

Tesis
No. 199
Copia 2

DETERMINACION DE LA ETIOLOGIA BACTERIANA Y LOS FACTORES DE
RIESGO ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA EN LOS PACIENTES
ONCOLOGICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

CLARA PATRICIA PINO MORENO

YASMIN ROLDAN PIÑEROS

PONTIFICA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS BASICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA
CARRERA DE BACTERIOLOGIA

1999

DETERMINACION DE LA ETIOLOGIA BACTERIANA Y LOS FACTORES DE
RIESGO ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA EN LOS PACIENTES
ONCOLOGICOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

Otto Sussmann. MD.
Jefe del Laboratorio Clínico
Instituto Nacional de Cancerología
Director

Salim Mattar. Ph. D
Director Unidad de Microbiología Especializada
Pontifica Universidad Javeriana
Codirector

Pilar Rivas, Bacterióloga
Instituto Nacional de Cancerología
Asesora Metodológica

Elizabeth Rodríguez, Bacterióloga
Instituto Nacional de Cancerología
Asesora Técnica

PONTIFICA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS BASICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA
CARRERA DE BACTERIOLOGIA

1999

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	4
OBJETIVOS	6
1. MARCO TEORICO	7
1.1 Escherichia coli	8
1.2 Clostridium difficile	12
1.3 Salmonella	13
1.4 Shiguella	15
1.5 Staphylococcus aureus	16
1.6 Factores de riesgo	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
3. JUSTIFICACION	22
4. HIPOTESIS	23
5. METODOLOGIA	24
5.1 TIPO DE ESTUDIO	24
5.2 POBLACION	24
5.3 TAMAÑO DE MUESTRA	24
5.4 CRITERIOS DE INCLUSION	25
5.5 CRITERIOS DE EXCLUSION	25
5.6 VARIABLES	25
5.6.1 Dependientes	25
5.6.1.1 Diarrea Aguda	25
5.6.1.2 Agente Etiológico	26
5.6.1.3 Signos y Síntomas	26
5.6.1.4 Tratamiento Oncológico en estudio	26
5.6.2 Independientes	28
5.6.3 Variables de Confusión	28
5.6.4 METODOS	29
5.6.5 ANALISIS ESTADISTICOS	30
5.6.5.1 Manejo de tabulación de datos	30
CRONOGRAMA	31
PRESUPUESTO	32
BIBLIOGRAFIA	33
HOJA DE ENCUESTA	36

INTRODUCCION

Los pacientes inmunocomprometidos tienen mayor riesgo de contraer infecciones ya que presentan alteraciones a nivel de las barreras mucocutáneas, tales como: quemaduras, heridas, trastornos metabólicos, etc., o de disfunción de mecanismo inmunes, a nivel de las células o bioquímica que los hace susceptibles a un mayor riesgo de padecer infecciones por microorganismos (5).

La causa de la diarrea en pacientes inmunocomprometidos puede ser muy variada dada por los factores de riesgo que presentan ya sea neutropenia febril, enfermedad de base ó por el tratamiento al cual tienen que ser sometidos tales como cirugía, radioterapia, quimioterapia, antibioticoterapia y la inmunoterapia, que pueden producir solas o en combinación deterioro a la respuesta inmunológica del huésped (28).

Debido a la alta mortalidad asociada con Diarrea, siendo una de las causas más importantes en el tercer mundo, hasta el punto que se considera que mueren por diarreas infecciosas unos diez millones de personas al año, encontrándose que los más afectados son niños y ancianos.

En estudios realizados en diferentes países han asociado la diarrea aguda en pacientes oncológicos con la enfermedad de base y al tratamiento que reciben como quimioterapia, antibioticoterapia, radioterapia, etc.(31).

Al no existir estudios acerca de los agentes etiológicos causantes de la Enfermedad Diarreica Aguda en pacientes oncológicos hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología (I.N.C.) y analizando las estadísticas de los dos últimos años (1997 y 1998), donde se encontraron 352 muestras para coprocultivo, de las cuales 107 fueron positivas (30%), aislándose diferentes agentes etiológicos como (E. coli, Salmonella, Shiguella, Pseudomona entre otros) y sin realizarse ninguna clase de serotipificación para E. coli. Por lo tanto la finalidad de este trabajo es determinar la incidencia de la Enfermedad Diarreica Aguda en estos pacientes, causada por diferentes bacterias, teniendo en cuenta los factores de riesgo que están asociados.

Se realizara un estudio de casos y controles en pacientes adultos y pediátricos con cáncer hospitalizados en el I.N.C., durante un período que comprende los meses de Enero a Abril de 1999, utilizando las técnicas de aislamiento e identificación de bacterias enteropatógenas por medio de antisueros y látex para un mejor y rápido resultado.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar Factores de Riesgo y Etiología de las bacterias causantes de Enfermedad Diarréica Aguda en pacientes oncológicos hospitalizados del Instituto Nacional de Cancerología durante los meses de Enero a Abril de 1999 .

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Establecer la incidencia de Diarrea Aguda en pacientes oncológicos.

Analizar los diferentes factores de riesgo que están asociados a la enfermedad diarréica aguda en pacientes con cáncer.

Determinar el grado de resistencia antimicrobiana de las bacterias patógenas aisladas de los pacientes oncológicos.

Detectar los diferentes serotipos de E. coli, toxina A en C. difficile y S. aureus en los coprocultivos de estos pacientes.

1. MARCO TEORICO

Un paciente con enfermedad Neoplásica, incrementa el riesgo de desarrollar infecciones cuando hay deficiencia de uno o más de los mecanismos de defensa presentando: granulopatías, disfunción celular inmune, deficiencia humoral, espleconotomía, etc. (29). También por tratamiento quimioterápico y medicamentos como antibióticos; estos últimos pueden alterar la microflora normal cambiando el ecosistema dejando de ser la barrera natural efectiva dando como resultado que patógenos oportunistas como el *Clostridium difficile* se desarrollen en el intestino y causen la enfermedad; presentándose en pacientes que reciben tratamiento quimioterapéutico. La radioterapia produce ligera anorexia, vómitos, cólicos y heces blandas, en ocasiones estos pacientes necesitan fármacos, opiáceos para controlar la diarrea (1,3)

Actualmente se observa el aumento de patologías infecciosas y no infecciosas causantes de diarrea en pacientes inmunodeprimidos. En donde las infecciones por microorganismos Gramnegativos son más frecuentes en pacientes oncológicos. Aislado Gramnegativos como *Enterobacterias* y *Pseudomona aeruginosa* que son importantes patógenos muy frecuentes en pacientes oncológicos. (29)

Entre los patógenos entéricos tenemos : *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, entre otros. La diversidad de molestias clínicas se explica por la naturaleza, gravedad y duración del agente

responsable, depende también de la enfermedad básica y la resistencia por parte del enfermo.

Tanto la edad como la enfermedad subyacente del paciente, la integridad de las superficies mucosas y cutáneas como el estado de sus defensas inmunitarias, son las determinantes principales tanto de la incidencia como del pronóstico de las infecciones (9).

El síndrome diarréico agudo, es la manifestación de un proceso fisiológico en el ámbito intestinal que consiste en trastorno de la movilidad y absorción con diversos síntomas como fiebre, anorexia, vómito, malestar general, mialgia, dolor abdominal y algunas deposiciones con sangre. La causa de la enfermedad diarréica tiene origen infeccioso bacteriano, viral y por protozoos. Cuando la diarrea perdura por un periodo de 14 días, se puede considerar como persistente. **La diarrea crónica** se aplica a la que dura más de un mes (9).

Los agentes etiológicos que pueden encontrarse en pacientes oncológicos con Diarrea Aguda son los siguientes:

1.1 Escherichia coli:

Es un habitante normal de muchas especies, también está reconocida como Agente Causal de Diarrea en humanos. La E. Coli es una Enterobacteriaceae fermentadora de lactosa, que puede ser diferenciada, según el esquema de

serotipos formulados por Kauffman en la década de los cuarenta. Este esquema es aún muy utilizado en el diagnóstico y en los estudios epidemiológicos, ha sido realizado sobre la base de Anticuerpos dirigidos contra los Antígenos "O" (lipopolisacáridos), "H" (flagelar), "K" (polisacáridos). Las cepas de E. Coli que causan diarreas están limitadas a ciertos serotipos: O u O:H (15). Si bien estos agentes están clasificados desde el punto de vista bioquímico como E. Coli, muestran diferentes características de virulencia y epidemiológicas y por consiguiente cada una de ellas producen cuadros diferentes.

1.1.1 Patogenesis:

Existe una gran cantidad de serogrupos de E. Coli , sin embargo en la actualidad sólo se conocen cinco de ellos con capacidad patógena para el hombre.

Las variantes bacteriológicas son de tipo Enteropatógeno, Enterotoxigénica, Enteroinvasor, Enterohemorrágico, Enteroadhesivo, cuya importancia clínica radica en la elevada mortalidad que tiene cuando no son diagnosticados oportunamente.

1.1.1.1 E. coli enterotóxigena (ETEC) Es frecuente en las regiones tropicales cuya higiene es defectuosa, y en las que provocan estragos entre los niños menores de cinco años de edad y en los viajeros que visitan estos países. En las regiones en que la higiene esta desarrollada, estos ETEC son raros aún

cuando pueden ser a veces causa de epidemias en las guarderías infantiles. Su diagnóstico se hace poniendo en evidencia su enterotóxina termolábil (LT) o la enterotóxina termolábil (ST).

1.1.1.2 E. coli enteroinvasiva (EIEC) Se asemeja a Shigella en su propiedad de penetrar la mucosa del intestino y despertar en ella una reacción inflamatoria. El mecanismo del poder patógeno de estas E. Coli que a menudo son LDC + inmóviles.

1.1.1.3 E. coli enteropatógena (EPEC) Es el agente causal de epidemias diarreicas en niños menores de dos años como máximo. Produce diarreas por mecanismos aún no aclarados.

1.1.1.4 E. coli enteroadhesiva (ECEA) No se conoce tampoco el mecanismo patogénico íntimo parece sin embargo que la ECEA, en virtud de la síntesis de una serie de sustancia enteroadhesinas que la adherirían a las microvellosidades del epitelio intestinal originando lesiones a ese nivel. (5) (12)

1.1.1.5 E. coli enterohemorrágica (EHEC) Se encuentra asociada a cuadros de colitis hemorrágica en niños y adultos, con producción de una citotóxina semejante a la producción de Shigella dysenteriae. La infección por este serotipo puede dar lugar a cuadros clínicos de curso muy variable. La infección suele producirse por el consumo de alimentos contaminados, como carne de vacuno poco cocida ó leche fresca sin pasteurizar, y se da también la

transmisión de persona a persona (19). Produce una verotoxina, citotóxina así llamada por que causa efectos citopático en células epitelias del intestino causando una colitis hemorrágica, con dolor abdominal intenso de diarrea sanguinolenta puede haber o no hipertermia (8).

1.1.2 Características clínicas :

Enterotóxigenica :

El período de incubación oscila desde 12 horas a tres días, luego aparece náuseas, dolor abdominal tipo cólico, diarrea acuosa y se observa fiebre; leucocitosis poco frecuente, en general la diarrea es **leve** (de 5 o menos deposiciones / 24 horas) a **moderada** de (6 a 7 deposiciones / 24 horas). Las bacterias pueden colonizar a los pacientes durante una o más luego de adquirir la infección.

Enteropatógena :

El período de incubación es inferior a 24 horas, también se observan náuseas, vómito, dolor abdominal; las heces son acuosas y pueden tener leucocitos (5)

Enterohemorrágica :

Se observa diarrea con presencia de sangre abundante, en el segundo día de comenzar la diarrea y tiene una duración muy variable que oscila de 1 a 7 días

y puede presentar fiebre. (19). Puede contener moco con muy pocos leucocitos. (15).

Enteroinvasiva :

El período de incubación es de 8 a 72 horas, la diarrea y la disentería son semejantes a la de la Shigelosis. Clínicamente la enfermedad puede producir fiebre, un severo dolor abdominal , toxemia y diarrea acuosa. (15).

1.2 Clostridium difficile :

Este germen anaerobio Grampositivo formador de esporas. Ha adquirido desde hace tiempo un importante papel dentro del campo de las infecciones intestinales agudas. La enfermedad originada por este Clostridium se ha relacionado con el uso de medicamentos que alteran la proporción normal de gérmenes intestinales. Estos medicamentos corresponden fundamentalmente al grupo de antibióticos y quimioterapéutico descubiertos en la década de los sesenta (13); desde entonces han ocurrido múltiples brotes epidémicos nosocomiales asociados a diarrea y colitis con altas tasas de incidencia.

Los antibióticos han salvado muchas vidas, su descubrimiento y uso señalo una nueva era en la lucha contra las enfermedades infecciosas (1) pero estos antibióticos pueden alterar drásticamente eliminando la microflora normal ; que presenta una barrera natural que nos protege frente a la invasión de microorganismos patógenos. Al ser alterado este ecosistema, la barrera

natural deja de ser efectiva y como resultado, patógenos oportunistas como *C. difficile* pueden desarrollarse en el intestino y causar enfermedades. *C. difficile* también se encuentra en pacientes que reciben quimioterapia, particularmente pacientes leucémicos (3).

El *Clostridium difficile* ejerce sus efectos patógenos a través de la elaboración de dos **Enterotóxicas citotóxicas**, **A** y **B** con capacidad necrotizante. La **citotoxina A**, es una enterotóxina que se une a receptores específicos en el colon humano y se cree que es la responsable de las manifestaciones clínicas; mientras que la **citotoxina B** actúa con carácter sinérgico (1) (3); las cepas toxigénicas producen, salvo muy raras excepciones, ambas toxinas.

1.2.1 Cuadro Clínico :

La enfermedad presenta diarrea acuosa acompañada de náuseas, vómito, dolor abdominal y fiebre. Las heces pueden contener sangre en mayor o menor cantidad aunque suele aparecer en los casos graves. Las heces presentan leucocitos; puede haber hipoalbuminemia, acidosis metabólica y signos de deshidratación (27).

1.3 **Salmonella** :

Son bacilos Gramnegativos que no forman esporas. Pertenecen a la familia Enterobacteriaceae (27). El género *Salmonella* ha sido dividido en más de dos mil especies, sobre la base de diferencias en los Ag de la pared celular (O) y

flagelar (H). La enfermedad diarreica es la manifestación más común por especies de Salmonella (5) (12) La mayoría de pacientes con salmonelosis presentan gastroenteritis autolimitada ; sin embargo otros pueden desarrollar bacteremia y/o manifestaciones fecales (22) .

La diarrea se produce como consecuencia por salmonelas de las células epiteliales en la porción del intestino delgado . Las bacterias emigran hasta la lámina propia de la región ileocecal, donde su multiplicación estimula una respuesta inflamatoria que confina la infección al tracto gastrointestinal y media la liberación de prostaglandinas, este a u vez activan el AMP cíclico y la secreción de líquidos, dando lugar a la diarrea.

Las salmonelas que causan normalmente diarrea son **S. Enteritidis** y **S. Cholerae** pueden adquirir carácter invasivo en pacientes con predisposición particular ej: sujetos con cáncer o anemia deprimida. En donde los organismos no quedan contenidos en el tracto gastrointestinal, sino que invaden el cuerpo para causar septicemia (22), en consecuencia puede producir siembra de Salmonelas en muchos órganos, lo que a veces produce osteomielitis, neumonía o meningitis.

1.3.1 Cuadro Clínico :

Las manifestaciones clínicas de la infección pueden ser asintomática, siendo una secuela más frecuente de haber ingerido la Salmonella. Al desarrollar la

enfermedad se produce enterocolitis, fiebre, con un período de incubación de 12 a 72 horas pero varía según el volumen de inóculo (5) (27). Se produce diarrea aguda pero autolimitada, las heces tienen la característica de ser acuosas, verdes, y repugnantes, presentan acumulación variable de moco. Los síntomas suelen ser más graves en niños pequeños, personas de edad avanzada y pacientes con enfermedad subyacente.

1.4 **Shigella :**

Son bacilos Gramnegativos que no forman esporas y pertenecen a la familia de las enterobacteriáceas, son aeróbicos carentes de motilidad y no encapsulados. Las Shigellas se clasifican conforme a su Ag somáticos (O). Este microorganismo se adhieren al epitelio mucoso del íleon distal y el colon , lo invaden causando inflamación y úlceras, rara vez atraviesan la pared intestinal para invadir el torrente sanguíneo. Produce enterotoxinas. La enterotoxina citotóxica termolábil de naturaleza proteica, compuesta por dos subunidades. La **subunidad B** facilitaría la adherencia y la **subunidad A**, de acción enzimática, actuaría sobre los ribosomas 60 S, inhibiendo la síntesis proteica, produce necrosis celular y formación de úlceras, estando gravedad del cuadro en relación con la cantidad.

1.4.1 Cuadro Clínico :

La diarrea suele ser acuosa al principio, pero más tarde contiene moco y sangre, con retorcijones en la parte inferior del abdomen, puede ser intensos. Esta enfermedad resulta ser autolimitada pero resulta posible por la deshidratación (12) (21). Tiene un período de incubación de 1 a 3 días con presencia de fiebre hasta 40°C

1.5 **Staphylococcus aureus** :

Es un miembro de la familia Micrococcaceae. Coco Grampositivo, crece bien en las placas de Agar Sangre, produciendo colonias pequeñas brillantes y de color amarillo oro, que están rodeadas de una zona clara de Betahemólisis. Los estafilococos son catalasa positiva.

Las enterotoxinas son producidas por un gran número de cepas de S, aureus, las cuales se desarrollan en productos alimenticios que contienen altas concentraciones de bicarbonatos, produciendo **Gastroenteritis Estafilocócica**

Los sistemas de defensa primarios del huésped contra el S. Aureus acceden a los tejidos rápidamente, colonizando y proliferando en soluciones de continuidad de los sistemas de barrera (piel y membranas mucosas). Así, los defectos en el sistema de barrera son los principales factores que predisponen a la infección. El síndrome de Gastroenteritis es debido a la ingestión de

enterotoxinas performadas en comestibles, sin requerir la presencia del microorganismo vivo. Otro síndrome gástrico producida por el S. Aureus es conocido como **Enterocolitis Estafilocócica Aguda**.

1.5.1 Cuadro clínico :

Se caracteriza por un período corto de incubación no mayor de 6 horas y una duración de las manifestaciones no mayor de 10 horas. Lo más característico es el intenso vómito, que probablemente es el resultado del efecto de la toxina sobre el sistema nervioso y luego diarrea acuosa intensa.

Los pacientes cancerosos son sensibles a las alteraciones tóxicas y metabólicas, por que la enfermedad subyacente puede provocar una insuficiencia multiorgánica, alteraciones electrolíticas o nutritivas y reacciones farmacológicas.

1.6 Factores de riesgo:

La diarrea también se produce como complicación del tratamiento antineoplásico por toxicidad directa de los agentes terapéuticos como:

1.6.1 Radioterapia:

Los efectos agudos de la radioterapia se producen fundamentalmente sobre los tejidos con una amplia tasa de renovación celular tales como la piel, la mucosa orofaríngea, el intestino delgado, el recto y las mucosas vesical y vaginal. Los

efectos tardíos de la radioterapia incluyen necrosis, fibrosis, formación de fístulas etc.

La irradiación abdominal que incluya una porción considerable del intestino delgado suele producir enteritis radiógena. Se manifiesta por náuseas, vómitos, diarrea, dolor cólico abdominal, anorexia y ocasionalmente hemorragia digestiva.

1.6.2 Quimioterapia :

Los fármacos citotóxicos, al actuar sobre las células en rápida proliferación, producen daño sobre la mucosa del tracto digestivo, como mucositis oral, glositis, esofagitis, ulceración oral y afectación de la mucosa intestinal con la consiguiente diarrea.

Los fármacos que con frecuencia producen diarrea son:

-5 – Fluorouracilo : En los pacientes que reciben la medicación en tandas de cinco días se presenta diarrea acuosa en forma de episodios repetidos, más de tres deposiciones al día, con necesidad de hidratación intravenosa.

-Metil-Glioxal- bisguanil-hidra-zona (Metil GAG) : La diarrea es su toxicidad dosis – limitante.

-Otros fármacos pueden producir diarrea aunque infrecuentemente son:

*Metotrexate

*Hidroxiurea

*Nitrosoureas

*Agentes alquilantes

1.6.3 Neutropenia febril :

Es el factor de riesgo más importante para la adquisición de infecciones por bacterias y hongos, y la presencia de fiebre en los pacientes neutropénicos requiere siempre la hospitalización urgente y una rápida evaluación y administración empírica de antibióticos de amplio espectro, La neutropenia es particularmente severa con los tratamientos de inducción de las leucemias agudas y con la quimioterapia intensiva.

1.6.4 Antibioticoterapia :

El empleo frecuente de antibióticos de amplio espectro suprime la flora normal que ejerce un efecto protector, y disminuye la resistencia a la colonización. La administración precoz y empírica de antibióticos puede producir en el paciente una colitis pseudomembranosa asociada al uso de antibióticos B-lactánicos de espectro extendido y producida por la toxina de *Clostridium difficile*.

1.6.5 Corticoesteroides :

Son medicamentos inmunosupresores y antiinflamatorios, son particularmente eficaces en los dolores provocados por compresión nerviosa.

1.6.6 Hiperalimentación :

Es el consumo de alimentos alto en lípidos , electrolitos y que sustituyen los alimentos que el organismo requiere para la reparación de las pérdidas

orgánicas. La alimentación enteral mediante sonda nasogastrica está indicada en pacientes que no pueden ingerir un aporte adecuado de nutrientes pero la función del tubo digestivo está intacta en cuanto a la ingestión y la absorción se refiere debido a su elevada osmolaridad y que posee un alto contenido calórico, El efecto secundario más común del uso de estas soluciones nutritivas es la diarrea.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el paciente oncológico es necesario determinar la causa de la diarrea aguda por los diferentes agentes bacterianos que están asociados a los factores de riesgo aumentando la posibilidad de presentar esta enfermedad.

3. JUSTIFICACION

Durante el transcurso del tiempo se ha observado la presencia de Diarrea Aguda en los pacientes con cáncer debido a su compromiso inmunitario y al tratamiento al cual son sometidos. Por eso es importante investigar los agentes etiológicos bacterianos como E. coli, S. aureus, C. difficile entre otros y su capacidad patógena junto con los factores de riesgo que presentan estos pacientes. Además estandarizar la técnica de aislamiento con utilización de antisueros y latex para la identificación de cepas enteropatógenas de E. coli y la presencia de toxinas A en S. aureus y C. diffidile, lo cual ayudaría a un diagnóstico concreto, rápido y eficaz en las infecciones diarreicas de estos pacientes.

4. HIPOTESIS

Los pacientes oncológicos tienen al menos un factor de riesgo que los que pueden predisponer a presentar episodios diarreicos agudos por agentes bacterianos patógenos.

5. METODOLOGIA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Casos y Controles, en donde los Casos son : Pacientes oncológicos adultos y pediátricos hospitalizados en los diferentes servicios (pensionados, pediatría, uci, etc.) del Instituto Nacional de Cancerología con enfermedad diarreica aguda y coprocultivos positivos, durante los meses de Enero a Abril de 1999. Y los Controles son: Pacientes oncológicos hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología con enfermedad diarreica aguda y coprocultivos negativos

5.2 POBLACION

Pacientes oncológicos adultos y pediátricos con diagnóstico de diarrea aguda hospitalizados en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), recolectandose aproximadamente 30 muestras de coprocultivos enviadas al laboratorio.

5.3 TAMAÑO DE MUESTRA

Análizando las estadísticas de los dos últimos años (1997 – 1998) podemos concluir que una muestra representativa es de 3.3%, lo cual equivale aproximadamente a 30 muestras.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes oncológicos adultos y pediátricos hospitalizados en el INC con diarrea aguda y que presentan los siguientes criterios clínicos:

- Enfermedad oncológica de base (Leucemia, Mieloma, Tumores Sólidos, Linfonas, Desórdenes Hematológicos y otras alteraciones).
- Diarrea aguda: Puede definirse como el paso excesivamente frecuente de heces flojas o acuosas (mayor que 300 g/día).
- Signos y síntomas como: fiebre, vómito, dolor abdominal, y malestar general.

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes de Consulta Externa.
- Pacientes tratados y/o con diagnóstico previo de diarrea crónica.

5.6 VARIABLES

5.6.1 Dependientes

5.6.1.1 Diarrea Aguda que se define como el aumento en el número de deposiciones líquidas.

5.6.1.2 Agente Etiológico. Determinación del microorganismo (Bacteria) causal de la enfermedad.

5.6.1.3 Signos y Síntomas.

- **Fiebre:** Elevación de la temperatura corporal. Síndrome complejo integrado por hipertermia, taicardia, taquipnea, quebrantamiento e inquietud o estupor, se considera mayor de 38.5°C.
- **Malestar General:** Indisposición o incomodidad general vaga e imprecisa.
- **Vómito:** Expulsión violenta por la boca de materias contenidas en el estómago.
- **Náusea:** Sensación penosa que indica la proximidad del vómito y esfuerzos que acompañan a la necesidad de vomitar.
- **Calambres:** Deshidratación, se atribuye a la hipocloremia, resultante de la deshidratación aguda después de vómitos o diarreas copiosas.
- **Escalofríos:** Estremecimiento general del cuerpo con sensación de frío o calor general al comienzo de la fiebre.
- **Cólico:** Dolor abdominal agudo especialmente ocasionado por las contracciones espasmódicas de los órganos abdominales.

5.6.1.4 Tratamiento oncológico en estudio como:

- Cirugía
- Radioterapia
- Quimioterapia

Cirugía: Es la forma más antigua de tratamiento para el cáncer, y es el método elegido para la mayoría de los cánceres. Este tratamiento puede ser paliativo, definitivo o ambulatorio. Las extirpaciones quirúrgicas amplias de tumores extensamente invasivos pueden predisponer a infecciones exógenas y endógenas particularmente a estas últimas cuando se opera sobre zonas con microflora nativa, como es el caso de la piel, el tracto gastrointestinal, eliminando las barreras anatómicas naturales de defensa e induciendo cambios en la dinámica de la microflora presente.

Radioterapia: Sirve para el tratamiento de enfermedades neoplásicas utilizando rayos X o gamma, cuyo fin es detener la proliferación de células malignas. Ha llegado a ser el tratamiento quirúrgico más importante para los pacientes con cáncer. Es un método de radiaciones usado en el tratamiento de tumores.

Quimioterapia: Es la administración oral o parenteral de un radioisótopo. Los fármacos empleados en la quimioterapia antineoplásica inducen mielosupresión. Ocasiona inflamaciones destructivas, necrotizantes y ulceraciones de la mucosa oral y gastrointestinal, frecuentemente observadas tras la administración de medicamentos antitumorales. La quimioterapia puede ser curativa y paliativa

5.6.2 Independientes

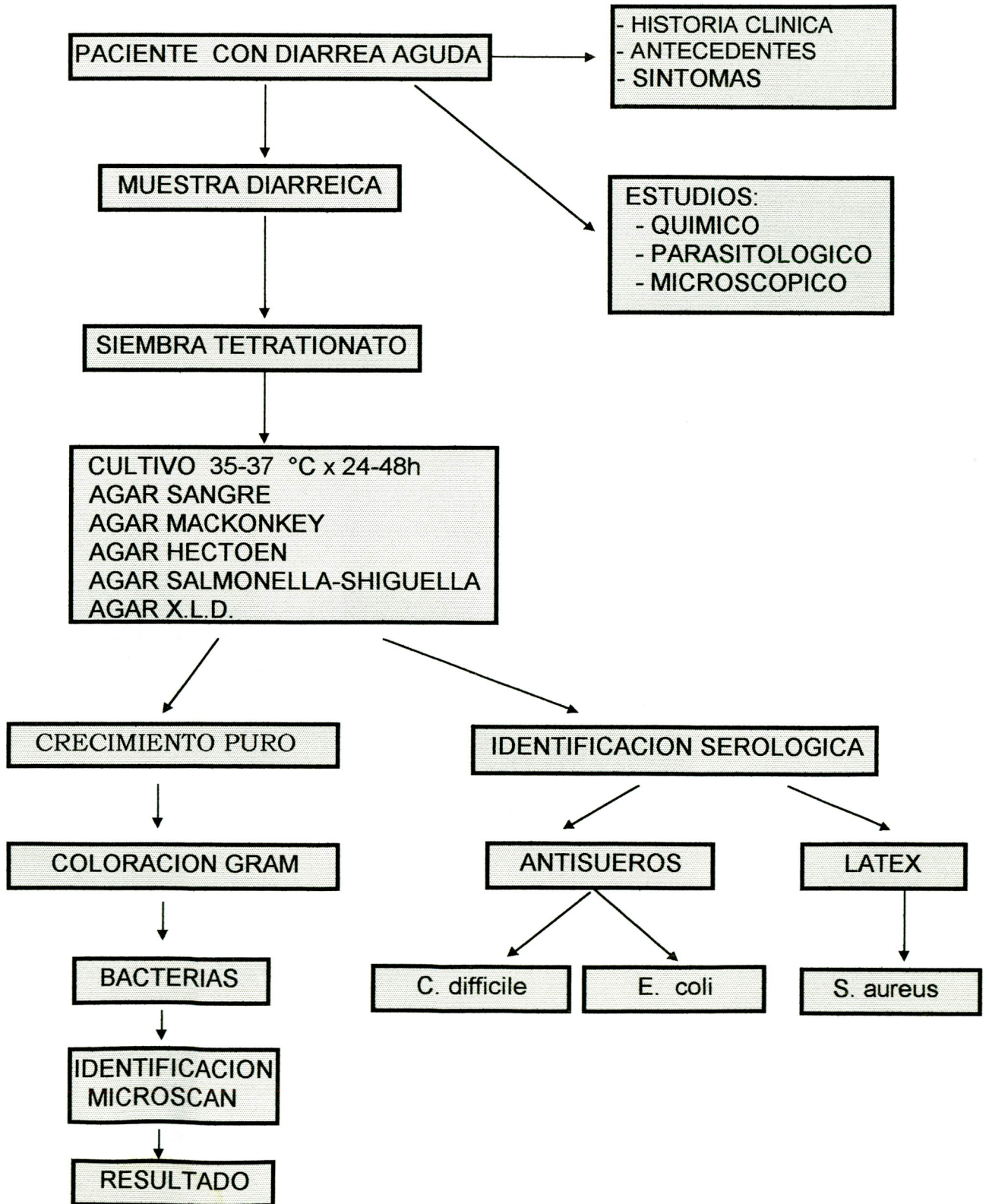
- Diagnóstico oncológico: Con diagnóstico establecido, (leucemia, linfomas, mielomas, tumores sólidos).
- Corticoesteroides
- Antibióticos empíricos.

5.6.3 Variables de Confusión

- Diarrea crónica: Esta enfermedad dura más de un mes y puede responder a otras causas.

5.6.4.º

MÉTODOS



5.6.5 Análisis Estadístico

5.6.5.1 **Manejo de Tabulación de Datos.** Utilizando el programa EPI INFO

CDC 6.04 con:

- Tablas de contingencia 2 x 2
- Tablas de contingencia 2 X 2 con un valor “p” estadísticamente significativo menor de $< 0,005$
- Riesgo relativo (RR) ODDS Ratio (OR)
- Indice de Fisher
- Tasa de incidencia y prevalencia

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	1998					1999					
	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
BUSQUEDA DEL TEMA	X										
BUSQUEDA DEL DIRECTOR	X										
ANTEPROYECTO		X									
BIBLIOGRAFIA	X	X									
ESTANDARIZACION			X	X	X						
MUESTRAS			X	X	X	X	X	X			
PLAN DE ANALISIS								X			
ANALISIS									X		
PROYECTO										X	
PRIMERA VERSION										X	
VERSION FINAL											X
SUSTENTACION											X

PRESUPUESTO

DESCRIPCION	No	VR. UNITARIO	VALOR \$
MATERIAL DE VIDRIO			
• Cajas de Petri	60	1.185	71.100
• Tubos de 13 x 50	60	810	48.100
• Láminas	2	2.250	5.040
AGARES			
• Agar Sangres	1	110.500	110.500
• Agar MCK	1	85.000	85.000
• Agar S.S.	1	38.250	38.250
• Agar Tetracionato	1	68.000	68.000
• Coloración de Gram	1	128.000	128.000
KIT			
E. coli, Trivalente mezcla I	1	59.987	59.987
E. coli, Trivalente mezcla II	1	59.987	59.987
E. coli, Trivalente mezcla III	1	59.987	59.987
E. coli, Trivalente mezcla IV	1	59.987	59.987
LATEX S. Aureus	1	139.593	139.593
VARIOS			15.000
FOTOCOPIAS			5.000
ENCUADERNACION			5.000
TRANSPORTES			10.000
TOTAL			970.000

BIBLIOGRAFIA

- (1) **ARNAL-MILLAN, Juan.** Clostridium difficile; un patógeno nosocomial, en alza. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1996; 14:69-71.
- (2) **ARMSTRONG, Donald.** History of opportunistic infection in the immunocompromised host. Clinical Infectious Disease, 1993; 17(2): S318- S321.
- (3) **COHEN, Stuart y Colaboradores.** Isolation of various Genotypes of Clostridium Difficile from patients and environmet in an oncology ward. Clinical Infectious Diseases. 1997; 24: 889-893.
- (4) **Diarrea en Pacientes con Sida.** Infectología. 1996; 16(8): 230-232.
- (5) **DIAZ, Manuel.** Tratado de Medicina Interna. Infecciones en el enfermo inmunocomprometido. Editorial Panamericana. 1997; 2: 1230-1235.
- (6) **DUPONT, Herbert y Colaboradores.** Guidelines on acute infectious Diarrhea in Adults. The Americam Journal of Gastroenterology. 1997; 92(11): 1962-1975.
- (7) **ELSTON, Robert y Colaboradores.** Principios de Bioestadística. Editorial El Manual Moderno S.A. 1990; 1: 38-56.
- (8) **Gastroenteritis y otras Enfermedades por Escherichia Coli.** Infectología. 1995; 15 (4): 171-173.
- (9) **HARRISON y Colaboradores.** Medicina Interna. Alteraciones de la Función Gastrointestinal, editorial: Prensa Médica Mexicana, 12A edición, 1991; 1: 249-252.
- (10) **HUTIN, Ivan.** Prevalence of and risk factors for Clostridium difficile Colonization at admission to an infectious diseases ward. Clinical Infectious Diseases. 1997; 24: 920-924.
- (11) **KAMYHAN, Arvind y Colaboradores.** Clostridium difficile diarrhea Induced by Cáncer Chemoyherapy. Arch, Intern Med. 1992; 152: 1715-1717.
- (12) **KELLEY, William.** Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas, editorial Médica Panamericana. 1995; 2: 1655-1657.

- (13) **KNOBEL, Hernando.** Clostridium difficile y diarrea asociada al uso de antibióticos en el origen de la diarrea nosocomial y comunitaria. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1996; 14: 96-100.
- (14) **KOMENAN, Elmer y Colaboradores.** Diagnóstico de microbiología. Aislamiento de microorganismos, editorial médica panamericana 3a edición. 1992: 435-467.
- (15) **LEVINE, Myron.** Escherichia Coli that cause diarrhea. Enterotoxigenic, Enteropathogenic, Enteroinvasive, Enterohemorrhagic, and Enteroadherent. The Journal of Infectious diseases. 1987;155 (3):77-389.
- (16) **MANABE, Yukari C. y Col** Clostridium difficile Colitis: an Efficient Clinical approach to diagnosis. Annals of Internal Medicine. V. 13. N. 11, 1995. pág. 835-839.
- (17) **PAYERAS, Antoni. y Col.** Infecciones por pseudomonas spp. en pacientes con infección por HIV. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica V.14. 1996. pág. 519-523.
- (18) **PETERSON, Jance y Col.** The role of the clinical microbiology laboratory in the management of clostridium difficile associated diarrhea. Infectious Disease Clinics of North America. C.7. N.2. 1993. pág. 277-290.
- (19) **PRATS, Guillermo y Col.** Colitis Hemorrágica por Escherichia Coli Verotoxigénica. Presentación de 9 casos. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica V. 14. 1996. pág. 7-15.
- (20) **PRATS, Guillermo; LLOVET, Teresa.** Etiología de la enteritis en un hospital general universitario en Barcelona (1992-1995). Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. V.15. 1997. pág. 349-356.
- (21) **PUMAROLA, A. y Colaboradores.** Microbiología y Parasitología Médica E. Coli. Editorial Salvat, 2a Edición. V.1. 1989. Barcelona (E). pág. 435-439.
- (22) **RAMOS, José Manuel.** Perfil Epidemiológico de la salmonelosis no tifoidea en un hospital del área urbana de Madrid (1980-1994). Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. V. 14. 1996. pág. 345-351.
- (23) **RESTREPO, Angela. y Colaboradores.** Enfermedades Infecciosas. Editorial CIB. 4a Edición. 1992. pág. 289-291

- (24) **SANCHEZ, Ma Piedad.** Manual de Procedimientos en Bacteriología Clínica. Editorial Bio-bacter, 3a Edición. 1992. pág. 43,74,86, 211-218.
- (25) **SIEGEL, Don L. y Colaboradores.** Inappropriate, Testing For Diarrhea Diseases in the Hospital. Jama V. 263. N.7. 1990. pág. 979-982.
- (26) **SIMON, Douglas y Colaboradores.** Diarrea en paciente con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida Infectología. V.14 N.7. 1994. pág. 329-335.
- (27) **STEIN, Jay.** Medicina Interna. Enfermedades Infecciosas Bacterianas. Editorial Salvat, 3a Edición. V.2 Ej. (1). 1992. pág. 1220-1300.
- (28) **VERA, R. y Colaboradores.** Cáncer al día. Enfermedades infecciosas asociadas a huésped inmunosuprimido (cáncer). Editorial Fundacáncer Edición 2a. Tomo I. 1982. pág. 93-100.
- (29) **KOLL, Brians y Colaboradores.** The changing Epidemiology of Infections at Cáncer Hospitals. Clinical Infections Diseases. V. 17 (Suple 2). 1993. pág. 322-328.
- (30) **ARRAZTOA, Juan.** Cáncer Diagnóstico y Tratamiento. Editorial Mediterráneo. Infecciones y Cáncer. 1997, pág. 287-310.
- (31) **REES, Helen y Colaboradores.** Diarrhea after resection of advanced abdominal neuroblastoma: A common management problem. surgery. Vol. 123 number (5). Mayo 1998. pág. 568-571.
- (32) **ESTAPE J. Y I BURGOS.** Medicina general y cáncer. Manual clínico. Editorial Doyma. 1991. Pág 98-111.
- (33) **J. DELGADO.** Tratado de medicina paleativa. Editorial medica. 1996 : pág 214-215

HOJA DE ENCUESTA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

No. _____

NOMBRE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____

HISTORIA CLINICA No _____ FECHA: _____ CAMA: _____

1. DIAGNOSTICO _____ CLASIFICACION _____

2. TRATAMIENTO

QUIMIOTERAPIA _____ DROGA _____ CICLO _____
TIEMPO _____

RADIOTERAPIA _____ TIPO _____ DOSIS _____

CIRUGIA _____ ANTECEDENTES _____

INMUNOTERAPIA _____

ANTIBIOTICOTERAPIA _____ EMPIRICOS _____

PROFILACTICOS: 24 HORAS _____

48 HORAS _____

72 HORAS _____

TERAPEUTICOS: DIAS _____

NOMBRE DEL ANTIBIOTICO: _____

SOLA _____ COMBINADA _____

3. CON ANTECEDENTES DE DIARREA SI _____ NO _____

CON SOSPECHA _____ QUIMICA _____ INFECCIOSA _____

AGENTE ETIOLOGICO _____

4. BACTERIOLOGIA:

GRAM: _____

COPROCULTIVO: _____

ANTIBIOTICOS: _____

PRUEBAS ESPECIALES

E. COLI _____

C. DIFFICILE _____

S. AUREUS _____

5. OTROS FACTORES DE RIESGO

HIPERALIMENTACION _____

NEUTROPENIA FEBRIL _____

CORTICOESTEROIDES _____

ENFERMEDAD DE BASE DIFERENTE ONCOLOGICA _____

TRANSPLANTE DE MEDULA OSEO _____

6. SIGNOS Y SINTOMAS

- FIEBRE _____

- VOMITO _____

- DOLOR ABDOMINAL _____

- TEMPERATURA SUPERIOR A 38°C _____

- MALESTAR GENERAL _____

- NAUSEA _____

- CALAMBRES _____

- ESCALOFRIOS _____

- OTROS _____

Instituto Nacional de Cancerología



INC002253