



**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE ENFERMEDAD
DIARREICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEOPLASIA
HEMATOLÓGICA EN UNA INSTITUCIÓN DE CUARTO NIVEL DURANTE EL
PERIODO DE TIEMPO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2022 HASTA
DICIEMBRE DEL 2023**

DANIELA MARIA MINDIOLA JOLY

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2024**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE ENFERMEDAD
DIARREICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEOPLASIA
HEMATOLÓGICA EN UNA INSTITUCIÓN DE CUARTO NIVEL DURANTE EL
PERIODO DE TIEMPO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2022 HASTA
DICIEMBRE DEL 2023**

DANIELA MARIA MINDIOLA JOLY

Tesis o trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en pediatría

TUTORES

**Carlos Pérez Yepes MD.
Esp. Infectología pediátrica**

**Dilia Fontalvo
Esp. Pediatría – Epidemiología**

**UNIVERSIDAD DEL SINU SECCIONAL CARTAGENA
ESCUELA DE MEDICINA
POSTGRADOS MEDICO QUIRÚRGICOS
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.
AÑO 2024**

Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., Junio del 2024



UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C. Junio de 2024

Doctor

RICARDO PÉREZ SÁENZ

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación titulado **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN UNA INSTITUCIÓN DE CUARTO NIVEL DURANTE EL PERIODO DE TIEMPO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2022 HASTA DICIEMBRE DEL 2023”**, realizado por el estudiante **“DANIELA MARIA MINDIOLA JOLY”**, para optar el título de **“Especialista en pediatría”**. A continuación, se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original (Una copia para la universidad y la otra para el escenario de práctica donde se realizó el estudio).
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas y autenticadas por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Daniela Andújar Joly

CC: 1118855552

Programa de pediatría

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Cartagena de Indias D. T. y C junio del 2024

Doctor

RICARDO PÉREZ SÁENZ

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Ciudad

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN UNA INSTITUCIÓN DE CUARTO NIVEL DURANTE EL PERIODO DE TIEMPO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2022 HASTA DICIEMBRE DEL 2023”**, realizado por el estudiante **“DANIELA MARIA MINDIOLA”**, para optar el título de **“Especialista en pediatría”**, bajo la asesoría del Dr. **“CARLOS PEREZ”**, y asesoría metodológica del Dr. **“DILIA FONTALVO”** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co





UNIVERSIDAD DEL SINU

Elías Bechara Zainúm

Escuela de Medicina- Dirección de Investigaciones

Daniela Andriola Johy

CC: 111885552

Programa de pediatría

SECCIONAL CARTAGENA

Avenida El Bosque, Transversal 54 No. 30-729 Teléfono: 6810802; E-mail:
unisinu@unisinucartagena.edu.co



DEDICATORIA

A mi familia, amigos , docentes y a mi amado prometido.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profunda gratitud a mis padres, cuyo amor incondicional y confianza inquebrantable han sido fundamentales para alcanzar mis metas personales y académicas. Incluso en los momentos más desafiantes, su apoyo ha sido el pilar de mis logros.

Extiendo mi agradecimiento a mis hermanos y al resto de mi familia, cuyo cariño ha sido una fuente constante de motivación para perseguir incansablemente mis objetivos. A mi prometido, le agradezco por estar a mi lado en los momentos cruciales, ofreciéndome palabras de aliento que reforzaron mi creencia en mi propia capacidad; su amor y sacrificio han iluminado mi camino a lo largo de este increíble viaje académico.

No puedo dejar de mencionar a mis docentes, cuya paciencia y guía me han ayudado a alcanzar este momento significativo.

Adicionalmente enaltezco a mis amigos de toda una vida, que, a pesar de la ausencia física, siempre estrecharon esa distancia haciéndome sentir su fé y su apoyo en mí. A mis colegas y amigas que forje durante este camino de 3 largos años , esas con las que compartí momentos de estrés y alegría, llantos y risas , frustración y regocijo; solo me queda agradecer por su compañía durante este desafiante y retador sueño; su apoyo, confianza, y afecto ha sido muy significativo.

Cada uno de ustedes ha contribuido a convertirme en lo que soy, gracias y mil gracias por su dedicación y por ofrecerme esa increíble complicidad y hermandad. Gracias por ser mi punto de apoyo, mi equipo de aliento y por nunca dejarme vencer por las adversidades.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA DE ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN UNA INSTITUCIÓN DE CUARTO NIVEL DURANTE EL PERIODO DE TIEMPO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DEL 2022 HASTA DICIEMBRE DEL 2023

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF ACUTE DIARRHEA DISEASE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL NEOPLASM IN A FOURTH LEVEL INSTITUTION DURING THE TIME PERIOD BETWEEN JANUARY 2022 AND DECEMBER 2023

Mindiola Joly Daniela (1) Pérez Yepes Carlos (2) Fontalvo Dilia (3) Ramos Clason Enrique (4)

(1) *Médico. Residente III año especialidad en Pediatría. Escuela de Medicina. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.*

(2) *MD. Esp. Infectología Pediátrica. IMAT- Oncomédica, Montería, Colombia.*

(3) *MD. Esp. Pediatría - Epidemiología. Docente asesor metodológico. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.*

(4) *MD. MSc. Salud Pública. Coordinador de investigaciones de posgrados médico- quirúrgicos. Universidad del Sinú EBZ, Seccional Cartagena.*

RESUMEN

Introducción: Los pacientes oncológicos pediátricos, se exponen a múltiples complicaciones derivadas tanto de su patología de base como del tratamiento recibido, dentro de ellas se destaca la enfermedad diarreica aguda (EDA) . A pesar de su importancia la EDA en niños con cáncer no está bien caracterizada debido a la diversidad de microorganismos, la falta de pruebas diagnósticas fiables y la limitada sensibilidad de los métodos convencionales. Este estudio tiene como objetivo caracterizar clínica, y microbiológicamente la EDA en pacientes con neoplasias hematológicas mediante biología molecular en una institución de salud del Caribe Colombiano. **Objetivo:** Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de malignidad hematológica y enfermedad diarreica aguda en una institución hematológica de cuarto nivel en la costa colombiana entre 2022 y 2023. Se identificaron las variables sociodemográficas y clínicas de las historias clínicas y el análisis estadístico se realizó por medio de frecuencias, porcentajes y medidas de tendencia central. **Resultados:** Se analizaron 52 historias clínica de 22 pacientes, la neoplasia más prevalente fue la leucemia linfoblástica aguda en un 86 %. En el 90.4% de los casos se aisló algún patógeno potencial. En el 55% de los casos los pacientes habían recibido antimicrobianos. En el 80 % de los eventos se modificó o inicio tratamiento con los resultados. Se identificó múltiples patógenos en el 55.7% de los casos. La bacteria, virus y parásito más frecuente fue el *clostridium difficile*, *noravirus* y *Giardia lamblia* respectivamente . De los 21 eventos en donde se indicó realización de coprocultivo, solo 3 muestras fueron positivas aislando *salmonella* en la totalidad de los cultivos. **Conclusiones:** En

nuestro estudio pudimos evidenciar un alto porcentaje de detección microbiológica mayoritariamente de patógenos múltiples que condujeron a la modificación en el tratamiento antimicrobiano en casi todos los casos. Son necesarios más estudios multicéntricos que analicen las causas infecciosas y no infecciosas de la enfermedad diarreica aguda en pacientes pediátricos oncológicos con el propósito de identificar otros factores de riesgo que contribuyan a disminuir la morbilidad asociada con esta complicación

Palabras clave: Reacción en Cadena de la Polimerasa de Transcriptasa Inversa; diarrea; gastroenteritis; Niño Hospitalizado; Neoplasias Hematológicas

SUMMARY

Introduction: Pediatric cancer patients are exposed to multiple complications derived from both their underlying pathology and the treatment received, among which acute diarrheal disease (ADD) stands out. Despite its importance, ADD in children with cancer is not well characterized due to the diversity of microorganisms, the lack of reliable diagnostic tests, and the limited sensitivity of conventional methods. This study aims to clinically and microbiologically characterize ADD in patients with hematological malignancies using molecular biology in a health institution in the Colombian Caribbean. **Objective:** A retrospective, descriptive, observational study was carried out in patients under 18 years of age with a diagnosis of hematological malignancy and acute diarrheal disease in a fourth-level hematology institution on the Colombian coast between 2022 and 2023. Sociodemographic and clinical variables were identified from the medical records and statistical analysis was performed using frequencies, percentages, and measures of central tendency. **Results:** 52 clinical histories of 22 patients were analyzed. The most prevalent neoplasia was acute lymphoblastic leukemia in 86%. In 90.4% of the cases, a potential pathogen was isolated. In 55% of the cases, patients had received antimicrobials. In 80% of the events, treatment was modified or started based on the results. Multiple pathogens were identified in 55.7% of the cases. The most frequent bacteria, virus and parasite were *Clostridium difficile*, Noravirus and *Giardia lamblia* respectively. Of the 21 events where stool culture was indicated, only 3 samples were positive, isolating *Salmonella* in all the cultures. **Conclusions:** In our study, we were able to demonstrate a high percentage of microbiological detection, mostly of multiple pathogens, which led to modifications in antimicrobial treatment in almost all cases. More multicenter studies are needed to analyze the infectious and non-infectious causes of acute diarrheal disease in pediatric oncology patients in order to identify other risk factors that contribute to reducing the morbidity associated with this complication.

Key Words: Polymerase Chain Reaction; diarrhea; gastroenteritis; Hospitalized Child; Hematologic Neoplasms

INTRODUCCION

La enfermedad diarreica aguda conforma una importante causa de muerte en niños menores de cinco años, estimándose aproximadamente más de 400. 000 decesos en el mundo cada año según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1)(2)(3). Anteriormente, la deshidratación severa era el principal factor de riesgo para enfermedad grave, sin embargo, en la actualidad se incluyen otras causas, como las infecciones bacterianas septicémicas, que se relacionan a una mayor tasa de ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y a un riesgo aumentado de muerte (3).

En general la causa de la enfermedad diarreica aguda (EDA) infecciosa en la población pediátrica suele ser de origen viral , y la clínica manifiesta por los individuos en muchos casos no difieren de las originadas por otros microorganismos, por lo que el curso natural de la mayoría de los episodios de EDA tiende a ser auto limitado(4)(5)(6). No obstante algunos subgrupos poblacionales como los niños menores de 1 año o inmunocomprometidos, exponen un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad potencialmente mortal (7). Los pacientes oncológicos, son un claro ejemplo de ellos , donde su patología de base representa un factor predisponente importante para infecciones inusualmente graves o diseminadas por patógenos oportunistas(8).

A pesar de su importancia clínica, la epidemiología de la EDA en los niños con cáncer no se ha caracterizado sistemáticamente y esto es debido a la gran cantidad de microorganismos potencialmente patogénicos detectables , la baja disponibilidad de pruebas de diagnóstico para algunos de estos organismos y la sensibilidad limitada de los métodos de diagnóstico convencionales (como cultivo de heces y pruebas de antígenos (9)(10).

Desde el año 2014 la Food and Drug Administration (FDA) avaló el uso de pruebas moleculares descritas como paneles gastrointestinales, cuya base se centra en la técnica de reacción en cadena polimerasa en tiempo real (RT-PCR), que identifica en una única muestra , 22 organismos en total que incluye bacterias, virus y parásitos causales de diarrea (11).Diferentes trabajos han demostrado que la especificidad y sensibilidad de los paneles gastrointestinales alcanzan hasta el 97,1% y 94,5-100%, respectivamente superando a las técnicas convencionales (12)(13)(14), convirtiéndose en una herramienta diagnóstica eficiente y precisa, que brinda ventajas en la práctica clínica para el inicio de un tratamiento dirigido y oportuno principalmente en la población inmunocomprometida que acusan un mayor riesgo de deterioro sistémico (9)(15)(13).

Desde el punto de vista clínico la identificación de patógenos en EDA por RT-PCR multiplex en niños oncológicos ha tomado fuerza en los últimos años a nivel mundial (16). En diferentes estudios se han reportado un mayor uso

antibióticos dirigidos, una disminución del uso de antibióticos innecesarios y una descarga hospitalaria más rápida al hacer uso de la biología molecular (9)(15)

A pesar de la utilidad demostrada de los paneles gastrointestinales para la identificación microbiológica, en casos de EDA en pacientes oncológicos, su uso para fines epidemiológicos en América latina y en Colombia aún no han sido registrados. Dentro de las neoplasias más frecuentes en la infancia se encuentran las hematológicas, abordando aproximadamente el 90 % del total de estas, es por esto que el objetivo de este estudio consistirá en caracterizar clínica, y microbiológicamente los episodios enfermedad diarreica aguda en pacientes con neoplasias hematológicas en una institución de salud del Caribe Colombiano en un periodo de 1 año.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo de carácter retrospectivo en el que se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de malignidad hematológica, quienes durante estancia hospitalario cursaron con una enfermedad diarreica aguda en una institución de referencia hematológica de cuarto nivel en la costa colombiana durante un periodo de 1 año comprendido entre 2022 hasta el 2023. De los 110 reportes de Film Array gastrointestinal realizados a pacientes pediátricos, se extrajeron inicialmente 62 que correspondían a pacientes con diagnósticos de neoplasias malignas de la base datos de la institución, de estos se excluyeron 10 con historias clínicas incompletas, quedando un total de 52 eventos que cumplía con los criterios de inclusión.

Se revisaron las historias clínicas de forma detallada identificando las variables sociodemográficas y clínicas, posteriormente se tabularon los datos en una matriz de Excel y se realizó el análisis estadístico mediante el software SPSS. Se realizó descripción de las variables cualitativas por medio de frecuencias y porcentajes y medidas de tendencia central como la media y desviación estándar para las variables cuantitativas

RESULTADOS

Un total de 52 eventos de enfermedad diarreica aguda (EDA) fueron analizados en el estudio, lo cual correspondió con 22 pacientes pediátricos. La mayoría de los niños tenían una edad entre 1 y 5 años en el momento del evento de EDA, (54%; n=12). El 73%(n=16) de los menores de edad eran hombres y el 27%(n=6) mujeres. El 86% (n=19) de los niños tenían diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (LLA). Con respecto a los síntomas de EDA, el 27%(n=6) de los pacientes presentaron fiebre y 23% (n=5) dolor abdominal. Tabla 1.

El 86% (n=19) de los pacientes se encontraban en hospitalización en el momento de la toma de muestra y 14% (n=3) en unidad de cuidado intensivos pediátricos

(UCIP). Tabla 1. Las bacterias fueron el principal patógeno identificado causante de EDA (74%; n=66), de estas, *Clostridium difficile* fue la más frecuente identificada mediante el panel gastrointestinal Filmarray. Los parásitos representaron el 17%(n=15) de los patógenos causantes de EDA, siendo *Giardia Lamblia* el más común en los aislamientos. Tabla 2

El 94% (n=62) de las bacterias causantes de EDA se identificaron en menores de edad diagnosticados con LLA. Asimismo, los aislamientos de parásitos causantes de EDA se identificaron principalmente en pacientes con leucemia linfocítica aguda. Tabla 2

Con respecto al uso de antibióticos previos al evento de EDA, el 54%(n=12) de los pacientes había recibido antimicrobianos en los últimos 7 días antes del evento. En el 77% (n=40) de los caso de EDA se inició tratamiento antibiótico empírico. Tabla 1.

Se identificaron un total de 24 prescripciones de terapia antibiótica empírica, de estas 54% (n=13) correspondieron a terapia combinada de dos tipos de antibióticos (terapia dual). El 37% (n=9) de los tratamiento utilizó un solo antibiótico (monoterapia) y 17%(n=4) utilizaron tres tipos de antibióticos (terapia triple). Tabla 3

La terapia dual cefepime + amikacina fue el tratamiento empírico más frecuente (29; n=7), seguido la combinación de cefepime + vancomicina 17%(n=4) y cefepime + clindamicina 17(n=4).Tabla 3.

Agregando a lo anterior, se observó que luego la detección de patógenos mediante la prueba de biología molecular Film Array, se implementaron medidas que incluyeron la modificación o inicio de terapia antimicrobiana en el 80% (n=42) de los casos detectados, con ajustes realizados en promedio en 7 días desde la detección

Por otra parte, en el 52% (n=21) de los casos de EDA se indicó realización de coprocultivo. Los coprocultivos detectaron *Salmonella* en el 14% (n=3) de los eventos. Tabla 4.

DISCUSIÓN

La diarrea es una complicación frecuente en niños con cáncer, generalmente es causada por agentes infecciosos, sin embargo, causas no infecciosas como el tipo de terapia oncológica y el mismo tumor pueden causarla. Con respecto a las causas infecciosas, se pueden considerar tres principalmente: patógenos comunes, infecciones intrahospitalarias y/o patógenos oportunistas (16) (17). En nuestro estudio las bacterias fueron el principal patógeno causante de diarrea en los niños con cáncer, sobretodo, *Clostridium difficile*. Los parásitos

gastrointestinales, principalmente *Giardia Lamblia* fueron el segundo enteropatògeno causante de diarrea en los niños. Los casos de EDA ocurrieron con mayor frecuencia en los menores de edad diagnosticados con leucemia linfoide aguda y pertenecientes al grupo etario entre 0 a 5 años.

Nuestros hallazgos coinciden el estudio realizado por Mhaisen et al, en un grupo de pacientes pediátricos oncológicos (n=93) que presentaron episodios diarreicos (n=114). Los investigadores analizaron 114 casos de EDA mediante pruebas de biología molecular como PCR-RT y PCR multiplex (Film Array Gastrointestinal), identificando 158 patógenos, dentro de los cuales *Clostridium difficile* (51%; n=58), norovirus (32%; n=36) y adenovirus (15%;n=17) fueron los más frecuentes.(9) .

Ahora bien, en nuestro estudio los parásitos fueron el segundo tipo de enteropatògenos causante de EDA, principalmente *Giardia Lamblia*. Esta hallazgo difiere con el reportado por Karim S et al, en un grupo de niños con neoplasias malignas hospitalizados que desarrollaron diarrea (n=118). El estudio analizo 128 muestras fecales mediante diferentes técnicas, incluyendo PCR. Los investigadores identificaron *Giardia Lamblia*, *Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium* como los patógenos causantes de los casos de EDA (18) .

Este hallazgo es importante pues la infecciones gastro intestinales causadas por parásitos pueden ser evitadas utilizando medidas de prevención básicas como el lavado de manos y de alimentos.

En nuestro estudio los virus fueron el patógeno causante de EDA identificado con menos frecuencia en las muestras de materia fecal. Aunque se ha informado que los pacientes inmunodeprimidos tienen una prevalencia ligeramente mayor de patógenos virales entéricos que la población general, en nuestro estudio los resultados fueron diferentes (19).

Con respecto a la ocurrencia de casos de EDA en los niños con leucemia linfoide aguda, nuestro resultados coinciden con los hallazgos de Mariia Gennadievna Shvydkaia., et al, en su estudio llevado a cabo para identificar causas infecciosas y no infecciosas de los eventos diarreicos en niños con cáncer hospitalizados que recibían tratamiento oncológico activo. Los investigadores analizaron 503 muestras de materia fecal (1 muestra =1 paciente), utilizando técnicas bacteriológicas y el método de ELISA. Dentro de las causas infecciosas relacionadas con EDA, los autores reportaron 28 casos de EDA por *Clostridium difficile* en niños con leucemia, 21 casos de EDA en niños entre 1 a 5 años y 28 casos de EDA en niños mayores de cinco años, en ambos grupos etarios el agente causal fue *Clostridium difficile*. Sin embargo, estas variables (edad, diagnóstico oncológico) no mostraron relación estadísticamente significativa con la ocurrencia de EDA (20).

Por otra parte, el uso previo de antibióticos al episodio de EDA coincide con lo reportado por Rodríguez et al, en una serie de casos (n=43) de pacientes con diarrea asociada con el uso de antibióticos. se encontró una mayor frecuencia de

EDA , en paciente quienes había recibido más de 2 antibióticos en los 90 días previos, sin embargo no se encontró relación entre un tipo específico de antibiótico recibido o cantidad y la presencia de *Clostridium difficile* (21).

En nuestro estudio llama la atención el porcentaje de cointección, el cual es más alto que el reportado por algunos estudios en pacientes pediátricos no oncológicos con diarrea (22). No obstante, es incierto la asociación de estos microorganismos con la causa de la diarrea. En diferentes estudios se han detectado 1 o más gérmenes mediante biología molecular en pacientes asintomáticos (23) (24). Esto sugiere que la detección de ácido nucleico que conduce a la positividad de la prueba no implica necesariamente la presencia de un organismo infectante, y los ensayos pueden detectar la presencia de virus latentes, la portación asintomática o la diseminación prolongada. Esto se demostró en un estudio Británico en donde se usó PCR en tiempo real para constatar una excreción de ADN viral casi constante de entre 1 a 5 virus entéricos, incluidos *adenovirus*, *rotavirus*, *astrovirus* y *enterovirus*, en dos hermanos lactantes sanos y asintomáticos durante sus primeros 12 meses de vida (25).

Dentro de las principales limitaciones de nuestro estudio consideramos el tamaño de muestra, el número de instituciones oncológicas participantes (estudio unicéntrico) y las propias de los estudios retrospectivos: datos incompletos en variables de interés del estudio como la descripción semiológica de los síntomas, lo cual limitó la caracterización de los síntomas clínicos presentados durante los eventos de EDA.

Otra limitación de nuestro estudio está relacionada con el método de identificación empleado, Film Array, puesto que, el panel molecular no incluye microorganismos asociados con la enfermedad diarreica aguda como *Citomegalovirus*, virus del herpes simple, complejo *Mycobacterium avium* o el *Treponema pallidum*, gérmenes oportunistas mayormente encontrado en pacientes con inmunodeficiencia adquirida o innata (14).

No obstante, la fortaleza de nuestro estudio es la utilización de una técnica molecular para identificar entero patógenos causantes de EDA. Nuestros hallazgos muestran que este tipo de métodos tienen mayor capacidad de identificación patógenos causantes de EDA comparado con las técnicas bacteriológicas convencionales (coprocultivo)

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, las bacterias fueron el principal patógeno causante de diarrea en los niños con cáncer hospitalizados, sobretodo, *Clostridium difficile*. Los parásitos gastrointestinales, principalmente *Giardia Lamblia* fueron el segundo enteropatógeno causante de diarrea en los niños con cáncer. El tratamiento y control adecuado de la EDA de presunción infecciosa depende de la capacidad de

detectar rápidamente los agentes etiológicos asociados con la enfermedad mediante técnicas confiables como Film array. Sin embargo, deben tenerse en cuenta sus limitaciones.

Son necesarios más estudios multicéntricos que analicen las causas infecciosas y no infecciosas de la enfermedad diarreica aguda en los pacientes pediátricos con cáncer con el propósito de identificar otros factores de riesgo que contribuyan a disminuir la morbilidad asociada con esta complicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Iván F, Javier C, Javier S, Claudia G, Juan L, Luz L, et al. Guía de Práctica Clínica de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de 5 años. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Pediatría* [Internet]. 2019;48(Guia No 8):1–5. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-pediatria-213-pdf-S0120491215000075>
2. Díaz Mora JJ, Echezuria M L, Petit de Molero N, Cardozo V MA, Arias G A, Rísquez P A. Diarrea aguda: Epidemiología, concepto, clasificación, clínica, diagnóstico, vacuna contra rotavirus. *Arch Venez Pueric Pediatr* [Internet]. 2014 [cited 2023 Oct 16];77(1):29–40. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06492014000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Troeger C, Blacker BF, Khalil IA, Rao PC, Cao S, Zimsen SR, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2018 [cited 2024 May 7];18:1211–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
4. Posovszky C, Buderus S, Claßen M, Lawrenz B, Keller KM, Koletzko S. Akute infektiöse Gastroenteritis im Säuglings- und Kindesalter. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(37):615–24.
5. Radlović N, Leković Z, Vuletić B, Radlović V, Simić D. Acute diarrhea in children. *Srp Arh Celok Lek*. 2015;143(11–12):755–62.
6. Poulain C, Galeno H, Loayza S, Vergara N, Valdivieso F, Coria P, et al. Detección molecular de patógenos entéricos en niños con diarrea en un hospital centinela de vigilancia de rotavirus en Chile. *Rev Chil infectología* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2024 May 7];38(1):54–60. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182021000100054&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Ministerio de Salud y Protección Social. Programa Nacional de Prevención, Manejo y Control de la Infección Respiratoria Aguda y Enfermedad Diarreica Aguda. 2023;2–194.
8. Krones E, Högenauer C. Diarrhea in the Immunocompromised Patient. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(3):677–701.
9. Mhaisse MN, Rodriguez A, Gu Z, Zhu H, Tang L, Sun Y, et al. Epidemiology of diarrheal illness in pediatric oncology patients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(3):275–80.
10. Gu Z, Zhu H, Rodriguez A, Mhaisse M, Schultz-Cherry S, Adderson E, et al. Comparative Evaluation of Broad-Panel PCR Assays for the Detection of Gastrointestinal Pathogens in Pediatric Oncology Patients. *J Mol Diagnostics* [Internet]. 2015;17(6):715–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmoldx.2015.06.003>

11. Machiels JD, Cremers AJH, van Bergen-Verkuyten MCGT, Paardekoper-Strijbosch SJM, Frijns KCJ, Wertheim HFL, et al. Impact of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel on patient care and infection control. *PLoS One*. 2020;15(2):1–13.
12. Buss SN, Leber A, Chapin K, Fey PD, Bankowski MJ, Jones MK, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray gastrointestinal panel for etiologic diagnosis of infectious gastroenteritis. *J Clin Microbiol*. 2015;53(3):915–25.
13. Piralla A, Lunghi G, Ardissino G, Girello A, Premoli M, Bava E, et al. FilmArray™ GI panel performance for the diagnosis of acute gastroenteritis or hemorrhagic diarrhea. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):1–10.
14. Teh R, Tee W De, Tan E, Fan K, Koh CJ, Tambyah PA, et al. Review of the role of gastrointestinal multiplex polymerase chain reaction in the management of diarrheal illness. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(12):3286–97.
15. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, Velez L, Rand KH. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health care costs. *J Clin Microbiol*. 2018;56(1).
16. Alejo-Cancho I, Avilés FF, Capón A, Rodríguez C, Barrachina J, Salvador P, et al. Evaluation of a multiplex panel for the diagnosis of acute infectious diarrhea in immunocompromised hematologic patients. *PLoS One*. 2017;12(11):1–10.
17. Castagnola E, Ruberto E, Guarino A. Gastrointestinal and liver infections in children undergoing antineoplastic chemotherapy in the years 2000. *World J Gastroenterol*. 2016;22(25):5853–66.
18. Karim S, Begum F, Islam A, Tarafdar MA, Begum M, Islam MJ, et al. Pathogens causing diarrhoea among Bangladeshi children with malignancy: Results from two pilot studies. *World J Clin Cases*. 2020;8(2):276–83.
19. Brown JR, Shah D, Breuer J. Viral gastrointestinal infections and norovirus genotypes in a paediatric UK hospital, 2014–2015. *J Clin Virol*. 2016 Nov 1;84:1–6.
20. Shvydkaia MG, Zatevalov AM, Mitrokhin SD, Dzhandarova JT, Mayorov PS. Infection and Non-infection Cause of Diarrhea in Child Patients an Oncological Clinic. *Acta Sci Microbiol*. 2022;5(4):81–90.
21. Rodríguez-Varón A, Muñoz OM, Pulido-Arenas J, Amado SB, Tobón-Trujillo M. Diarrea asociada a antibióticos: características clínicas y presencia de *Clostridium difficile*. *Rev Gastroenterol México [Internet]*. 2017 Apr 1 [cited 2024 Jun 17];82(2):129–33. Available from: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/es-diarrea-asociada-antibioticos-caracteristicas-clinicas-articulo-S0375090617300174>
22. Farfán M, Piemonte P, Labra Y, Henríquez J, Candia E, Torres JP. Filmarray GI™ panel for detection of enteric pathogens in stool samples: Preliminary experience. *Rev Chilena Infectol*. 2016;33(1):89–91.
23. Eibach D, Krumkamp R, Hahn A, Sarpong N, Adu-Sarkodie Y, Leva A, et al. Application of a multiplex PCR assay for the detection of gastrointestinal pathogens in a rural African setting. *BMC Infect Dis [Internet]*. 2016;16(1):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1481-7>
24. Enserink R, Scholts R, Bruijning-Verhagen P, Duizer E, Vennema H, De Boer R, et al. High detection rates of enteropathogens in asymptomatic children attending day care. *PLoS One*. 2014;9(2).
25. Kapusinszky B, Minor P, Delwart E. Nearly constant shedding of diverse enteric viruses by two healthy infants. *J Clin Microbiol*. 2012;50(11):3427–34.

ANEXO

Tabla 1. Características de los niños que presentaron eventos diarreicos

	N=22	%
Edad		
1 a 5 años	12	54.5
6 a 13 años	5	22.72
14 a 17 años	5	22.72
Sexo		
M	16	72.7
F	6	27.2
Lugar de Procedencia		
Montería	3	13.63
Montelíbano	2	9.0
Lorica	2	9.0
San Jose de Ure	2	9.0
Otros	13	59.09
Diagnóstico Hemato oncológico		
Leucemia linfoide aguda	19	86.36
Leucemia mieloide aguda	1	4.5
Linfoma no Hodking	1	4.5
Linfoma de Hodking	1	4.5
Síntomas de Ingreso		
Fiebre		
SI	6	27.27
No	16	72.72
Dolor Abdominal		
Si	5	22.72
No	17	77.27

Emesis		
Si	1	4.54
No	21	95.4
Mucositis		
Si	1	4.54
No	21	95.4
Uso previo de antibióticos (<7 días)		
Sí	12	54.5
No	10	45.45
Ubicación del paciente en el momento de la toma de muestra		
Hospitalización	19	86.36
UCIP	3	13.63
Patógenos identificados en muestras mediante Film array		n=52 100%
1	18	34.61
2	18	34.61
3	6	11.54
>3	5	9.61

Fuente. Elaboración de la investigadora. UCIP= Unidad de cuidados intensivo pediátricos

Tabla 3. Distribución de la edad y agente etiológico según la neoplasia

Edad	Leucemia	Leucemia	Linfoma no	Linfoma de
	Linfoide	Mieloide		
	Aguda	Aguda	Hodking	Hodking
	N (%)	N (%)	N(%)	N(%)
1 a 5 años	11(91.6)	-	1(8.3)	-
6 a 13 años	3 (60)	1(20)	-	1(20)
14 a 17 años	5 (100)	-	-	-
Agente Etiológico				
Bacterias	62(93.9)	2(3.03)	1(1.51)	1(1.51)
Virus	8(100)	-	-	-

Parásitos	12(80.0)	2(13.3)	1(6.6)
-----------	----------	---------	--------

Fuente. Elaboración de la investigadora

Tabla 3. Terapia antibiótica empírica utilizada en los pacientes del estudio

ATB1	ATB2	ATB3	Total N (%)
Ampicilina	-	-	1(4.16%)
Cefepime	Amikacina	-	7(29.16%)
Meropenem	Vancomicina	-	1(4.16%)
Vancomicina	Meropenem	Caspofungina	1(4.16%)
Cefepime	Vancomicina	-	4(16.6%)
Cefepime	Vancomicina	Caspofungina	1(4.16%)
Cefepime	Clindamicina	-	1(4.16%)
Metronidazol	-	-	4(16.6%)
Cefepime	-	-	1(4.16%)
Cefepime	Nitaxozanida	-	1(4.16%)
Cefepime	Amikacina	Oseltamivir	1(4.16%)
Piperacilina Tazobactam	Amikacina	Metronidazol	1(4.16%)

Fuente. Elaboración de la investigadora

Tabla 4. Patógenos identificados en los casos de EDA mediante Film Array

Agentes aislados Film Array	N	%
Bacterias		
Campylobacter	3	4.54%
Clostridiumdifficile	21	31.8%
Salmonella	6	9.0%
EnteroagregativaEC	11	16.6%
EnteropatogenicaEC	11	16.6%
enterotoxigenicaEC	5	7.57%
EcoliShiga	6	9.0%
EnteroinvasivaECShiguella	3	4.54%
Virus		
Norovirus	8	100%
Parásitos		

Cryptosporidium	6	40.0%
GiardiaLambliia	9	60.0%

Fuente. Elaboración de la investigadora

Tabla 5. Principales enteropatògenos identificados mediante Film array según grupo de edad de los pacientes

Grupo etario	<i>C.difficile</i>	EC Enteropatogenica	EC Enteroagregativa	Giardia Lambliia	Norovirus
1-5 años	10	9	9	7	6
6-13 años	6	2	1	1	--
14-17 años	5	--	1	1	1

Fuente. Elaboración de la investigadora

Tabla 6. Características de coprocultivos indicados en los pacientes del estudio

	Negativo	Positivo*
Leucocitos		
0-2	11	1
1-3	2	1
4-6	1	1
12-20	1	
24-26	1	
Eritrocitos		
0-1		1
0-2	14	2
25-30	1	

Fuente. Elaboración de la investigadora * Los resultados positivos identificaron Salmonella