



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Dirección de Prestaciones Médicas
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

TÍTULO

Frecuencia de mortalidad y bacteriemia en pacientes neutropénicos con y sin
diarrea nosocomial en el Hospital de Especialidades del CMN La Raza.
Estudio de dos series de casos.

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA**

PRESENTA

DR. JEZER IVAN LEZAMA MORA

Asesor:

Dr. Jose Juan Terrazas-Estrada.
Infectólogo
Médico adscrito al Hospital de
Especialidades del CMNR

CIUDAD DE MÉXICO, D.F. AGOSTO DEL 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Dirección de Prestaciones Médicas
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza”

DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Frecuencia de mortalidad y bacteriemia en pacientes neutropénicos con y sin diarrea nosocomial en el Hospital de Especialidades del CMN La Raza. *Estudio de dos series de casos.*

Asesor e investigador principal: **Dr. Jose Juan Terrazas-Estrada.**

Infeciólogo
Médico adscrito al Hospital de Especialidades
del CMNR
Email: josejuanterrazas@hotmail.com
Teléfono: 55832211 Ext. 23900

Investigador asociado:

Dr Gustavo Barriga-Angulo.

Médico Patólogo Clínico
Jefe de Laboratorio del Hospital de Infectología
del CMNR
Email: gustavo.barriga @imss.gob.mx.
Teléfono: 5724 5900, ext. 23925

Tesista:

Dr Jezer Ivan Lezama Mora

Residente Segundo año de la especialidad en Infectología adultos
Email: jezerjaxx@hotmail.com
Celular: 5510688276

Lugar de la Investigación:

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga
Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza.

Domicilio y Teléfono:

Seris y Zaachila S/N. Colonia La Raza C.P
02990 México D.F. Teléfono: 57 24 59 00



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3501** con número de registro **13 CI 09 002 149** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **11/08/2016**

M.C. JOSÉ JUAN TERRAZAS ESTRADA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Frecuencia de enteropatógenos en adultos con gastroenteritis aguda nosocomial en Hematología del Hospital de Especialidades, Centro Medico Nacional La Raza

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3501-96

ATENTAMENTE

DR.(A). ERNESTO ALONSO AYALA LÓPEZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3501

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIAS

Esta tesis la dedico a mi familia que gracias a su apoyo incondicional, consejos y enseñanzas he llegado a cumplir las metas propuestas y he crecido como persona.

A mis hermanos que siempre me han apoyado en este difícil camino.

A mi madre por darme la vida. Por tu tenacidad y esfuerzo para educarnos a tus hijos a base de respeto, responsabilidad y trabajo.

A mi padre por apoyarme incondicionalmente en mis decisiones y formar al hombre que soy actualmente.

A Mary Carmen (mi prometida) por apoyarme y aconsejarme en la toma de decisiones.

INDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO	7
<i>neutropenia febril</i>	7
<i>diarrea nosocomial</i>	8
<i>Factores de riesgo, complicaciones y mortalidad</i>	9
<i>Abordaje diagnóstico y tratamiento</i>	10
<i>Diarrea nosocomial en pacientes hematológicos y sometidos a trasplante de médula ósea.</i>	13
<i>Enfermedad de Injerto contra Huésped (EICH), diarrea y/o colonización múltiple</i>	14
<i>Bacteriemias en pacientes inmunocomprometidos con foco gastrointestinal.</i>	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	16
HIPÓTESIS.....	17
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	17
RESULTADOS	22
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	42

RESUMEN ESTRUCTURADO

Frecuencia de mortalidad y bacteriemia en pacientes neutropénicos con y sin diarrea nosocomial en el Hospital de Especialidades del CMN La Raza. *Estudio de dos series de casos.*

INTRODUCCION. La diarrea hospitalaria se ha asociado a mayor estancia intrahospitalaria generando mayores costes por hospitalización, desnutrición y descompensación metabólica, así como predisposición a múltiples infecciones nosocomiales como bacteriemias, todo esto desencadenando mayor mortalidad, sobretodo en pacientes inmunocomprometidos. (1-3) En huéspedes inmunocompetentes la mortalidad asociada a el evento de diarrea nosocomial es del 18% comparado con los controles (sin diarrea) 5%.(1) Se hipotetiza que en huéspedes neutropénicos esta frecuencia de mortalidad sea aún mayor.

OBJETIVO. Describir la frecuencia de mortalidad y bacteriemia ajustada a diversos factores de riesgo y pareada por edad, sexo, diagnóstico hematológico y período de hospitalización (febrero-mayo del 2016) de los pacientes neutropénicos que desarrollaron gastroenteritis nosocomial comparados con quienes desarrollaron diarrea no infecciosa y los que no presentaron diarrea.

MATERIAL Y METODOS. Estudio de dos series de casos retrolectivos, de tipo observacional retrospectivo, comparativo en el período comprendido entre febrero – mayo del 2016. Se reportaron 31 casos de diarrea nosocomial (23%) de 298 pacientes hospitalizados en dicho período. Se buscaron controles que hayan estado hospitalizados en el mismo período de vigilancia epidemiológica y se parearon con los casos acorde a edad, sexo, diagnóstico hematológico primario, quimioterapia utilizada en los últimos 3 meses.

RESULTADOS: De los 31 pacientes con diarrea se encontró un agente enteropatógeno en el 93% de los casos (29/31). La alta sospecha clínica de gastroenteritis nosocomial llevó a catalogar a los pacientes negativos (n=2) como gastroenteritis infecciosa. El riesgo (OR) de desarrollar bacteriemia en los pacientes con gastroenteritis nosocomial comparado con los pacientes sin diarrea fue de 6.90 con IC 95% (1.3681 -34.8469), $P = 0.0193$. La mortalidad en el grupo de gastroenteritis nosocomial fue del 41.94% (n=13) en comparación con el grupo sin diarrea que fue del 12.9% (n=4), resultando en un OR de 4.87 (3.87 veces más riesgo de morir) IC al 95% (1.3697 -17.3503) $P = 0.0145$. 4. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de gastroenteritis infecciosa son la hipoalbuminemia (≤ 3.5 g/dL) $p=0.01$, hipofosfatemia $p=0.04$ y la exposición previa a antimicrobianos (vancomicina $p=0.02$, metronidazol $p=0.005$ y flouoroquinolonas $p=0.03$).

CONCLUSIONES. En pacientes hematológicos un episodio de gastroenteritis nosocomial se asocia a mayor mortalidad (3.87 veces mas) y mayor riesgo de bacteriemia secundaria (5.9 veces más). Por tal motivo, un episodio de diarrea nosocomial debe ser investigado exhaustivamente y se sugiere tratar oportunamente para evitar estas complicaciones que podrían impactar en el pronóstico del paciente.

Palabras clave: gastroenteritis nosocomial, bacteriemia, neutropenia febril, diarrea nosocomial, riesgo, trasplante de médula ósea

MARCO TEÓRICO

Neutropenia febril

La neutropenia febril es un factor de riesgo importante de infecciones en pacientes con cáncer, su frecuencia puede alcanzar incluso 80% en pacientes con neoplasias hematológicas, de estos 10 a 25% resultan con bacteriemias, con mortalidad de 10%. Debido al riesgo de rápida evolución de la infección, las guías clínicas de la IDSA (Infectious Diseases Society of America) recomiendan iniciar en las primeras dos horas de diagnóstico el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro. Sin embargo, para la selección de estos debe tomarse en cuenta la microbiología local y que un porcentaje de estos pacientes puede tratarse como ambulatorios, siempre y cuando se determine su riesgo de complicaciones con la escala de MASCC.(4)

En un estudio, 22% de los pacientes mayores de 18 años de edad, con alguna neoplasia hematológica, tuvieron neutropenia febril. (2)

Se define fiebre neutropénica como la determinación aislada de temperatura oral $>38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, de $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ mantenidos durante 1 hora o tres determinaciones $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un periodo de 24 horas, asociada a un recuento de neutrófilos $<500 / \mu\text{L}$, o un recuento de neutrófilos que se espera $<500 / \mu\text{L}$ en las siguientes 48 horas.

El riesgo de infección en los pacientes neutropénicos viene determinado por la intensidad y duración de la neutropenia, que dependerán del esquema de quimioterapia utilizado y del tipo de neoplasia tratada. De esta manera, son más graves aquellas en las que el paciente no recupera cifras adecuadas de neutrófilos en menos de 7 días.(5)

Diarrea nosocomial.

Se define diarrea como la presencia de 3 o más deposiciones de materia no formada por día o un incremento de la frecuencia por encima de la basal, y es la principal manifestación de infección gastrointestinal. Está generalmente asociada a náuseas y/o vómito. Hablando en el contexto intrahospitalario, nos referimos a una diarrea no presente al ingreso al hospital y que se desarrolla ≥ 72 horas posterior al mismo.(3) Hasta el 80% de las diarreas hospitalarias se deben a causas no infecciosas resultando como agentes etiológicos más frecuentes el uso de medicamentos y la nutrición enteral.(6)

La diarrea nosocomial se presenta en el 6-32% de los pacientes hospitalizados con una prevalencia global del 12% , llegando a ser del 27% si tomamos en cuenta la estancia intrahospitalaria (≥ 3 semanas).

Para definir una diarrea de origen infeccioso debe detectarse algún enteropatógeno por métodos microbiológicos convencionales (microscopia o cultivo de materia fecal, hisopo rectal), mediante detección de antígenos o anticuerpos en suero o materia fecal, o mediante cambios citopáticos de un patógeno entérico detectado en cultivos celulares.(4) Dentro de las diarreas nosocomiales la diarrea infecciosa representa del 20-40% de los casos, aunque este porcentaje quizás esté subestimado debido al rendimiento y espectro de los diferentes métodos diagnósticos disponibles hasta el momento. La principal causa de diarrea nosocomial infecciosa es la causada por *Clostridium difficile* (10-20%).(7)

En el Hospital de Especialidades del CMN La Raza se realizó un estudio de vigilancia epidemiológica durante los meses de febrero-mayo del 2016 en búsqueda de pacientes que cumplan con criterios epidemiológicos para gastroenteritis

nosocomial (4). Se encontraron 32 casos de diarrea nosocomial de origen infeccioso. Durante el período estudiado hubieron 505 ingresos hospitalarios y se presentaron 133 eventos de infecciones nosocomiales, de las cuales 56 (42%) correspondieron a bacteremias y 32 (23%) correspondieron a gastroenteritis nosocomial. Esta cifra es mucho mayor a lo reportado en el mismo período por el servicio de Epidemiología del Hospital de Especialidades del CMN La Raza, que fue del 11% , actualizado para mayo del 2016.

Factores de riesgo, complicaciones y mortalidad.

Se han descrito múltiples factores de riesgo asociados al desarrollo de diarrea hospitalaria entre los que podemos mencionar el grupo etario (prematuros, < 1 año y ≥ 65 años)(3, 8), estancia en la UCI, alimentación enteral, uso de sonda gástrica, inmunosupresión, antecedente de cirugía abdominal y exposición a antibióticos de amplio espectro.(6) En cuanto a las diarreas hospitalarias de origen viral se han asociado a mayor riesgo dependiendo del número de compañeros de habitación, tiempo de hospitalización y pobre relación enfermera-paciente.(3, 6, 8)

La diarrea hospitalaria se ha asociado a mayor estancia intrahospitalaria generando mayores costes por hospitalización, desnutrición y descompensación metabólica, así como predisposición a múltiples infecciones nosocomiales como infección del tracto urinario, infección de herida o sitio quirúrgico así como candidemias; todo esto desencadenando mayor mortalidad, sobretodo en pacientes inmunocomprometidos. (1-3)

El espectro clínico de la diarrea hospitalaria es amplio y dentro de este se encuentra una entidad bien descrito denominada diarrea asociada a antimicrobianos que

representan el 25% de las diarreas asociadas a medicamentos y tiene una frecuencia que oscila entre 5-40%.(6) Los mecanismos de daño de los antimicrobianos son por efecto directo y/o cambio ecológico de la microbiota intestinal. Dentro de los microorganismos asociados a diarrea por antimicrobianos se encuentran *Clostridium difficile*, *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella sp*, *C. perfringes*, *S. aureus* y *C. albicans*.(6)

Un estudio mexicano que incluyó a toda la población hospitalaria encontró que el riesgo de adquirir gastroenteritis nosocomial durante la hospitalización es de 5.5%, con hallazgo de un potencial patógeno en el 59% de los casos, de los cuales los más representativos fueron las levaduras y *E. histolytica*. La mortalidad asociada a el evento de diarrea nosocomial fue de 18% comparado con los controles (sin diarrea) 5%.(1)

Abordaje diagnóstico y tratamiento.

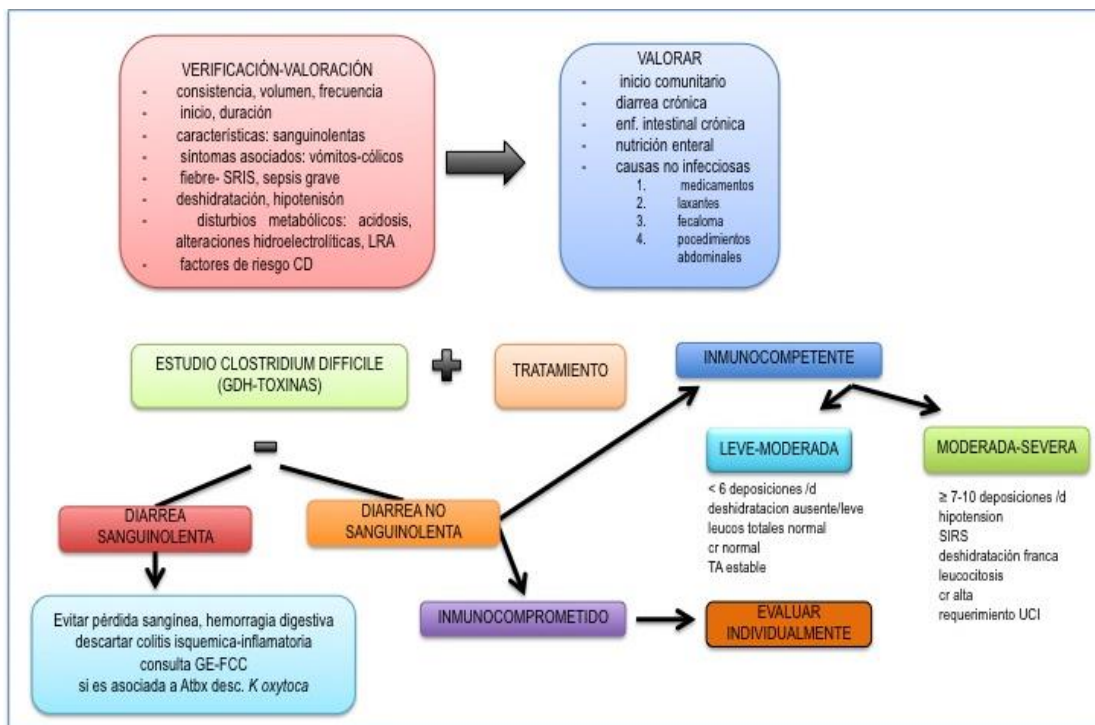


FIGURA1. evaluación y manejo de la diarrea nosocomial.

Lo primero que debemos hacer ante un paciente con diarrea nosocomial es caracterizar clínicamente el cuadro mediante datos como la consistencia, volumen y la frecuencia, el tiempo de duración, síntomas asociados y las características de las evacuaciones que nos ayudarán a estratificar y catalogar a nuestro paciente dentro del espectro de diarrea nosocomial. También debemos descartar intencionadamente causas no infecciosas de diarrea. Figura 1.

Debemos descartar como primera posibilidad la infección por *Clostridium difficile* mediante métodos disponibles en cada institución. También es importante catalogar a nuestros pacientes en inmunocompetentes e inmunocomprometidos debido a que en cada grupo buscaremos determinado tipo de enteropatógenos.

Si nos encontramos ante la presencia de diarrea sanguinolenta en un paciente expuesto a antimicrobianos de amplio espectro, estaremos obligados a descartar a *Klebsiella oxytoca* como causante de dicho cuadro diarreico.

Una vez establecida la severidad del cuadro estaremos obligados a descartar ciertos enteropatógenos dependiente de los factores de riesgo del paciente, las condiciones de presentación (aislado vs brote) y las comorbilidades del individuo. figura 2.

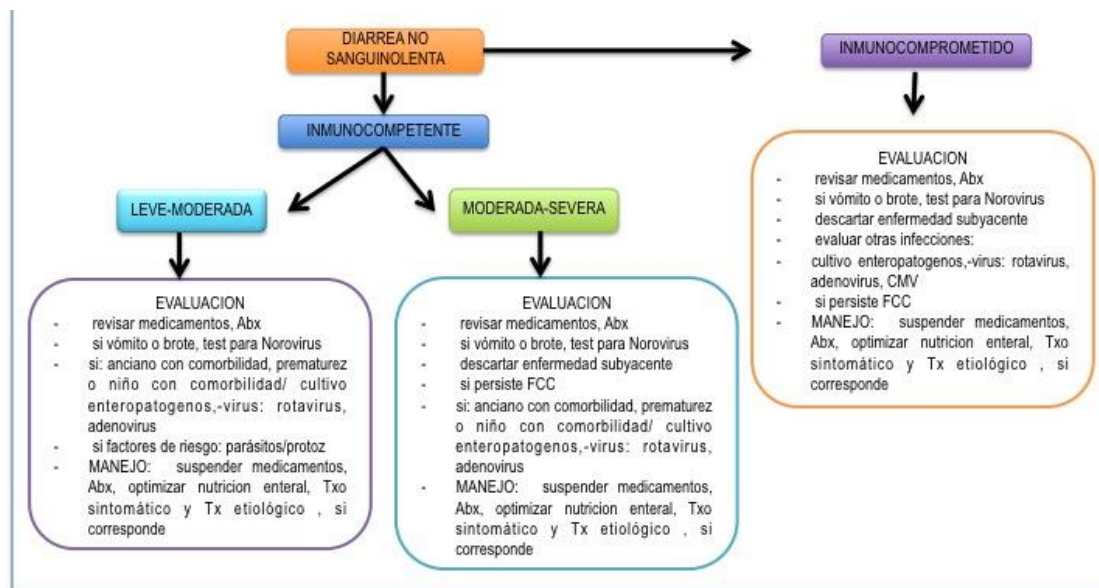


FIGURA 2. Manejo de la diarrea nosocomial acorde a la estratificación clínica.

La mayor parte de las entidades virales causantes de diarrea nosocomial se tratan con medidas de soporte, en casos severos se aconseja la disminución de la inmunosupresión si nos encontramos ante pacientes con tratamiento inmunosupresor. El tratamiento antimicrobiano dirigido en conjunto a maniobras como suspensión de medicamentos que causen diarrea como efecto adverso, optimización de la nutrición enteral y la suspensión de antimicrobianos innecesarios será la pauta para la resolución del cuadro, tomando en cuenta que las tasas de erradicación no son altas, básicamente debido al grado de inmunosupresión del paciente. En el mejor de los casos el paciente regresa al estado de portador y continúa siendo acarreador asintomático con posibilidad de contagiar a otros individuos susceptibles.

diarrea nosocomial en pacientes hematológicos y sometidos a trasplante de médula ósea.

Esta se observa hasta en el 13% de los pacientes que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) durante el primer año postrasplante, presentándose hasta en el 50% de los casos durante el primer mes. (9) También se ha establecido mayor riesgo en pacientes neutropénicos que se encuentran hospitalizados en servicios de hematología para recibir quimioterapia hasta en el 7% de los mismos.(10) La incidencia reportada de infección asociada a *Clostridium difficile* (CD) en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es de 17.9 casos por 10, 000 pacientes /día y en receptores de trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TACMH) es de 27.4 casos por 10, 000 pacientes/día(11)

Se ha hipotetizado que la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) a nivel gastrointestinal , puede ser desencadenada por CD.(12) Estudios previos han reportado en pacientes receptores de TACMH los factores de riesgo asociado a infección por CD como son: trasplante de células madre derivadas de cordón, radiación total corporal (RTC) ≥ 12 Gy, EICH agudo, recibir quimioterapia antes del acondicionamiento para el TACMH; edad ≥ 60 años, uso de antimicrobianos de amplio espectro (especialmente carbapenémicos , OR 1.4 en receptores de TACMH y OR 2.2 en pacientes con LMA), así como colonización por *Enterococo spp.* resistente a vancomicina (ERV)(11, 12)

Enfermedad de Injerto contra Huésped (EICH), diarrea y/o colonización múltiple.

Las coinfecciones no son poco frecuentes y la sintomatología del EICH intestinal es muy similar a la ICD, por lo que se han establecido diferentes teorías sobre la fisiopatogenia de la ICD/EICH en pacientes postrasplantados. (13)

Se ha descrito otra entidad denominada infección por *Clostridium difficile* asociada a quimioterapia (principalmente por metotrexate y doxorrubicina, por su actividad microbica)(7), con menor frecuencia comparada con ICD asociada al uso de antibióticos, pero con mecanismos fisiopatogénicos similares entre los que se incluyen la alteración de la microbiota e irritación de la mucosa intestinal.(14)

En ciertos estudios retrospectivos se han encontrado que la leucocitosis (media más alta), la trombocitosis y los niveles bajos de albúmina se asocian a ICD.(15) La trombocitosis es un fenómeno proinflamatorio no específico. En la ICD, la toxina A y B puede promover la liberación de IL-1, IL-6 e IL-8, las cuales se asocian con trombocitosis reactiva y leucocitosis. (14, 16)

Bacteriemias en pacientes inmunocomprometidos con foco gastrointestinal.

Las alteraciones de la microbiota intestinal en conjunto con las alteraciones estructurales de la mucosa intestinal, podría promover la traslocación de patógenos a la sangre con el desarrollo de bacteremias por gérmenes nosocomiales.(17) Se han reportado casos sobre candidemia posterior al desarrollo de ICD, principalmente si esta causada por la cepa ribotipo 027; otros gérmenes implicados en la ICD adquirida en la comunidad son *Klebsiella pneumoniae* y *Enterococcus* resistente a vancomicina

(ERV).(18) Se ha hipotetizado que la terapia antimicrobiana y/u otras características clínicas asociadas a la ICD (severidad, recurrencia, cepas hipervirulentas) probablemente contribuyen a las alteraciones de la microbiota intestinal residente y de esta forma se promueve el desarrollo de bacteriemias por gérmenes nosocomiales. (18) La bacteriemia primaria asociada a la ICD se desarrolla en un lapso de 2-4 semanas posteriores al desarrollo de ICD con mortalidad que oscila entre 20-50%. En un estudio retrospectivo que estudio pacientes hematológicos que desarrollaron ICD se observó la mortalidad a 30 días (38.9%) y el desarrollo de bacteriemias primarias, resultando en 18.3%. (18)

La mayor parte de las bacteriemias que desarrollan los pacientes con neoplasias hematológicas se atribuyen a focos en vía urinaria y pulmón. Recientemente se ha reportado que hasta el 70% de las bacteriemias recurrentes en pacientes hematológicos tienen un origen gastrointestinal. (19) Un estudio en infantes con enfermedad diarreica se encontró que la bacteriemia por *Acinetobacter sp.* se asocia a desnutrición severa y se presenta en la comunidad principalmente (66%/91). (20)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con neutropenia febril que desarrollan diarrea en la mayoría de los casos no son estudiados a fondo, atribuyendo este evento diarreico a factores como la alimentación, quimioterapia recibida, medicamentos administrados o estrés. En pacientes inmunocompetentes un evento de gastroenteritis nosocomial se asocia a 3.5 veces mayor mortalidad comparado con los que no la desarrollan. El paciente neutropénico febril y con bacteriemia alcanza mortalidades tan altas como del 35%. La frecuencia de mortalidad de pacientes neutropénicos con gastroenteritis

nosocomial no ha sido reportado en la literatura, por lo que desconocemos el posible impacto que podría representar en el paciente hematológico.

JUSTIFICACION:

Se desconoce si los pacientes neutropénicos que desarrollan gastroenteritis nosocomial tienen una mortalidad aún mayor que justifique la necesidad de estudiar gérmenes enteropatógenos causantes de gastroenteritis nosocomial de manera rutinaria. En nuestra unidad hospitalaria contamos con el cultivo de heces para búsqueda de patógenos limitados (*Shigella sp*, *Salmonella sp* y *Yersinia sp.*) como única herramienta diagnóstica para el estudio de la diarrea.

OBJETIVO GENERAL.

1. Describir la frecuencia de mortalidad ajustada a diversos factores de riesgo y pareada por edad, sexo, diagnóstico hematológico y período de hospitalización (febrero-mayo del 2016) de los pacientes neutropénicos que desarrollaron gastroenteritis nosocomial comparados con quienes desarrollaron diarrea no infecciosa y los que no presentaron diarrea.
2. Describir la frecuencia de bacteriemia de los pacientes neutropénicos comparativamente entre los que desarrollaron gastroenteritis nosocomial, diarrea no infecciosa y los que no presentaron diarrea.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Describir variables clínicas, paraclínicas, y frecuencia de factores de riesgo comparativamente entre los pacientes neutropénicos con gastroenteritis nosocomial, diarrea no infecciosa y los que no desarrollaron diarrea.
- Comparar entre los grupos (gastroenteritis nosocomial, diarrea no infecciosa y sin diarrea) el tiempo de estancia intrahospitalaria, gravedad de la diarrea, recidiva del cuadro diarreico y tipos de bacteriemia nosocomial.

HIPOTESIS

Espero encontrar mayor mortalidad (proporción entre frecuencia de mortalidades \geq 3.5 veces) (1) en el grupo de gastroenteritis nosocomial comparado con los otros grupos (diarrea no infecciosa y sin diarrea).

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio de dos series de casos retrolectivos, de tipo observacional retrospectivo, comparativo en el período comprendido entre febrero – mayo del 2016.

POBLACION DE ESTUDIO:

Durante los meses de febrero a mayo del 2016 se realizó un estudio de vigilancia epidemiológica en el Hospital de Especialidades del CMN La Raza en el servicio de hematología para buscar agentes enteropatógenos causantes de diarrea mediante la técnica de PCR múltiple en tiempo real cualitativa. Los pacientes fueron mayores de

16 años que se hospitalizaron en el servicio de hematología en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza” a recibir quimioterapia y que desarrollaron neutropenia, fiebre y diarrea nosocomial durante la estancia intrahospitalaria. Se reportaron 32 casos de diarrea nosocomial (23%). Se revisaron de manera retrospectiva los 32 expedientes pertenecientes a los pacientes que desarrollaron diarrea nosocomial.

Durante el período de febrero-mayo del 2016 hubo 505 ingreso hospitalarios, pertenecientes a 298 pacientes. Se hizo búsqueda intencionada de los 298 expedientes para búsqueda de pacientes sin diarrea que presentaran las mismas características en base a edad, sexo, diagnóstico hematológico, quimioterapia utilizada y comorbilidades para cada uno de los casos, y poder comparar los grupos (gastroenteritis nosocomial, diarrea no infecciosa y sin diarrea)

El grupo de diarrea no infecciosa fueron aquellos pacientes con diarrea nosocomial en donde no se aísla o identifique un enteropatógeno causante de diarrea infecciosa.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes de ambos sexos, mayores de 16 años , con trastorno hematológico primario que haya desarrollado diarrea nosocomial y se le haya realizado búsqueda de enteropatógenos en muestra diarreica durante el período de febrero-mayo del 2016.

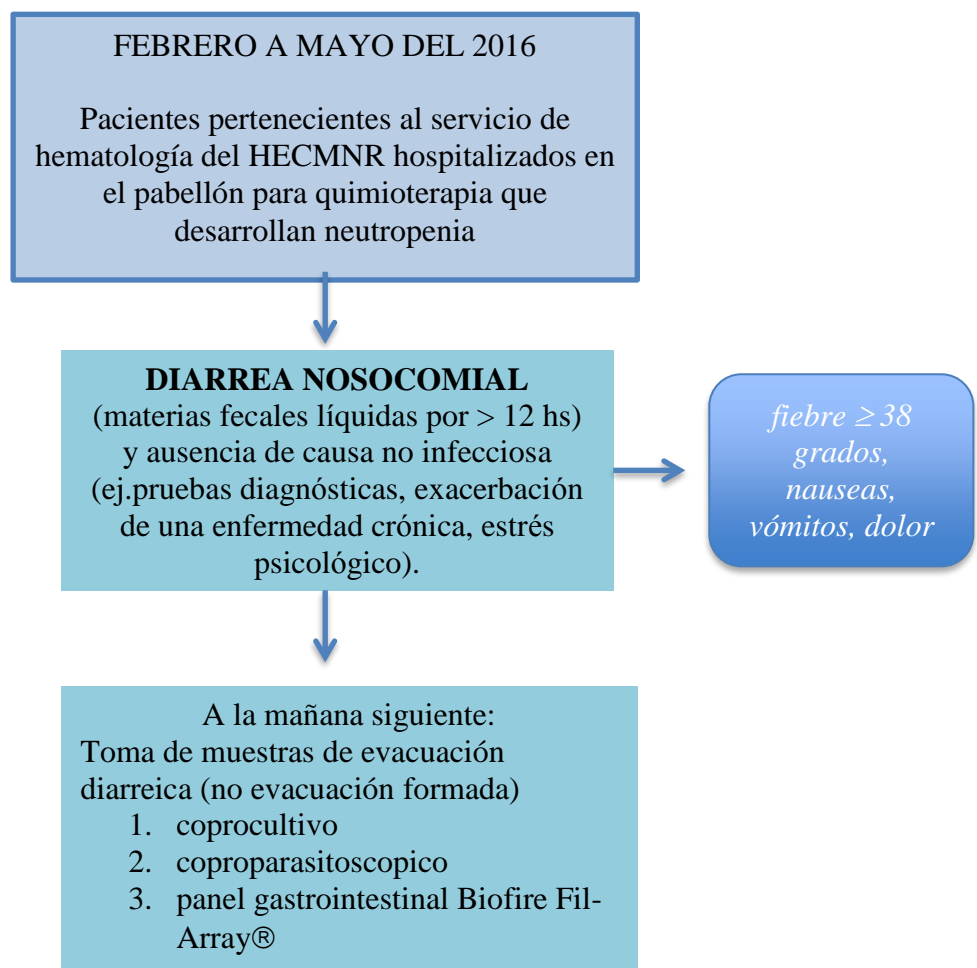
CRITERIOS DE ELIMINACION:

1. Paciente en el que no se logre obtener información relevante en el expediente clínico o electrónico.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Pacientes que hayan desarrollado diarrea nosocomial y que no se haya realizado búsqueda de enteropatógenos durante el período de febrero-mayo del 2016.

PROCEDIMIENTOS:



**ESTUDIO
RETROSPECTIVO**

DIARREA NOSOCOMIAL
expedientes de los 32
pacientes registrados

**GASTROENTERITIS
INFECCIOSA**

≥ 1 enteropatógeno asociado a diarrea
nosocomial

se registran variables como:
severidad de neutropenia
antibióticos y QT empleados en los últimos 3 meses
edad
estado nutricional
diagnóstico hematológico
tiempo estancia intrahospitalaria
comorbilidades
muerte

**DIARREA NO
INFECCIOSA**
No enteropatógenos asociados
a la diarrea

SIN DIARREA

búsqueda de 298 expedientes clínicos pertenecientes a los
pacientes neutropénicos hospitalizados en el período
febrero-mayo del 2016 que no presentaron diarrea
durante la estancia hospitalaria, pero siendo homólogo
con cada uno de los casos en base a las siguientes
variables.

- edad
- estado nutricional
- sexo
- diagnóstico hematológico
- tiempo estancia intrahospitalaria
- comorbilidades
- QT utilizada recientemente

se registran variables como:
severidad de neutropenia
antibióticos y QT empleados en los últimos 3 meses
edad
estado nutricional
diagnóstico hematológico
tiempo estancia intrahospitalaria
comorbilidades
muerte

PANEL GASTROINTESTINAL BIOFIRE- FILM ARRAY ®

Recientemente, la Food and Drugs Administration (FDA) ha liberado para su uso en clínica el panel Filmarray GI® (Biofire, Inc., Salt Lake City, UT) que permite, en una sola reacción, la detección de 23 patógenos entéricos: virales (adeno virus F40/41, astro virus, noro virus GI/GII, rotavirus A, sapovirus I, II, IV and V), bacterianos (Campylobacter spp., Clostridium difficile, Plesiomonas shigelloides, Salmonella spp., Yersinia enterocolitica, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Vibrio cholerae, Shigella spp., Escherichia coli (E. coli) enteroagregativa (EAEC), E. coli enteropatógena (EPEC), E. coli enterotoxigénica (ETEC), E. coli productora de toxina Shiga (STEC) y E. coli enteroinvasora (EIEC), y parasitarios (Cryptosporidium, Cyclospora cayetanensis, Entamoeba histolytica y Giardia lamblia). Esta técnica integra la extracción y purificación de ácidos nucleicos directamente de la muestra, la RPC y la detección de las regiones génicas amplificadas. El proceso completo entrega resultados en alrededor de una hora.

TAMAÑO MUESTRAL:

El tamaño muestral será a conveniencia del autor.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión para describir las características clínico demográficas de los pacientes. Acorde a la distribución se procederá a comparar a los pacientes con y sin bacteriemia mediante tablas de contingencia y utilizando el estadístico Chi² para establecer diferencias entre grupos de las variables universales estudiadas.

RESULTADOS

Se identificaron 31 pacientes que cumplían criterios para diarrea nosocomial en el período de febrero-mayo del 2016, de estos el 54.84% (17 pacientes) correspondían al sexo masculino. La media de edad se encontró en 46.29 años (± 17.51). El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 25.51 días (± 13.76). El 77.4% (n=24) de los pacientes se encontraba en el área de hospitalización, mientras que el 22.58% (n=7) se encontraba en el área de trasplante de médula ósea. La distribución de los diagnósticos hematológicos se representa en la figura 1.

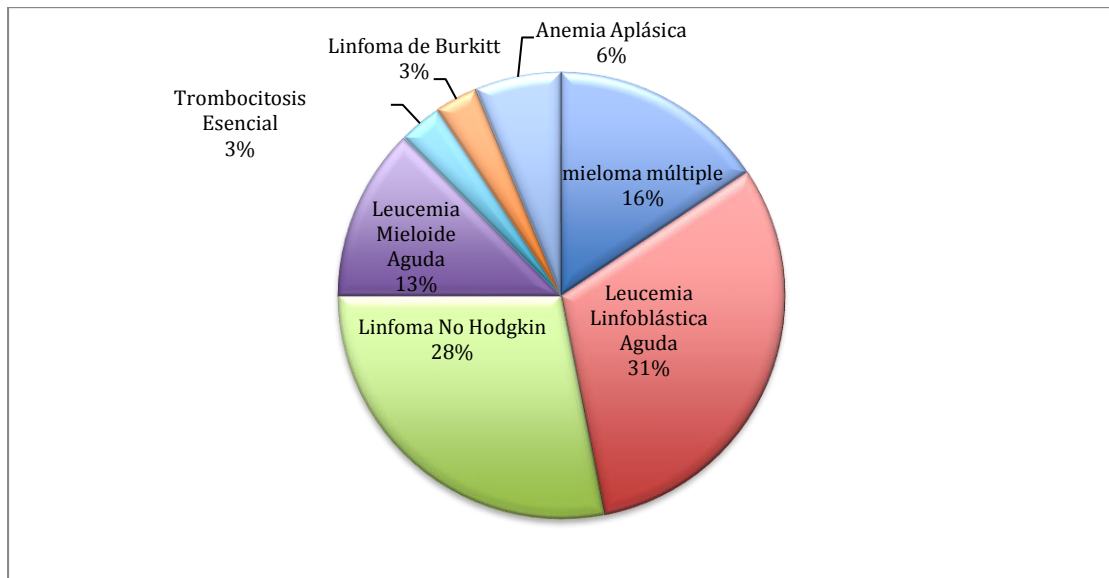


Figura1. Distribución de frecuencia de los diagnósticos hematológicos primarios de los pacientes que presentaron diarrea nosocomial.

La media de días del diagnóstico hematológico al ingreso hospitalario fue de 345.7 días (± 621). Dentro de las comorbilidades de los pacientes 12.9 % (n=4) tenían diagnóstico establecido de diabetes y 12.9% (n=4) tenían diagnóstico establecido de HAS, 6.45% (n=2) tenían diagnóstico de hipotiroidismo. El resto de los pacientes no presentaba alguna comorbilidad. El 38.7% (n= 12) tenían antecedente de haber

fumado y el 19.35% (n=6) tenían antecedente de haber consumido alcohol. Todos los pacientes habían recibido tratamiento con quimioterapia en los últimos 3 meses.

Por otra parte para el grupo de pacientes que no tuvieron diarrea durante la hospitalización, se trató de parear ciertas características como sexo, edad, diagnóstico hematológico, quimioterapéuticos usados, período de hospitalización y comorbilidades para tratar de analizar una muestra homogénea en donde la única diferencia a comparar sea el evento diarreico nosocomial. Por lo que en el grupo sin diarrea, hubo 12.9% (n=4) de diabéticos y 12.9% (n=4) de pacientes hipertensos y 6.45% (n=2) con neoplasia sólida. En este grupo 35.48% (n=11) tenían hábito de fumar y 32.26% (n=10) consumían alcohol frecuentemente. Se comparó el uso de agentes quimioterapéuticos en los últimos 3 meses entre los casos vs los controles, y al compararse se encontró que no hubo diferencia ($p \geq 0.05$, por test de Fisher) en cuanto al uso de diversos agentes quimioterapéuticos entre casos y controles. tabla 1.

Tabla1. Uso de agentes quimioterapéuticos entre el grupo de pacientes hematológicos estudiados.

	GASTROENTERITIS NOSOCOMIAL	SIN DIARREA	
	NUMERO (PORCENTAJE)	NUMERO (PORCENTAJE)	VALOR <i>p</i>
CICLOFOSFAMIDA	13 (41.94%)	15 (48.39%)	0.7989
VINCRISTINA	11 (35.48%)	12 (38.71%)	1
RITUXIMAB	7 (22.58%)	11 (35.48%)	0.4018
CITARABINA	8 (25.81%)	13 (41.94%)	0.2831
METOTREXATE	7 (22.58%)	7 (22.58%)	1
DAUNORRUBICINA	7 (22.58%)	6 (19.35%)	1
MESNA	5 (16.135%)	7 (22.58%)	0.749
EPIRRUBICINA	4 (12.9%)	6 (19.35%)	0.7315

En el grupo de gastroenteritis infecciosa pudimos observar que el 50% de los pacientes presentaban aproximadamente 12 días de evolución del evento diarreico y

un promedio de 15.51 días (± 13.08). El 48.39% (n=15) de los pacientes presentaron un cuadro compatible con diarrea severa (≥ 7 deposiciones /día). Dentro de las manifestaciones clínicas acompañantes de diarrea el 61.29% (n=19) presentó dolor y distensión abdominal, 45.16% (n=14) náusea, 29.09% (n=9) vómito; y el 64.52 % (n=20) tuvo fiebre como síntoma asociado al episodio diarreico. Otro dato clínico relevante es que el 22.58% (n=7) de los pacientes presento sepsis secundaria al episodio diarreico y de estos el 71% (n=5) evolucionó a choque séptico.

Tabla 2. Características basales de los pacientes hematológicos al ingreso hospitalario.

	<i>CASOS (n=31)</i>	<i>CONTROLES (n=31)</i>	<i>valor p^Σ</i>
leucocitos k/uL	4.39 (± 5.43)	7.58 (± 20.05)	0.19
neutrofilos k/uL	3.41 (± 4.84)	2.65 (± 3.49)	0.75
monocitos K/uL	0.30 (± 0.44)	0.34 (± 0.53)	0.37
linfocitos K/uL	0.58 (± 0.75)	0.95 (± 1.31)	0.08
eosinófilos K/uL	0.035 (± 0.076)	0.05 (± 0.20)	0.34
hemoglobina g/dL	9.7 (± 2.06)	10.23 (± 2.74)	0.19
plaquetas K/uL	135.2 (± 149.23)	115.2 (± 91.49)	0.73
glucosa mg/dL	93.55 (± 20.50)	111.3 (± 34.5)	0.008
creatinina mg/dL	0.92 (± 1.06)	0.78 (± 0.35)	0.75
sodio mmol/L	138.19 (± 5.28)	139.45 (± 2.94)	0.12
cloro mmol/L	106.9 (± 7.77)	106.6 (± 4.64)	0.57
potasio mmol/L	3.99 (± 0.72)	4.08 (± 0.50)	0.28
proteinas totales g/dL	5.38 (± 0.78)	5.82 (± 0.95)	0.02
albúmina g/dL	2.75 (± 0.67)	3.15 (± 0.68)	0.01
ALT U/L	35.60 (± 40.52)	61.62 (± 96.39)	0.08
fosfatasa alcalina mg/dL	116.7 (± 85.88)	107.36 (± 114.16)	0.64
bilirrubina total mg/dL	0.83 (± 0.49)	1.22 (± 1.98)	0.85
DHL mg/dL	396.31 (± 654.1)	287 (± 177.8)	0.18
calcio mg/dL	8.04 (± 0.76)	8.34 (± 0.84)	0.07
magnesio mg/dL	1.88 (± 0.30)	1.93 (± 0.45)	0.3
fósforo mg/dL	3.23 (± 0.74)	3.60 (± 0.96)	0.04
Radiografía abdomen alterada n(%)	10 (32.26)	3 (9.68)	0.029
íleo n(%)	10 (32.26)	1 (3.23)	0.006
niveles hidroaéreos n(%)	2 (6.45)	0	0.24
perforación n(%)	1 (3.23)	0	1
hospitalización en los últimos 3 meses n(%)	27 (87.10)	24 (77.42)	0.5

Exposición a antibióticos en 3 últimos meses n(%)	28 (90.32)	19 (61.29)	0.016
penicilina	5 (16.13)	3 (9.68)	0.7
antifúngico	13 (41.94)	7 (22.58)	0.17
vancomicina	5 (16.13)	0	0.026
antivirales	9 (29.03)	10 (32.26)	1
cefalosporinas 3 generación	7 (22.58)	6 (19.35)	1
carbapenémicos	11(35.48)	8 (25.81)	0.58
Flouroquinolonas	11(35.48)	4 (12.90)	0.037
macrólidos	1 (3.23)	4 (12.9)	1
metronidazol	8 (25.81)	0	0.005
clindamicina	3 (9.68)	2 (6.45)	1
TMP/SMX	6 (19.35)	6 (19.35)	1

Σ para medias se utilizó la prueba T student y para número con porcentaje se utilizó la prueba exacta de Fisher .

En la tabla 2 se muestran las variables de laboratorio al ingreso hospitalario de los pacientes hematológicos previo a recibir tratamiento con quimioterapia y desarrollar mielosupresión. Se puede observar que los grupos eran homogéneos en la mayor parte de las variables, salvo en los niveles de proteínas totales y albúmina en donde hay una diferencia de 0.4 g/dL que resulta estadísticamente significativa. El uso previo de antimicrobianos en los 3 meses previos a la hospitalización se asocia a desarrollo de diarrea nosocomial y dentro de los antimicrobianos asociados a diarrea nosocomial en este grupo de estudio fueron la vancomicina, el metronidazol y las flouroquinolonas. ($p \leq 0.05$). Cuando se comparan los hallazgos radiológicos, el hallazgo de íleo se asoció con el cuadro de diarrea nosocomial.

Para la búsqueda de enteropatógenos en los pacientes con diarrea nosocomial se emplearon diferentes herramientas diagnósticas. La primera es la técnica de PCR múltiple Biofire-Film Array ® en donde del total de muestras procesadas (n=31) se lograron 67.74% (n=21) de muestras positivas al menos a 1 enteropatógeno.

Por otro lado, mediante la técnica de PCR para *Yersinia spp.* /*Aeromonas spp.* se logró detectar una cepa de *Aeromonas spp.*

Otra técnica utilizada fue el coprocultivo con identificación de las colonias sospechosas mediante Enteropluritest ® y sistema VYTEK MS ® en el que se lograron identificar al menos 11 diferentes enteropatógenos. La distribución total de los enteropatógenos detectados en las 31 muestras de pacientes con diarrea nosocomial, se muestra en la tabla 3. Conjuntado las diferentes técnicas de identificación se logró identificar al menos algún enteropatógeno causante de diarrea en el 93% de los casos (n=29). Por coproparasitoscópico se logró identificar un agente causal (*Blastocystis hominis*) entre el total de los pacientes estudiados.

Tabla3. Frecuencia de enteropatógenos causantes de gastroenteritis infecciosa identificación en la población de estudio.

ENTEROPATÓGENOS	POBLACION (31 pacientes)
Norovirus n(%)	4 (12.90)
Sapovirus n(%)	2 (6.45)
Clostridium difficile n(%)	11 (35.48)
E coli enterotoxigénica n(%)	4 (12.90)
E coli enteroagregativa n(%)	4 (12.9)
E coli enteropatógena n(%)	6 (19.35)
E coli enteroinvasiva n(%)	2 (6.45)
Campylobacter sp. n(%)	2 (6.45)
micosis invasiva sp n(%)	2 (6.45)
citomegalovirus n(%)	1(3.23)
Aeromonas spp n(%)	1(3.23)
Klebsiella pneumoniae n(%)	3 (10.33)
Pantoea agglomerans n(%)	1(3.23)
Enterobacter cloacacae n(%)	1(3.23)
Serratia odorifera n(%)	1(3.23)
Klebsiella oxytoca n(%)	1(3.23)
Enterococcus faecium n(%)	1(3.23)
Pseudomonas aeruginosa n(%)	1(3.23)
Acinetobacter haemolyticus n(%)	1(3.23)
Proteus mirabilis n(%)	1(3.23)
Morganella morganii n(%)	1(3.23)
Blastocystis hominis n(%)	1(3.23)

Tomando en cuenta los resultados de las pruebas diagnósticas utilizadas los enteropatógenos más frecuentes en la población estudiada fueron (por orden de frecuencia): *Clostridium difficile*, *E coli* enteropatógena , *Norovirus* y *Klebsiella pneumoniae*.

Dentro de los pacientes identificados se logró documentar recurrencia de la enfermedad en el 22.58% de los casos (n=7) de los cuales 3 (42%) eran pacientes con enfermedad asociada a *Clostridium difficile* estableciendo una recurrencia del 27% del total de casos de colitis asociada a *Clostridium difficile*.

Del total de los casos hasta el 93.55% de los casos (n=29) presentaron fiebre asociada al cuadro diarreico. De estos el 32.26 % (n=10) desarrolló bacteriemias secundarias a dicho proceso. Para los controles el 61.29% (n=19) desarrolló fiebre, y 29% (9) bacteriemias asociadas, aunque en 7 casos se logró llegar al diagnóstico de bacteriemia secundaria al uso de catéter venoso central, por lo que sólo en 2 casos se pudo establecer el diagnóstico de bacteriemia de foco desconocido. En el grupo de los casos no se logró identificar una bacteriemia asociada a catéter venoso central. haciendo un análisis de prueba exacta de Fisher entre los pacientes con bacteriemia con y sin diarrea se identificó una $p = 0.02$ estadísticamente significativa para el desarrollo de bacteriemia en el grupo de gastroenteritis infecciosa. También se realizó un análisis para medir el riesgo de desarrollar bacteriemia en los pacientes con gastroenteritis nosocomial comparado con los pacientes sin diarrea, encontrando una OR 6.90 con IC 95% (1.3681 -34.8469) y un valor de $P = 0.0193$. Por lo que el presentar un evento de gastroenteritis infecciosa se asocia a 5.9 veces más el riesgo de desarrollar bacteriemia en comparación con los pacientes que no desarrollan diarrea durante la estancia intrahospitalaria.

La frecuencia de gérmenes aislados en hemocultivos de los pacientes con bacteriemia asociado al episodio diarreico se muestran en la tabla 4. Se menciona que en nuestra población estudiada no encontramos candidemias posterior al evento de gastroenteritis nosocomial.

Tabla 4. Distribución de las bacteriemias primarias y secundarias de pacientes hematológicos estudiados.

GASTROENTERITIS INFECCIOSA	(n)
<i>Escherichia coli</i>	4
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	1
<i>Enterococcus faecium</i>	1
SIN DIARREA	
	(n)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Pseudomonas pseudoalcaligenes</i>	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1

tabla 5. distribución de los perfiles de resistencia de los gérmenes aislados de hemocultivos.

	BLEE+	OXA	cefepime R	PIP/TAZO R	flouroquinolona R
DIARREA	3	3	2	2	7
SIN DIARREA	0	5	0	0	3

Las resistencias identificadas en los distintos gérmenes se muestran en la tabla 5, poniendo en énfasis la presencia de cepas productoras de beta -lactamasas de espectro extendido en el grupo de diarrea nosocomial siendo ausente en el grupo control. La tasa de resistencia a inhibidores de beta lactamasa y flouroquinolonas fue mayor de igual manera en el grupo de diarrea nosocomial, poniendo en evidencia que las

bacteriemias en pacientes con gastroenteritis infecciosa son predominantemente MDR. En esta población estudiada no se identificaron cepas resistentes a carbapenémicos. La mortalidad en el grupo de gastroenteritis nosocomial fue del 41.94% (n=13) en comparación con el grupo sin diarrea que fue del 12.9% (n=4), resultando en un OR de 4.87 (3.87 veces más riesgo de morir) IC al 95% (1.3697 -17.3503) y un valor de $P = 0.0145$.

DISCUSIÓN

En este estudio se logró homogeneizar una población susceptible para desarrollar gastroenteritis nosocomial y comparar el desenlace de los pacientes con fines a identificar que pacientes desarrollan bacteriemias posterior a un evento de gastroenteritis infecciosa y cuanta mortalidad podría ser atribuible a dicho evento si se mantienen controlados otros factores inherentes al paciente hematológico.

En un estudio de cohorte mexicano, la mortalidad asociada a el evento de diarrea nosocomial fue de 18% comparado con los controles (sin diarrea) 5%.⁽¹⁾ En esta población estudiada de pacientes se encontró una mortalidad del 41.94% comparado con 12.9% en el grupo control.

En un estudio retrospectivo que estudio pacientes hematológicos que desarrollaron infección por *Clostridium difficile* se observó la mortalidad a 30 días (38.9%) y el desarrollo de bacteriemias secundarias, resultando en 18.3%.⁽¹⁸⁾ En nuestra población encontramos una mortalidad atribuida a *Clostridium difficile* del 45% (5/11) y siendo 29.41% del total de fallecimientos del grupo de gastroenteritis nosocomial.

Las bacteriemias asociadas a gastroenteritis nosocomial fue de 32.2% comparado con el 18.3 % de los pacientes inmunocompetentes que desarrollaron infección asociada a *Clostridium difficile*, esta frecuencia mayor puede ser explicada por los factores asociados a exacerbar la traslocación bacteriana en estos pacientes: uso de antibióticos, hipoalbuminemia, hipofosfatemia, uso de quimioterapia.

La bacteriemia primaria asociada a *Clostridium difficile* se desarrolla en un lapso de 2-4 semanas posterior al inicio de la diarrea. En nuestra población la media de días para el inicio de la bacteriemia fue de 23.1 días (± 13.50). Los pacientes sin diarrea que desarrollaron bacteriemia la desarrollaron más rápido en un lapso promedio de 13.11 días (± 3.48), $p=0.02$, esto es explicado quizás a que una gran parte de estos pacientes tenían un acceso venoso central colonizado.

Las limitaciones de nuestro estudio fue la muestra muy pequeña, que estaba confinada a la disponibilidad de las herramientas diagnósticas utilizadas. También que no se logró la identificación por coprocultivo de anaerobios ni gérmenes gram positivos que podrían considerarse enteropatógenos en el contexto del paciente inmunosuprimido.

En este estudio se pone en evidencia lo siguiente, la presencia de mayor riesgo para desarrollar bacteriemias y mayor mortalidad en la población con gastroenteritis infecciosa cuando se parean los pacientes acorde a factores de riesgo, edad y sexo.

Se pone de manifiesto la necesidad de estudiar enteropatógenos habituales y no habituales en el contexto de diarrea nosocomial en el paciente hematológico debido a que un estudio adecuado, preciso y eficaz podría poder tratar oportunamente infecciones nosocomiales que ponen en riesgo al paciente.

En este estudio no se encontró diferencias entre la estancia intrahospitalaria de los casos versus los controles, a diferencia de lo reportado en la literatura.

CONCLUSIONES

1. Un evento de gastroenteritis infecciosa nosocomial se asocia a 5.9 veces más de riesgo de desarrollar bacteriemia en un lapso de 20 días en promedio posterior al inicio de la diarrea.
2. También se asocia a un riesgo de 3.87 veces más de morir en un lapso de 20 días cuando se compara con pacientes que no desarrollan diarrea durante la estancia intrahospitalaria.
3. El estudio de enteropatógenos causantes de diarrea es importante para normar una conducta empírica rápida acorde a la epidemiología local. En nuestro centro las infecciones por *Clostridium difficile* representan el 30% del total de eventos de gastroenteritis infecciosa. Los agentes virales como norovirus deben sospecharse de igual manera dado que su frecuencia en nuestra población fue importante.
4. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de gastroenteritis infecciosa son la hipoalbuminemia (≤ 3.5 g/dL), hipofosfatemia y la exposición previa a antimicrobianos (vancomicina, metronidazol y fluoroquinolonas).
5. Las bacteriemias posteriores a un evento de gastroenteritis infecciosa deben sospecharse que sean por gérmenes MDR desde el inicio, para tomarlo en cuenta cuando se desee el inicio de terapia empírica en nuestro centro hospitalario.

TIPOS DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA A UTILIZAR	INDICADOR
Diarrea nosocomial	3 o más deposiciones de materias no formadas por día o un aumento de la frecuencia por encima de la basal iniciada 72 horas o más luego de la admisión hospitalaria.	Es la principal manifestación de infección gastrointestinal. Aunque el 80% de los casos se encuentra asociado a causas no infecciosas: medicamentos, nutrición enteral, colitis no infecciosa (isquemia o inflamatoria) y/o fecaloma.	cualitativa/nominal dicotómica/binaria	Se investigarán intencionadamente causas infecciosas para ser catalogadas como diarrea nosocomial de etiología infecciosa.
Diarrea nosocomial de etiología infecciosa no <i>Clostridium difficile</i>	3 o más deposiciones de materias no formadas por día o un aumento de la frecuencia por encima de la basal iniciada 72 horas o más luego de la admisión hospitalaria + 1 de los siguientes ⇒	Al menos uno de los siguientes criterios: 1. Inicio súbito de diarrea (materias fecales líquidas por > 12 hs) y ausencia de causa no infecciosa (ej. pruebas diagnósticas, exacerbación de una enfermedad crónica, estrés psicológico). 2. Al menos dos de los siguientes: náuseas, vómitos, dolor abdominal, fiebre (>38.0°C) o cefalea (sin otra causa). Y al menos uno de los siguientes: a. Un patógeno entérico cultivado desde materias fecales o hisopo rectal.	cualitativa/nominal dicotómica/binaria	Su presencia indica gastroenteritis nosocomial

		<p>b. Un patógeno entérico detectado por microscopía.</p> <p>c. Un patógeno entérico detectado por estudio de antígeno o anticuerpo en sangre o materias fecales.</p> <p>d. Un patógeno entérico detectado por cambios citopáticos en cultivos celulares.</p> <p>e. Diagnóstico serológico por título de IgM o aumento 4 veces de IgG en sueros pareados</p>		
<p>Infección asociada con <i>Clostridium difficile</i> (sospecha)</p>	<p>Diarrea nosocomial en pacientes con factores de riesgo para <i>Clostridium difficile</i>. (inmunosupresión, uso previo de antimicrobianos (\leq 3 meses), estancia hospitalaria prolongada, uso de inhibidores de bomba de protones)</p>	<p>Pacientes hospitalizados que presenten cuadros de diarrea (3 o más evacuaciones líquidas o semilíquidas en 24 horas) o megacolon tóxico que haya estado expuesto a antimicrobianos de amplio espectro, que cuente con inmunosupresión, haya estado bajo tratamiento con inhibidores de bombas de protones o que haya estado en contacto directo con algún caso confirmado.</p>	<p>cualitativa/nominal dicotómica/binaria</p>	<p>En este grupo de pacientes se buscará confirmar la infección por métodos diagnósticos disponibles. Se dejará como caso probable y se incluirá dentro del grupo de gastroenteritis nosocomial si existe alta sospecha clínica por parte del grupo de infectólogos del hospital.</p>
<p>Infección asociada con <i>Clostridium difficile</i> (caso confirmado)</p>	<p>diarrea nosocomial con confirmación diagnóstica disponible positiva para <i>Clostridium difficile</i></p>	<p>Paciente con diarrea (más de una deposición no formada en 12 horas ó 3 en 24 horas) o megacolon toxico sin otra causa probable, que se confirme por toxinas, GDH + toxinas, cultivo u otro método o colitis pseudomembranosa</p>	<p>cualitativa/nominal dicotómica/binaria</p>	<p>Este grupo de pacientes son gastroenteritis nosocomiales</p>

		diagnosticada por endoscopía (como hallazgo, no hacer endoscopía con fin diagnóstico de <i>C. diff</i>).		
Infección asociada con <i>Clostridium difficile</i> (caso recurrente)	diarrea nosocomial que se presenta posterior a una infección asociada a <i>Clostridium difficile</i> confirmada.	Infección aguda por <i>C. diff</i> que ocurre en un paciente que tuvo un periodo asintomático y que hace no más de 4 semanas de inicio del episodio anterior	cualitativa/nominal dicotómica/binaria	Variable a medir en el grupo que se cofirme infección asociada a <i>Clostridium difficile</i> , como variable descriptiva.
Bacteriemia	Es la presencia de bacterias viables en la sangre, descartando posibles contaminantes.	Se diagnostica a través de la positividad de al menos 1 hemocultivo + manifestaciones clínicas de infección (fiebre, escalofríos y/o hipotensión)	cualitativa/nominal dicotómica/binaria	Se clasificará en primarias y secundarias, acorde a definición operacional.
Bacteriemia primaria	Fiebre, hipotermia o distermia con hemocultivo positivo para cualquier microorganismo. Requiere dos sets de hemocultivos (40 ml) tomados de dos sitios y tiempos diferentes.	Microorganismo en ≥ 1 hemocultivos y no es posible identificar foco primario. El paciente tiene 1 de los siguientes signos: fiebre (38°C), escalofríos o hipotensión y al menos 1 de los siguientes: 1. contaminante común de la piel como diphtheroides, <i>Bacillus sp.</i> , <i>Propionibacterium sp.</i> , estafilococos coagulasa negativos, o <i>Micrococcus sp.</i> aislados de 2 o más hemocultivos obtenidos en diferentes momentos. 2. un contaminante común de la piel es aislado en al menos 1 hemocultivo en paciente con línea	cualitativa/nominal dicotómica/binaria	Su presencia se describira como variable de observación.

		intravascular asociado a signos y síntomas que no estén relacionados a alguna otra infección de otro sitio anatómico		
Bacteriemia secundaria	Fiebre, hipotermia o distermia con hemocultivo positivo para cualquier microorganismo. Requiere dos sets de hemocultivos (40 ml) tomados de dos sitios y tiempos diferentes. Hay un foco probable identificado.	Infección localizada a cualquier nivel + \geq 1 hemocultivos positivo.	cualitativa/nominal dicotómica/binaria	Su presencia indica variable de observación
Bacteriemia asociada a cateter venoso central.	Infección primaria del torrente sanguíneo confirmada por laboratorio que es asociada a línea central	síndrome clínico (fiebre, escalofríos o hipotensión) + antecedente de que un cateter venoso central fue colocado al momento de la bacteriemia o dentro de las primeras 48 hrs al momento del evento. Se usa para vigilancia epidemiológica. No se necesita corroboración microbiológica.	cualitativa/nominal dicotómica/binaria	Su presencia indica variable de observación
Bacteriemia relacionada a cateter venoso central.	bacteriemia o fungemia en un paciente el cual tiene un dispositivo intravascular + \geq 1 hemocultivos positivos obtenido de vena periférica, manifestaciones clínicas de infección (fiebre, escalofríos o hipotensión) y sin ningún foco	bacteriemia o fungemia en un paciente el cual tiene un dispositivo intravascular con uno de los siguientes: 1. resultado positivo semicuantitativo (> 15 UFC por segmento de cateter) o cuantitativo ($> 10^2$ UFC por segmento de cateter) de la punta de cateter	cualitativa/nominal dicotómica/binaria	Su presencia indica que la bacteriemia tiene un foco de origen en el cateter venoso. No es considerado desenlace primario.

	aparente salvo el cateter venoso.	(5 cm), y el mismo agente es aislado de hemocultivo transcateter y periférico. 2. hemocultivos cuantitativos simultáneos con una relación > 3:1 de UFC/mL de sangre (hemocultivo transcateter Vs periférico) 3. positividad diferencial del tiempo > 2 h (hemocultivo transcateter Vs periférico)		
tratamiento antibiótico actual	Si el paciente en el momento de la bacteriemia se encuentra en tratamiento antimicrobiano	regimen antimicrobiano en el que se encuentre el paciente al momento del evento de bacteriemia	variable universal	presencia o ausencia de tratamiento antimicrobiano en el momento de la bacteriemia
antibioticos recibidos en el ultimos 3 meses	Si el paciente, previo al ingreso hospitalario donde se desarrolló diarrea y/o posteriormente bacteriemia, usó o le administraron algun tipo de antimicrobiano	antibioticos utilizados con o sin prescripción médica en los últimos 3 meses	variable nominal	enumerar el nombre y tipo de antibióticos utilizados en los ultimos 3 meses.
quimioterapia utilizada en los ultimos 3 meses	Si el paciente ha recibido en los últimos 3 meses, algun tipo de quimioterapia para su trastorno hematológico de base	agentes quimioterapueticos utilizados en el ultimo periodo de 3 meses	<i>variable nominal</i>	numerar el nombre y tipo de quimioterapéticos utilizados en los ultimos 3 meses.
edad	Periodo de vida desde el nacimiento	edad en años	<i>variable cuantitativa</i>	variable de observación

género	género fenotípico del paciente	sexo	<i>variable dicotómica</i>	variable de observación
estado nutricional	albúmina sérica menor de 3.5 g/dL	estado nutricional alterado, malnutrición	<i>variable dicotómica</i>	variable de observación
diabetes mellitus	paciente que se conozca con diagnóstico de diabetes o que se encuentre en tratamiento con hipoglucemiantes o insulina	glucosa en ayuno mayor de 126 mg/dL Hb glucosilada mayor de 6.5 curva de tolerancia a la glucosa mayor de 200 mg/dL a las 2 hrs	<i>variable dicotómica</i>	variable de observación
hipertensión arterial	paciente que se conoce hipertenso o se encuentra en tratamiento con antihipertensivos	TA mayor a 140/90 mmHg	<i>variable dicotómica</i>	variable de observación
Biofire Film Array con enteropatógeno aislado	prueba de PCR múltiple positiva en muestra diarreaica al menos a 1 enteropatógeno	alguno de los 30 enteropatógenos detectados en la prueba	<i>variable dicotómica</i>	variable de observación
coprocultivo positivo	enteropatógeno aislado en este método microbiológico	agente causal de diarrea identificado por cultivo	<i>variable dicotómica</i>	variable de observación
coproparasitoscópico positivo	enteropatógeno parasitario identificado por este método.	agente causal de diarrea identificado por este método	<i>variable dicotómica</i>	variable de observación
diagnóstico hematológico primario	padecimiento hematológico por el cual el paciente ingresa a hospitalización para su tratamiento.	trastorno hematológico de base que condiciona el ingreso del paciente	<i>variable nominal</i>	variable de observación

neutropenia febril	conteo absoluto de neutrófilos menos de 500 cel/mm ³ + fiebre	se espera que en los próximos 3 días el conteo baje a menos de 500 cels/mm ³ + fiebre	<i>variable dicotómica</i>	variable de observación
neutropenia grave	menos de 100 cels/mm ³ de neutrófilos absolutos	neutropenia prolongada	<i>variable dicotómica</i>	variable de observación

CRONOGRAMA ACTIVIDADES:

TITULO DE PROYECTO

“Asociación entre diarrea nosocomial y desarrollo subsecuente de bacteriemias en el servicio de hematología/Unidad de trasplante de médula ósea del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza”

ESTUDIO RETROSPECTIVO: 1 al 30 junio del 2016	
<p>Estrategia metodológica: Búsqueda en expediente clínico/electrónico, vía telefónica o interrogatorio directo sobre el desarrollo de bacteriemia nosocomial (primaria o secundaria) durante la estancia intrahospitalaria o como máximo durante los siguientes 30 días posterior al inicio de diarrea nosocomial para LOS CASOS CON DIARREA NOSOCOMIAL.</p>	<p>DEFINIR. GASTROENTERITIS INFECCIOSA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. cumple con definición operacional de caso confirmado de diarrea nosocomial infecciosa acorde a definición operacional (ver anexo) 2. respuesta a tratamiento primera línea para Clostridium difficile. 3. colitis neutropénica con algún estudio positivo para enteropatógeno
<p>LOS CASOS DE NEUTROPENICOS SIN DIARREA serán pacientes adultos que se encontraban hospitalizados durante el mismo periodo de vigilancia epidemiológica y serán pareados con los casos en relación 1:1 acorde a edad, sexo, y diagnóstico hematológico primario. Se realizara búsqueda de los controles acorde a los censos hospitalarios correspondientes a el período de vigilancia epidemiológica y posteriormente se extraerá información en el expediente clínico, vía telefónica y/o mediante interrogatorio directo si el paciente continua hospitalizado.</p>	<p>DIARREA NO INFECCIOSA</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. estudios solicitados para búsqueda de enteropatógenos negativos.
	<p>SIN DIARREA</p> <p>sin diarrea nosocomial</p>
	<p><i>Recursos materiales:</i> Panel gastrointestinal Biofire-Film Array ®: recurso donado por la empresa bioMerieux ® al laboratorio de microbiología del HICMNR. Coprocultivos y coproparasitoscópicos: recursos del HICMNR.</p>
	<p>Indicadores a monitorear: seguimiento clínico en el expediente, via telefónica o si el paciente continua hospitalizado se verifica su estatus a los 15 días de seguimiento</p>

<i>desenlace primario</i>	frecuencia de mortalidad y bacteriemia
<i>análisis estadístico</i>	Medida de asociación : OR (razón de momios) para establecer el riesgo de desarrollar bacteriemia posterior a un evento de diarrea nosocomial de etiología infecciosa.

ANALISIS DE RESULTADOS: 1 al 31 julio del 2016
--

PUBLICACION DE DATOS : agosto-septiembre del 2016

ANEXOS.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:

NSS:

Cama:

Fecha de ingreso:
fecha

de egreso:

Diagnostico hematológico:

Fecha de diagnóstico hematológico:

Fecha de inicio de diarrea:

fecha de termino de diarrea:

Síntomas acompañantes a la diarrea (Si/No):

Dolo abdominal:

Distensión abdominal:

Nausea:

Vómito:

Fiebre:

Biofire Film Array panel gastrointestinal: positivo___ negativo___
resultado: _____

coprocultivo: _____

coproparasitoscópico: _____

Reporte de últimos laboratorios

Leucocitos:

Neutrófilos:

Linfocitos:

Eosinófilos:

Hemoglobina:

Plaquetas:

Glucosa:

Urea:

Creatinina:

Sodio:

Cloro:

Potasio:

AST:

ALT:

FA:

Bilirrubinas:

DHL:

Hallazgos imagenologicos:

Rx abdomen

TAC

Tratamiento antibiótico actual:

Antibióticos recibidos en los últimos 3 meses:

Quimioterapia actual: neutropenia febril:

Quimioterapia utilizada en los últimos tres meses:

Desarrollo de bacteriemia:

Agente aislado en hemocultivo:

Primaria:

Secundaria:

Foco de origen:

Relacionada a cateter venoso central:

CONSENTIMIENTO INFORMADO. Por ser in estudio retrospectivo, no se requiere consentimiento informado.

BIBLIOGRAFIA

1. Zaidi M, Ponce de Leon S, Ortiz RM, Ponce de Leon S, Calva JJ, Ruiz-Palacios G, et al. Hospital-acquired diarrhea in adults: a prospective case-controlled study in Mexico. *Infection control and hospital epidemiology*. 1991;12(6):349-55. PubMed PMID: 1906497.
2. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, Bolyard EA, Bartlett J, Santos GW, et al. Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients. *The New England journal of medicine*. 1982;306(17):1010-2. PubMed PMID: 7038501.
3. McFarland LV. Epidemiology of infectious and iatrogenic nosocomial diarrhea in a cohort of general medicine patients. *American journal of infection control*. 1995;23(5):295-305. PubMed PMID: 8585641.
4. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36(5):309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002. PubMed PMID: 18538699.
5. Miller BA, Chen LF, Sexton DJ, Anderson DJ. Comparison of the burdens of hospital-onset, healthcare facility-associated *Clostridium difficile* Infection and of healthcare-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community hospitals. *Infection control and hospital epidemiology*. 2011;32(4):387-90. doi: 10.1086/659156. PubMed PMID: 21460491.
6. Polage CR, Solnick JV, Cohen SH. Nosocomial diarrhea: evaluation and treatment of causes other than *Clostridium difficile*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2012;55(7):982-9. doi: 10.1093/cid/cis551. PubMed PMID: 22700831; PubMed Central PMCID: PMC3657522.
7. Anand A, Glatt AE. *Clostridium difficile* infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1993;17(1):109-13. PubMed PMID: 8353229.
8. Ford-Jones EL, Mindorff CM, Gold R, Petric M. The incidence of viral-associated diarrhea after admission to a pediatric hospital. *American journal of epidemiology*. 1990;131(4):711-8. PubMed PMID: 2316499.

9. Bobak D, Arfons L, Creger R, Lazarus H. Clostridium difficile-associated disease in human stem cell transplant recipients: coming epidemic or false alarm? . Bone Marrow Transplant. 2008;42:705-13.
10. Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, et al. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2001;33(6):786-91. doi: 10.1086/322616. PubMed PMID: 11512083.
11. Vehreschild M, Weitershagen D, Biehl L, Tacke D, Waldschmidt D, Töx U, et al. Clostridium Difficile Infection in Patients with Acute Myelogenous Leukemia and in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation: Epidemiology and Risk Factor Analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:823-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.02.022>.
12. Willems L, Porcher R, Lafaurie M, Casin I, Robin M, Xhaard Ae, et al. Clostridium difficile Infection after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Incidence, Risk Factors, and Outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:1295-101. doi: doi:10.1016/j.bbmt.2012.02.010.
13. Chakrabarti S, Lees A, Jones S, Milligan D. Clostridium difficile infection in allogeneic stem cell transplant recipients is associated with severe graft-versus-host disease and non-relapse mortality. Bone Marrow Transplant. 2000;26:871-6.
14. Gu SL, Chen YB, Lv T, Zhang XW, Wei ZQ, Shen P, et al. Risk factors, outcomes and epidemiology associated with Clostridium difficile infection in patients with haematological malignancies in a tertiary care hospital in China. Journal of medical microbiology. 2015;64(Pt 3):209-16. doi: 10.1099/jmm.0.000028. PubMed PMID: 25596117.
15. Albrich WC, Rimland D. Clostridium difficile: association with thrombocytosis and leukocytosis. Southern medical journal. 2007;100(2):149-51. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31802ea5ac. PubMed PMID: 17330684.
16. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, et al. Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. Blood. 2001;98(9):2720-5. PubMed PMID: 11675343.
17. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012;54(8):1110-22. doi: 10.1093/cid/cis021. PubMed PMID: 22412055.
18. Falcone M, Russo A, Iraci F, Carfagna P, Goldoni P, Vullo V, et al. Risk Factors and Outcomes for Bloodstream Infections Secondary to Clostridium difficile Infection. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2016;60(1):252-7. doi: 10.1128/AAC.01927-15. PubMed PMID: 26482315; PubMed Central PMCID: PMC4704211.
19. Krawczyk B, Sledzinska A, Szemiako K, Samet A, Nowicki B, Kur J. Characterisation of Escherichia coli isolates from the blood of haematological adult patients with bacteraemia: translocation from gut to blood requires the cooperation of multiple virulence factors. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2015;34(6):1135-43. doi: 10.1007/s10096-015-2331-z. PubMed PMID: 25655758; PubMed Central PMCID: PMC4426128.
20. Iqbal Hossain M, Iqbal Kabir AK, Khan WA, Fuchs GJ. Acinetobacter bacteremia in patients with diarrhoeal disease. Epidemiology and infection. 1998;120(2):139-42. PubMed PMID: 9593482; PubMed Central PMCID: PMC2809382.