



**Universidad del
Rosario**

**Caracterización Clínica, Paraclínica Y De Manejo De Pacientes Adultos Con Panel
Gastrointestinal En La Fundación Cardioinfantil**

Autor

Ximena del Pilar Morales Cruz

Daniel Valery Rojas Kozhakin

**Trabajo presentado como requisito para optar por el
título de especialista en medicina interna**

Tutores o director de tesis

Edgar Camilo Barrera Garavito

Ana María Barragán

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Medicina Interna
Universidad del Rosario**

Bogotá - Colombia

2020

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Caracterización clínica, paraclínica y de manejo de pacientes adultos con panel gastrointestinal en la fundación cardiolinfantil.

Tipo de investigación: Corte transversal

Estudiantes: Ximena del Pilar Morales Cruz, Daniel Valery Rojas Kozhakin. Residentes de Medicina Interna, Universidad del Rosario.

Asesor clínico o temático: Edgar Camilo Barrera Garavito, Médico Internista, Fundación Cardiolinfantil.

Asesor metodológico: Ana María Barragán, Médica, Magister en Salud Pública. Profesor de Carrera Universidad del Rosario.

Tipo de proyecto: Tesis de grado.

Agradecimientos

Agradecemos a Marcela Durán Torres y Carlos Felipe Durán Torres quienes fueron fundamentales en la realización de este trabajo. En segundo lugar, a nuestro tutor, el Dr. Edgar Camilo Barrera, por su dedicación y apoyo durante el desarrollo de la tesis.

Resumen

Introducción: la enfermedad diarreica aguda es una de las principales causas de morbi-mortalidad en el mundo. Pruebas moleculares como el panel gastrointestinal, buscan documentar de forma rápida y más específica el agente etiológico, y con ello favorecer intervenciones terapéuticas tempranas. Sin embargo, en los adultos latinoamericanos hay escasa evidencia respecto a su utilidad. Por ello este estudio busca describir las características clínicas, paraclínicas y de manejo de pacientes adultos a quienes se les realizó panel gastrointestinal.

Metodología: estudio de corte transversal en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de diarrea, a quienes se les realizó panel gastrointestinal, desde noviembre del 2015, hasta marzo del 2019, en la Fundación Cardioinfantil.

Resultados: se incluyeron 807 pacientes, de los cuales 82.6% tenían comorbilidades, y presentaron diarrea aguda con una mediana de 3 días (RIC 1-7). Del total de paneles gastrointestinales, el 54% tuvieron un aislamiento microbiológico. La etiología más frecuente fue bacteriana (49.2%), siendo *E. coli* enteropatogénica la causa principal (18.6%). El antibiótico empírico más usado fue ampicilina/sulbactam (31%). Cerca del 56% se les realizó cambio de antibiótico, y en 18% fue suspendido, en su mayoría secundario al resultado del panel gastrointestinal (79.4%).

Discusión: de los adultos de la Fundación Cardioinfantil con enfermedad diarreica, la etiología bacteriana fue la causa principal, y el resultado del panel fue relevante para el cambio de tratamiento de antibiótico empleado, siendo una herramienta diagnóstica útil en el abordaje de pacientes con diarrea.

Palabras clave: diarrea, gastroenteritis, reacción en cadena de la polimerasa multiplex, microscopía.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Planteamiento del Problema.....	1
1.2. Pregunta de investigación.....	4
1.3. Justificación.....	4
2. MARCO TEÓRICO.....	6
3. OBJETIVOS.....	11
3.1. Objetivo general	11
3.2. Objetivos específicos	11
4. METODOLOGÍA.....	12
4.1. Tipo de Diseño de Estudio	12
4.2. Población.....	12
4.3. Tamaño de Muestra	12
4.3.1. Muestreo.....	12
4.4. Criterios de Inclusión y Exclusión.....	13
4.4.1. Criterios de inclusión.....	13
4.5. Definición y Operacionalización de Variables.....	13
4.6. Plan de Recolección de Datos	13
4.7. Plan de Análisis de Datos.....	14
4.8. Hipótesis.....	14
4.9. Control de Sesgos	14
5. ASPECTOS ÉTICOS	15
6. RESULTADOS.....	16
7. DISCUSIÓN.....	21
8. BIBLIOGRAFÍA	25

9. ANEXOS	29
-----------------	----

ÍNDICES DE FIGURAS

Figura 1. Hallazgos De Sangre Oculta Y Moco Coproscópico Según Etiología Bacteriana, Viral Y Parasitaria	17
Figura 2. Cantidad De Microorganismos Aislados Por Cada Panel Gastrointestinal.....	18
Figura 3. Etiología De Diarrea En La Totalidad De Los Paneles Gastrointestinales Con Resultado Positivo	18
Figura 4. Microorganismos más frecuentemente aislados en panel gastrointestinal.....	19
Figura 5. Antibiótico empírico más frecuentemente implementado.....	20
Figura 6. Causa de cambio o suspensión de antibiótico	20

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Tabla Operacional de Variables.	29
Anexo 2. Variables Clínicas Y Paraclínicas Cuantitativas.	37
Anexo 3. Hallazgos De Coproscópico Por Subgrupos De Bacterias, Virus Y Parásitos.....	38
Anexo 4. Distribución De Microorganismos De Panel Gastrointestinal Por Comorbilidad.	41

1. INTRODUCCIÓN

1.1.Planteamiento del Problema

La enfermedad diarreica aguda (EDA) es una de las principales causas de morbimortalidad en la población infantil, la tercera edad y los inmunocomprometidos, siendo en la actualidad un problema de salud pública a nivel mundial(1–3). En 2015, la EDA fue responsable de aproximadamente 1,3 millones de muertes a nivel mundial, con mayor impacto en países de bajos recursos, donde hay mayor exposición a factores de riesgo medioambientales(1,4). En Colombia, entre 2008 y 2015 se tienen registros de cerca de 2 '473.253 casos por año(5), cifra que probablemente debe ser mayor, teniendo en cuenta el subregistro(6). Esto representa una problemática en la salud pública que genera alto impacto en la población de bajos recursos y es por tal razón que es importante la detección y tratamiento apropiados(7).

Las causas de la EDA pueden ser virales, bacterianas o parasitarias, y su incidencia varía acorde a la situación socioeconómica y demográfica de cada país, siendo el rotavirus y el norovirus las etiologías principales a nivel mundial(8). Si bien la mayoría de las personas presentan un origen viral, inicialmente por datos clínicos es difícil saber con certeza si se trata de esta etiología, ya que no hay ningún dato clínico por enfermedad actual o al examen físico que sea lo suficientemente específico para orientar a una etiología específica. Para ello en la actualidad se considera que se deben emplear herramientas diagnósticas en los casos de disentería, diarrea aguda moderada a severa, o en quienes persistan los síntomas por más de 7 días(9), ya que es en éste grupo de personas en las que se sospecha pueden estar cursando con diarrea de tipo inflamatorio que bien podría ser bacteriana o parasitaria, y consecuentemente requieren un tratamiento dirigido.

En la actualidad a nivel global se cuenta con diversas técnicas para determinar la etiología, y con ello, definir el manejo definitivo más apropiado. A lo largo de las últimas décadas se han utilizado diferentes combinaciones de técnicas tales como coproscópicos, cultivos, antígenos específicos o PCR para detección de un germen determinado (10,11),

siendo los dos primeros los más comúnmente usados. Estas ayudas diagnósticas tradicionalmente utilizadas tienen algunas desventajas: pueden ser dispendiosas al momento de procesarse en el laboratorio, requieren un tiempo significativo para obtener resultados definitivos, y, por último, son un reto para el personal médico a la hora de definir el laboratorio más conveniente en el contexto de pacientes con clínica similar. Sin embargo, hasta el momento estas ayudas diagnósticas han tenido un rendimiento aceptable, y una buena disponibilidad para su uso en la mayoría de los centros de atención (12).

Comúnmente el coproscópico y el coprocultivo se utilizan como pruebas diagnósticas iniciales en los pacientes que cumplen con los criterios ya previamente mencionados, y con ello, según los hallazgos microscópicos de la materia fecal, se inicia o no tratamiento antimicrobiano empírico mientras se da espera al resultado definitivo del cultivo, que toma entre 48 a 72 horas, con la limitante de que éste último no siempre aporta un aislamiento microbiológico. El coproscópico por su parte arroja diferentes datos (pH, moco, conteo de hematíes y leucocitos, y presencia de parásitos), de ellos, la presencia de leucocitos y hematíes con conteo significativo son indicativos de compromiso inflamatorio de origen bacteriano; a su vez la presencia de parásitos, en su forma activa, sugieren compromiso parasitario, y por el contrario, de no presentar ninguna anomalía se considera de probable origen viral. Estos hallazgos tienen una sensibilidad limitada(13), dando lugar en ocasiones a hacer uso irracional de antimicrobianos o a no implementarlos en los pacientes que lo necesitan. En la mayoría de los escenarios clínicos donde se detecta alguna anomalía de tipo inflamatorio (aumento de leucocitos en coproscópico con o sin hematíes) se inicia cubrimiento antibiótico empírico con ampicilina/sulbactam para el cubrimiento de diarrea de origen bacteriano con o sin metronidazol asociado para el cubrimiento de parásitos, sin lograr en la mayoría de los casos establecer el agente causal por las razones ya previamente mencionadas. Esta discordancia para realizar el diagnóstico definitivo y preciso es lo que ha llevado al desarrollo de nuevas pruebas diagnósticas que tienen un mejor rendimiento.

Desde el año 2014 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha autorizado la implementación de pruebas moleculares denominadas paneles gastrointestinales, basadas en la técnica de PCR en tiempo real (RT-PCR)(10), que tienen como fin identificar en una única prueba múltiples microorganismos y de esta forma etiología de la diarrea sea esta viral,

bacteriana y/o de origen parasitario, alcanzando una totalidad de aproximadamente 22 patógenos con resultados obtenidos en 1 a 2 horas posteriores a la toma(14). Este panel tiene como objetivo ofrecer una herramienta diagnóstica eficiente y precisa, que brinda una ventaja en la práctica clínica a la hora de iniciar un tratamiento dirigido y oportuno, principalmente en la población inmunocomprometida o con alto riesgo de deterioro clínico; además, este panel puede identificar coinfecciones, disminuir tiempo de uso de antibiótico, estancia hospitalaria y costo-efectividad(12,15).

Un estudio retrospectivo por Beatty y colaboradores comparó métodos convencionales respecto al panel gastrointestinal FilmArray™ (realizado por BioFire) con el fin de guiar la terapia antibiótica. En este estudio se recolectaron aproximadamente 999 muestras de material fecal, de las cuales el 34.2% salieron positivas para cualquier patógeno por FilmArray gastrointestinal, vs 11.6% por muestra convencional en un total de 1391 muestras, dando favorabilidad al panel gastrointestinal para encontrar la causa etiológica de la diarrea(16). Además de ello, se encontró que entre los pacientes en quienes se había iniciado terapia antibiótica previamente, la suspensión de antibiótico en el grupo de panel gastrointestinal fue del 33%, mientras que por método convencional fue del 5.7%. En relación con el tiempo para el ajuste de antibiótico, los pacientes de la cohorte de panel gastrointestinal tuvieron un tiempo promedio de 2.1 horas, mientras que los pacientes del grupo cultivo tuvieron un tiempo promedio de 22 horas. Es así como los autores llegan a la conclusión que el uso apropiado de antibióticos era significativamente más alto en el grupo de panel gastrointestinal(17). En nuestro medio, no está estandarizado el uso rutinario de FilmArray pese a su buen rendimiento descrito, y se continúa utilizando el criterio clínico, la interpretación laboratorios de química sanguínea de rutina, así como el coproscópico y en ocasiones el coprocultivo para la toma de decisiones, pese a su variable rendimiento diagnóstico.

La evidencia sobre la utilidad del panel gastrointestinal en la población colombiana es limitada. Además, hay escasa descripción en la literatura del comportamiento de la prevalencia de agentes etiológicos en la población adulta colombiana, ya que la evidencia disponible, incluso ampliando a Latinoamérica, se concentra en reportes de frecuencia de microorganismos en población pediátrica(18,19). Es por tales razones que este proyecto tiene

como objetivo describir las características clínicas, paraclínicas y de manejo de pacientes adultos a quienes se les realizó panel gastrointestinal en la Fundación Cardioinfantil.

1.2.Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas, paraclínicas y de manejo en individuos a quienes se les hayan realizado pruebas moleculares de patógenos gastrointestinales, que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de enfermedad diarreica aguda o diarrea persistente, en la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología en el periodo comprendido entre noviembre del 2015 y marzo del 2019?

1.3.Justificación

La gastroenteritis infecciosa aguda es una causa de morbilidad y mortalidad significativa tanto en Colombia como alrededor del mundo, siendo en la actualidad la segunda causa de enfermedad a nivel mundial después del resfriado común(1,20). Según datos del 2009 de la Organización Mundial de la Salud, la gastroenteritis infecciosa genera aproximadamente 2 billones de casos severos y aproximadamente 1.8 millones de muertes al año a nivel mundial(4).

En cuanto a Latinoamérica y específicamente en Colombia, se presenta una incidencia de casos de enfermedad diarreica aguda de aproximadamente 1.76 casos por cada 100000 habitantes, siendo un país con incidencia intermedia para dicha enfermedad, lo que se tradujo en aproximadamente 2'473,253 casos de enfermedad diarreica aguda al año, según el SIVIGILA, entre el periodo comprendido entre el año 2008 y el año 2015 (21)

Generalmente, la etiología de la infección es variada pudiendo ser secundaria a microorganismos como parásitos bacterias y virus. De igual forma, el espectro de manifestaciones clínicas es amplio y puede ir desde una infección leve autolimitada hasta casos que amenacen la vida, dependiendo, entre otras cosas, de las comorbilidades del paciente infectado (22). Sin embargo, las características clínicas solo permiten determinar

con grado medio de certeza la etiología hasta en un 20% de los pacientes, siendo los virus los agentes etiológicos más frecuentemente implicados, entre los que se incluyen el rotavirus, el *adenovirus*, el *astrovirus* y el norovirus(23).

Por lo anteriormente mencionado y con el fin de determinar la etiología de la enfermedad con mayor precisión, han emergido en los últimos años pruebas de detección molecular con el fin de disminuir el tiempo de diagnóstico e instaurar un manejo médico dirigido adecuado con el fin de disminuir tasas de mortalidad e incluso días de estancia hospitalaria. (24–26) La Fundación Cardioinfantil es una de las pocas instituciones a nivel nacional que cuenta con esta clase de herramientas, la cual fue introducida en el año 2015.

En la búsqueda de la literatura realizada por los autores no se encontraron estudios en los que se describiera la frecuencia de diagnóstico de enteropatógenos por medios moleculares en población adulta, y en donde se relacionaran con hallazgos clínicos o paraclínicos. Es por esto que se propone realizar un estudio de corte transversal con el objetivo de describir las características clínicas y hallazgos de laboratorio en pacientes adultos con pruebas moleculares positivas para enteropatógenos en la fundación Cardioinfantil. Se espera que con los resultados de este estudio se pueda realizar una mejor atención médica a los pacientes que asisten por EDA a la Fundación Cardioinfantil, al igual que mostrar los resultados que ha tenido el panel gastrointestinal dentro de la misma institución con el fin de ser un criterio más para mostrar su utilidad en los pacientes con EDA.

2. MARCO TEÓRICO

La enfermedad diarreica aguda (EDA) se define como la presentación de 3 o más deposiciones líquidas en 24 horas, con una clasificación en el tiempo estipulada como aguda si dura menos de 14 días, persistente entre 14 y 30 días, y crónica si dura más de 1 mes(9). En Estados Unidos 179 millones de consultas ambulatorias corresponden a diarrea, de igual forma, se producen aproximadamente 500.000 hospitalizaciones y se estima que 5000 personas mueren al año por esta enfermedad(23). En Colombia, por cifras del Instituto Nacional de Salud, para el año 2017 se registraron cerca 3'085.607 casos, de los cuales 1'826.724 correspondieron a adultos mayores de 20 años, siendo el grupo entre los 20 y los 24 años los que más aportaron números de casos de diarrea en la población adulta.

Para el año 2015 la EDA fue la novena causa de muerte a nivel mundial(19), y si bien, suele tener un curso autolimitado y un manejo conservado con hidratación, en algunos casos requiere tratamiento antimicrobiano(27), lo cual implica la importancia de herramientas diagnósticas adecuadas que permitan un tratamiento oportuno.

Dentro de las causas de diarrea se encuentran virus, bacterias y parásitos, cuya transmisión se da a través de comidas mal preparadas, consumo de agua contaminada, o a través de personas infectadas(28). A nivel mundial los patógenos que más se asocian con la generación de EDA para todas las edades son el rotavirus, el *Cryptosporidium* y la *Shigella*, siendo *este último* el patógeno más asociado a mortalidad en adultos(19). En Estados Unidos los agentes etiológicos de diarrea infecciosa por intoxicación alimentaria son principalmente *Norovirus* y *Salmonella enterica*, siendo el último el que más genera hospitalizaciones y muertes(23). En Colombia se desconoce la etiología específica más frecuente en la población general en cuanto a casos de diarrea aguda en adultos, pero datos en menores de 5 años para el año 2015 sugieren que las principales etiologías asociadas a muerte por diarrea son cólera, rotavirus y *Salmonella*(1). Lo anteriormente descrito muestra que la EDA es un problema de salud pública a nivel mundial que requiere especial atención.

En la mayoría de los escenarios de presentación clínica de diarrea, el cuadro es autolimitado y no requiere realización de pruebas diagnósticas, pero en ciertos casos está indicada la realización de estudios diagnósticos para evaluar etiología, ya que esto impacta

en la intervención terapéutica y/o de salud pública como es el caso de las epidemias. Actualmente la IDSA (por sus siglas en inglés, *Infectious Disease Society of America*) recomienda la realización de pruebas diagnósticas en los siguientes casos(23):

- Diarrea acompañada de fiebre, deposiciones mucoides o sanguinolentas, dolor abdominal severo o con sensibilidad abdominal, o signos de sepsis. En este caso debe usarse agar de Sorbitol-MacConkey u otras alternativas para detección de E.coli productora de toxina shiga O157:H7.
- Deben considerarse agentes etiológicos bacterianos, virales y parasitarios independientemente de la clínica en contexto de posibles epidemias, inmunosuprimidos, especialmente en pacientes con SIDA en que se deben tener en cuenta organismos como *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, *Cystoisospora*, *Microsporidia* entre otros.
- Diarrea del viajero que persiste por más de 14 días y en quien se haya usado antibióticos 8-12 semanas previo a inicio de cuadro, en quienes además se debe evaluar la presencia de *Clostridium difficile*.

Por otro lado, *The American Journal of Gastroenterology* hace una recomendación general de realizar pruebas diagnósticas en casos de diarrea disintérica, con presentación moderada – severa o con duración mayor de 7 días (9).

Dentro de las herramientas diagnósticas mencionadas en dichas indicaciones se hace referencia a que los métodos tradicionales, tales como el coproscópico y coprocultivo con o sin tinciones e inmunofluorescencia, tienen un pobre papel en la identificación de la etiología en esos escenarios, por lo que las organizaciones previamente mencionadas sugieren la realización de pruebas moleculares basadas en la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) para la realización de diagnóstico etiológico, en caso de estar disponible. Además, en cuanto a vigilancia en salud pública se recomienda el uso de cultivo de materia fecal en individuos con alto riesgo de propagación de la enfermedad o durante sospecha de brotes, y si se encuentra disponible el uso de pruebas no dependientes de cultivo(9).

Desafortunadamente, estas pruebas, que son las más disponibles, tienen varias limitaciones. Se ha descrito que el coproscópico con presencia de sangre en heces, al igual que con presencia de azúcares reductores, y con reacción leucocitaria, como marcadores inflamatorios, sugieren diarrea infecciosa de origen no viral. Sin embargo, un estudio describió que, para la detección de diarrea bacteriana, la sangre oculta en heces tiene una sensibilidad del 44%, con una especificidad del 72%; la presencia de azúcares reductores por su parte tienen una sensibilidad del 95% (IC 95%, 0.48-1.00) y especificidad del 29% (IC 95% 0.17-0.46), y por último, la presencia de leucocitos tiene una sensibilidad del 50%, y una especificidad del 83%(13). Es por esto que, las guías de diarrea aguda de la IDSA 2017 no recomiendan su uso para establecer la etiología de la diarrea de forma rutinaria(23). En cuanto a la diarrea de origen parasitario, el uso de coproscópico ha sido la herramienta diagnóstica principal, con la desventaja de que sus resultados son poco sensibles y poco reproducibles, además de tener una marcada variabilidad, ya que algunos parásitos hacen recambio diario, requiriendo el estudio de múltiples muestras para mejorar el rendimiento diagnóstico parasitológico(9).

Por su parte, el coprocultivo continúa siendo el gold estándar para el diagnóstico de diarrea infecciosa. Usualmente los resultados de los cultivos de materia fecal toman entre las 48 a 72 horas posteriores a la toma. Esta técnica diagnóstica puede requerir en ocasiones de medios de cultivos especiales para favorecer el crecimiento de algunos patógenos que no crecen en medios usuales(9). Se estima que el rendimiento diagnóstico de esta prueba es bajo, siendo positivo entre el 1.6 al 5.6% de los casos(29).

Ante el pobre rendimiento diagnóstico y la pobre utilidad para determinar la etiología de los métodos tradicionales, la FDA ha aprobado el uso de pruebas independientes de cultivo (por ejemplo: pruebas de antígeno específicas, pruebas moleculares de PCR) en escenarios donde haya la disponibilidad como herramienta diagnóstica complementaria a los métodos tradicionales(9).

Dentro de las pruebas no dependientes de cultivo, como se mencionó previamente, se encuentran pruebas moleculares basadas en técnica de PCR, algunas con capacidad de detectar múltiples gérmenes con una única prueba, dentro de los cuales se encuentra *Verigene Enteric Pathogens Test* (Verigene), *Biofire FilmArray Gastrointestinal Panel* (Biofire) y

Luminex xTAG® Gastrointestinal Pathogen Panel (Luminex). En la Fundación Cardioinfantil se cuenta con el panel gastrointestinal bajo el sistema FilmArray, que consiste en un método de PCR múltiple, que tiene la capacidad de detectar 22 gérmenes, dentro de los que se encuentran: *Campylobacter (jejuni, coli, y upsaliensis)*, *C. difficile (Toxina A/B)*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio (parahaemolyticus, vulnificus, y cholerae)*, *Vibrio cholera*, *E. Coli enteroagregativa (EAEC)*, *E. Coli enteropatógena (EPEC)*, *E. coli enterotoxigénica (ETEC)*, *E. coli* productora de toxina shiga(STEC), *E. coli O157*, *Shigella/E. Coli* enteroinvasiva (EIEC), *Cryptosporidium spp.*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *adenovirus (AdV) F40/41*, *astrovirus*, *norovirus GI/GII*, *rotavirus A*, y *sapovirus (I, II, IV, y V)*; y cuyo resultado es obtenido en aproximadamente 1-2 horas posterior a la toma(17). Dando una ventaja en el diagnóstico temprano, tratamiento antibiótico dirigido, además de detección de casos de coinfección por múltiples gérmenes.

En un estudio que comparó el papel de la detección del gérmenes por panel gastrointestinal vs. la realización de métodos convencionales en 9402 y 5986 pacientes, respectivamente, se evidenció mayor detección de gérmenes por medio de pruebas moleculares, y además al seguimiento a los 30 días, se encontró de forma estadísticamente significativa menor realización de procedimientos endoscópicos, imágenes abdominales, y menor prescripción de antibióticos(30).

En la actualidad es de gran interés a nivel global el uso racional de antibióticos por términos de resistencia antibiótica emergente, además de por costo-efectividad. Es por esto que se ha evaluado el impacto sobre el uso racional de antibióticos del uso de herramientas moleculares con resultados casi inmediatos, como el panel gastrointestinal. Es así como, un estudio observacional prospectivo, llevado a cabo en Turquía, en el que se utiliza ésta herramienta en asociación con programas de optimización de uso de antimicrobianos, encontró que se disminuye el uso inapropiado de antibióticos de forma estadísticamente significativa(30).

Por otro lado, en un análisis de costo-efectividad donde el precio de cada prueba de FilmArray fue de \$155 dólares, se encontró que en los pacientes donde se implementó el uso de panel gastrointestinal, el tiempo promedio de egreso desde la toma de las pruebas

diagnósticas (tradicionales vs. panel gastrointestinal) fue menor en el grupo del panel gastrointestinal con una diferencia estadísticamente significativa. Al comparar el uso de imágenes diagnósticas adicionales, se encontró también una diferencia estadísticamente significativa con una reducción a favor del grupo de panel gastrointestinal, lo cual a su vez generó un impacto en la reducción de costos de la estancia hospitalaria de \$293.61 dólares por paciente, lo que sugiere un impacto económico positivo con el uso del panel gastrointestinal(17).

Por las razones expresadas anteriormente la realización de pruebas de detección de múltiples gérmenes como lo es el panel FilmArray gastrointestinal han tomado fuerza en las instituciones donde se encuentra disponible, y se considera de gran importancia caracterizar la enfermedad diarreica del adulto en Colombia, ya que no hay descripciones en la población adulta a la fecha de herramientas moleculares, y del impacto de las herramientas diagnósticas utilizadas para el abordaje del paciente adulto con diarrea de origen infeccioso en Colombia.

3. OBJETIVOS

3.1.Objetivo general

Describir las características clínicas, paraclínicas y de manejo de pacientes adultos con a quienes se les realizó panel gastrointestinal en la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

3.2.Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas de la muestra.
2. Describir las características clínicas previas a la realización del panel gastrointestinal de la muestra.
3. Describir la etiología (viral, bacteriana o parasitaria) de acuerdo a los resultados del panel gastrointestinal.
4. Describir la conducta de tratamiento a la que fue sometida la muestra.
5. Explorar las posibles diferencias entre grupos de pacientes a partir de variables clínicas y paraclínicas de la muestra y resultado del panel

4. METODOLOGÍA

4.1. Tipo de Diseño de Estudio

Se realizará un estudio de corte transversal de una muestra por conveniencia.

4.2. Población

Pacientes adultos con enfermedad diarreica aguda hospitalizados en la Fundación Cardioinfantil a quienes se les realizó panel gastrointestinal y coproscópico a partir de noviembre del 2015 hasta el 31 de marzo del 2019.

4.3. Tamaño de Muestra

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia, en el cual se incluirá la totalidad de pacientes a los que se les haya tomado panel gastrointestinal en la Fundación Cardioinfantil desde que el panel fue implementado en noviembre del 2015, hasta marzo del 2019. De acuerdo con estadísticas del servicio anualmente se toman aproximadamente 390 paneles gástricos, por lo que se espera obtener un aproximado de 900 muestras en el estudio.

4.3.1. Muestreo

La selección de los pacientes se realizará por los autores principales del estudio. Dado que la búsqueda partirá sobre a los pacientes a quienes se les haya realizado panel gastrointestinal en la Fundación Cardioinfantil y dichos resultados se encuentran en el sistema de laboratorio de la institución. Se incluirá la totalidad de la población previamente descrita.

4.4. Criterios de Inclusión y Exclusión

4.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Enfermedad diarreica aguda y aguda persistente.
- Pacientes a quienes se les haya realizado un panel gastrointestinal.

No se tendrán en cuenta durante el presente trabajo criterios de exclusión.

4.5. Definición y Operacionalización de Variables

La tabla operacional de variables se encuentra en el Anexo 1.

4.6. Plan de Recolección de Datos

Los datos serán recolectados por los autores principales, Ximena Morales y Daniel Rojas, a partir de historias clínicas de la fundación Cardioinfantil de aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Dado que la búsqueda se realizará a partir de los resultados del panel gastrointestinal y dichos resultados se encuentran en el sistema de laboratorio de la fundación cardioinfantil, no será necesario realizar recolectar los datos a partir de los códigos CIE-10 registrados en la historia clínica. Posteriormente, serán almacenados por los investigadores principales, durante el periodo comprendido de noviembre del 2019 a enero del 2021 en una única base de datos en formato Excel (Microsoft) en el computador de la oficina principal de infectología protegido bajo clave donde únicamente tendrán acceso los investigadores principales. Se contará con un respaldo informático el cual será guardado en google drive bajo una cuenta de correo electrónico en el que únicamente tendrán acceso los investigadores principales. Una vez finalizada la base de datos, se entregarán dichos datos a la tutora metodológica: Ana María Barragán para el inicio del análisis.

La base de datos estará almacenada mediante los mecanismos propuestos a lo largo del estudio y una vez hecha la publicación oficial del mismo se eliminará.

4.7. Plan de Análisis de Datos

Para el análisis univariado se determinarán las frecuencias relativas y absolutas de las variables cualitativas, para las variables cuantitativas se utilizará la medida de tendencia central con su correspondiente medida de dispersión, de acuerdo con el resultado de la prueba de normalidad. Se explorará las diferencias por subgrupos a partir de variables clínicas y paraclínicas con la comparación de medias, medianas o proporciones de acuerdo con la naturaleza de la variable.

4.8. Hipótesis

Ya que el presente estudio no es un estudio analítico en el que se realice comparación entre poblaciones, sino que es un estudio descriptivo, no se realizarán pruebas de hipótesis estadística, por esta razón este estudio no cuenta con hipótesis nula ni alterna.

4.9. Control de Sesgos

- **Sesgos de Selección:** Se disminuirá el riesgo de este sesgo al considerar candidatos a todos aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.
- **Sesgo de Información:** Se disminuirá el riesgo de este sesgo al extraer información directamente de la historia clínica de los pacientes y verificar la información extraída por parte de una persona diferente a la que realizó la primera extracción de la información. En caso de presentar inconsistencia en la historia clínica en relación con una variable se analizará por parte de los investigadores esta inconsistencia llegando de esta forma a una solución a la discrepancia.

5. ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación no utilizó datos sensibles, pero se aseguró de que la recolección de datos y el análisis de resultados se realizó por los autores de forma independiente, sin que hubiera manipulación de las variables, ni de los datos analizados y consecuentemente de los resultados arrojados al final del estudio. La base de datos, información relacionada y cualquier producto de la tesis no salió de la institución hospitalaria ni de las plataformas electrónicas dispuestas por la Universidad del Rosario. Todo el análisis de los datos se realizó dentro de las instalaciones de la Universidad o por medio de los medios electrónicos provistos por la misma.

La presente investigación está clasificada dentro de la categoría sin riesgo. Se limitó el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud. Es responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y el cumplir con la normatividad vigente en cuanto al manejo de esta reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Esta investigación fue aprobada por el comité de ética de la Fundación Cardioinfantil por medio de carta con el siguiente consecutivo: Acta 37-2019.

6. RESULTADOS

Se incluyeron en total 807 pacientes, de los cuales el 50.2% (405) correspondían al sexo masculino. La media de edad de los pacientes fue de 54.7 años. En lo relacionado con las comorbilidades presentadas por los mismos, el 5.5% eran cirróticos (45), 5.5% tenían VIH (68), 5.9% enfermedad inflamatoria intestinal (48) y 16.4% (133) tenían antecedente de neoplasia en quimioterapia. De igual forma, el 13.75% de los pacientes tenían antecedente de trasplante (111), de los cuales 5.45% eran trasplantados renales (44), 5.08% hepáticos (41), 0.99% pulmonar (8), 1.24% cardiaco (10), 0.74% médula ósea (6) y trasplante dual (hígado-riñón) en un 0.25% (2 pacientes). El 40.3% (325) de los pacientes tenían otra comorbilidad (Hipertensión arterial, lupus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica). Por el contrario, 142 personas no tenían comorbilidad (17.5%).

En cuanto a los hallazgos clínicos, la media de deposiciones al día fue de 6.3 y la media de duración de la diarrea previo a la toma del panel gastrointestinal fue de 11.3 días. La frecuencia cardiaca media fue de 88.7 latidos por minuto; la tensión arterial sistólica media fue de 115 mmHg y la media de tensión arterial diastólica fue de 65.5 mmHg. El 8.79% de los pacientes reportaron disentería (71). La media de temperatura en el estudio fue de 37.0°C con una desviación estándar de 0.88 (ver Anexo 2).

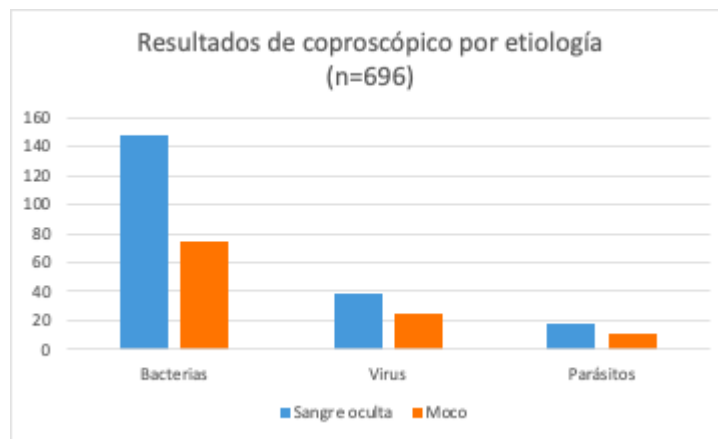
En relación con los resultados del hemograma, la media del conteo leucocitario fue de 10,000, de neutrófilos 6,000, de linfocitos 1,300, eosinófilos 100, hemoglobina 12.3 y de plaquetas 236,200, respectivamente. De los paraclínicos restantes, la media de potasio sérico fue de 4.1 y de sodio sérico de 136. La media de creatinina fue de 1.7 y de nitrógeno ureico de 26.3 (ver Anexo 2).

Respecto a los hallazgos del coproscópico, la media de pH fue de 7.9 y de hematíes fue de 2.7. El resultado de sangre oculta dio positivo en el 36% (148) de las muestras cuyo resultado final fue bacteriano, 9.65% (39) de las muestras con etiología viral y 4.46% (18) cuyo resultado final fue parasitario. Se reportó sangre oculta positiva en 56.87% (166) de las muestras cuyo resultado final por panel gastrointestinal fue negativo. En total se reportó sangre oculta positiva en 515 pacientes, correspondiendo al 63.81% de la muestra. El hallazgo de azúcares reductores se observó en 22.8% (184). El resultado de moco se observó

en 329 pacientes (40.76%), siendo positivo en 34% (75) de los aislamientos bacterianos, 11.4% (25) de los aislamientos virales y 5% (11) de los aislamientos parasitarios. 54.4% (260) de los aislamientos negativos presentaron moco en el coproscopico (ver Anexo 3).

De acuerdo con el aislamiento final por panel gastrointestinal, en el caso de las bacterias la media de pH en el coproscopico fue de 7.86 (DE 1.09), la mediana para leucocitos fue de 0 (RIC 0-5), y la mediana de hematíes fue de 0 (RIC 0-0). En el caso de los virus la media de pH fue de 7.7 (DE 1.13), la mediana de leucocitos fue de 0 (RIC 0-2), y la mediana de hematíes fue 0 (RIC 0-0). De los aislamientos parasitarios le media de pH del coproscópico fue de 8.1 (DE 1.02), la mediana de leucocitos fue de 0 (RIC 0-6), y de hematíes fue 0 (RIC 0-1), tal como se muestra en la figura 1. Se reportaron 202 estructuras parasitarias correspondientes al 25%. Siendo positivo en solo 4,4% (4) cuyo aislamiento final por panel gastrointestinal fue un parásito.

Figura 1. Hallazgos De Sangre Oculta Y Moco Coproscópico Según Etiología Bacteriana, Viral Y Parasitaria



La media de duración para el reporte final del coprocultivo fue de 53.8 horas, siendo positivo en solo 243 pacientes (30.22%).

De la totalidad de las muestras de panel gastrointestinal (n: 807), 45.6% fueron negativas, sin embargo, el 54% tuvieron un aislamiento microbiológico (29.5% aislaron un germen, y el 24.7% detectaron coinfección por 2 o más microorganismos, como se muestra

en la figura 2). En esta población la etiología más frecuente fue bacteriana (49.2%), siendo *E. coli* enteropatógena la causa principal (18.6%), y en segundo lugar *E. coli* enteroagregativa (16%). Como segunda etiología más frecuente se encuentra la causa viral (10.1%), siendo *norovirus GI/GII* el microorganismo más frecuente, y por último, el grupo parasitario (3.7%), siendo *Cryptosporidium* el parásito más representativo (1.7%) (Ver figura 3 y 4).

Figura 2. Cantidad De Microorganismos Aislados Por Cada Panel Gastrointestinal

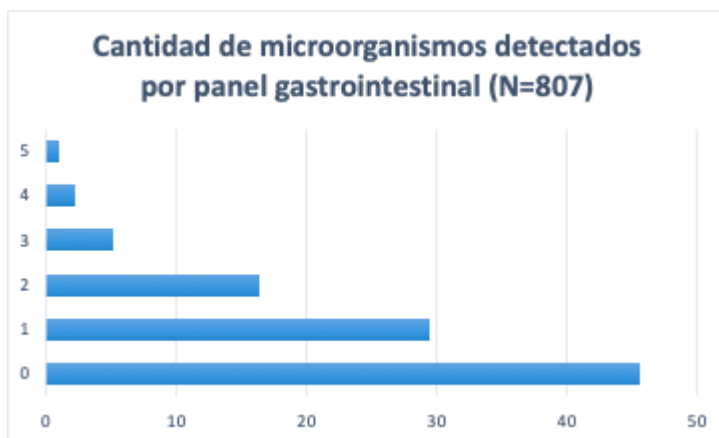


Figura 3. Etiología De Diarrea En La Totalidad De Los Paneles Gastrointestinales Con Resultado Positivo

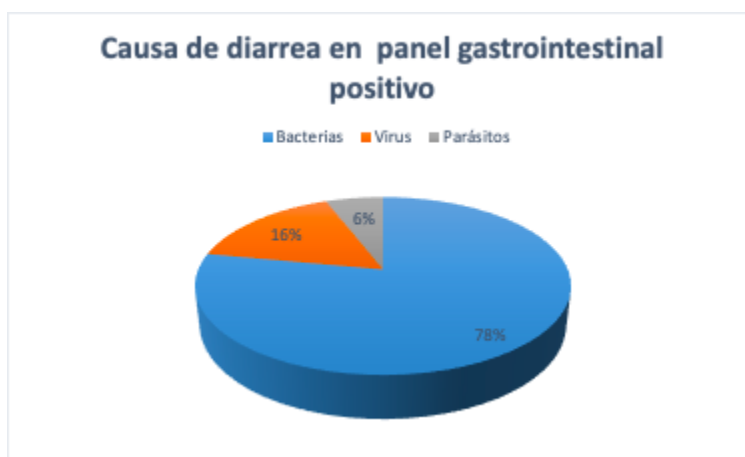
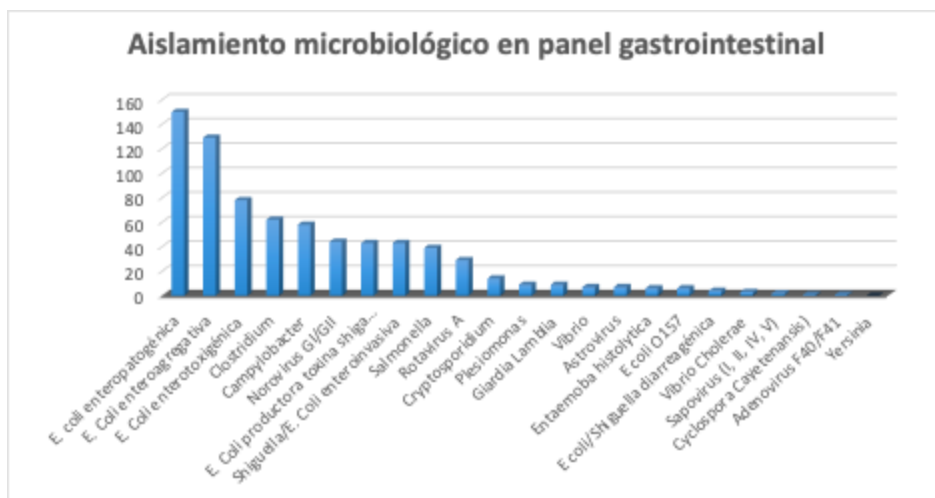


Figura 4. Microorganismos más frecuentemente aislados en panel gastrointestinal



Al evaluar la etiología más frecuente por comorbilidad, las bacterias continúan siendo la más frecuente en cada subgrupo, siendo *E. coli* enteropatogénica y *E. coli* enteroagregativa los microorganismos más comunes, sin embargo, *Campylobacter jejuni* se encuentra dentro de los aislamientos más predominantes en personas con VIH, enfermedad inflamatoria intestinal, y trasplante hepático. Por otro lado, *Clostridium difficile* es un microorganismo frecuente en pacientes con neoplasia en quimioterapia, enfermedad renal crónica y trasplante renal (ver Anexo 4).

Dado que hay desigualdad entre la muestra del subgrupo de etiología bacteriana, viral y parasitaria, no fue posible inferir resultados sobre asociación entre variables clínicas o paraclínicas.

El antibiótico empírico más usado fue ampicilina/sulbactam, y el segundo antibiótico asociado más frecuentemente implementado fue metronidazol, sin embargo, en 29,4% de los casos no se inició manejo antibiótico de forma empírica (Figura 5). De la totalidad de pacientes con panel gastrointestinal, cerca del 56% se les realizó cambio de antibiótico, y en 18% fue suspendido, y la razón más frecuente de esa conducta fue secundario al resultado del panel gastrointestinal (79.4%) (Figura 6).

Figura 5. Antibiótico empírico más frecuentemente implementado

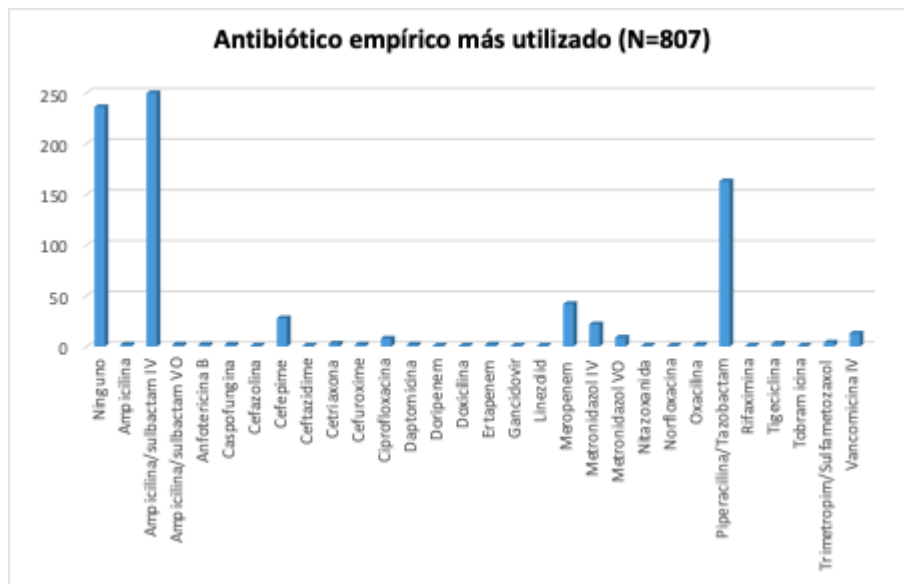


Figura 6. Causa de cambio o suspensión de antibiótico



El tiempo de inicio de la antibioticoterapia empírica respecto al inicio de las manifestaciones clínicas fue de 6.4 días y de cambio de antibiótico por los resultados de panel gastrointestinal, clínica o coproscópico fue de 2.7 días.

En cuanto a la evolución clínica el 8,18% (66 pacientes) fallecieron.

7. DISCUSIÓN

La EDA es una de las principales causas de morbimortalidad en la población infantil, la tercera edad y los inmunocomprometidos, siendo en la actualidad un problema de salud pública a nivel mundial (1,3,31). En 2015, esta entidad fue responsable de aproximadamente 1.3 millones de muertes a nivel mundial, con mayor impacto en países de bajos recursos, donde hay mayor exposición a factores de riesgo medioambientales (1,4). Esto representa una problemática en la salud pública que genera alto impacto en la población de bajos recursos y es por tal razón que es importante la detección y tratamiento apropiados (7). Sin embargo, en la población adulta colombiana y latinoamericana, hay escasa evidencia respecto a su uso y utilidad.

El panel gastrointestinal ha demostrado su utilidad en diferentes escenarios hospitalarios desde su aprobación por la FDA para el diagnóstico etiológico de la enfermedad diarreica (32), sin embargo, en la actualidad los estudios que han evaluado la utilidad del panel gastrointestinal en latinoamérica, lo han hecho en población pediátrica (18), y en Colombia no hay registros respecto a su uso. Este estudio por su parte, es pionero en la caracterización clínica, paraclínica y de etiología de los pacientes adultos que fueron sometidos a la realización de panel gastrointestinal, desde su instauración en la Fundación Cardioinfantil. Históricamente se ha establecido que la causa principal de la mayoría de los episodios de diarrea aguda, es la etiología viral (29,33), no obstante, el estudio actual demostró que la principal causa de diarrea en la población adulta hospitalizada es de etiología bacteriana, principalmente por *E. coli* enteropatogénica y *E. coli* enteroagregativa, en segundo lugar los virus, y por último los parásitos. Hallazgo que fue similar en la caracterización por subgrupos por comorbilidad y en pacientes sanos.

El tratamiento antibiótico empírico en personas con diarrea aguda, no está recomendado de forma general, excepto en adultos inmunocompetentes con fiebre documentada, disentería, dolor abdominal, con o sin tenesmo; historia de viaje internacional con fiebre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ o sepsis asociada, pacientes inmunocomprometidos con disentería o enfermedad severa, siendo en estos caso las quinolonas o la azitromicina el antimicrobiano de elección (23). Sin embargo, estas recomendaciones están basadas en epidemiología

estadounidense. En Colombia, no hay recomendaciones específicas respecto al manejo empírico, ante la pobre caracterización de la diarrea en los adultos. El estudio actual encontró que la ampicilina/sulbactam fue el antibiótico más empleado en asociación con metronidazol, incluso en escenarios donde la indicación de uso empírico no fue bien establecida. Con estos hallazgos, se puede concluir que, en la población adulta hospitalizada con diarrea, al ser la etiología bacteriana la causa principal, el uso de ampicilina/sulbactam es una opción viable como manejo empírico, no obstante, el papel del metronidazol como parte del tratamiento empírico quedaría cuestionado.

Por otro lado, en Colombia el parasitismo intestinal representa un problema de salud pública, por datos que principalmente vienen de la población pediátrica (34). En adultos por su parte, la presencia de parásitos es de aproximadamente el 14.5%, de los cuales cerca de la mitad pueden tener manifestaciones clínicas como diarrea (35). Estos hallazgos han generado una conducta general de inicio de manejo empírico con metronidazol en los escenarios de práctica clínica. No obstante, la etiología parasitaria fue la menos encontrada en la población adulta dentro de este estudio. Este hallazgo podría tener implicaciones en cuanto al manejo empírico, dado que no tendría por tanto utilidad el inicio de metronidazol de forma empírica.

La implementación del uso de panel gastrointestinal en la práctica clínica, no solo tiene implicaciones a la hora de realizar un diagnóstico etiológico específico, sino que además optimiza el manejo de los pacientes, y a su vez disminuye costos (12,36). Estos hallazgos son similares a los encontrados en el estudio actual, donde el resultado de la mayoría de los pacientes con panel gastrointestinal implicó cambio o suspensión del manejo antibiótico. Esto representa una ventaja en el uso racional de antibióticos, sin embargo, el hallazgo por sí solo de algunos aislamientos, como lo son los diferentes tipos de *E. coli*, no siempre implica que deben ser tratados con antimicrobianos, sino que deben ser interpretados bajo un contexto clínico, ya que en la mayoría de las veces estos enteropatógenos no deben ser tratados con antibióticos, a menos que se trate de un cuadro clínico de diarrea severa, o en la condición de inmunosupresión.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el diseño del estudio no permitió evaluar asociaciones para determinar si algún hallazgo clínico o paraclínico es sugestivo de alguna etiología (bacteriana, viral o parasitaria), dada la diferencia de población

entre cada subgrupo, y la falta de un grupo comparador. De igual forma, al ser un estudio descriptivo, con una muestra no probabilística por conveniencia, realizado en una única institución ubicada en el norte de la capital colombiana, no es posible realizar inferencia estadística a una población diferente a la estudiada, por lo que la validez externa de este estudio es baja.

Por otro lado, no se determinó en la muestra el estrato socioeconómico, lo cual podría haber cambiado los hallazgos de etiología al realizar análisis por subgrupos, ya que es bien sabido que este es un factor determinante para favorecer algunas etiologías de diarrea. En cuanto a etiología parasitaria, fue la menos frecuente, sin embargo, no es posible realizar asociación con hallazgos en coproscópico, dado que no se realizó especificación en las estructuras parasitarias encontradas. Otro factor a tener en cuenta es que la población estudiada se encontraba hospitalizada, y además en su mayoría tenían comorbilidades, siendo las más representativas neoplasias en quimioterapia y trasplantados.

Pese a estas limitaciones, este es el primer estudio que caracterizó la población adulta colombiana con enfermedad diarreica aguda en un hospital de cuarto nivel. La mayoría de los pacientes presentaron alguna comorbilidad, el curso de diarrea fue agudo, la etiología bacteriana fue la causa más frecuente, y el resultado del panel fue relevante para el cambio o suspensión del tratamiento de antibiótico empleado de forma empírica. El panel gastrointestinal fue una ayuda diagnóstica de utilidad para la detección de etiología de la enfermedad diarreica en la mayoría de los casos, y tiene implicaciones en la toma de decisiones respecto al manejo antibiótico empleado.

En conclusión, la etiología bacteriana fue la causa principal de diarrea en la población general hospitalizada en la Fundación Cardioinfantil, tanto sana, como con comorbilidades, y el resultado del panel gastrointestinal fue relevante para el cambio de tratamiento de antibiótico empleado o suspensión del mismo, siendo una herramienta diagnóstica útil en el abordaje de pacientes con diarrea. Es por esto que en el abordaje del paciente con enfermedad diarreica hospitalizado en la Fundación Cardioinfantil, el uso de panel gastrointestinal debería considerarse en todos los pacientes con indicación de estudio etiológico, ya que su resultado impacta en la estrategia terapéutica e incluso en el uso racional de antibióticos. En aquellos pacientes con indicación de tratamiento antimicrobiano, el uso de

ampicilina/sulbactam es una adecuada aproximación de manejo empírico de forma institucional ante la etiología bacteriana como la causa más común, mientras que el uso de metronidazol debería ser restringido hasta documentarse etiología parasitaria ante la escasa proporción de pacientes con esta causa.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. 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*. 2018 Nov;18(11):1211–28.
2. Walker CLF, Black RE. Diarrhoea morbidity and mortality in older children, adolescents, and adults. *Epidemiol Infect*. 2010 Sep;138(9):1215–26.
3. Kotloff KL. The Burden and Etiology of Diarrheal Illness in Developing Countries. *Pediatr Clin North Am*. 2017 Aug;64(4):799–814.
4. Kirk MD, Pires SM, Black RE, Caipo M, Crump JA, Devleeschauwer B, et al. World Health Organization Estimates of the Global and Regional Disease Burden of 22 Foodborne Bacterial, Protozoal, and Viral Diseases, 2010: A Data Synthesis. *PLoS Med* [Internet]. 2015 Dec 3 [cited 2020 May 22];12(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668831/>
5. Malagón MPD. Informe del comportamiento de la morbilidad por enfermedad diarrea aguda (EDA), 2018. 2019;(04):10.
6. Bump JB, Reich MR, Johnson AM. Diarrhoeal diseases and the global health agenda: measuring and changing priority. *Health Policy Plan*. 2013 Dec;28(8):799–808.
7. Fischer Walker CL, Perin J, Aryee MJ, Boschi-Pinto C, Black RE. Diarrhea incidence in low- and middle-income countries in 1990 and 2010: a systematic review. *BMC Public Health*. 2012 Dec;12(1):220.
8. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *The Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):175–86.
9. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults: *Am J Gastroenterol*. 2016 May;111(5):602–22.
10. Binnicker MJ. Multiplex Molecular Panels for Diagnosis of Gastrointestinal Infection: Performance, Result Interpretation, and Cost-Effectiveness. *J Clin Microbiol*. 2015 Dec;53(12):3723–8.
11. Humphries RM, Linscott AJ. Laboratory Diagnosis of Bacterial Gastroenteritis. *Clin*

- Microbiol Rev. 2015 Jan;28(1):3–31.
12. 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* [Internet]. 2017 Dec 26 [cited 2020 May 22];56(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5744222/>
 13. Gill CJ, Lau J, Gorbach SL, Hamer DH. Diagnostic Accuracy of Stool Assays for Inflammatory Bacterial Gastroenteritis in Developed and Resource-Poor Countries. *Clin Infect Dis*. 2003 Aug 1;37(3):365–75.
 14. 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* [Internet]. 2017 May 12 [cited 2020 May 22];17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427568/>
 15. Liesman RM, Binnicker MJ. The role of multiplex molecular panels for the diagnosis of gastrointestinal infections in immunocompromised patients: *Curr Opin Infect Dis*. 2016 Aug;29(4):359–65.
 16. Beatty N, Nix D, August J, Swazo R, Mckeown K, Alshibani M, et al. Rapid Multiplex Gastrointestinal Pathogen Panel Testing Improves Antibiotic Stewardship in Patients with Suspected Infectious Diarrhea Compared with Conventional Methods. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Oct 4;4(Suppl 1):S624.
 17. 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* [Internet]. 2017 Dec 26 [cited 2020 May 22];56(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5744222/>
 18. Farfán M, Piemonte P, Labra Y, Henríquez J, Candía E, Torres JP. Panel Filmarray GI® en la detección de patógenos entéricos en deposiciones: experiencia preliminar. *Rev Chil Infectol*. 2016 Feb;33(1):89–91.
 19. 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*. 2018 Nov;18(11):1211–28.
 20. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, et al. Acute

- Diarrhea in Adults and Children: A Global Perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Jan;47(1):12–20.
21. Instituto Nacional de Salud. Enfermedad diarreica aguda (EDA), Colombia 2018. [Internet]. Available from: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ENFERMEDAD%20DIARREICA%20AGUDA_2018.pdf#search=diarrea
 22. Fischer Walker CL, Sack D, Black RE. Etiology of Diarrhea in Older Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review. Guerrant R (Dick) L, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010 Aug 3;4(8):e768.
 23. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29;65(12):e45–80.
 24. Liu J, Kibiki G, Maro V, Maro A, Kumburu H, Swai N, et al. Multiplex reverse transcription PCR Luminex assay for detection and quantitation of viral agents of gastroenteritis. *J Clin Virol*. 2011 Apr;50(4):308–13.
 25. Goldenberg SD, Bacelar M, Brazier P, Bisnauthsing K, Edgeworth JD. A cost benefit analysis of the Luminex xTAG Gastrointestinal Pathogen Panel for detection of infectious gastroenteritis in hospitalised patients. *J Infect*. 2015 May;70(5):504–11.
 26. Halligan E, Edgeworth J, Bisnauthsing K, Bible J, Cliff P, Aarons E, et al. Multiplex molecular testing for management of infectious gastroenteritis in a hospital setting: a comparative diagnostic and clinical utility study. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Aug;20(8):O460–7.
 27. Hamilton KW, Cifu AS. Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *JAMA*. 2019 Mar 5;321(9):891.
 28. Huang RSP, Johnson CL, Pritchard L, Hepler R, Ton TT, Dunn JJ. Performance of the Verigene® enteric pathogens test, Biofire FilmArray™ gastrointestinal panel and Luminex xTAG® gastrointestinal pathogen panel for detection of common enteric pathogens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016 Dec;86(4):336–9.
 29. Barr W, Smith A. Acute Diarrhea in Adults. *Am Fam Physician*. 2014 Feb 1;89(3):180–9.
 30. Keske Ş, Zabun B, Aksoy K, Can F, Palaoğlu E, Ergönül Ö. Rapid Molecular Detection

- of Gastrointestinal Pathogens and Its Role in Antimicrobial Stewardship. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2018 Apr 25 [cited 2020 May 23];56(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925700/>
31. Walker CLF, Black RE. Diarrhoea morbidity and mortality in older children, adolescents, and adults. *Epidemiol Infect.* 2010 Sep;138(9):1215–26.
 32. 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 Mar;53(3):915–25.
 33. Jones TF, Bulens SN, Gettner S, Garman RL, Vugia DJ, Blythe D, et al. Use of Stool Collection Kits Delivered to Patients Can Improve Confirmation of Etiology in Foodborne Disease Outbreaks. *Clin Infect Dis.* 2004 Nov 15;39(10):1454–9.
 34. Universidad de Antioquia, Gaviria LM, Soscue D, Universidad de Antioquia, Campo-Polanco LF, Universidad de Antioquia, et al. Prevalencia de parasitosis intestinal, anemia y desnutrición en niños de un resguardo indígena Nasa, Cauca, Colombia, 2015. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2017 Oct 9;35(3):390–9.
 35. Carvajal-Restrepo H, Orrego-Morales C, Vega-Orrego T, Arango-Arango S, Buitrago-Agudelo D, Maya-Betancourt MC, et al. Screening for intestinal parasites in adults from three different regions of Colombia. *Infectio.* 2018 Oct 9;23(1):33.
 36. Torres-Miranda D, Akselrod H, Karsner R, Secco A, Silva-Cantillo D, Siegel MO, et al. Use of BioFire FilmArray gastrointestinal PCR panel associated with reductions in antibiotic use, time to optimal antibiotics, and length of stay. *BMC Gastroenterol.* 2020 Aug 6;20(1):246.

9. ANEXOS

Anexo 1. Tabla Operacional de Variables.

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Sexo	Condición hombre o mujer	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: hombre; 2: mujer.
Edad	Años cumplidos por el paciente en el momento de la valoración.	Cuantitativa	Razón	Años
Cirrosis	Antecedente de cirrosis en historia clínica	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Sí; 0 No
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	Antecedente de VIH en historia clínica	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Sí; 0 No
Enfermedad inflamatoria intestinal	Antecedente de enfermedad de crohn o colitis ulcerativa en historia clínica.	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Sí; 0 No
Neoplasia en quimioterapia	Antecedente de cáncer en manejo con quimioterapia por historia clínica	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Sí; 0 No
Enfermedad Renal Crónica (ERC)	Antecedente de enfermedad renal crónica por historia clínica.	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Sí; 0 No

Otras comorbilidades	Otras comorbilidades no previamente mencionadas	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta
Fecha de inicio de la diarrea	Fecha en que inició cuadro de diarrea.	Cualitativa	Nominal	DD/MM/AAAA
Duración de diarrea	Días de duración de diarrea descritas en historia clínica al ingreso	Cuantitativa	Razón	Días
Número de deposiciones	Número de deposiciones realizadas por día descritas en historia clínica.	Cuantitativa	Razón	Número por día
Disentería	Presencia de sangre y moco descrita en enfermedad actual de historia clínica.	Cualitativa	Nominal	1: Sí; 0 No
Fiebre	Temperatura > 38.3°C en la fecha de inicio de diarrea.	Cuantitativa	Razón	Grados centígrados (°C)
Frecuencia cardíaca	Número de latidos por minuto en la fecha de inicio de diarrea.	Cuantitativa	Razón	Latidos por minuto
Tensión arterial	Cifra de tensión arterial sistólica y diastólica en la fecha de inicio de diarrea.	Cuantitativa	Razón	Milímetros de mercurio

Fecha de toma de paraclínicos*	Si es hospitalizado lo más cercano al inicio de la diarrea, si es ambulatorio a la fecha de la consulta a urgencias por diarrea.	Cualitativa	Nominal	DD/MM/AAAA
Leucocitos	Conteo absoluto de leucocitos en hemograma	Cuantitativa	Razón	10 ³ células/u
Neutrófilos	Conteo absoluto de neutrófilos en hemograma	Cuantitativa	Razón	10 ³ células/u
Linfocitos	Conteo absoluto de linfocitos en	Cuantitativa	Razón	10 ³ células/u
Eosinófilos	Conteo absoluto de eosinófilos en	Cuantitativa	Razón	10 ³ células/u
Hemoglobina	Valor de hemoglobina en hemograma	Cuantitativa	Razón	g/dL
Plaquetas	Valor de conteo plaquetario en hemograma	Cuantitativa	Razón	10 ³ células/u
Creatinina sérica	Valor de creatinina en suero tomada	Cuantitativa	Razón	mg/dL
Nitrógeno ureico sérico (BUN)	Valor de nitrógeno ureico en suero tomada en la fecha de inicio de diarrea.	Cuantitativa	Razón	mg/dL
Sodio sérico	Valor de sodio en suero tomado en la	Cuantitativa	Razón	mEq/L

	fecha de inicio de diarrea.			
Potasio sérico	Valor de potasio en suero tomado en la fecha de inicio de diarrea.	Cuantitativa	Razón	mEq/L
Fecha de toma de coproscópico*	Fecha de toma de la primera muestra durante episodio de diarrea.	Cualitativa	Nominal	DD/MM/AAAA
pH en coproscópico*	Valor de pH	Cuantitativa	Razón	pH
Sangre oculta en coproscópico*	Determinación de presencia de sangre en primera prueba materia fecal	Cualitativo	Nominal	0: negativo; 1: positivo.
Azúcares reductores en coproscópico	Presencia de azúcares reductores en primera prueba materia fecal	Cuantitativo	Razón	mg/dL
Leucocitos en coproscópico	Número de leucocitos en primera prueba de materia fecal	Cuantitativo	Razón	Células por campo
Hematíes en coproscópico	Número de hematíes en primera prueba de materia fecal	Cuantitativo	Razón	Células por campo
Moco en coproscópico	Presencia de moco en primera prueba de materia fecal	Cualitativo	Nominal	0: negativo; 1: positivo.

Estructuras parasitarias en coproscópico	Determinación de parásitos en primera prueba de materia fecal	Cualitativo	Nominal	0: negativo; 1: positivo.
<i>Campylobacter</i>	Identificación de <i>Campylobacter</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Clostridium difficile</i>	Identificación de <i>Clostridium difficile</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Plesiomonas Shiguelloides</i>	Identificación de <i>Plesiomonas shiguelloides</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Salmonella</i>	Identificación de <i>Salmonella</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Yersinia enterocolítica</i>	Identificación de <i>Yersinia enterocolítica</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Vibrio</i>	Identificación de <i>Vibrio</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Vibrio Cholerae</i>	Identificación de <i>Vibrio Cholerae</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>E. Coli/Shigella diarreagénica</i>	Identificación de <i>E. Coli/Shigella diarreagénica</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>E. Coli enteroagregativa</i>	Identificación de <i>E. Coli</i>	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.

	<i>enteroagregativa</i> en PCR			
<i>E. Coli enterotoxigénica</i>	Identificación de <i>Campylobacter</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>E. Coli productora toxina shiga</i>	Identificación de <i>E. Coli productora de toxina shiga</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>E. Coli O157</i>	Identificación de <i>E. Coli O157</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Shiguela/E. Coli enteroinvasiva</i>	Identificación de <i>Shiguela/E.coli enteroinvasiva</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Cryptosporidium</i>	Identificación de <i>Cryptosporidium</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Cyclospora Cayatanensis</i>	Identificación de <i>Cyclospora Cayatanensis</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Entamoeba histolytica</i>	Identificación de <i>Entamoeba histolytica</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Giardia Lamblia</i>	Identificación de <i>Giardia Lamblia</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Adenovirus F40/F41</i>	Identificación de <i>Adenovirus F40/F41</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.

<i>Astrovirus</i>	Identificación de <i>Astrovirus</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Norovirus GI/GII</i>	Identificación de <i>Norovirus GI/GII</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Rotavirus A</i>	Identificación de <i>Rotavirus A</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
<i>Sapovirus (I, II, IV y V)</i>	Identificación de <i>Sapovirus (I, II, IV y V)</i> en PCR	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Positiva o 0: negativa.
Fecha de toma de coprocultivo	Fecha en la que se toma la primera muestra de cultivo concordante con toma de panel gastrointestinal.	Cualitativa.	Nominal	DD/MM/AAAA
Coprocultivo	Resultado de cultivo de materia fecal.	Cualitativo	Nominal	Nombre del germen.
Fecha inicio tratamiento empírico	Fecha de inicio de manejo antibiótico inicial	Cualitativa	Nominal	DD/MM/AAAA
Tratamiento empírico1_AB1	Nombre de antibiótico	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta
Tratamiento empírico1_AB2	Nombre de antibiótico	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta
Cambio de antibiótico*	Secundario a resultados paraclínicos o respuesta clínica	Cualitativa (dicotómica)	Nominal	1: Sí. 0: No.

Fecha inicio tratamiento dirigido*	Fecha de tratamiento antibiótico dirigido por resultados de paracénicos o PCR	Cualitativa	Nominal	DD/MM/AAAA
Tratamiento empírico2_AB1*	Nombre de antibiótico dirigido	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta
Tratamiento empírico2_AB2*	Nombre de antibiótico dirigido	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta
Tratamiento empírico2_AB3*	Nombre de antibiótico dirigido	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta
Suspensión de AB	Conducta Final	Cualitativa	Nominal	1: Sí. 0: No.
Evolución clínica	Evolución después del tratamiento empírico.	Cualitativa	Nominal	Pregunta abierta

*Esta variable se repetirá las veces que sea necesaria en caso de que exista más de un laboratorio por paciente.

Anexo 2. Variables Clínicas Y Paraclínicas Cuantitativas.

Variable	Muestra		Media	DS	Mediana	Q1	Q3
	Total						
Edad	807		54,7	20,1	57	37	71
Numero De Germenes	807		0,9	1,1	1	0	1
Días de Diarrea	805		11,3	52	3	1	7
Número de Deposiciones	807		6,3	4,5	5	3	8
Frecuencia Cardiaca	807		88,7	17,6	88	76	101
TAS	807		115,1	21,7	114	100	128
Fiebre	807		37	0,88	36,8	36,4	37,4
TAD	807		65,5	13,2	66	56	75
Leucocitos	807		10	8,9	8,4	5,22	12,6
Neutrófilos	807		6	7,5	6,35	3,28	10,1
Linfocitos	807		1,3	1,2	1,1	0,62	1,74
Eosinófilos	807		0,1	0,4	0,04	0,01	0,14
Hemoglobina	807		12,3	3,2	12,2	9,67	14,7
Plaquetas	807		236,2	153,4	217	138	308
Creatinina	807		1,7	2,1	0,9	0,7	1,5
Nitrógeno Ureico	807		26,3	22	18	12	32
Sodio sérico	806		136,6	6	137	134	139
Potasio sérico	806		4,1	0,7	4	3,6	4,4
pH	807		7,9	1,1	8	7	9
Hematíes	807		2,7	6,4	0	0	2
Horas de reporte	110		53,8	16,8	48	48	60
Tiempo de inicio AB	571		6,4	27,8	2	0	5
Tiempo de cambio AB	243		2,7	5,3	2	1	3

Anexo 3. Hallazgos De Coproscópico Por Subgrupos De Bacterias, Virus Y Parásitos.

Bacterias						
variable	N	Media	DS	p50	p25	p75
pH	302	7,867550	1,091651	8	7	9
Leucocitos	302	3,410596	6,601391	0	0	5
Hematíes	302	2,483444	6,130751	0	0	0

Virus						
Variable	N	Media	DS	p50	p25	p75
ph	82	7,780488	1,133381	8	7	9
Leucocitos	82	3,073171	6,531558	0	0	2
Hematíes	82	1,829268	4,83252	0	0	0

Parásitos						
variable	N	Media	DS	p50	p25	p75
ph	30	8.1	1,028893	8	7	9
Leucocitos	30	2,633333	3,986904	0	0	6
Hematíes	30	1,866667	3,530491	0	0	1

Sangre oculta	Bacterias		
	0	1	Total
0	172 58,90	120 41,10	292 100,00
1	256 63,37	148 36,63	404 100,00
Total	428 61,49	268 38,51	696 100,00

Sangre oculta	Virus		
	0	1	Total
0	254 86.99	38 13.01	292 100.00
1	365 90.35	39 9.65	404 100.00
Total	619 88.94	77 11.06	696 100.00

Sangre oculta	Parásitos		
	0	1	Total
0	284 97.26	8 2.74	292 100.00
1	386 95.54	18 4.46	404 100.00
Total	670 96.26	26 3.74	696 100.00

Moco	Bacterias		
	0	1	Total
0	285 59,62	193 40,38	478 100,00
1	143 65,60	75 34,40	218 100,00
Total	428 61,49	268 38,51	696 100,00

Moco	Virus
------	-------

	0	1	Total
0	426 89.12	52 10.88	478 100.00
1	193 88.53	25 11.47	218 100.00
Total	619 88.94	77 11.06	696 100.00

Moco	Parásitos		Total
	0	1	
0	463 98.86	15 3.14	478 100.00
1	207 94.95	11 5.05	218 100.00
Total	670 98.26	26 3.74	696 100.00

Estructuras parasitarias	Parásitos		
	0	1	Total
0	583 96.36	22 3.64	605 100.00
1	86 95.56	4 4.44	90 100.00
Total	669 96.26	26 3.74	695 100.00

Anexo 4. Distribución De Microorganismos De Panel Gastrointestinal Por Comorbilidad.

Distribución de microorganismos por comorbilidad n (%)												
	Cirro sis	VIH	EII	Neop lasia en quimi oterapia	ERC	Trasp lante (1)	Trasp lante 2	Trasp lante 3	Trasp lante 4	Trasp lante 5	Trasp lante 6	Otras como rbilid ades
Campylo bacter	1 (2.2)	10 (14.8)	4 (8.3)	5 (3.76)	5 (5.4)	3 (6.9)	7 (17)	2 (25)	0	0	0	21 (6.5)
Clostridiu m difficile	3 (6.7)	4 (5.8)	2 (4.2)	11 (8.27)	7 (7.5)	6 (13.6)	0	2 (25)	0	0	1 (50)	25 (7.7)
Plesiomo nas Shiguelloi des	0	1 (1.47)	1 (2.1)	1 (1)	0	0	1 (2.5)	0	0	0	0	1 (0.6)
Salmonell a	1 (2.2)	2 (3)	2 (4.2)	3 (2.3)	1 (3.3)	1 (2.3)	1 (2.5)	2 (25)	0	0	0	15 (4.6)
Yersinia enterocolí tica	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vibrio	0	0	0	0	0	2 (4.6)	1 (2.5)	0	0	1 (16.7)	1 (50)	1 (0.3)
Vibrio Cholerae	0	0	0	0	0	0	1 (2.5)	0	0	1 (16.7)	1 (50)	0
E.	0	2 (3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2

coli/shigella diarreagénica					(1.1)							(0.6)
E. coli enteroagregativa	3	12 (17.7)	6 (12.5)	14 (10.5)	11 (11.8)	8 (18.6)	12 (29.3)	0	3	1 (16.7)	30	52 (16)
E. coli enteropatogénica	4	20 (29.5)	6 (12.5)	19 (14.3)	12 (13)	19 (43.2)	11 (26.8)	0	3	1 (16.7)	30	56 (17.2)
E. coli enterotoxigénica	3	11 (16.8)	2 (4.2)	10 (7.5)	6 (6.5)	6 (13.6)	2 (4.9)	1 (12.5)	0	0	0	29 (8.9)
E. coli productora de toxina shiga	0	7 (10.3)	2 (4.2)	5 (3.8)	2 (2.2)	4 (9.1)	2 (4.9)	0	0	0	0	20 (6.1)
E. coli O157	0	1 (1.5)	0	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0	3 (0.9)
Shigella/ E. coli entero-invasiva	1	8 (10.3)	3 (4.2)	4 (3)	3 (3.2)	5 (11.4)	3 (7.3)	0	0	1 (16.7)	1 (50)	14 (4.3)
Cryptosporidium	0	7 (10.3)	0	0	2 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.5)	0	0	1 (16.7)	0	1 (0.3)
Cyclospora cayetanensis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
Entamoeba	0	2 (3)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0

a histolytic a						(4.7)						
Astrovirus	0	0	0	3 (2.3)	2 (2.2)	0	0	0	0	0	0	3 (0.9)
Giardia lamblia	0	6 (8.9)	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.5)	0	0	0	0	0
Adenovirus F40/F41	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Norovirus GI/GII	1 (2.2)	3 (4.5)	0	2 (1.5)	5 (5.4)	4 (9.1)	6 (14.6)	1 (12.5)	0	0	0	18 (5.6)
Rotavirus A	1 (2.2)	3 (4.5)	0	3 (2.3)	2 (3.2)	3 (6.8)	1 (2.5)	0	1 (10)	2 (33.3)	0	12 (3.7)
Sapovirus	0	0	0	0	0	2 (4.6)	0	0	0	0	0	0

