
<i>Calidad del pulso</i>	Normal	Normal a disminuido	Débil, filiforme o no palpable
<i>Patrón respiratorio</i>	Normal	Normal a rápido	Profundo
<i>Ojos</i>	Normal	Levemente hundidos	Profundamente hundidos
<i>Lágrimas</i>	Presentes	Disminuidas	Ausentes
<i>Boca y lengua</i>	Húmedas	Secas	Agrietadas
<i>Pliegue cutáneo</i>	Recuperación instantánea	Recuperación en <2 segundos	Recuperación en >2 segundos
<i>Llene capilar</i>	Normal	Prolongado	Prolongado, mínimo
<i>Extremidades</i>	Tibias	Frías	Frías, moteadas, cianóticas
<i>Flujo urinario</i>	Normal a disminuido	Disminuido	Mínimo

Fuente: Organización Panamericana de la Salud

ANEXOS

Expediente electrónico Histoclin

Cédula de recolección de datos elaborada en Office Excel

VARIABLE	
Numero de muestra	Número consecutivo asignado para la identificación de la muestra
Edad	Número de años
Sexo	Femenino, masculino
Tipo de neoplasia	Neoplasias hematológicas y tumores sólidos
Gastroenteritis	Número de evacuaciones líquidas, con moco o sangre
Duración de la diarrea	Aguda, persistente o crónica
Neutropenia	Leve, moderada, severa y profunda
Manifestaciones sistémicas	Fiebre, cefalea, malestar general, dolor abdominal, distensión abdominal
Deshidratación	Leve, moderada y severa
Microorganismos aislados en coprocultivos	Aislamiento encontrado

RESUMEN

Introducción: En el paciente oncológico el inmunocompromiso secundario, el tipo de cáncer, la desnutrición y sobretodo el grado de neutropenia predisponen a múltiples infecciones entre las que destacan aquellas de origen gastrointestinal, éstos cuadros diarreicos pueden ser de evolución muy insidiosa, prolongada y las complicaciones son muy frecuentes aumentando los días estancia intrahospitalaria y costos de hospitalización.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

Resultados: Se realizó la selección de 76 pacientes oncológicos pediátricos con coprocultivo solicitado y diagnóstico clínico de gastroenteritis en el periodo comprendido entre marzo de 2016 y marzo del 2018 con el objeto de identificar los principales agentes causales.

Discusión: En el 84% de los coprocultivos se aisló flora bacteriana habitual entre la cual destaca *E. coli* y otros gramnegativos, no se lograron identificar casos de *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter* los cuales consideran los principales agentes patógenos en países de primer mundo cuya literatura empleamos para protocolo diagnóstico y terapéutica, **Conclusiones:** Ante la falta de estudios nacionales que identifiquen los principales agentes asociados a gastroenteritis infecciosas y que consideren factores de riesgo del huésped así como las condiciones de saneamiento presentes en nuestro país se propone con éste trabajo la necesidad de la creación de guías propias de diagnóstico.

Palabras clave: Paciente oncológico, neutropenia, gastroenteritis, coprocultivo

1 Introducción

1.1 Definición de diarrea y gastroenteritis

La palabra diarrea deriva del griego “*diarrhoia*” que significa “fluir a través de”, constituye un síntoma y no una enfermedad. Se define como gastroenteritis al cuadro de diarrea (deposiciones de menor consistencia y mayor frecuencia que la habitual que puede o no ir acompañado de vómitos, dolor abdominal y/o fiebre (1). Según criterios de duración la diarrea se clasifica como “aguda” cuando se extiende hasta dos semanas, “persistente” cuando va de dos a cuatro semanas y “crónica” cuando excede cuatro semanas en forma continua u ocho semanas en forma intermitente (2).

Etiopatogenia en pacientes oncológicos

Ante un paciente oncológico que presenta un cuadro de gastroenteritis, éste puede deberse a causas no infecciosas como lo son intoxicaciones alimentarias, consumo de fármacos y patologías concomitantes, sin embargo, al igual que en el paciente inmunocompetente la principal causa es de origen infeccioso, ya sean virales, bacterianas o parasitarias (3). La bacteriemia secundaria en éste grupo de pacientes se reporta con una incidencia del 10% al 24% (4).

Factores de riesgo

En los pacientes con cáncer se produce una alteración de los distintos factores de riesgo, éstos nunca están alterados de forma aislada, sino que siempre hay una combinación de defectos inmunitarios que depende de la enfermedad subyacente y en términos generales del tratamiento utilizado (4). Entre los principales a mencionar se encuentran:

- **Inmunocompromiso**

Se denomina así al conjunto de alteraciones en el sistema inmune innato o bien adquirido causantes de alteraciones cuantitativas y cualitativas para responder de manera adecuada a la invasión por patógenos bacterianos y fúngicos, aumentando por tanto el riesgo de

infección. En el caso de paciente oncológico puede estar producido por los efectos de la enfermedad de base o por el manejo con citotóxicos (5).

- **Tipo de cáncer**

Las neoplasias hematológicas forman un grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas, determinando el estado de diferenciación de la transformación celular el fenotipo de la enfermedad. Incluyen las leucemias y los linfomas. Las leucemias se producen por la proliferación incontrolada de los blastos que se acumulan en la médula ósea, desplazando el resto de células sanguíneas, las más frecuentes en niños son las leucemias linfoblásticas agudas. Los linfomas son cánceres que se desarrollan a partir del sistema linfático. Se encuentra en una serie de órganos como bazo, timo, ganglios, médula ósea, y otros órganos que contienen tejido linfoide como las amígdalas, la piel, el intestino delgado y el estómago, pueden dividirse en Linfoma de Hodgkin y Linfoma no Hodgkin, siendo éste último el más común en los niños (6).

Los tumores sólidos son masas anormales de tejido que, por lo general, no contienen áreas con quistes o líquidas. Los diferentes tipos reciben su nombre por el tipo de células que los forman, se destacan por frecuencia los tumores de sistema nervioso centrales, sarcomas de partes blandas, tumores de Wilms, tumor de células germinales y retinoblastoma (7).

Existen diferencias importantes entre las enfermedades hematológicas y los tumores sólidos, fundamentalmente relacionados al tipo de inmuno compromiso y que se relaciona con la incidencia y severidad de las complicaciones infecciosas. La inmunosupresión humoral está presente en los tumores hematooncológicos como leucemia o linfoma y muestra las siguientes características (8):

- ✓ Neutropenia más intensa y prolongada.
- ✓ Asociación de neutropenia, mucositis severa e inmunosupresión celular.
- ✓ Diátesis hemorrágicas con afectación cutánea y de mucosas.
- ✓ Menor disfunción de órganos.
- ✓ Mayor uso de antimicrobianos, de reacciones alérgicas e interacciones.

La inmunosupresión celular no suele tener tanta relevancia como la neutropenia en los pacientes oncológicos no complicados, el uso de dosis altas de esteroides en algunos pacientes y sobre todo la utilización en los últimos años de análogos de purina como cladribina o fludarabina, ha hecho cambiar esta situación en los últimos años ya que ha demostrado una clara predisposición a infecciones fúngicas (8).

- **Quimioterapia**

En general, la quimioterapia estándar para tumores sólidos produce menor toxicidad medular que la quimioterapia para neoplasias hematológicas (8, 11, 12).

- **Neutropenia**

Se define como la reducción en el recuento absoluto de neutrófilos en la sangre. El riesgo de infección en los pacientes neutropénicos está determinado fundamentalmente por la intensidad y la duración de la neutropenia. Según el recuento celular se clasifica de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud en (5):

- ✓ Leve 1500-1000 células/mm³.
- ✓ Moderada 1000-500 células/mm³.
- ✓ Severa 500 a 100 células/mm³.
- ✓ Profunda menos de 100 células/mm³ o con una caída de 25% al 50% respecto a una basal.

Según la duración de la neutropenia se considera (9, 11):

- ✓ De bajo riesgo: la que dura menos de 7 días.
- ✓ De riesgo moderado: la que persiste entre 7 y 14 días.
- ✓ De alto riesgo: la que se mantiene durante más de 14 días.

A su vez la duración y la intensidad de la neutropenia están determinadas por el tipo de cáncer, el estado de la enfermedad de base y el tipo de quimioterapia recibida. Cuando se tratan de neoplasias sólidas la duración media de la neutropenia no suele superar los 7 días, por el contrario, el tratamiento de inducción de pacientes con neoplasias hematológicas conlleva períodos de neutropenia fácilmente superiores a 14 días (9).

El paciente neutropénico merece una consideración especial por su gran susceptibilidad a las infecciones, que pueden ser muy graves y progresar rápidamente, incluso en ausencia de los signos y síntomas clásicos de infección. La bacteriemia representa la gran mayoría de las infecciones que se documentan microbiológicamente, y sólo el 35% de los pacientes con neutropenia febril presenta algún dato clínico o microbiológico que permita identificar la infección (10).

De los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril, entre un 48 y un 60% sufren una infección, y hasta el 20% de aquellos con recuento menor de 500 células presentan bacteriemia tras el reconocimiento de que los pacientes neutropénicos no constituyen un grupo homogéneo, sino que se pueden categorizar en diferentes grupos de riesgo atendiendo fundamentalmente al tipo y el estado de la enfermedad de base, y a la intensidad del tratamiento quimioterapéutico (11, 12).

- **Fiebre**

La fiebre en el paciente oncológico se define como el registro de temperatura axilar de 38,3°C o mayor en una toma, o una temperatura de 38°C o mayor en dos medidas consecutivas separadas por una hora, o una temperatura mayor de 38,1°C al menos durante una hora (3, 5, 12).

- **Desnutrición**

La malnutrición, desde el punto de vista oncológico, se podría definir como el conjunto de déficit en la composición de diversos compartimentos corporales inducidos por la enfermedad tumoral, la prevalencia es de 15- 20% en el momento del diagnóstico del tumor y hasta del 80-90% en casos de enfermedad avanzada (13), favorece el desarrollo de infecciones a través de varios mecanismos como alteración de la barrera cutáneo-mucosa, de la función fagocítica, disminución de la movilización de los macrófagos y de la función de los linfocitos por lo que en el caso de las gastroenteritis se relaciona como una diarrea más prolongada y severa que aumenta el riesgo de muerte (21).

- **Alteraciones de las barreras cutáneomucosas**

La piel y las mucosas constituyen la primera barrera frente a la invasión por microorganismos endógenos o adquiridos, y cualquier proceso que provoque una ruptura de su integridad constituye un factor de riesgo. Las mucositis secundarias a quimioterapia suponen una puerta de entrada para los gérmenes que colonizan el tracto digestivo y que se relacionan a procesos de infección digestiva, las venopunciones, accesos vasculares permanentes, sondas vesicales, endoscopias usuales en un paciente hospitalizado y con multivisión también rompen esta barrera cutáneomucosa (3, 5).

- **Ingesta de antibióticos y esteroides**

El uso de profilaxis antibiótica provoca cambios en la etiología y la expresión clínica de los pacientes neutropénicos infectados (9).

El uso previo de antibióticos de amplio espectro induce cambios radicales en la flora habitual que permiten la translocación bacteriana y favorece la invasión de microorganismos por microorganismos comensales de la piel, la mucosa orofaríngea y la luz intestinal (9, 25).

La respuesta inmunológica celular también está modificada por tras la administración de esteroide (28).

- **Barreras defensivas del huésped**

Acidez gástrica: destruye gran cantidad de bacterias, motivo por el que es preciso un inóculo grande para que se desarrolle la infección (25, 28).

Peristaltismo intestinal, que se incrementa con la infección, favorece el arrastre de los gérmenes e impide que se adhieran a la mucosa (28).

Presencia de flora saprofita del colon evita la adherencia del microorganismo a la mucosa, por lo que los pacientes que presentan una reducción de la flora intestinal tras recibir tratamiento antibiótico de amplio espectro tienen más posibilidades de presentar infección con menor inóculo (28).

Presencia de inmunidad específica (IgA), que impide que los microorganismos se adhieran (28).

El uso de catéteres vasculares y más aún los catéteres de larga estancia, así como los catéteres urinarios alteran la barrera defensiva de la piel permitiendo la entrada de microorganismos (28).

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

La anamnesis completa y un examen físico minucioso son herramientas muy útiles, siendo pilares diagnósticos en el momento de evaluar al paciente:

1) Confirmar que estamos frente a un cuadro de gastroenteritis

Se define como 3 deposiciones anormales en 24 horas que puede o no ir acompañado de vómitos, dolor abdominal y/o fiebre, las deposiciones anormales se consideran como aquellas de menor consistencia y mayor frecuencia que la habitual (15).

2) Determinar su severidad (grado de deshidratación)

Se propone manejo individualizado de acuerdo al grado de deshidratación, en el paciente pediátrico el patrón de oro es la determinación del porcentaje de pérdida de peso sin embargo, habitualmente no se encuentra disponible el valor del peso al inicio del episodio de diarrea por lo que deben buscarse en el examen físico los signos de deshidratación (15).

Los cuadros de gastroenteritis agudos asociados a deshidratación moderada a severa en el paciente oncológico constituye un factor de riesgo de complicaciones y muerte por lo que exige la detección oportuna y un manejo más agresivo (15).

Se distinguen tres categorías de severidad que se muestran en la siguiente tabla (15):

EVALUACIÓN CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN DE SEVERIDAD DE DESHIDRATACIÓN EN NIÑOS CON GASTROENTERITIS AGUDA

	Deshidratación mínima o ausente (<3% de pérdida de peso)	Deshidratación leve a moderada (3-9% de pérdida de peso)	Deshidratación severa (>9% de pérdida de peso)
<i>Estado mental</i>	Bien, alerta	Normal, fatigado o inquieto, irritable	Letárgico, nivel de conciencia disminuida
<i>Sed</i>	Bebe normalmente, podría rechazar líquidos	Sediento, avidez por los líquidos	Bebe con dificultad, incapaz de beber
<i>Frecuencia cardíaca</i>	Normal	Normal a aumentada	Taquicardia, bradicardia en los casos más severos
<i>Calidad del pulso</i>	Normal	Normal a disminuido	Débil, filiforme o no palpable
<i>Patrón respiratorio</i>	Normal	Normal a rápido	Profundo
<i>Ojos</i>	Normal	Levemente hundidos	Profundamente hundidos
<i>Lágrimas</i>	Presentes	Disminuidas	Ausentes
<i>Boca y lengua</i>	Húmedas	Secas	Agrietadas
<i>Pliegue cutáneo</i>	Recuperación instantánea	Recuperación en <2 segundos	Recuperación en >2 segundos
<i>Llene capilar</i>	Normal	Prolongado	Prolongado, mínimo
<i>Extremidades</i>	Tibias	Frías	Frías, moteadas, cianóticas
<i>Flujo urinario</i>	Normal a disminuido	Disminuido	Mínimo

Fuente: Organización Panamericana de la Salud

3) Distinguir la causa más probable

La valoración integral orientará al facultativo acerca de la posible etiología, la identificación de gérmenes patógenos, ya sean bacterias, virus, o parásitos, el riesgo de patógenos potenciales es amplio y en pacientes inmunosuprimidos deberán considerarse los agentes habituales y se agrega el riesgo de agentes oportunistas ya bien reconocidos en la literatura. Una muestra de coprocultivo de materias fecales está indicada en todos los casos de (1,16):

- Paciente inmunocomprometido (inmunodeficiencia congénita o adquirida).
- Sospecha de *Clostridium difficile* o síndrome urémico hemolítico.
- Diarrea con sangre.
- Fiebre alta persistente y/o compromiso de estado general severo.
- Diarrea persistente >14 días.
- Evolución insidiosa, con datos de deshidratación severa.
- En el paciente con infección nosocomial.

Los estudios diagnósticos deben solicitarse en forma dirigida dependiendo de la sospecha clínica, en general se puede emplear como método diagnóstico al coprocultivo el cual identifica de manera común *Salmonella* y *Shigella*, la positividad de éstos es relativamente baja y bordea el 6%, y hasta el 12% para los coprocultivos ampliados a gérmenes más específicos como pueden ser *Campylobacter jejuni*, *E. coli productora de toxina Shiga*, los cuales están altamente relacionados a cuadros de inmunosupresión, al identificar alguna bacteria debe realizarse antibiograma debido a la alta frecuencia de resistencia a antibióticos en nuestro medio). Otros métodos diagnósticos incluyen el coproparasitoscópico en búsqueda principalmente de *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis*, y algunos inmunológicos como PCR, detección rápida de antígenos (2) que en algunos casos no es eficaz en la detección temprana debido a la inadecuada respuesta *per se* en el paciente oncológico (1, 18).

En el paciente sin inmunocompromiso además de la corrección del estado de hidratación, los antimicrobianos son de uso rutinario en el tratamiento de los casos con aislamiento de *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Campylobacter jejuni*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* así como *Clostridium difficile* (14).

Los pacientes oncológicos de acuerdo a su estado de inmunocompromiso conllevan un riesgo aumentado de infección por patógenos entéricos como lo son:

Infección por *Campylobacter*

El *Campylobacter* se caracteriza por ser una bacteria gram negativa, aerobia, microaerofílica, móvil, pleomorfa pudiéndose observar como bacilos delgados curvos, espirales, en coma y “en forma de eses”. La familia *Campylobacteriaceae* consta de más de 20 especies patógenas, *C. jejuni* y *C. coli* son los patógenos más importantes del género, siendo el primero el responsable de entre 80 y 85% de las infecciones. Considerada una zoonosis mundial muy común en países industrializados y en vías de desarrollo, las aves de consumo y sus subproductos constituyen uno de los principales reservorios y fuente de infección humana, se considera principalmente de tipo ocupacional como los granjeros,

carniceros y procesadores de alimentos de aves de corral y a las mascotas son una fuente de transmisión que puede infectar al humano. Es habitual que se presente un periodo prodrómico con fiebre, cefalea, mialgia y malestar general entre 12 y 24 horas antes del inicio de los síntomas, el periodo de incubación es de 2 a 5 días pero puede extenderse hasta los 10 días, al inicio de la infección las evacuaciones son líquidas y en pacientes sin inmunocompromiso autolimitan entre 4 y 6 días pero a medida que progresa las evacuaciones se tornan disenteriformes pudiendo llegar a más de 8 o 10 al día y se pueden acompañar de dolor abdominal (19).

El diagnóstico bacteriológico se hace con la demostración del microorganismo mediante un examen directo de heces, la observación de muestras mediante microscopia de campo oscuro o de contraste de fases puede poner de manifiesto la movilidad característica del *Campylobacter* aportando un diagnóstico rápido. El empleo de métodos serológicos y moleculares como la PCR y una de sus variantes, la PCR múltiple son otras herramientas útiles en la epidemiología y la investigación (18). En medios no selectivos es prácticamente imposible aislarlos ya que no pueden competir con otras bacterias que forman parte de la microbiota habitual del tracto gastrointestinal (19).

Es necesaria la terapia antimicrobiana cuando los síntomas son prolongados, muy graves o en casos de inmunosupresión, en estos casos, la terapia temprana elimina rápidamente los microorganismos de la materia fecal y reduce los síntomas asociados con la infección (20). El tratamiento de elección son los macrólidos como la eritromicina, la azitromicina es efectiva frente éstas infecciones pero no parece proporcionar una ventaja clínica (21), alternativamente se emplean las cefalosporinas de tercera generación en casos enterales y carbapenemes o aminoglucósidos para tratar la bacteriemia severa (22), también presenta sensibilidad a otros antibióticos como fluoroquinolonas (aunque las guías terapéuticas internacionales recomiendan evitar su administración en menores de 18 años si existe otra alternativa) (23).

La bacteriemia y otras manifestaciones extraintestinales son muy comunes en los pacientes oncológicos (24).

Salmonellosis

El género *Salmonella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, son bacilos gramnegativos no formadores de esporas, anaerobios facultativos provistos de flagelos y móviles, de acuerdo con la presencia de los antígenos en su superficie pueden actualmente serotiparse más de 2.300 variedades. Los seres humanos son los únicos huéspedes de este tipo de salmonellas, la fuente de nuevas infecciones son los enfermos, los enfermos crónicos y los portadores sanos crónicos. La fiebre tifoidea es una enfermedad febril aguda de origen entérico producida por la *Salmonella typhi*, en raras ocasiones *Salmonella paratyphi A*, *paratyphi B* (*Salmonella schottmuelleri*) y *Salmonella paratyphica C* (*Salmonella hirschfeldii*) pueden producir un cuadro clínico similar (25). En países de primer mundo como Estados Unidos el 65% de los casos de *Salmonella* ocurren en el paciente oncológico, solo la bacteriemia fue la presentación más común en el 42.5% de los casos, seguido por bacteriemia con infección local que se presenta en el 15% de los casos y bacteriemia con enteritis en el 7.5% de los casos (28).

La vía de transmisión es la fecal-oral, a través de aguas contaminadas no higienizadas, alimentos manipulados por portadores, ingestión de crustáceos contaminados o vegetales regados con aguas contaminadas, una vez que la persona ingiere *Salmonella* el desarrollo de la enfermedad depende del inóculo ingerido (precisa más de un millón de gérmenes), de su virulencia y de factores dependientes del huésped como el grado de inmunodeficiencia y acidez gástrica (25), una vez superada pasan al intestino delgado donde se adhieren a receptores específicos de las vellosidades y atraviesan la mucosa alcanzando las placas de Peyer donde se multiplican, pasan a la sangre y posteriormente al sistema reticuloendotelial, acumulándose en los órganos ricos en él como hígado, bazo y médula ósea, finalmente vuelven a pasar al intestino y a vesícula biliar. Las placas de Peyer se muestran tumefactas pudiéndose ulcerar la mucosa intestinal pasada la primera semana sobre todo en los pacientes con diagnóstico o tratamiento tardíos y originan hemorragia o perforación, las dos complicaciones más graves asociadas a mortalidad (25). Son excepcionales otras localizaciones, la bacteriemia en el paciente oncológico ocurre hasta en el 65% de los casos infectados (27).

El periodo de incubación suele ser variable, entre 2 y 3 semanas, comienza como un cuadro sistémico insidioso indistinguible de otras enfermedades enteroinvasivas, en el curso de la enfermedad se destacan fiebre de intensidad variable, cefalea, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y escalofríos, los signos más habituales que podemos encontrar son hepatoesplenomegalia, roseóla, lengua saburral, bradicardia relativa y a veces estupor (26).

El diagnóstico se basa en el aislamiento de la *Salmonella typhi-murium*, fundamentalmente en los hemocultivos que suelen ser positivos en la primera semana en el 90% de los casos, perdiendo sensibilidad con el paso de los días (50% en la tercera semana), el coprocultivo se realiza en medios habituales y suele ser negativo en la primera semana y termina siendo positivo en el 75% de los casos en la tercera semana, en el caso de un portador crónico el coprocultivo positivo puede inducir a error, también se puede aislar el microorganismo en la médula ósea (permite el aislamiento del germen al comienzo de la enfermedad incluso en aquellos que han recibido antibióticos) y en lesiones de la piel (roséola). El diagnóstico serológico cada vez se utiliza menos por su baja sensibilidad y especificidad, puede ser útil en aquellos pacientes en los que se sospecha la enfermedad y que han tomado antibióticos antes de la toma de hemocultivos que resultaron siendo éstos negativos. Títulos de anticuerpos tipo Ig M anti-O superiores a 1/640 o aumento de valores de títulos basales en 4 o más veces tienen valor diagnóstico. Las técnicas de PCR aún no están siendo utilizadas de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios (26).

Las fluoroquinolonas son la terapia actual de primera elección, las cefalosporinas de tercera generación tienen alta tasa de falla y resistencias, también se han empleado cloranfenicol, ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazol para las cuales ya se han descrito cepas resistentes. En la era preantibiótica tenía una mortalidad del 15%, en el momento actual puede oscilar entre el 10 y el 30% en países de tercer mundo dependiendo de las cepas multirresistentes, las deficiencias sanitarias y, sobre todo, del retraso en el inicio de la terapia antibiótica (26).

Fiebre paratifoidea o salmonelosis gastroenteríticas

También denominadas salmonelosis no tifoideas, son cualquier infección producida por *Salmonellas spp (no typhi)*, corresponde 98% de los serotipos aislados en los pacientes oncológicos. Su reservorio habitual es el tubo digestivo de las aves, cerdos, bóvidos y muchos otros animales salvajes o de compañía, siendo con diferencia los productos del pollo y gallina (carne y huevos) el origen de la mayoría de los casos, las personas portadoras crónicas son también fuente de infección. El mecanismo de transmisión en el 85% de los casos es el consumo de agua o alimentos contaminados o mal cocidos durante las épocas de calor (28).

No se conocen con certeza los mecanismos responsables de la gastroenteritis por salmonella, pero al igual que en la fiebre tifoidea depende de la cantidad del inóculo, virulencia del microorganismo, barreras defensivas del huésped (acidez gástrica, peristaltismo, flora saprofita intestinal), tratamiento antibiótico previo, uso crónico de esteroide, desnutrición, hospitalizaciones recientes, hacinamiento y estados de inmunodeficiencia. Tras alcanzar el intestino las salmonellas se multiplican en la pared intestinal donde producen en su mucosa un infiltrado masivo de neutrófilos e ingreso del microorganismo al enterocito, es poco habitual la presentación en forma de bacteriemia, sin embargo es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos donde puede estar relacionado a mortalidad (28).

Tras un periodo de incubación de 6 a 48 horas desde la ingesta de alimentos o agua contaminados, aparece la diarrea que va desde varias deposiciones blandas y sin sangre a diarrea fulminante y sanguinolenta, fiebre de 38-39° C en las primeras 48-72 horas, náuseas, vómitos, dolor abdominal tipo cólico produciendo una gastroenteritis aguda indistinguible de otros patógenos entero invasivos y acompañado de otros síntomas sistémicos como escalofríos, cefalea, mialgias, en los pacientes inmunocompetentes el cuadro en general, se auto limita en menos de 6 a 10 días sin necesidad de manejo antibiótico, sin embargo en el paciente oncológico, la inmunosupresión secundaria se relaciona a casos de bacteriemia e infecciones focales extradigestivas (28).

El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento del germen por cultivo del sitio relacionado al cuadro clínico del paciente (heces, sangre, orina, foco metastático), en los casos de enteritis el coprocultivo será con frecuencia positivo, en caso de fiebre entérica el hemocultivo también será positivo, los estudios de imagen harán el diagnóstico de infecciones localizadas. Las reacciones de Widal, de aglutinación, son positivas en menos de 50% de los casos de infección, y para tener valor diagnóstico deben parearse (dos estudios con diferencia de dos a tres semanas entre uno y otro), con incremento de los niveles de anticuerpos cuando menos cuatro veces el basal y ser únicos para evitar interpretaciones erróneas por panglutinación (reacciones febriles positivas) por hipergamaglobulinemia policlonal inespecífica en la fase aguda febril de la respuesta inflamatoria sistémica (28).

La administración de antibióticos en todos los casos de enteritis por *Salmonella spp.* es obligada en el paciente oncológico, deberán emplearse como primera elección las cefalosporinas de tercera generación, otros antibióticos menos empleados incluyen a trimetoprim/sulfametoxazol, amoxicilina o las fluoroquinolonas (la contraindicación de su empleo en pacientes menores de 18 años no es absoluta pero se ha demostrado que prolongan la excreción de salmonelas en heces y aumentan por tanto la duración del estado de portador fecal asociándose a casos de recidivas y desarrollo de resistencias (29).

Shigellosis o disentería bacilar

Es causada por bacterias del género *Shigella*, son microorganismos gramnegativos, no encapsulados, anaerobios facultativos, inmóviles, oxidasa negativos, fermentadores de la glucosa (30), se reconocen 4 especies: *Shigella dysenteriae* que corresponde al serogrupo A, *Shigella flexneri* del serogrupo B, *Shigella boydii* del serogrupo C y *Shigella sonnei* del serogrupo D (31).

La toxina de Shiga ha sido reportada como citotóxica, enterotóxica y neurotóxica, estos múltiples efectos tóxicos son probablemente debido daño mediado por toxina a los vasos sanguíneos en intestino, riñones y sistema nervioso central, más importantemente, la toxina de Shiga está asociada con el síndrome urémico-hemolítico, una complicación de infecciones con *Shigella dysenteriae*, toxinas muy relacionadas, son expresadas por

Escherichia coli enterohemorrágica incluyendo el potencialmente letal serovar *O157:H7*, el cual es transmitido por alimentos contaminados. *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* producen, en pequeñas cantidades, una citotoxina que es neutralizada por anticuerpos anti-Shiga (32).

Todas poseen capacidad patógena, una vez que el individuo ingiere el microorganismo, éste debe fijarse al intestino delgado (íleon o yeyuno) y multiplicarse; en esta etapa no se observa ningún fenómeno clínico y los síntomas solamente aparecen después de que la bacteria se traslada a través del epitelio, se multiplica formando cúmulos bacilares en el interior de la pared, se presenta inflamación, la lesión progresa y desciende al colon dando lugar a fenómenos hemorrágicos, necrosis y a la formación de úlceras por lo que se caracteriza por diarrea acompañada de fiebre, náusea y algunas veces toxemia, vómito, cólicos y tenesmo. La transmisión es principalmente por ruta fecal-oral directa o indirecta, de un paciente o de un portador y el inóculo para los humanos es mínimo, se necesitan de 10 a 100 bacterias para causar la enfermedad y el período de incubación es de 12 a 96 horas (comúnmente de uno a tres días) e incluso de una semana en el caso de *Shigella dysenteriae* (33).

En pacientes sanos la bacteriemia es rara y se dan casos leves o asintomáticos, suele ser de curso limitado y tener una duración de cuatro a siete días en promedio. Sin embargo en pacientes inmunosuprimidos, la infección por *Shigella dysenteriae* se suelen relacionar a cuadros y complicaciones graves que incluyen megacolon tóxico y síndrome urémico-hemolítico cuyas tasas de letalidad han llegado a 20% entre los casos hospitalizados (34).

El cultivo microbiológico, las pruebas de identificación bioquímica estándar y las técnicas serológicas constituyen los métodos de detección rutinaria de *Shigella sp.* La detección microscópica de leucocitos en heces, mediante una tinción en fresco con azul de metileno de Loeffler o una preparación teñida por la técnica de Gram, debe hacer sospechar una infección por *Shigella sp.* o por otra bacteria enteroinvasiva, sin embargo, el examen microscópico no puede considerarse un sustituto del coprocultivo. Tanto el examen directo, como el cultivo deben hacerse, preferentemente, a partir de fragmentos de heces con moco, pus o sangre, si existen (34).

La elección del antimicrobiano debe estar en base a los patrones de sensibilidad de shigella locales, lamentablemente la resistencia a ampicilina, cotrimoxazol y ácido nalidíxico se ha diseminado, dejando muy pocas alternativas costo efectivas (35), actualmente la ciprofloxacina se convierte en el antimicrobiano de primera elección para shigellosis (36).

Colitis pseudomembranosa

El *Clostridium difficile* es una bacteria anaerobia gram positiva, anaerobia estricta y formadora de esporas, identificado como el principal agente causal de la colitis pseudomembranosa y que se ha convertido en una importante causa de morbilidad y mortalidad. La transmisión se realiza vía fecal-oral, frecuentemente por contacto con personas infectadas sintomáticas o asintomáticas, la mayoría de las formas vegetativas ingeridas son eliminadas en el estómago y sólo un 1% del inóculo llega al intestino delgado donde pueden germinar, la exposición a las sales biliares puede reactivar a su forma vegetativa y al llegar a ciego y colon en un hospedero susceptible, proliferan y colonizan la mucosa alterando la microbiota intestinal permitiendo que penetren la mucosa y se adhieran a la superficie del epitelio (37).

Diversos factores de virulencia se asocian al desarrollo de la enfermedad, entre los más destacados se encuentran las proteínas de superficie que median la adherencia a las células epiteliales del hospedero y las toxinas A y B (todas las cepas toxigénicas producen la toxina B pero no necesariamente la toxina A) que generan pérdida de integridad del epitelio favoreciendo la migración de neutrófilos al lumen intestinal formando las pseudomembranas en intestino grueso y en íleon las cuales tienen apariencia característica de placas adherentes solevantadas, blancas/amarillentas, intercaladas con mucosa inflamada que confluyen, histológicamente corresponden a neutrófilos, fibrina, mucina y restos celulares (37).

Entre los factores de riesgo a destacar el más conocido para el desarrollo es el uso de antibióticos, la clindamicina, ampicilina y las cefalosporinas de tercera generación fueron los primeros antibióticos relacionados mientras que las fluoroquinolonas son los fármacos más recientemente implicados en los brotes epidémicos nosocomiales, el tiempo entre la

exposición al antibiótico (el desarrollo de síntomas puede ir desde un día a 10 semanas), otros factores importantes son la hospitalización reciente, uso de sondas nasogástricas e inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de receptores de histamina, enfermedad severa y complicada, múltiples comorbilidades, corticoterapia y estados de inmunosupresión que a su vez se relacionan con la elevada tasa de recurrencia de la infección (infección que ocurre dentro de las 8 semanas de inicio de un episodio primario tras haber finalizado el tratamiento antibiótico adecuado, existiendo entre ellos un período asintomático) (38).

El cuadro clínico de la infección por *Clostridium difficile* va desde portadores asintomáticos a una diarrea leve donde las heces casi nunca muestran sangre aunque sí mucosidad, y su consistencia va de blanda o acuosa (30) hasta una colitis pseudomembranosa y megacolon tóxico con riesgo vital. Las infecciones se clasifican según su severidad de la siguiente manera (38):

- ✓ Leve/moderada:
 - Menos de 6 deposiciones al día.
 - Leucocitosis menor a 15000/mm³.

- ✓ Severo:
 - Diarrea profusa (menos de 6 deposiciones al día).
 - Que desarrolle en el curso de la diarrea.
 - Leucocitosis menor a 15000/mm³.
 - Dolor abdominal (no abdomen agudo).
 - Hipoalbuminemia (albumina <3gr/dl).

- ✓ Severo complicado:
 - Inmunocompromiso secundario asociado a:
 - Ingreso a unidad de paciente crítico.
 - Hipotensión.
 - Fiebre mayor a 38.5 grados.
 - Íleo.

- Compromiso de conciencia.
- Leucocitosis mayor a 35000/mm³ o menor a 2000/mm³.
- Lactato de >2.2mmol/L.
- Cualquier otra falla de órgano.

La forma severa y complicada ocurre en 3-10% de los pacientes, aunque la diarrea generalmente está presente cuando hay un megacolon tóxico con íleo los pacientes pueden no tener diarrea e incluso presentar cuadro de constipación, situación que muchas veces se asocia a diagnóstico tardío, las complicaciones incluyen perforación colónica y peritonitis, la mortalidad asociada al megacolon tóxico es alta, llegando incluso al 38% de los casos (38).

El diagnóstico se basa en una combinación de criterios clínicos y datos de laboratorio: diarrea sin otra causa identificable, además de evidenciar la presencia de las toxinas A y/o B en heces o la identificación de seudomembranas en el colon mediante visión directa por colonoscopia o examen histopatológico. Una sola muestra de un paciente al inicio de un episodio sintomático generalmente es suficiente y no es necesario realizar pruebas microbiológicas para confirmar que el paciente se ha curado si ya no presenta síntomas, en pacientes con infección complicada el hallazgo más común y que se puede visualizar precozmente es el engrosamiento parietal del colon, mayor a cuatro milímetros asociado a edema, ascitis, estriación de la grasa pericolónica y con menos frecuencia distensión colónica (38).

Las pruebas diagnósticas incluyen “cultivo toxigénico” que es un medio selectivo que aísla las cepas de *Clostridium difficile* en heces y realiza la detección de la producción de toxinas, es el actual estándar de oro, ya que permite además tipificar las cepas, es empleado para fines de investigación. El inmunoensayo enzimático de toxina A o toxinas A y B es en la actualidad el método más utilizado para identificar según algunas pruebas comercialmente disponibles la toxina A o ambas toxinas, A y B, tiene sensibilidad no superior al 60%, por ende no se recomienda su uso como método único de diagnóstico (39).

El tratamiento a indicar se basa en la estratificación de la severidad del cuadro tratado (38):

- ✓ *Infección leve y moderada:* Metronidazol 500mg 3 veces al día vía oral por un periodo de 10 días.
- ✓ *Infección severa:* Vancomicina 125 a 500mg 4 veces al día por 14 días o Fidaxomicina 200mg 2 veces al día vía oral por 10 días.
- ✓ *Infección severa y complicada:* Vancomicina 125 a 500mg veces al día vía oral o por sonda nasointestinal o 500mg en 500 de suero fisiológico 4 veces a día vía rectal como enema de retención en caso de íleo distensión abdominal significativa junto con metronidazol 500mg 3 veces al día por 14 días.

El tratamiento empírico sin pruebas de diagnóstico es inapropiado si existen pruebas de diagnóstico disponibles ya que no más de un 30% de los pacientes hospitalizados con diarrea asociada a antibióticos será secundaria a éste agente. Se debe evitar la exposición a otros antibióticos no seleccionados para tratar la infección a menos que estén absolutamente indicados, siempre que sea posible, se recomienda suprimir el antibiótico desencadenante o sustituirlo por otro con menor efecto anaerobicida como primer paso del tratamiento de la infección ya que un porcentaje de pacientes afectados de formas leves responden a esta medida (40).

En el tratamiento integral en el paciente oncológico no basta solo mantener un adecuado estado de hidratación, se requiere invariablemente de la evaluación en general de las condiciones sistémicas se emplearan estudios laboratorio como biometría hemática, creatinina, nitrógeno ureico, relación BUN/Cr, electrolitos séricos, transaminasas, proteína C reactiva, examen general de orina, hemocultivos y gasometría venosa, dos hemocultivos en caso de sospecha de bacteriemia, (en caso de tener catéter central, se realizará toma simultánea, una central y otra periférica, y en caso de no tenerlo se tomarán dos muestras periféricas separadas) y de gabinete como radiografía simple de abdomen y tomografía simple y contrastada de abdomen (40).

Virus gastrointestinales

En muchos casos no es posible determinar la implicación de ningún agente infeccioso, en parte debido a la no inclusión en los procedimientos diagnósticos rutinarios de pruebas que detecten virus entéricos patógenos tales como *Astrovirus*, *Adenovirus*, *calicivirus* e incluso los recientemente descritos *Torovirus*, muchos de estos virus son excretados durante períodos de tiempo prolongados habiéndose descrito su transmisión nosocomial siendo los pacientes inmunocomprometidos los más susceptibles a estas infecciones. La detección de ellos en general se efectúa mediante enzimoinmunoanálisis (41).

El más común encontrado en pacientes oncológicos es el Norovirus (43), en estudios retrospectivos se ha aislado hasta en el 90% de los pacientes sintomáticos lo cual revela que en muchos casos la infección es infradiagnosticada y no se distingue de otras causas de diarrea, otras complicaciones de éste agente causal incluyen perforación intestinal, desnutrición y sepsis, mientras los síntomas se resuelven entre 24 y 48 horas en pacientes sanos, en pacientes con neutropenia pueden durar entre 7 y 90 días (42).

Las infecciones por *Astrovirus* en pacientes oncológicos son más prolongadas y causan estados de deshidratación más severas que pueden durar hasta varias semanas. En últimos años han emergido como agente causal en el grupo de pacientes oncológicos. Otros virus de importancia son los *Sapovirus* que se presentan hasta en el 5% de los casos con diarrea que limita entre 2 y 21 días (42).

2 Antecedentes del problema

En los pacientes con diagnóstico oncológico e inmunocompromiso secundario, tras un cuadro de gastroenteritis probablemente infecciosa siempre se deberán realizar estudios para identificar el agente causal (2).

El riesgo de microorganismos potenciales es amplio y en pacientes oncológicos debido a su relevancia en salud pública deberán considerarse agentes habituales y agregarse algunos enteropatógenos (4).

Se ha realizado una revisión de la epidemiología mundial de diarrea o gastroenteritis en consensos internacionales entre los que destacan las “Guías de manejo de la gastroenteritis aguda en niños en Europa” de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPHGAN), de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas y las “Guías de enfermedades diarreicas” de la Organización Mundial de la Salud (42, 44, 45), así como infecciones en paciente oncológico como la Actualización de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas de la “Guía de Práctica clínica para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer del 2010” (46, 47), en todas se destaca *Salmonella* como el principal agente acompañado de *Shigella* y *Campylobacter jejuni* así como *Clostridium difficile*.

El Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (48) coincide con los enteropatógenos antes mencionados sin embargo no existe alguna revisión a nivel nacional y mucho menos estatal acerca de la epidemiología y por lo tanto de los principales agentes causales en la población oncológica pediátrica.

Existen ciertos factores de riesgo que predisponen a una evolución mas insidiosa como lo es el tipo de cáncer, quimioterapia previa, manifestaciones sistémicas como la fiebre, estado de desnutrición, grado de neutropenia y el uso inicio del tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro que como se describe en las guías internacionales ya mencionadas previamente ha reducido significativamente la morbimortalidad en estos

pacientes aumentado a la vez la resistencia antibiótica y predisponiendo a infecciones por otros microorganismos entero invasivos como *Clostridium difficile* (15).

El diagnóstico tardío se asocia a mayor número de complicaciones, de allí la importancia de conocer los agentes causales para realizar una sospecha temprana que permita ofrecer un tratamiento oportuno lo cual a su vez se relacionará con una disminución en la cantidad de días de hospitalización y gastos de tratamiento médico (4).

3 Justificación

Las enfermedades oncológicas representan un importante problema de salud pública en todo el mundo. (4)

El grado de inmunocompromiso que presentan éstos pacientes se debe a alteraciones cuantitativas y cualitativas del sistema inmunológico para responder de manera adecuada a la invasión por patógenos aumentando por tanto el riesgo de infección la cual se presenta hasta en el 60% de los pacientes, variando el patrón epidemiológico predominante de acuerdo a factores de riesgo del huésped (5).

De las múltiples infecciones que pueden presentar destaca la gastroenteritis, es de suma importancia en el paciente oncológico debido a la rápida progresión del cuadro, las múltiples comorbilidades y la alta morbimortalidad, de una sospecha diagnóstica y métodos tempranos de aislamiento que permitan conocer el agente causal para iniciar un tratamiento específico que disminuya la tasa de complicaciones y por ende los días de estancia hospitalaria que incrementan considerablemente el costo de la atención médica (18).

4 Objetivos

4.1 *Objetivo general*

Determinar cuáles son los agentes etiológicos más frecuentes implicados en cuadros de gastroenteritis infecciosa en pacientes del servicio de Oncología del Hospital del Niño DIF entre el periodo marzo 2016 a marzo 2018.

4.2 *Objetivos específicos*

- ✓ Identificar los resultados de los coprocultivos solicitados en pacientes oncológicos con cuadros de gastroenteritis entre el periodo marzo 2016 a marzo 2018.
- ✓ Describir los agentes causales más frecuentes aislados en los coprocultivos de los pacientes oncológicos del Hospital del Niño DIF.
- ✓ Analizar cuáles son los factores de riesgo asociados a los agentes causales de gastroenteritis en el servicio de Oncología Hospital del Niño DIF.

5 Hipótesis

Los agentes causales más frecuentemente aislados en los coprocultivos de pacientes con gastroenteritis infecciosa pertenecientes al servicio de Oncología del Hospital del Niño DIF son enterobacterias como *Salmonela*, *Shigella*, *Campylobacter* y *Clostrodiium difficile*.

6 Métodos

6.1. Planteamiento del problema

Se realizará una revisión de los coprocultivos solicitados en pacientes oncológicos con un cuadro de gastroenteritis tratando de identificar los principales agentes causales.

6.2. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los microorganismos aislados en coprocultivos de pacientes con gastroenteritis infecciosa pertenecientes al servicio de Oncología del hospital del Niño DIF en el periodo comprendido entre marzo de 2016 y marzo del 2018?

6.3 Diseño de estudio

Se realizará un diseño de tipo: observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

6.4 Selección de la población

6.4.1 Criterios de inclusión

- ✓ Expedientes electrónicos de pacientes atendidos en Hospital Niño DIF Hidalgo durante el periodo marzo 2016 a marzo 2018.
- ✓ Pacientes menores a 18 años.
- ✓ Que cuenten con expediente clínico completo.
- ✓ Que cuenten con diagnóstico oncológico confirmado previamente.
- ✓ Que cuenten con resultado de aislamiento de microorganismo en coprocultivo en Laboratorio Clínico del Hospital del Niño DIF.
- ✓ Que cumplan con el diagnóstico de gastroenteritis.

6.4.2 Criterios de exclusión

- ✓ Expedientes que no cuenten con resultado de coprocultivo.
- ✓ Que no cuenten con diagnóstico oncológico comprobado causante de estado de inmunosupresión.
- ✓ Que no cumplan con el diagnóstico de gastroenteritis.
- ✓ Aquellos pacientes cuyo expediente clínico no se encuentre completo.

6.4.3 Criterios de eliminación

- ✓ Cuando se evidencie en expediente que no cuenta con los criterios de definición de gastroenteritis.

6.5 Marco muestral

6.5.1 Tamaño de la muestra

Se utilizó una muestra aleatoria de 90 coprocultivos solicitados en pacientes de Oncología de los cuales 76 tenían a la vez diagnóstico clínico de gastroenteritis.

6.5.2 Muestreo

Se usará como fuente de información primaria el concentrado de coprocultivos de bacteriología, correspondiente al área de laboratorio clínico del Hospital del Niño DIF para detectar los aislamientos positivos provenientes del área de oncología, se usará el expediente clínico del paciente previa autorización del mismo, de donde se corroborará que los pacientes hayan tenido un cuadro de gastroenteritis para así continuar con la obtención de datos del expediente electrónico Histoclin.

6.6 Definición operacional de variables

TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Tiempo en días y años que una persona ha vivido desde que nació registrado en la ficha de identificación en la historia clínica	Numérica Continua
Sexo	Caracteres sexuales que distinguen a un hombre y una mujer	Caracterización para distinguir a un hombre y una mujer registrado en la ficha de identificación en la historia clínica	Nominal Categorica

Tipo de neoplasia	Neoplastias hematológicas: grupo de enfermedades que provienen de la expansión clonal de células hematopoyéticas Tumores sólidos: Masas anormales de tejido que reciben su nombre por el tipo de células que los forman	Neoplastias hematológicas: leucemias y linfomas Tumores sólidos: de sistema nervioso central, sarcomas de partes blandas, tumores de Wilms, tumor de células germinales y retinoblastoma	Nominal Categorica
Gastroenteritis	Cuadro de evacuaciones de menor consistencia y mayor frecuencia que la habitual	Se define como 3 deposiciones anormales en 24 horas que puede o no ir acompañado de vómitos, dolor abdominal y/o fiebre	Numérica Continua
Duración de la diarrea	Respecto al tiempo de evolución desde la aparición de los síntomas	Aguda: < 2 semanas Prolongada o persistente: entre 2 y 4 semanas Crónica: > 4 semanas	Nominal Categorica
Neutropenia	Reducción en el recuento absoluto de neutrófilos en la sangre	Leve: de 1500-1000 células/mm ³ Moderada: 1000-500 células/mm ³ Severa: <500 células/mm ³ Profunda: <100 células/mm ³	Numérica Continua
Fiebre	Registro de temperatura axilar de 38,3°C o mayor en una	Altamente relacionado a la diarrea infecciosa y se acompaña de	Numérica Continua

	toma, o una temperatura de 38°C o mayor en dos medidas consecutivas separadas por una hora, o >38,1°C al menos durante una hora	manifestaciones sistémicas como cefalea, náusea, vómito, dolos y distensión abdominales	
Deshidratación	Se emplea para designar el estado clínico consecutivo a la pérdida de agua y solutos, la causa más común en niños es la diarrea	Se distinguen tres categorías de severidad: Deshidratación mínima o ausente (<3% de pérdida de peso) Deshidratación leve a moderada (3-9% de pérdida de peso) Deshidratación severa (>9% pérdida de peso)	Numérica Continua
Microorganismos aislados en coprocultivos	El aislamiento de los enteros patógenos en el coprocultivo	Al examen bacteriológico de las heces que sirve para identificar gérmenes patógenos normalmente ausentes en el tubo digestivo y que pueden provocar la infecciones a nivel digestivo	Nominal Categorica

6.6.1 Instrumentos de recolección

Libreta de aislamientos de Coprocultivos del servicio de Laboratorio del Hospital del Niño DIF.

Expediente electrónico Histoclin de Hospital del Niño DIF.

6.7 Aspectos éticos

La presente investigación se considera sin riesgo ya que solo se realizó la revisión de expedientes clínicos de manera retrospectiva, los pacientes no se exponen a riesgos innecesarios por el investigador (Art. 17. fracción 1. capítulo 1. Título segundo del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud).

Todos los pacientes además cuentan con consentimiento informado durante su hospitalización según lo estipulado en la Declaración de Helsinki y la modificación en Tokio 1989 que rigen las normas y procedimientos en materia de investigación en las instituciones de salud

6.8 Análisis estadístico

Se procederá a la recolección de datos agrupándolos en cuadros en Excel.

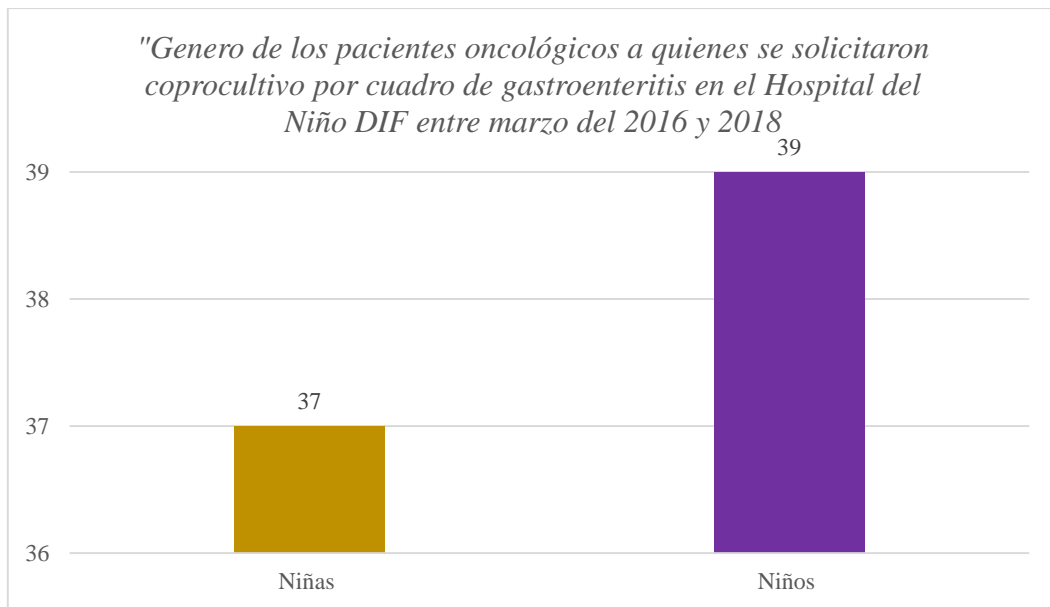
Se realizará un análisis estadístico de medidas de tendencia central (porcentajes) del sexo, tipo de neoplasia, duración de la diarrea, neutropenia, manifestaciones clínicas, estado de deshidratación y microorganismo aislado y de asociación en la variable más representativa (neutropenia) con el coeficiente de Pearson.

Dichos resultados del análisis de información se presentarán en forma de gráficas realizadas en Excel.

7 Resultados

En el periodo de marzo del 2016 a marzo del 2018 en el servicio de Oncología fueron realizados un total de 90 coprocultivos de pacientes pediátricos, de los cuales se corroboró diagnóstico clínico de gastroenteritis en solo 76 casos que corresponden a 76 coprocultivos solicitados como parte de protocolo de estudio en búsqueda del agente causal

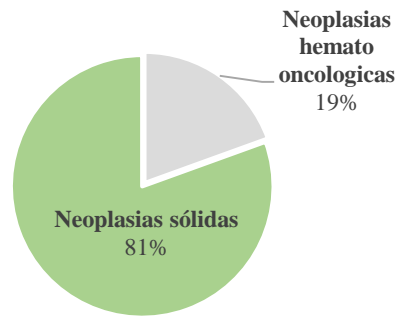
De los 76 coprocultivos recabados, 37 correspondieron a pacientes del género femenino y 39 a pacientes del género masculino como se muestra en la siguiente figura:



Fuente: Expediente electrónico, Hospital del Niño DIF, n=76

Del total de la muestra 19% de los pacientes fueron portadores de un tumor sólido y el 81% restantes correspondieron a neoplasias hematológicas.

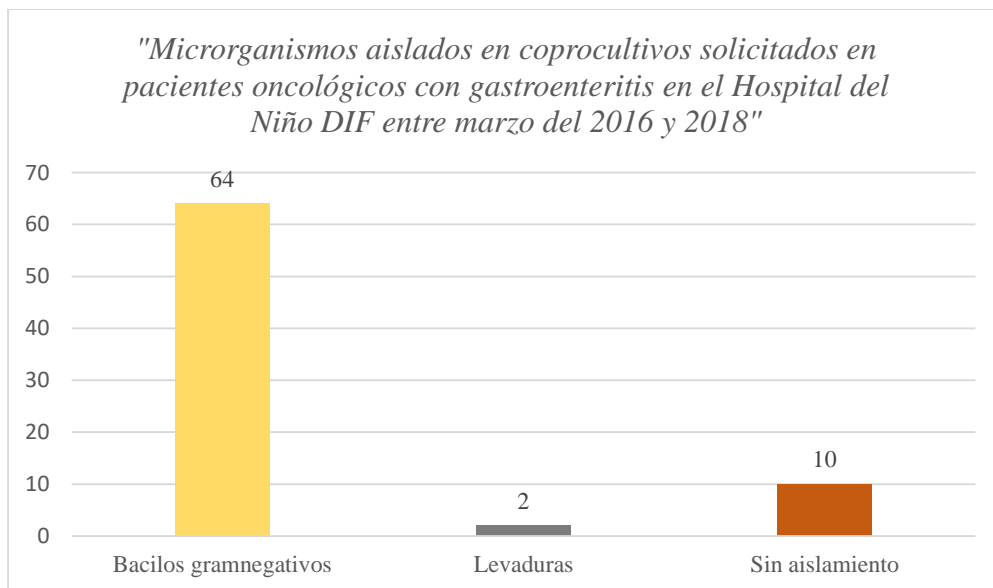
"Tipo de tumor en los pacientes con coprocultivo solicitado en pacientes oncológicos con gastroenteritis en el Hospital del Niño DIF entre marzo del 2016 y 2018"



Fuente: Expediente electrónico, Hospital del Niño DIF, n=76

En los 76 cuadros de gastroenteritis estudiados se solicitaron coprocultivos como parte del estudio de protocolo en búsqueda de agente causal, en 64 casos se aislaron bacilos gramnegativos, en 2 casos levaduras y en 10 casos el coprocultivo no reportó aislamiento alguno.

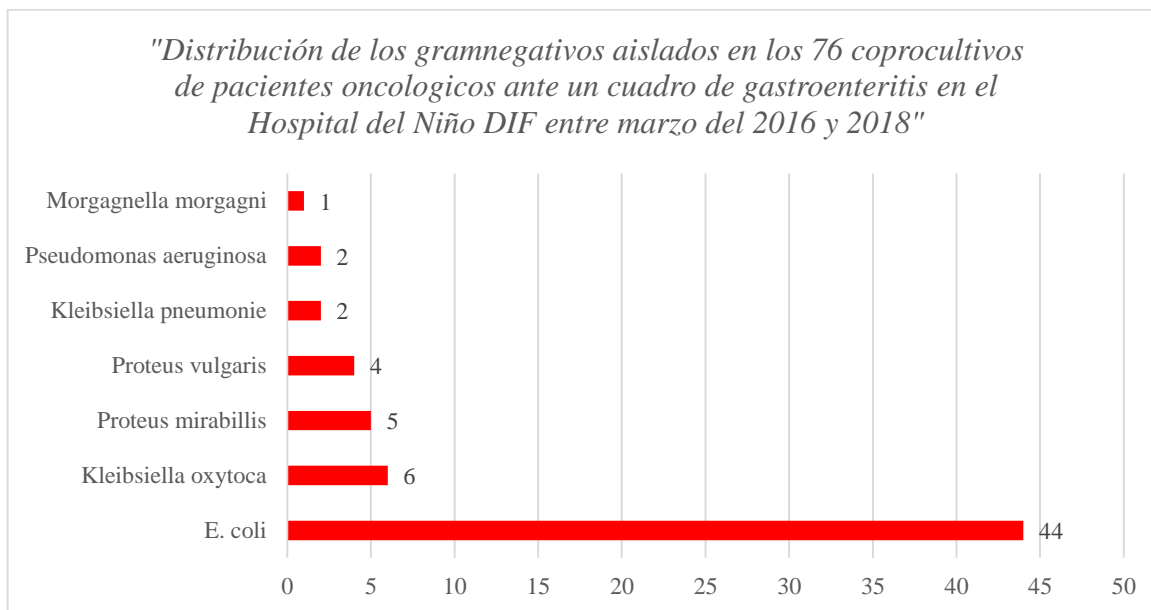
"Microorganismos aislados en coprocultivos solicitados en pacientes oncológicos con gastroenteritis en el Hospital del Niño DIF entre marzo del 2016 y 2018"



Fuente: Expediente electrónico, Hospital del Niño DIF, n=76

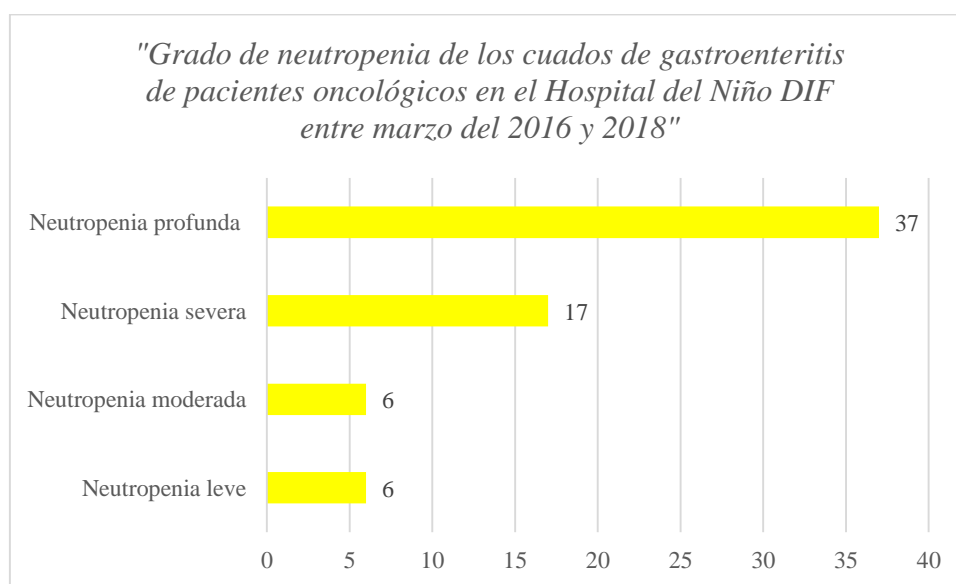
En la siguiente gráfica se puede observar que de los 64 reportes de coprocultivo con aislamiento de bacilos gramnegativos considerados flora bacteriana normal se aisló *E. coli*

en 44 casos, el resto correspondieron a *Morgnella morgagni*, *Pseudomona aeruginosa*, *Kleibsiella pneumoniae*, *Kleibsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris* y *mirabillis*.



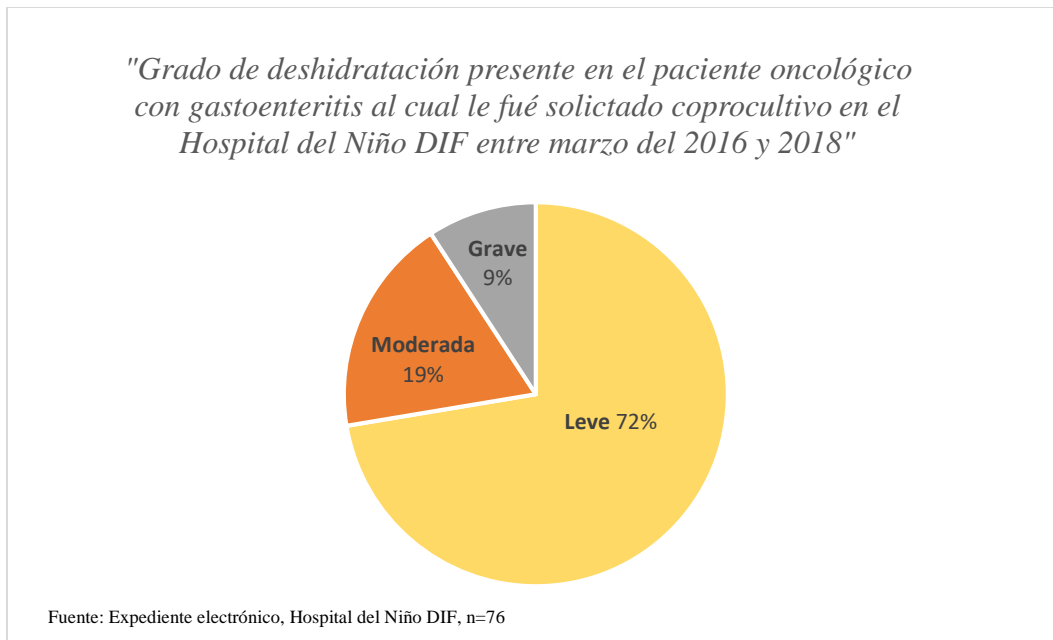
Fuente: Expediente electrónico, Hospital del Niño DIF, n=76

La neutropenia en el paciente oncológico con un cuadro diarreico se presentó en el 86.84% de los casos de los cuales 56% presentaban neutropenia profunda, 25.7% tenían neutropenia severa, 9% neutropenia moderada y otro 9% un grado leve de la misma.

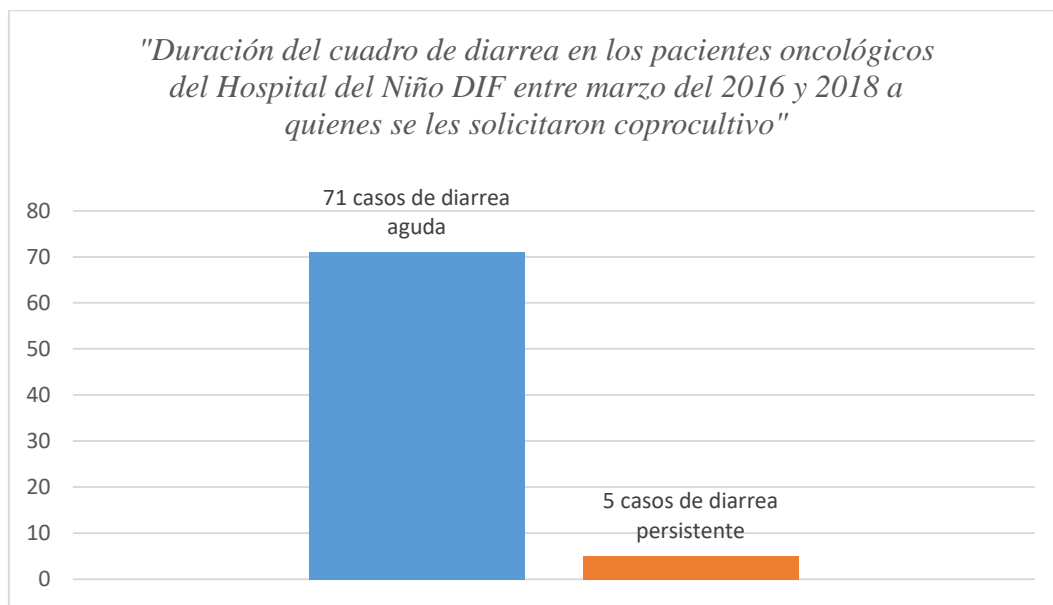


Fuente: Expediente electrónico, Hospital del Niño DIF, n=76

Al momento del diagnóstico del cuadro de gastroenteritis 72% de los pacientes presentaban un cuadro de deshidratación leve, 19% deshidratación moderada y solo el 9% un grado de deshidratación grave.



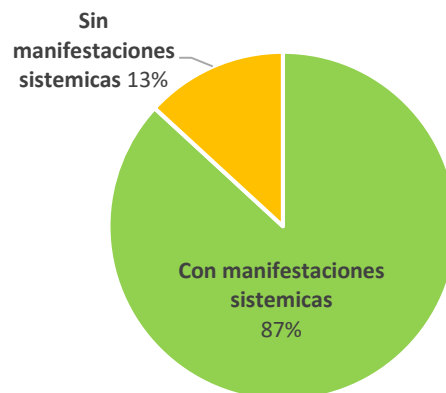
De los 76 pacientes con cuadros de gastroenteritis estudiados, 71 fueron episodios agudos (menores a 7 días de duración) y solo 5 fueron episodios persistentes, es decir con una duración entre 7 y 14 días como se muestra en la siguiente gráfica:



Fuente: Expediente electrónico, Hospital del Niño DIF, n=76

Las manifestaciones sistémicas como fiebre, náusea, vómito, cefalea, dolor y distensión abdominales se presentaron en el 87% de los casos.

"Presentación de manifestaciones sistémicas en pacientes con cuadro de gastroenteritis de pacientes oncológicos en el Hospital del Niño DIF entre marzo del 2016 y 2018"



Fuente: Expediente electrónico, Hospital del Niño DIF, n=76

8 DISCUSIÓN

Durante el periodo de marzo del 2016 a marzo del 2018 se solicitaron 90 coprocultivos en pacientes pediátricos del servicio de Oncología, se realizó una revisión del expediente médico de cada uno de ellos para corroborar diagnóstico clínico de gastroenteritis el cual se presentó solo 76 casos, lo cual corresponde a 76 pacientes oncológicos y 76 coprocultivos solicitados como parte de protocolo de estudio en búsqueda del agente causal.

El 81% de los pacientes oncológicos con gastroenteritis de éste estudio son portadores de una neoplasia hematológica la cual se asocia a una neutropenia más intensa y prolongada, así como a la administración de antimicrobicitoterapia empírica.

En nuestro medio en el 84.2% de los casos se aislaron microorganismos considerados flora bacteriana habitual (de los cuales la *E. coli* se presentó en el 68.7% de los casos, otros microorganismos encontrados fueron *Morgnella morgagni*, *Pseudomona aeruginosa*, *Kleibsiella pneumoniae*, *Kleibsiella oxytoca*, *Proteus vulgaris* y *mirabillis*), en 2 coprocultivos correspondientes a 2.7% de los casos se aislaron levaduras también consideradas flora habitual, en 13.1% de los casos no hubo aislamiento alguno lo cual se puede relacionar a etiologías virales (no se cuenta con estudios en la unidad médica para realizar estudio etiológico) y/o a la amplia antibioticoterapia empírica empleada, no se aisló ningún caso de *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter* mostrados en los principales consensos a nivel mundial e internacional como la “Guía de Práctica clínica para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer del 2010” de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciones y el Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica respectivamente (48). Sin embargo, no existe alguna revisión a nivel nacional y mucho menos estatal acerca de la epidemiología y por lo tanto de los principales agentes causales en la población oncológica pediátrica.

El recuento de neutrófilos menor a 1500/mm³, es decir la neutropenia, considerada el principal factor de riesgo para los cuadros infecciosos en ésta población estuvo presente

en 66 de los casos estudiados lo cual corresponde al 84.64% de los cuales, 56% tenían un recuento de neutrófilos menor a 100, es decir eran portadores de neutropenia profunda la cual según la bibliografía revisada es directamente proporcional a la severidad del cuadro infeccioso, para continuar con éste análisis estadístico se sometieron el número de evacuaciones presentadas en el episodio diarreico (como determinantes de la gravedad del cuadro) y el número total de neutrófilos (como determinante del grado de neutropenia) al cálculo del “Coeficiente de correlación de Pearson” cuyo resultado fue 0.01, es decir en la muestra recabada no se encontró que recuento de neutrófilos sea un factor de riesgo para la gravedad de los cuadros de gastroenteritis.

Los cuadros de gastroenteritis en el paciente oncológico tienen una evolución más insidiosa así como una más alta tasa de complicaciones, en el presente trabajo debido a la pronta atención y a que el 93.4% de los pacientes presentaban un cuadro de evolución aguda (es decir, menor a 7 días) y solo 6.6% un cuadro de evolución persistente (entre 7 y 14 días), se mostró un estado de deshidratación leve en el 72% de los casos, sin embargo hasta en el 9% se encontró un estado de deshidratación grave el cual se relacionó a cuadros evolución más insidiosa, de mayor duración, con la presencia de manifestaciones sistémicas hasta en el 93% de los casos.

9 CONCLUSIONES

Los adelantos tecnológicos en el tratamiento del cáncer han logrado que la expectativa de supervivencia de los pacientes con esta enfermedad sea mayor y con mejor calidad de vida, sin embargo trae consigo otras complicaciones graves secundarias al tratamiento como las infecciones y de ellas destacan los cuadros gastroenterales, algunas condiciones como el grado de neutropenia, desnutrición, antibioticoterapia previa y quimioterapia se consideran factores de riesgo para que los cuadros diarreicos tengan una evolución más insidiosa, prolongada y asociada a complicaciones, de aquí la importancia de conocer los principales agentes causales para lograr sospecha diagnóstica y tratamiento temprano.

En el estudio realizado se revisaron los coprocultivos solicitados a los pacientes pediátricos oncológicos durante el periodo de tiempo entre marzo de 2016 y marzo del 2018, de los cuales se revisaron qué pacientes eran portadores de un cuadro de gastroenteritis para identificar cuáles fueron los principales microorganismos aislados, en el 84% de los casos se encontró flora bacteriana habitual lo cual difiere claramente de patógenos como *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter* y *Clostridium difficile* los cuales se consideran los principales agentes causales de relevancia a nivel mundial con gran impacto en la carga de enfermedad y mortalidad

El reconocimiento de los agentes enteropatógenos prevalentes en nuestras salas de oncología pediátrica deberá implementar nuevos protocolos de estudio con métodos diagnósticos adecuados que tomen en cuenta qué factores de riesgo del huésped favorecen los cuadros infecciosos en nuestra población, además de condiciones como saneamiento urbano, dotación de agua potable, alcantarillado, vivienda, preparación adecuada y disponibilidad de alimentos ya que difieren mucho de aquellas presentes en los países autores de las guías internacionales en los cuales basamos nuestra práctica médica diaria.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Koletzko S y Osterrieder S. (2009). Acute Infectious Diarrhea in Children. *Dtsch Arztebl Int. Aug; 106(33): 539–548*
2. Acuña R. Diarrea aguda. (2015). *Revista médica clínica La Condesa; 26(5): 676-688*
3. González-Galvis MP, Sosa-Ávila LM y Rueda-Arenas Ernesto. Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica. 2015 *MéD UIS.;28(3):353-62*
4. R. Serrano Blanch, R. Morales Chamorro y A. Gómez España. (2005). Protocolo diagnóstico y terapéutico de la diarrea en el paciente oncológico. *Medicine; 9(25):1641-1643*
5. I. Rubio, J. Ferreiro, T. Pérez. Infecciones en el paciente oncológico. Neutropenia febril (2004). *Gac Med Bilbao 101: 53-58*
6. Bouzas LF, Calazans M. Tumores sólidos y hematológicos en la infancia y la adolescencia. (20027). *Adolescencia y salud. Volumen 4, Numero 1, febrero 2007*
7. Gonzalez GG. Solid tumor in children: diagnosis and surgical management. (2010). *Revista Médica Clínica Las Condes. Volume 21, Issue 1, January 2010, Pages 120-129*
8. J. Fortún. Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico (2004). *An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 3): 17-31.*
9. Díaz Mediavilla J, Lizasoain M. Epidemiología de las infecciones en el paciente neutropénico. (2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin. 23(Supl. 5):7-13*
10. Vázquez L y García JE. Valoración inicial del paciente neutropénico con fiebre: cuantificación del riesgo. (2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin. 23(Supl. 5):19-23*
11. Noel Padrón Pérez NP, Silvia Gra Menéndez SG. Infections in neutropenic patient with cáncer (2006). *Rev Panam Infectol 2006;8(3):24-34*
12. Vázquez L y José Elías García JE. Valoración inicial del paciente neutropénico con fiebre: cuantificación del riesgo. (2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23(Supl. 5):19-23*

13. Cuéllar Ponce de León LE. Infecciones en huéspedes inmunocomprometidos (2013). *Rev Med Hered.* 24:156-161.
14. Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Marques Vidal P, y E. Camilo Maria. Cancer: disease and nutrition are key determinants of patients_ quality of life. (2004) *Support Care Cancer* 12: 246–252
15. Farthing M y Salam M. Diarrea aguda en adultos y niños: una perspectiva mundial (2012) *Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología*
16. Yalda Lucero. Etiología y manejo de la Gastroenteritis aguda infecciosa en niños y adultos (2014). *Revista médica clínica la Condesa*; 25(3): 463-472.
17. Shane A, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J, Pickering LK. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea (2017). IDSA guideline
18. Adedayo O, Kirkpatrick BD. Campylobacter jejuni Infections: Update on Presentation, Diagnosis, and Management (2002). *Hospital Physician*
19. Turcoa ML, Rodrigo V, Sabbajb L, Vazquezc M. Gastroenteritis por Campylobacter jejuni y Campylobacter coli en un hospital pediátrico (2014). *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 56(253):149-153 / 149
20. Hernández Cortez C, Aguilera Arreola MG, Castro Escarpulli G. *Campylobacter jejuni*: ¿Una bacteria olvidada? Situación en México. (2013). *ENF INF MICROBIOL* 33(2): 77-84
21. Moore JE, Barton MD, Blair IS, Corcoran D, Dooley JSG, Fanning S, Kempf I, Lastovica AJ, Lowery CL, Matsuda M, McDowell DA, Cherie Millar B, Rao JR, Rooney PJ, Seal BS, Snelling WL y Tolba O. The epidemiology of antibiotic resistance in Campylobacter. (2006). *Microbes and Infection* 8. 1955e1966
22. Fernández Cruz A, Muñoz P, Mohedano R, Valerio M, Marin M, Alcalá L. *Campylobacter* bacteremia: clinical characteristics, incidence, and outcome over 23 years. 2010. *Medicine*; 89:319-30
23. González Abad MJ, Alonso Sanz MA. Incidencia y sensibilidad de Campylobacter jejuni en pacientes pediátricos: implicación en Bacteriemia. (2013). *Rev Esp Quimioter* 26(2):92-96

24. Pacanowski J, Lalande V, Lacombe K, Boudraa C, Lesprit P, Legrand P, Trystram D, Kassis N, Arlet G, Mainardi JL, Doucet-Populaire F, Girard PM, Meynard JL. *Campylobacter* Bacteremia: Clinical Features and Factors Associated with Fatal Outcome. (2008). *CID*:47 (15 september)
25. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Campylobacter jejuni* y especies relacionadas. Mandell, Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas. Principios y Prácticas*, vol. 2. España, Elsevier, 2006: 2551-2553
26. Jurado Jiménez R. Arenas Muñoz A, Doblas Delgado y Torre-Cisneros J. Fiebre tifoidea y otras infecciones por Salmonellas. (2010). *Medicine*. 10(52):3497-501.
27. Klastersky J y Aoun M. Opportunistic infections in patients with cáncer. (2004). *Annals of Oncology 15 (Supplement 4)*: iv329–iv335, 2004.
28. Frias Salcedo JA: Bacteriemia por salmonela no tifoídica en pacientes Inmunocomprometidos. (2009). *ENF INF MICROBIOL* 29 (3): 145-149
29. Rosete MO, Guzmán CP, Gutiérrez CL. Resistencia de antibióticos en patógenos entéricos en México”. *XXVI Congreso de AMIMC*, Guadalajara, Jalisco, 1 a 5 de mayo de 2001; 6: S2
30. Thompson CN, Duy PT, Baker S. The Rising Dominance of *Shigella sonnei*: An Intercontinental Shift in the Etiology of Bacillary Dysentery. (2015). *PLoS Negl Trop Dis*. Jun 11;9(6):e0003708. doi: 10.1371/journal.pntd.0003708.
31. Zaidi MB, Estrada García T. *Shigella*: A Highly Virulent and Elusive Pathogen. *Curr Trop Med Rep*. 2014 Jun 1; 1(2): 81–8
32. Zaidi MB1, Estrada-García T, Campos FD, Chim R, Arjona F, Leon M, Michell A, Chaussabel D. Incidence, clinical presentation, and antimicrobial resistance trends in Salmonella and Shigella infections from children in Yucatan, Mexico. (2013). *Front Microbiol*. Oct 1;4:288. doi: 10.3389/fmicb.2013.00288. eCollection 2013
33. Dupont HL. Approach to the patient with infectious colitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012 Jan;28(1):39-46. Patógenos bacterianos
34. Bergan J, Dyve Lingelem, AB, Simm R, Skotland T, Sandvig K. Shiga toxins. *Toxicon*. 2012;60 (6):1085-1107. *Shigella dysenteriae* y cepas de *E. coli*.
35. Traa BS, Walker CL, Munos M, Black RE. Antibiotics for the treatment of dysentery in children. *Int J Epidemiol*. 2010 Apr;39 Suppl 1:i70-4. Review.

36. Christopher PR, David KV, John SM y Sankarapandian V. Antibiotic therapy for Shigella dysentery. (2010). Cochrane Infectious Diseases Group.
37. Meyers L, Espinoza R, Quera R. Infección por clostridium difficile: epidemiología, diagnóstico y estrategias terapéuticas. (2004). *Revista médica clínica La Condesa*; 25(3): 473-484
38. Pardo D, Beatriz Mirelis y Ferran Navarro. Infecciones producidas por Clostridium difficile. (2012). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):254–263
39. Paciel D y Medina JC. Infección por Clostridium difficile. (2018). *Catedra de enfermedades infecciosas, Universidad de la Republica*
40. Neemann K y Freifeld A. Clostridium difficile–Associated. (2017). *Diarrhea in the Oncology Patient*; 3(1). Enero 2017
41. Treviño M, Prieto E, Peñalver D, Aguilera A, García-Zabarte A, García-Riestra C y Regueiro BJ. Diarrea por adenovirus y astrovirus en pacientes inmunodeficientes hospitalizados (2001). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 7-10
42. Babady NE. Laboratory Diagnosis of Infections in Cancer Patients: Challenges and Opportunities. (2016). *Journal of Clinical Microbiology*. November 2016 Volume 54 Number 11
43. Moser O, Luck S, Dilloo D, Eis-Hubinger AM y Simon A. Sapovirus as a Gastrointestinal Pathogen in Febrile Pediatric Patients With Cancer (2011). *Journal of Medical Virology* 83:2233–2236
44. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R y Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. (2008). *JPGN* 46:S81–S122, 2008.
45. Diarrhoeal disease. Fact sheet N°330. WHO. April 2013
46. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KP, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JH y Wingard JR. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America (2010). *CID* 2011;52 (15 February)

47. Lee DG, Kim SH, Kim SY, Kim CJ, Park WB, Song YG, and Choi JH. Evidence-Based Guidelines for Empirical Therapy of Neutropenic Fever in Korea. *The Korean Journal of Internal Medicine* Vol. 26, No. 2, June 2011.
48. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer (2011). Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011; 28 (Supl 1): 10-38