



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**DETECCIÓN DE PATÓGENOS ENTÉRICOS CON PCR MULTIPLEX EN NIÑOS
MENORES DE CINCO AÑOS QUE ACUDAN POR DIARREA AGUDA AL
SERVICIO DE URGENCIAS. EXPERIENCIA DEL CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO**

TESIS

**PRESENTADA POR
Marisol Muñoz Muñoz**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA

ASESOR (ES)

Dr. Víctor Antonio Monroy Colín

Dr. Gerardo Baraja Salcedo

Aguascalientes, Ags. febrero de 2020



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

COMITÉ DE INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CI/90/19

Aguascalientes, Ags., a 26 de Noviembre de 2019.

DRA. MARISOL MUÑOZ MUÑOZ
INVESTIGADORA PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su reunión del 12 de Septiembre de 2019, con número de registro **2019-R-40**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación, para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

“DETECCION DE PATÓGENOS ENTÉRICOS CON PCR MULTIPLEX EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS QUE ACUDAN POR DIARREA AGUDA AL SERVICIO DE URGENCIAS, EXPERIENCIA DEL CHMH”

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



JMAG/cmva*

Av. Gómez Morán s/n, Col. La Estación la Alameda C.P. 20250
Aguascalientes, Ags.

T. 449 904 67 20

www.chmh.gob.mx

29 de noviembre de 2019

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

Estimada Dra. Torres:

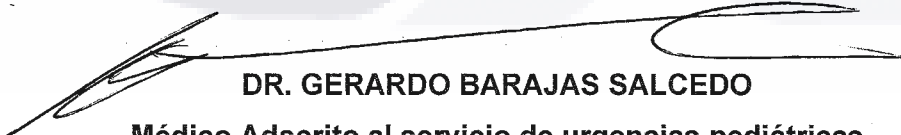
En respuesta a la petición hecha al médico residente MARISOL MUÑOZ MUÑOZ, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**DETECCIÓN DE PATÓGENOS ENTÉRICOS CON PCR MULTIPLEX
EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS QUE ACUDAN POR
DIARREA AGUDA AL SERVICIO DE URGENCIAS. EXPERIENCIA
DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E



DR. GERARDO BARAJAS SALCEDO

Médico Adscrito al servicio de urgencias pediátricas
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH
c.c.p. Marisol Muñoz Muñoz R3
c.c.p. Archivo

1 de diciembre de 2019

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

P R E S E N T E

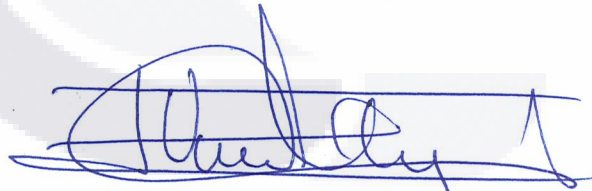
Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente MARISOL MUÑOZ MUÑOZ, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**DETECCIÓN DE PATÓGENOS ENTÉRICOS CON PCR MULTIPLEX
EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS QUE ACUDAN POR
DIARREA AGUDA AL SERVICIO DE URGENCIAS. EXPERIENCIA
DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.**

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.



A T E N T A M E N T E

DR. VICTOR ANTONIO MONROY COLIN

Profesor titular del Postgrado de Pediatría Médica

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH

c.c.p. Marisol Muñoz Muñoz R3

c.c.p. Archivo



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

MARISOL MUÑOZ MUÑOZ
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA
PRESENTE

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“DETECCIÓN DE PATÓGENOS ENTÉRICOS CON PCR MULTIPLEX EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS QUE ACUDAN POR DIARREA AGUDA AL SERVICIO DE URGENCIAS. EXPERIENCIA DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

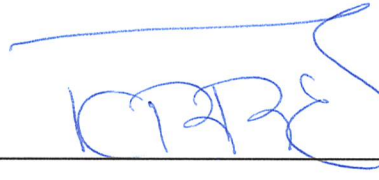
Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría Médica

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

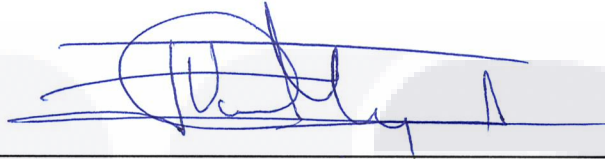
ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”

Aguascalientes, Ags., a 13 de Febrero de 2020.

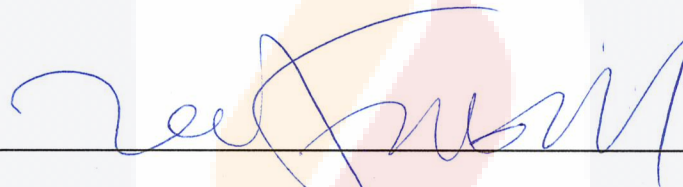
DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD



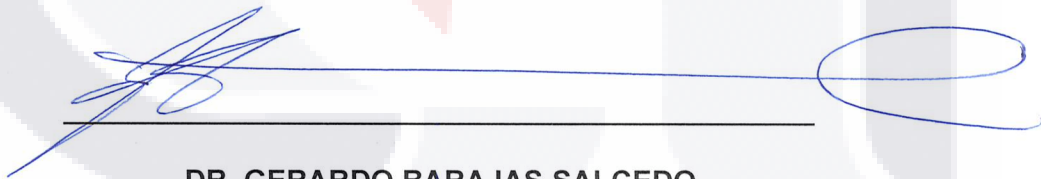
DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



DR. VICTOR ANTONIO MONROY COLIN
Jefe del servicio de Pediatría Médica
Centenario Hospital Miguel Hidalgo



DRA. NADINE FRANK MÁRQUEZ
Profesor Titular del Posgrado de Pediatría Médica



DR. GERARDO BARAJAS SALCEDO
Médico Adscrito al servicio de urgencias pediátricas
Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Agradecimientos

A Dios por permitirme terminar esta etapa de mi formación académica como médico.

A mis papás por ser mi pilar fundamental, gracias por su apoyo incondicional, alentándome todos los días a continuar en este camino y a no rendirme ante las adversidades, gracias por su ejemplo de esfuerzo y dedicación que realizan todos los días y por enseñarme los verdaderos valores de la vida.

A mi esposo Pablo por creer en mí, por su amor incondicional y sobre todo la paciencia en momentos difíciles, gracias por hacerme cada día una mejor persona. Eres mi mejor amigo y mi cómplice en esta

A mis hermanos José y Rosalba por estar siempre presentes con una sonrisa, un mensaje o una palabra de aliento, por el apoyo moral que me han brindado a lo largo de toda mi vida.

A mis profesores del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en especial al doctor Víctor Monroy Colín y al doctor Gerardo Barajas Salcedo, por el tiempo empleado de manera desinteresada para que los médicos en formación podamos tener mejores herramientas para nuestro ejercicio.

A mis compañeros Leilani, Ángel, Fidel, Laura, Oswaldo y Efraín por su apoyo incondicional, con los que comencé el sueño de lograr esta meta, vivimos momentos difíciles y ante muchas adversidades llegamos a cumplir nuestro objetivo.

A la Benemérita Universidad Autónoma de Aguascalientes, la máxima casa de estudios de Aguascalientes, por preocuparse por la educación de los jóvenes del estado,.

DEDICATORIA

A mis compañero residentes.

A mis papás Rosalba y Armando.

A mi esposo Pablo. A mis profesores, los médicos que laboran con gran entrega en el hospital al igual que las enfermeras

A los niños mexicanos.



ÍNDICE GENERAL

	Pag
I. ÍNDICE DE TABLAS	2
II. ÍNDICE DE GRÁFICAS	2
III. ACRÓNIMOS	3
IV. RESUMEN	4
V. ABSTRACT	5
VI. ANTECEDENTES	1
VII. INTRODUCCIÓN	1
VIII. JUSTIFICACIÓN	3
IX. CAPÍTULOS	
1) Marco teórico	4
2) Objetivos	53
3) Hipótesis	53
4) Material, pacientes y métodos	54
5) Consideraciones éticas	55
6) Recursos para el estudio	56
X. RESULTADOS	56
XI. DISCUSIÓN	65
XII. CONCLUSIONES	67
XIII. BIBLIOGRAFÍA	68

Índice de tablas

	Pag
Tabla 1	4
Incidencia semanal de enfermedad diarreica aguda por mil menores de 5 años por entidad federativa	
Tabla 2	8
Signos y síntomas asociados a estado de hidratación	
Tabla 3	9
Etiología de la diarrea según grupo etario	
Tabla 4	9
Patrón edad relacionado con los enteropatógenos más comunes	
Tabla 5	31
Agentes etiológicos de diversos síndromes diarreicos	
Tabla 6	37
Hallazgos y significado clínico de examen microscópico en heces	
Tabla 7	48
Componentes de sales de rehidratación OMS	
Tabla 8	50
Recomendaciones para la terapia contra patógenos específicos	

Índice de gráficas y figuras

Figura 1	5
Incidencia de EDA en menores de 5 años en la semana epidemiológica 27	
Figura 2	57
Incidencia de enfermedad diarreica aguda en el servicio de urgencias pediátricas durante el periodo de estudio	
Figura 3	58
Presentación por sexo en enfermedad diarreica aguda en el periodo de estudio	
Figura 4	58
Presentación por grupo de edad en enfermedad diarreica aguda en el periodo de estudio	
Figura 5	59
Presentación por estado nutricional en enfermedad diarreica aguda en el periodo de estudio	
Figura 6	60
Representación por lugar de procedencia en enfermedad diarreica aguda en el periodo de estudio	
Figura 7	60
Representación de administración de pacientes con antecedente de administración de antibiótico previo a ingreso en el periodo de estudio	
Figura 8	61
Representación de factores de riesgo en pacientes con diarrea aguda en menores de cinco años en el periodo de estudio	

Figura 9	Representación de estado de hidratación en pacientes con diarrea aguda en menores de cinco años en el periodo de estudio	62
Figura 10	Representación de planes de hidratación en pacientes con diarrea aguda en menores de cinco años en el periodo de estudio	62
Figura 11	Sintomatología al ingreso en niños menores de cinco años con diarrea aguda	63
Figura 12	Determinación de patógenos entéricos por PCR multiplex en niños menores de cinco años con diarrea aguda en el periodo de estudio	63

Acrónimos

OMS: Organización Mundial de la Salud

UNICEF: United Nations Children’s Fund

PCR: Reacción en cadena de polimerasa

EDA: Enfermedad diarreica aguda

SUH: Síndrome urémico hemolítico

CHMH: Centenario Hospital Miguel Hidalgo

Resumen

La diarrea aguda es un problema de salud a nivel mundial. Es uno de los motivos principales de consulta y es la tercer causa de ingreso en urgencias pediátricas, la etiología principal es infecciosa y en el 80% de los casos son virales. El sistema PCR multiplex es una prueba diagnóstica diseñada para detectar en la muestra fecal ácidos nucleicos de hasta 12 o más enteropatógenos en menos de una hora. Metodología: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y de cohorte transversal. Se analizaron a 34 pacientes menores de 5 años que acudieron por enfermedad diarreica aguda (EDA). Se solicitó PCR multiplex en materia fecal para determinar etiología del germen involucrado, se estudió administración de antibióticos, días de estancia y se actualizó la incidencia de la enfermedad en nuestra unidad. Resultados: De los 34 pacientes, el 62% eran de sexo masculino y el 47% eran menores de un año. El 68% era procedente de domicilio y el 38% había recibido previamente antibioticoterapia. A su ingreso, el 53% de los pacientes recibió terapia antimicrobiana. Se reportó que el 41% de las pruebas PCR multiplex realizadas reportaron etiología bacteriana, siendo *Salmonella spp.* el microorganismo mas frecuente, la etiología viral fue el responsable del 20.5% de los casos. Conclusiones: El panel pcr multiplex para gérmenes enteropatógenos permite conocer con exactitud la etiología de la diarrea infecciosa en niños permitiendo establecer un plan terapéutico dirigido. Se requieren estudios de costo- beneficio y costo-efectividad para evaluar la implementación rutinaria de estos métodos diagnósticos en los centros de atención hospitalaria.

Palabras clave: pcr multiplex, diarrea, gastroenteritis, niños, enfermedad diarreica aguda, antibióticos.

Abstract

Acute diarrhea is a health problem worldwide. It is one of the main reasons for consultation and is the third cause of admission to pediatric emergencies, the main etiology is infectious and in 80% of cases are viral. The multiplex PCR system is a diagnostic test designed to detect nucleic acids of up to 12 or more enteropathogens in the stool sample in less than an hour. Methodology: An observational, descriptive and cross-sectional cohort study was conducted. We analyzed 34 patients under 5 years of age who had acute diarrheal disease (ADD). Multiplex PCR on fecal matter was requested to determine the etiology of the germ involved, antibiotic administration, days of stay were studied and the incidence of the disease in our unit was updated. Results: Of the 34 patients, 62% were male and 47% were under one year old. 68% were from home and 38% had previously received antibiotic therapy. Upon admission, 53% of patients received antimicrobial therapy. It was reported that 41% of multiplex PCR tests performed reported bacterial etiology, *Salmonella* spp. The most frequent microorganism, the viral etiology was responsible for 20.5% of the cases. Conclusions: the multiplex pcr panel for enteropathogenic germs allows to know exactly the etiology of infectious diarrhea in children, allowing to establish a targeted therapeutic plan. Cost-benefit and cost-effectiveness studies are required to evaluate the routine implementation of these diagnostic methods in hospital care centers.

Keywords: multiplex pcr, diarrhea, gastroenteritis, children, acute diarrheal disease, antibiotics.

ANTECEDENTES

Manrique y cols estudiaron el uso indiscriminado de antibióticos en diarrea en la población pediátrica con prueba positiva para *rotavirus*, de los cuales hasta el 46% de los pacientes recibió antibiótico de manera injustificada. ⁽¹⁾

Rotavirus y Norovirus han sido identificados como la principal etiología de gastroenteritis viral adquirida en la comunidad, sugiriendo la búsqueda de manera rutinaria el agente causal. ⁽²⁾

Los inicios de la PCR se remontan a 1971, cuando Kleppe y colaboradores publicaron en el Journal of Molecular Biology por vez primera un método que usaba enzimas para replicar una secuencia pequeña de ADN in vitro. ⁽³⁾

Un estudio prospectivo del 2013-2014, realizado en la Clínica Mayo en Rochester MN, en el que se estudiaron 230 muestras fecales de las cuales 76 (33%) fueron positivas para uno o más patógenos gastrointestinales por el método PCR multiplex, vs. un 8.3% de positividad por estudios de rutina ⁽⁴⁾.

McAuliffe y colaboradores describen en su estudio realizado en 2013 que la etiología bacteriana es la responsable del 20% de los casos de diarrea en menores de edad mediante PCR multiplex ⁽⁵⁾.

Valenzuela y colaboradores encontraron que la principal sintomatología de los pacientes con enfermedad diarreica aguda era disentería en 31%, fiebre en 33%, deshidratación leve 67% y en 52% de los paciente se contraba con alguna comorbilidad ⁽⁶⁾.

Beal y colaboradores reportaron a *E. coli* enteropatógena como el principal microorganismo identificado por PCR multiplex en pacientes pediátricos, seguido de Rotavirus y norovirus, encontrando *Salmonella* en el 11.5% de los casos de dicho estudio ⁽⁷⁾.

INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda es un problema de salud a nivel mundial, los países europeos reportan la enfermedad diarreica aguda como la tercera causa de ingreso hospitalario. La Organización Mundial de Salud (OMS) reporta una mortalidad entre la población pediátrica de 1.5 a 2 millones de niños menores de 5 años por esta causa. 8 de cada 10 de estas muertes se dieron en los primeros dos años de vida, reportándose con mayor afectación los países en vías de desarrollo ^{(2),(3)}. A nivel nacional, se reporta dentro de las primeras cinco causas

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

como motivo de consulta en el servicio de urgencias ⁽⁴⁾. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, reporta una incidencia nacional de 11.2% de la población menor a 5 años⁽¹⁾.

El Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes (ISSEA) reporta esta patología como el cuarto motivo de consulta en el primer nivel de atención y el 95% es referido para su manejo integral a un segundo nivel. ⁽⁵⁾ Con frecuencia son procesos autolimitados, pero pueden presentar alta morbimortalidad, especialmente en niños menores de cinco años o en pacientes inmunodeprimidos. ⁽⁶⁾ En países en desarrollo se asocian con malas condiciones sanitarias, falta de instalaciones de agua corriente y con deficiencias nutricionales de la población, y presentan mayor morbimortalidad que en países desarrollados, donde, con frecuencia, se asocian a infecciones transmitidas con la comida. ^{(7),(8)}

El diagnóstico rápido y preciso del patógeno implicado en el cuadro clínico es importante ya que algunos patógenos requieren un tratamiento específico; con algunos es necesario utilizar medidas de control para evitar la diseminación, y en algunos casos conocer el patógeno permitirá tomar la decisión de hospitalizar al paciente o tratarlo de forma ambulatoria. ^{(3),(9)}

El Centenario Hospital Miguel Hidalgo, reporta esta patología como el tercer motivo de ingreso al servicio de urgencias pediátricas, en el año 2017 más del 10% de las hospitalizaciones en éste servicio fue por diarreas agudas y 253 pacientes fueron menores de cinco años requiriendo hospitalización hasta el 40% de ellos en los diferentes servicios del departamento, algunos terminaron en la unidad de cuidados intensivos por las complicaciones que pusieron en riesgo su vida.

El promedio de estancia hospitalaria por diarreas agudas en nuestro hospital es de 4.5 días y el promedio de administración de antibióticos es de 4.0 días, reflejando la trascendencia en los costos por los insumos y los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para tomar decisiones terapéuticas y limitar el daño. Los métodos de diagnóstico convencionales utilizados en gastroenteritis incluyen técnicas de cultivo microbiológico, que requieren varios días para obtener resultados, pruebas microscópicas para detección de huevos y parásitos, que requieren alta especialización del personal, y técnicas de detección de antígeno. Con frecuencia, cuando se consigue cultivar el agente etiológico productor del cuadro clínico, los síntomas ya se han resuelto y no es útil para el manejo del paciente. Las técnicas moleculares han revolucionado el diagnóstico microbiológico, representan una interesante alternativa a los

métodos convencionales debido a su rapidez y a su elevada sensibilidad y especificidad.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) reproduce in vitro el proceso fisiológico de la duplicación del ADN en las células, amplificando exponencialmente una secuencia específica de ADN bicatenario. Desde su invención, se han diseñado diferentes variantes de la PCR que han permitido mejorar su rendimiento diagnóstico. ⁽⁹⁾

Existen Paneles Gastrointestinales mediante una prueba diagnóstica cualitativa, de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplexada, diseñada para detectar simultáneamente secuencias específicas de ácidos nucleicos de hasta 12 o más enteropatógenos, directamente de una muestra fecal obtenida de individuos con signos y/o síntomas de infección gastrointestinal.

La detección es específica porque el sistema apunta a secuencias propias del genoma de cada microorganismo, con un límite de detección mínimo que le confiere una elevada sensibilidad en condiciones clínicas. Una ventaja del sistema de PCR multiplex sobre otros similares es la rapidez para completar todo el proceso analítico, el tiempo que toma todo el proceso es menor de una hora. El médico puede tener una información valiosa en muy corto tiempo, que le ayudará a tomar decisiones terapéuticas apropiadas que impactaran en la disminución del costo y se reflejaran en el beneficio al disminuir la morbilidad, disminuyendo el tiempo de hospitalización y aumentando la seguridad en la terapia. Es por eso que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

**¿CUÁL ES LA ETIOLOGÍA DE LOS AGENTES ENTÉRICOS
DETECTADOS CON PANEL GASTROINTESTINAL CON
PCR MULTIPLEX EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS
QUE ACUDAN POR DIARREA AGUDA AL SERVICIO DE
URGENCIAS DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL
HIDALGO?**

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad diarreica aguda es uno de los motivos principales de consulta y la tercer causa de ingreso en el servicio de urgencias pediátricas, hasta el 40% de los niños menores de cinco años se hospitalizan en los diferentes servicios del departamento, algunos en la unidad de cuidados intensivos por las complicaciones que ponen en riesgo su vida. El sistema PCR multiplex es una prueba diagnóstica diseñada para detectar simultáneamente secuencias

específicas de ácidos nucleicos de hasta 12 enteropatógenos en menos de una hora, directamente de una muestra fecal para que el médico pueda tener información valiosa en muy corto tiempo y sustente las decisiones terapéuticas apropiadas que impactaran al disminuir el costo y mejorar el beneficio disminuyendo la morbilidad.

MARCO TEÓRICO

La enfermedad diarreica es un síndrome de etiología multicausal en el que el evento primario suele ser la interacción del organismo con diferentes agentes infecciosos virales, bacterianos y parasitarios. Los eventos secundarios corresponden a las consecuencias del daño producido por estos agentes al organismo, particularmente al epitelio digestivo en forma de perdidas anormales de agua y sales, e la alteración en la digestión y absorción de nutrimentos y secundariamente en el afectación del estado nutricio y el desarrollo de alergia alimentaria. ⁽¹⁰⁾

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, existen alrededor de dos mil millones de casos de enfermedad diarreica a nivel mundial cada año, y 1.9 millones de niños menores de 5 años de edad fallecen a causa de diarrea anualmente. Además, 8 de cada 10 de estas muertes ocurren en los primeros 2 años de vida, principalmente en los países en desarrollo.⁽⁸⁾

Cada niño menor de 5 años de edad presenta un promedio de tres episodios anuales de diarrea aguda. A nivel mundial, en este grupo etario, la diarrea aguda es la segunda causa de muerte (después de la neumonía), y tanto la incidencia como el riesgo de mortalidad por patología diarreica son mayores entre los niños de este grupo etario.

En México la prevalencia se ha mantenido estable, por lo que es evidente que este problema de salud sigue siendo un motivo de consulta frecuente y cotidiano en el primer nivel de atención.

TABLA 1*INCIDENCIA SEMANAL DE ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA POR MIL MENORES DE 5 AÑOS POR ENTIDAD FEDERATIVA					
Entidad	Semanas epidemiológicas				
	23	24	25	25	27
Aguascalientes	4.5	3.3	3.2	3.1	3.9
Baja California	1.8	1.6	1.4	1.7	1.5
Baja California Sur	2.5	2.5	2.9	2.8	2.3
Campeche	2.7	2.5	2.3	2.6	2.4
Chiapas	2.3	2.4	2.5	2.2	2.2
Chihuahua	2.5	2.4	2.4	1.9	1.9
Coahuila	2.6	2.3	2.1	2.0	2.1
Colima	2.3	1.9	2.5	2.9	2.4

Ciudad de México	2.1	2.1	1.8	1.7	1.4
Durango	2.7	2.4	2.8	2.1	2.1
Guanajuato	2.2	1.7	1.7	1.6	1.5
Guerrero	1.9	2.0	2.3	2.2	2.4
Hidalgo	1.8	1.7	1.3	1.4	1.5
Jalisco	1.8	1.6	1.8	1.6	1.8
México	1.9	1.6	1.6	1.4	1.3
Morelia	2.1	1.5	1.7	1.3	1.2
Morelos	3.1	2.9	2.9	2.5	2.3
Nayarit	2.8	2.2	2.6	2.3	2.8
Nuevo León	2.5	2.4	2.2	2.4	2.1
Oaxaca	2.2	2.4	2.2	2.2	2.3
Puebla	2.0	2.0	1.9	1.5	1.6
Querétaro	2.5	2.1	1.9	1.8	2.1
Quintana Roo	2.8	3.0	3.1	3.5	3.0
San Luis Potosí	2.4	2.4	2.3	1.9	1.8
Sinaloa	2.7	2.5	2.6	2.6	2.8
Sonora	3.7	2.9	2.6	2.1	2.0
Tabasco	1.5	2.0	1.8	1.8	1.6
Tamaulipas	3.6	3.2	2.9	3.2	2.8
Tlaxcala	2.9	2.9	2.3	2.4	2.2
Veracruz	1.8	1.8	1.6	1.6	1.6
Yucatán	3.3	3.2	3.2	3.3	3.8
Zacatecas	5.1	4.7	4.4	3.6	3.6
Nacional	2.3	2.1	2.1	1.9	1.9

Fuente: SINAVE / DGE / SALUD.

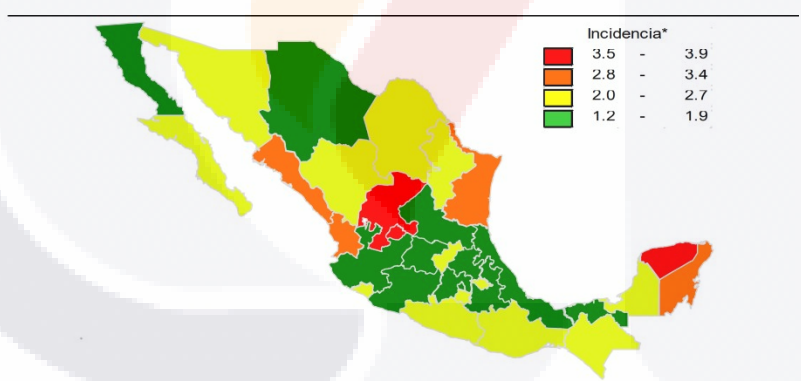


FIGURA 1: Incidencia de EDA en menores de 5 años en la semana epidemiológica 27, México 2018. Las entidades federativas con mayor incidencia* de EDA en menores de 5 años durante la semana epidemiológica 27 son: Aguascalientes (3.9), Yucatán (3.8), Zacatecas (3.6)

Fuente: SINAVE / DGE / SALUD.

La diarrea es una consecuencia de la disfunción en el transporte de agua y electrólitos a nivel del intestino. Como resultado de esta alteración se produce un aumento de la frecuencia, cantidad y volumen de las heces, así como un cambio en su consistencia por el incremento de agua y electrólitos contenidos en ellas. Todo esto condiciona un riesgo, que es la deshidratación y los trastornos del equilibrio hidromineral.

Los mecanismos patogénicos que ocasionan diarrea están en

dependencia de los agentes causales que la producen. En la actualidad se describen varios mecanismos:

- Invasividad. Invasión de la mucosa seguida de multiplicación celular intraepitelial y penetración de la bacteria en la lámina propia. La capacidad de una bacteria para invadir y multiplicarse en una célula, causando su destrucción, está determinada por la composición del lipopolisacárido de la pared celular de dicha bacteria en combinación con la producción y liberación de enzimas específicas. La invasividad está regulada por una combinación de plásmidos específicos y genes cromosomales que varían de un enteropatógeno a otro.

- Producción de citotoxinas. Éstas producen daño celular directo por inhibición de la síntesis de proteína.

- Producción de enterotoxinas. Da lugar a trastornos del balance de agua y sodio y mantienen la morfología celular sin alteraciones.

- Adherencia a la superficie de la mucosa. Esto da por resultado el aplanamiento de la microvellosidad y la destrucción de la función celular normal.

En la adherencia celular intervienen factores como: pelos o vellos, glicoproteínas u otras proteínas que permiten la colonización bacteriana del intestino.

La presencia de uno o varios de estos factores que se unen a receptores específicos en la superficie del enterocito, tiene gran importancia en la adhesión, que constituye la primera fase de la infección ⁽⁹⁾.

Fisiopatología

Según el mecanismo fisiopatológico se puede clasificar de la siguiente manera la diarrea:

Diarrea secretora: Presenta brecha osmótica fecal menor a 50 mosmol/kg, persiste con el ayuno, ph fecal menor 6, sustancias reductoras negativas, sodio en heces mayor a 70mEq/L, Cloro en heces mayor a 40mEq/L, cociente Na/K fecal mayor a 0.2. Las enterotoxinas bacterianas, determinados factores hormonales y citoquinas proinflamatorias aumentan la concentración intracelular de adenosín monofosfato cíclico (AMPc), de guanosin monofosfato cíclico (GMPc) y calcio ⁽¹¹⁾.

En este caso, el intestino continúa secretando agua y electrolitos aún

durante el ayuno. Se cree que este tipo de diarrea está relacionada con la presencia de sustancias intraluminales que actúan como secretagogos (P.ej. las toxinas bacteriana de la *E. coli* enterotoxigénica, del *Vibrio cholerae* o de la diarrea del viajero, los laxantes, las sales biliares, los ácidos grasos de cadena larga, etc.).

Otras causas menos frecuentes de diarrea secretoria son las infecciones entéricas (P.ej. *E. coli enteroadhesiva*, sobrecrecimiento bacteriano), la obstrucción intestinal, la enfermedad de Hirschsprung, los tumores de la cresta neural y la atrofia idiopática de las vellosidades ⁽¹²⁾.

Diarrea osmótica: Presenta brecha osmótica fecal mayor a 125 mosmol/kg, se resuelve tras el ayuno, ph fecal menor a 5, sustancias reductoras positivas, sodio en heces menor a 70mEq/L, Cloro en heces menor a 40mEq/L, cociente Na/K fecal menor a 0.2 ⁽¹¹⁾.

Puede ser consecutiva a una alteración general de la absorción intestinal de los componentes de la dieta o puede ser una malabsorción más específica de algunas sustancias, como por ejemplo, la lactosa.

Esta característica podría estar relacionada a una superficie o capacidad absorptiva reducida. La infección por determinados organismos, como el *rotavirus* o algunas bacterias (*Shigella spp*, *Salmonella spp* o *Campylobacter spp*), que producen destrucción parcial del extremo apical de los enterocitos y disminución del nivel de disacaridasas, puede dañar la estructura vellosa del intestino delgado y llevar a una diarrea osmótica.

En estos casos las deposiciones son abundantes, líquidas, explosivas, y característicamente ceden con la interrupción de la ingesta. El paciente suele presentarse con meteorismo, distensión abdominal y eritema perianal ⁽¹²⁾

Es importante establecer las definiciones de los episodios de diarrea:

Diarrea aguda: Presencia de 3 o más deposiciones acuosas, disminuidas de consistencia, de igual o menor a 14 días de evolución ⁽³⁾.

Disentería: Presencia de sangre visible en las materias fecales

Diarrea persistente: Episodio de diarrea de inicio agudo y que dura más de 14 días.¹

Manifestaciones clínicas

Vómito: consiste en la expulsión violenta por la boca del contenido del estómago y de las porciones altas del duodeno provocada por un aumento de la actividad motora de la pared gastrointestinal y del abdomen.

Náusea: es la sensación desagradable e inminente de vomitar. Se localiza vagamente en el epigastrio o la garganta y puede o no culminar en un vómito

Arcadas: consisten en movimientos espasmódicos de la musculatura toracoabdominal en la que co existen una inspiración forzada contra un cierre de la boca y de la glotis, sin llegar a exteriorizar el contenido gástrico.⁽¹³⁾

Fiebre: presencia única de temperatura igual o mayor de 38.5°C o mayor de 38°C en dos o más ocasiones durante un período de 12 horas.⁽¹⁴⁾

Esteatorrea: Es la presencia de grasa en la materia fecal. La malabsorción de grasa ocurre en las patologías del intestino delgado (ej. giardiasis), del hígado y del páncreas. La grasa en la materia fecal está asociada con diarrea osmótica y secretoria debido a que la presencia de ácidos grasos de cadena larga promueve la secreción de cloro y agua. ⁽¹⁰⁾

Deshidratación: La deshidratación es el estado resultante de una pérdida excesiva de agua del organismo. Se clasifica en tres grupos:

- Niños sin deshidratación o mínima deshidratación: <3% de pérdida de peso corporal
- Niños con deshidratación moderada: 3-9% pérdida de peso

TABLA 2. SIGNOS Y SINTOMAS ASOCIADOS A ESTADO DE HIDRATACIÓN

Síntomas/signos clínicos	Deshidratación leve	Deshidratación moderada	Deshidratación grave
Pérdida de peso (%) Lactante Niño mayor	<5% <3%	5-10% 3-9%	>10% >9%
Turgencia cutánea	Normal	Algo disminuida	Muy disminuida
Relleno capilar	Normal	Algo lento	Muy lento
Respiración	Normal	Normal, taquipnea	Profunda, taquipnea
Mucosas	Normal	Pastosas	Muy pastosas
Diuresis	Escasa	Oliguria	Oligoanuria
Sed	Normal	Sediento	Rechazo

Fontanela	Normal	Algo deprimida	Deprimida
Perfusión periférica	Normal	Extremidades frías	Acrocianosis
Ojos	Normal	Levemente hundidos	Hundidos
Lágrimas	Normal	Disminuidas	Ausentes
Pulso radial	Normal	Débil, rápido	Débil, filiforme
Tensión arterial	Normal	Hipotensión leve	Hipotensión
Frecuencia cardíaca	Normal	Taquicardia leve	Taquicardia
Estado neurológico	Normal	Inquieto, irritable	Apatía, letargia

*Fuente: De Miguel Durán F, Perdomo Giraldi M. Gastroenteritis Aguda. *Pediatr Integr AEDP*. 2011;15(1):54–60.

Factores de riesgo asociados a Enfermedad Diarreica Aguda (EDA)

Se han descrito varios factores de riesgo para diarrea persistente como edad menor de 18 meses, desnutrición, duración de la enfermedad mayor a 3 días, frecuencia de las deposiciones mayor a 5 por día, mas de 3 vómitos por día, uso de medicina naturista, uso indiscriminado de antibióticos, falta de drenaje y hacinamiento. ⁽²⁾

Etiología

Según grupo etario

TABLA 3: Etiología de la diarrea según grupo etario.

Menores de 6 meses	De 6 a 36 meses	Mayores de 3 años
Alergia alimentaria	Diarrea crónica inespecífica	Parasitosis
Fibrosis quística	Exceso de bebidas y jugos	Enfermedad celiaca
Deficiencia congénita de disacaridasas	Parasitosis	Síndrome de intestino irritable
Síndrome de intestino corto	Enfermedad celiaca	Diarrea por antibióticos
	Alergia alimentaria	Enfermedad inflamatoria intestinal
	Diarrea por antibióticos	
	Fibrosis quística	

*Fuente: Catálogo maestro de guías de práctica clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Diarreica Aguda en niños de dos meses a cinco años en el primero y segundo nivel de atención. 2008

Agentes causales y mecanismos patogénicos de diarrea aguda infecciosa

TABLA 4: Patrón edad relacionado con los enteropatógenos más comunes

<1 año	1-4 años	>5 años
<ul style="list-style-type: none"> • Rotavirus • Noravirus • Adenovirus • <u>Salmonella</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • Rotavirus • Noravirus • Adenovirus • <u>Salmonella</u> • <u>Campylobacter</u> • <u>Yersinia</u> 	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Campylobacter</u> • <u>Salmonella</u> • Rotavirus

*Fuente: Catálogo maestro de guías de práctica clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Diarreica Aguda en niños de dos meses a cinco años en el primero y segundo nivel de atención. 2008

Los principales los agentes etiológicos de los diversos síndromes diarreicos existentes son:

Escherichia coli

Escherichia coli es un bacilo gram negativo, anaerobio facultativo de la familia Enterobacteriaceae, tiene 176 antígenos somáticos (O), 112 flagelares (H) y 60 capsulares (K). El antígeno "O" es el responsable del serogrupo; la determinación del antígeno somático y flagelar (O:H) indica el serotipo, el cual en ocasiones se asocia con un cuadro clínico en particular.

Con base en su mecanismo de patogenicidad y cuadro clínico, las cepas de *E. coli* causantes de diarrea se clasifican en seis grupos:

- *E. coli* enterotoxigénica (ECET) la cual coloniza la mucosa del intestino delgado por medio de pilis o fimbrias que tienen diversas formas denominadas CFA (colonization factor antigens), siendo su principal mecanismo de patogenicidad la síntesis de alguna o ambas enterotoxinas llamadas toxina termolábil (LT) y toxina termoestable.

Sus genes están en un plásmido que también puede tener información genética para los CFA's, aunque algunos genes de ST se han encontrado en transposones. Las toxinas LT y ST aumentan el nivel intracelular de cAMP y cGMP respectivamente, que se encuentran en la membrana de las células intestinales, provocando la salida de agua y iones.

Las ETEC son importantes en lactantes, principalmente en niños menores de dos años, y en particular durante los primeros seis meses de vida. La frecuencia de aislamiento de este grupo patógeno de *E. coli* en niños con diarrea es de 10 a 30%. En los niños en edad escolar y en adultos puede ser asintomática y poco frecuente o producir la diarrea del viajero

La enfermedad tiene un periodo de incubación de 14 a 50 h. El cuadro clínico se caracteriza por diarrea aguda, generalmente sin sangre, sin moco, sin pus y en pocos casos se presentan fiebre y vómito. La diarrea puede ser leve, breve y autolimitada pero también puede ser grave. La contaminación fecal de agua y alimentos es la principal fuente de infección, siendo la dosis infectiva de 10^8 UFC (unidades formadoras de colonias)

- *E. coli* enteroinvasora (ECEI): Ésta bacteria es descarboxilasa negativa, no móvil y lactosa negativa. El mecanismo de patogenicidad de EIEC es la invasión del epitelio del colon; para ello el primer paso es la adherencia de la bacteria a las vellosidades de la mucosa requiriendo de mucinasa y

adhesinas, para después entrar por endocitosis a la célula, y posterior multiplicación de la EIEC dentro de la célula y diseminación a células sanas adyacentes.

Los síntomas característicos en personas infectadas por EIEC son diarrea acuosa, con sangre y moco, pero algunos casos sólo presentan diarrea, ésta en ocasiones es indistinguible de la que produce ETEC. Las cepas EIEC se asocian más con brotes que con casos aislados, en los cuales la transmisión puede ser de persona a persona, por ingestión de alimentos y agua contaminada, convirtiéndose en un patógeno importante en niños mayores de seis meses⁽¹²⁾.

- *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) Las cepas comprendidas dentro del serotipo EHEC, así denominadas debido a la capacidad que tienen de producir colitis hemorrágica (CH), se caracterizan por compartir caracteres clínicos, patogénicos y epidemiológicos con la cepa O157:H7 y son un subgrupo de *E. coli* verocitoxigénico (VTEC) o *E. coli* productor de toxina Shiga (STEC).

Se adhiere a los enterocitos y borran las microvellosidades de estas células, como las ECEP clásicas, y poco después se comprobó que tenían el gen *eae* y daban una prueba de FAS positiva. Por otro lado, se detectó la presencia de un plásmido que codifica una fimbria que actúa como adhesina inicial. La secuencia del proceso patogénico según los conocimientos actuales sería: adherencia laxa al enterocito por la fimbria, seguida de adherencia íntima y lesión de la pared del enterocito por producción de la proteína "intimina" codificada por el gen *eae* y posterior liberación de verotoxina.

De todos los serotipos de *E. coli* verocitoxigénicos solamente algunos llamados colectivamente *E. coli* enterohemorrágicos, como el O157:H7 o H⁻; O26:H11, O111:H⁻, O145:H⁻, O45:H2, O128:H⁻, O4:H⁻, O103:H2 producen enteritis y complicaciones, siendo el primero (O157:H7), el que causa patología más frecuentemente y más grave. Esto puede deberse a que los otros serotipos toxigénicos producen toxina en menor cantidad o adolecen de algún cofactor de patogenicidad (gen *eae* u otros)

Se presenta con diarrea sanguinolenta sin fiebre en el lapso de 72 a 120 hs: dolores cólicos intensos y diarrea, que inicialmente es acuosa, y luego sanguinolenta.

Generalmente, los pacientes con infección no complicada permanecen afebriles. El periodo de incubación en los brotes es de 3 a 8 días, promedio 3-4 días.

La duración en enfermedad no complicada varía de 1-12 días. Fiebre y leucocitosis pueden preceder a complicaciones como síndrome urémico hemolítico (SUH), púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), y muerte.

A diferencia de la disentería clásica, no hay entero invasión, ni inflamación de la mucosa. Aunque es típico que el paciente se presente afebril, en los añosos puede confundirse con una colitis isquémica y llevar a la muerte.

La toxina shiga es citotóxica para las células vero, la toxina inhibe la síntesis proteica, destruye las células epiteliales, y produce necrosis vascular y edema del tracto gastrointestinal. Los pacientes se presentan habitualmente con dolor abdominal severo acompañado de diarrea acuosa o con sangre.

Puede evolucionar a SUH, que se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática con aparición de equistocitos, trombocitopenia y uremia. La EHEC produce toxina in vivo y se asocia con 75 - 90% de los casos de SUH, se estima que un 2-7% de las infecciones por EHEC presenta SUH, con un inicio 5-10 días después del comienzo de la enfermedad diarreica ⁽¹³⁾.

- *E. coli* enteroagregante (ECEAg): cepas aisladas que no corresponden al grupo EPEC pero si presentaban un patrón característico de adherencia, son negativas a la prueba de EAF. Presen fenotipo de adherencia agregativa, caracterizada por autoaglutinación de las bacterias entre sí y por ser inespecífica, porque las bacterias se adhieren a la superficie de las células Hep-2 y a la superficie del cubreobjetos libre de células Hep-2, se debe a la presencia de una fimbria o adhesina flexible llamada fimbria I de adherencia agregativa (AAF/I).

En el mecanismo de patogenicidad de EAEC se sabe que tienen la capacidad de incrementar en la mucosa la producción y secreción de moco que atrapa a las bacterias que se autoaglutinan en una fina película en el epitelio

intestinal. La producción de moco puede estar relacionada con la capacidad para colonizar persistentemente el intestino y causar diarrea. Posee la proteína Pet (plasmid-encoded toxin) la cual tiene la capacidad de producir efecto citopático en células Hep-2, caracterizado por arredondamiento y desprendimiento de las células así como contracción del citoesqueleto y pérdida de fibras de actina, se ha descrito también la proteína Pic que tiene actividad de proteasa.

El sitio blanco de daño de EAEC puede ser la mucosa del intestino grueso y delgado, con un periodo de incubación de menos de ocho horas y puede durar hasta 18 o 20 días. Esta bacteria puede causar brotes o casos aislados de diarrea persistente.

En niños puede manifestarse con diarrea líquida, de color verde, con moco, sin sangre, y que en ocasiones puede llegar a ser severa y requerir rehidratación intravenosa. La prueba de referencia para el diagnóstico de EAEC es la observación de la adherencia agregativa en células Hep-2 de cultivos bacterianos, previamente inoculados en medio Luria e incubados en condiciones estacionarias y a 37 °C.

- *E. coli* enterotoxigénica (ECET). Colonizan la mucosa del intestino delgado por medio de pilis o fimbrias que tienen diversas formas denominadas CFA (colonization factor antigens), siendo su principal mecanismo de patogenicidad la síntesis de alguna o ambas enterotoxinas llamadas toxina termolábil (LT) y toxina termoestable (ST). Las toxinas aumentan el nivel intracelular de cAMP y cGMP respectivamente, que se encuentran en la membrana de las células intestinales, provocando la salida de agua y iones.

Las ETEC son importantes en lactantes, principalmente en los primeros seis meses de vida. La frecuencia de aislamiento de este grupo patógeno de *E. coli* en niños con diarrea es de 10 a 30%. En los niños en edad escolar y en adultos puede ser asintomática y poco frecuente o producir la diarrea del viajero.

La enfermedad tiene un periodo de incubación de 14 a 50 h. El cuadro clínico se caracteriza por diarrea aguda, generalmente sin sangre, sin moco, sin pus y en pocos casos se presentan fiebre y vómito. La diarrea producida por ETEC puede ser leve, breve y autolimitada pero también puede ser grave.

La contaminación fecal de agua y alimentos es la principal

fuentes de infección, siendo la dosis infectiva de 10^8 UFC.

- *E. coli* enteropatógena (ECEP) la adherencia su principal factor de patogenicidad. El proceso de adherencia íntima entre la bacteria y la membrana de las células del epitelio intestinal, seguida de la destrucción de la microvellosidad, con polimerización de actina, que lleva a la alteración del citoesqueleto en el sitio de la unión de la bacteria, debido al aumento de los niveles de calcio intracelular y de proteína cinasa C, ha sido denominado adherencia y esfacelamiento (A/E).

La adherencia está mediada por pilis o fimbrias rizadas que se llaman Bfp. En la adherencia es necesaria la síntesis de una proteína de membrana externa llamada intimina, que sirve como señal en A/E. En ensayos in vitro las cepas EPEC se caracterizan por formar microcolonias en el citoplasma de las células Hep-2 y su estudio incluye factores de patogenicidad como el efecto A/E, presencia de plásmidos y fimbrias.

Las cepas EPEC se consideran típicas cuando tienen los genes para la intimina, que participa en A/E, y el plásmido EAF que codifica para el Bfp; se dice que son atípicas cuando sólo presentan los genes eae pero no el plásmido EAF.

EPEC puede ocasionar brotes o casos aislados de diarrea. Este grupo afecta principalmente a niños menores de seis meses y a los de dos años. También puede aislarse en adultos enfermos y sanos, principalmente cuando hay un factor predisponente como diabetes. La forma de transmisión de la enfermedad es fecal-oral por manos contaminadas. Los reservorios de EPEC pueden ser niños y adultos con o sin síntomas.

El cuadro clínico que produce EPEC se manifiesta con diarrea aguda, la cual puede ser leve o grave, con vómito, fiebre baja y mala absorción⁽¹²⁾.

Campylobacter spp

Son bacilos Gram negativos móviles, con uno o varios flagelos polares, son curvados, espiralados. Son microaerofílicos capaces de crecer en una atmósfera de 5% de oxígeno, 10% de dióxido de carbono y 85% de nitrógeno. La mayoría de estas bacterias crecen a una temperatura de 37 °C, a excepción de *Campylobacter jejuni* que crece a 42^o(14).

Campylobacter spp comprende 17 especies y seis subespecies, de las cuales las detectadas con más frecuencia en enfermedades humanas son *C. jejuni* (subespecie *jejuni*) y *C. coli*. En pacientes con enfermedades diarreicas también se han aislado otras especies, como *C. lari* y *C. upsaliensis*, pero son menos frecuentes⁽¹⁵⁾.

Las infecciones por esta bacteria son de tipo estacional, sobre todo en climas templados donde ocurre dos veces al año en verano e invierno. Como fuente importante de este germen son las aves de corral y la industria avícola.

Los factores relacionados con la patogenicidad de *Campylobacter* son la motilidad por la presencia de flagelos, la adherencia, invasión y producción de toxinas. También el lipopolisacárido (LPS), tiene actividad endotóxica típica como la presente en las enterobacterias. La estructura del antígeno "O" del LPS contiene ácido siálico, semejante al que se observa en los gangliósidos humanos.

Se ha demostrado que las campilobacterias producen proteínas citotóxicas que pueden intervenir en el desarrollo clínico de la enfermedad, además poseen toxinas extracelulares con actividad citopática y enterotoxinas clásicas, parecidas a las de *Escherichia coli*.

La infección gastrointestinal por lo general es autolimitada. Se caracteriza por diarrea acuosa, fiebre, dolor abdominal, calambres y retortijones. Es la infección más común que se presenta, siendo el prototipo de las Campylobacterias: *Campylobacter jejuni*.

El periodo de incubación es de 2 a 5 días, pero puede extenderse hasta los 10 días. Se ha observado que el 50% de los pacientes con diarrea es precedida por un periodo febril, malestar generalizado, mialgia, dolor abdominal y fiebre que puede llegar a los 40 °C. Es habitual que se presente un periodo prodrómico con fiebre, cefalea, mialgia y malestar general entre 12 y 24 h, antes del inicio de los síntomas. Al inicio de la infección la materia fecal es acuosa, pero a medida que progresa la enfermedad ésta se torna sanguinolenta con tenesmo.

En la materia fecal puede observarse sangre fresca al tercer día. Puede haber más de 10 evacuaciones en el peor día de la enfermedad. El dolor abdominal puede ser de tipo cólico que disminuye durante la defecación. La diarrea puede continuar por 2 ó 3 días, así como también pueden persistir el dolor abdominal y malestar aun cuando no haya diarrea. El dolor abdominal severo puede llegar a confundirse con una peritonitis aguda⁽¹⁴⁾.

Shigella spp

Shigella spp, son microorganismos gram-negativos, no encapsulados, anaerobios facultativos, inmóviles, oxidasa negativos, fermentadores de la glucosa. Se reconocen 4 especies: *Shigella dysenteriae* que corresponde al serogrupo A, *Shigella flexneri* del serogrupo B, *Shigella boydii* del serogrupo C y *Shigella sonnei* del serogrupo D. Se dividen en 12, 15, 18 y 1 serovares, respectivamente, según la estructura química de los lipopolisacáridos de la membrana celular externa. Todas poseen capacidad patógena, causando enteritis invasora.

Lleva a cabo su patogenicidad por la invasión de la mucosa intestinal. Una vez que el individuo ingiere el microorganismo, éste debe fijarse al intestino delgado y multiplicarse; en esta etapa no se observa ningún fenómeno clínico y los síntomas solamente aparecen después de que la bacteria se traslada a través del epitelio, se multiplica formando cúmulos bacilares en el interior de la pared, se presenta inflamación, la lesión progresa y desciende al colon dando lugar a fenómenos hemorrágicos, necrosis y a la formación de úlceras.

La capacidad infecciosa de la bacteria está dada por la expresión completa de la porción lipopolisacárida (LPS), así como por la proteína de la membrana externa del plásmido, y es conocida genéricamente como los antígenos del plásmido invasor (Ipa). El Ipa está directamente relacionado con el proceso infeccioso (entrada) a la célula hospedera. Estos microorganismos se internan en la célula epitelial colónica, por un proceso endocítico activo. Lisan la vacuola, se multiplican rápidamente en el citoplasma de la célula hospedera e infectan células adyacentes que son aniquiladas rápidamente por un corte del metabolismo energético celular inducido por las bacterias.

La toxina de Shiga, la cual es producida en niveles altos por *Shigella dysenteriae* 1 puede exacerbar el daño colónico y ser responsable de la diarrea acuosa que precede a la diarrea sanguinolenta característica de la disentería. La toxina de Shiga ha sido reportada como citotóxica, enterotóxica y neurotóxica, está asociada con el síndrome urémico-hemolítico, una complicación de infecciones con *Shigella dysenteriae* 1. *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* producen, en pequeñas cantidades, una citotoxina que es neutralizada por anticuerpos anti-Shiga, pero no es homóloga a la toxina de Shiga por análisis de hibridación (Southern blot).

La infección se caracteriza por diarrea acompañada de fiebre, náusea y algunas veces toxemia, vómito, cólicos y tenesmo. En los

casos típicos, las heces contienen sangre y moco (disentería), que es el resultado de la confluencia de microabscesos causados por los microorganismos invasores; sin embargo, en muchos casos se presenta la diarrea acuosa como cuadro inicial. Las convulsiones pueden ser una complicación importante en los niños de corta edad.

La bacteriemia es rara, y se dan casos leves y asintomáticos. La enfermedad suele ser de curso limitado y tener una duración de cuatro a siete días en promedio. La gravedad de la infección y la tasa de letalidad dependen del huésped (edad y estado de nutrición previo) y del serovar, *Shigella dysenteriae* 1 (bacilo de Shiga) suele ocasionar cuadros y complicaciones graves, que incluyen megacolon tóxico y síndrome urémico-hemolítico; las tasas de letalidad han llegado a 20% entre los casos hospitalizados.

Infecciones por *Shigella sonnei* tienen una evolución clínica breve y una tasa de letalidad casi insignificante, excepto en los huéspedes inmunodeficientes. Algunas cepas de *Shigella flexneri* causan una artropatía reactiva (síndrome de Reiter) en personas predispuestas genéticamente. El período de incubación es de 12 a 96 horas (comúnmente de uno a tres días) e incluso de una semana en el caso de *Shigella dysenteriae* 1⁽¹⁶⁾.

Vibrio cholerae

Bacilo anaerobio facultativo, Gram negativo de la familia Vibrionaceae. Dos serogrupos, el O: 1 y el O: 139 ('Bengala'), pueden producir la enfermedad. El serogrupo O: 1 contiene dos biotipos que son serológicamente indistinguibles, el clásico y el biotipo El Tor. Con mayor frecuencia las infecciones leves o asintomáticas son causadas por el biotipo El Tor.

La transmisión es por vía fecal-oral. Las infecciones resultan particularmente frecuentes después de consumir agua o alimentos contaminados. A veces se observan casos en personas que comieron mariscos crudos o poco cocidos, en especial ostras, de aguas contaminadas.

V. cholerae es excretado en las heces y el vómito. Se han encontrado organismos viables durante períodos de hasta 50 días en las heces, un mes en las monedas, 16 días en el suelo o polvo, y 1 o 2 horas en la yema de los dedos. La bacteria sobrevive bien en el agua y puede permanecer viable en los moluscos, las algas y el plancton de las regiones costeras

El cólera aparece de forma repentina e indolora con diarrea acuosa,

ocasionalmente acompañada de vómitos. Las infecciones pueden ser subclínicas, leves y autolimitadas, o graves y fulminantes. El cuadro se caracteriza por deposiciones acuosas, incoloras, y con grumos de mucus; a menudo se las describe como deposiciones con aspecto de “agua de arroz”, es frecuente que se presenten vómitos, pero habitualmente no cursa con fiebre.

En los casos más serios se puede observar una pérdida grave de líquidos, lo que resulta en sed, oliguria, deshidratación severa, acidosis, calambres musculares y colapso. La mayoría de los casos duran aproximadamente de 2 a 7 días, pero se puede producir la muerte dentro de unas pocas horas si la pérdida de líquidos es elevada. Después de la infección con cepas patógenas no-O1/O139 se evidencia una gastroenteritis autolimitante.

La mayoría de las personas excretan *V. cholerae* mientras sufren de diarrea y durante algunos días después de recuperarse. Algunos individuos son portadores del organismo en la vesícula biliar durante varios meses. Rara vez se han informado casos de portadores a largo plazo; una mujer fue portadora asintomática durante 12 años hasta que su infección desapareció espontáneamente ⁽¹⁷⁾.

Salmonella

El género *Salmonella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, son bacilos gramnegativos, no formadores de esporas, anaerobios facultativos, provistos de flagelos y móviles. Crecen bien en los medios de cultivo habituales. De acuerdo con la presencia de los antígenos O (lipopolisacárido), Vi (polisacárido capsular) y H (flagelar) pueden actualmente serotiparse en más de 2.300 serovariedades

La fiebre tifoidea es una enfermedad febril aguda de origen entérico producida por la *Salmonella typhi*. En raras ocasiones *Salmonella paratyphi* A, *paratyphi* B (*Salmonella schottmuelleri*) y *Salmonella paratyphica* C (*Salmonella hirschfeldii*) pueden producir un cuadro clínico similar, aunque de menor gravedad. Estas salmonellas sólo afectan al ser humano.

La salmonelosis gastroenteríticas también denominadas salmonelosis no tifoideas, son cualquier infección producida por salmonellas distintas a la *S. typhi*, principalmente *S. typhimurium*, la *S. enteritidis* y la *S. virchow*.

Su reservorio habitual es el tubo digestivo de las aves, cerdos, bóvidos y muchos otros animales salvajes o de compañía, siendo con

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

diferencia los productos del pollo y gallina (carne y huevos) el origen de la mayoría de los casos. Las personas portadoras crónicas son también fuente de infección ⁽¹⁸⁾.

Básicamente la estructura antigénica de *Salmonella* es similar a la de otras enterobacterias, con dos clases de antígenos principales presentes; antígenos O (somáticos) y antígenos H (flagelares). En algunas cepas se encuentra un tercer tipo como antígeno de superficie, siendo análogo funcionalmente a los antígenos K de otros géneros; ya que anteriormente se pensó, que se relacionaba con la virulencia, éste antígeno se denominó antígeno VI.

La salmonelosis no tifoidea (gastroenteritis por *Salmonella*), hay un rápido inicio de la sintomatología: náuseas, vómitos y diarrea (que puede ser acuosa o disintérica) en un pequeño número de casos. Los lactantes y los niños inmunocomprometidos por cualquier razón (incluyendo desnutrición severa) son las poblaciones con mayor riesgo. Ocurre bacteremia 1-5% de los casos, fundamentalmente en lactantes.

Clostridium

Los *Clostridium* son organismos móviles por flagelos peritricos. Algunas especies producen cápsula y forman esporas de aspectos esféricos u ovalados, situados en el centro del bacilo o en un extremo subterminal y resistentes al calor. A pesar de ser bacterias anaeróbicas obligadas, no todos tienen la misma sensibilidad al oxígeno.

Crecen a temperatura de 37°C y a un pH entre 7 y 7,4, de modo que son fácilmente inactivadas a pH ácido o básico. Son fermentadoras de azúcares, aspecto que resulta de utilidad en la diferenciación de las especies.

El género *Clostridium* está ampliamente distribuido en la naturaleza, principalmente en el suelo y en el tracto intestinal de muchas especies animales incluido el hombre, y puede causar infecciones de origen exógeno y de origen endógeno. En la actualidad se han descrito más de 150 especies, aunque sólo alrededor de 30 han sido asociadas con infección humana, siendo *Clostridium perfringens* la especie más frecuente.

Poseen antígenos somáticos y flagelares que permiten dividirlos en tipos y subtipos. Producen exotoxinas de efecto necrosante, hemolíticas y potencialmente letales. Las toxinas son nombradas con letras, así por ejemplo, la toxina necrosante es nombrada con la letra C y la enteritis en animales es causada por las toxinas B, D y E.

La alfa-toxina (fosfolipasa C, lecitinasa) juega un papel primordial en la patogenia de la gangrena gaseosa, la beta-toxina de *C. perfringens* tipo C está implicada en la enteritis necrótica y la enterotoxina de *C. perfringens* tipo A en las intoxicaciones alimentarias. Estos cuadros tóxicos, en general bien caracterizados, son principalmente infecciones exógenas.

Actualmente y en nuestro medio, son mucho más frecuentes las infecciones por especies del género *Clostridium* de origen endógeno, generalmente menos específicas, en las cuales la acción patógena no suele ser debida a las toxinas sino a otros factores de virulencia.

Pueden afectar a cualquier órgano o sistema, pero sobre todo a aquellos cercanos a las superficies mucosas, donde son parte abundante de la biota comensal.

- *Clostridium tetani* el cual provoca el tétanos: penetra al organismo a través de las heridas punzantes.
- *Clostridium chauvoei* (*feseri*): provoca el carbunco sintomático en el ganado vacuno, puede penetrar en el organismo a través del sistema digestivo y por lesiones cutáneas pudiendo ocasionar la muerte.
- *Clostridium septicum*: penetra a los tejidos profundos por erosiones o cortes en la piel, provoca una enfermedad aguda y febril que puede ocasionar la muerte.
- *Clostridium perfringes*: provoca grandes intoxicaciones alimentarias en el hombre, por la ingestión de carnes contaminadas, y en terneros, cerdos, ovejas, cabras y caballos por las enterotoxemias.
- *Clostridium hemoliticum*: provoca la icterohemoglobinuria bacilar en el ganado vacuno.
- *Clostridium novyi*: provoca la hepatitis necrótica infecciosa que afecta fundamentalmente a la oveja coexistiendo con la Fasciola hepática, puede ocasionar toxemias sobreagudas.
- *Clostridium botulinun*: provoca el bótulismo en el hombre debido a las toxinas producidas en las conservas enlatadas, puede afectar a gallinas, patos, bovinos y équidos.
- *Clostridium perfringens*: se ha reportado con frecuencia como productor de múltiples infecciones en humanos gangrena gaseosa, septicemia, aborto séptico, y otras. Su hábitat normal es el suelo y es flora normal en intestino de humano, bovinos, porcinos y aves de corral. Los pacientes presentan un período de incubación de 8 a 12 horas y los síntomas son cólicos abdominales, nauseas o vómitos y diarrea

Aparecen entre 8 y 24 horas después de la ingestión de grandes cantidades de células vegetativas en alimentos proteínicos de

abuso de temperatura, típicamente carne y pollo. Las células se esporulan en el intestino delgado, produciendo una enterotoxina. La capacidad de *C. perfringens* para crecer a temperaturas elevadas, producir esporas y reproducirse rápidamente contribuye a su papel como una causa importante de enfermedades transmitidas por los alimentos(19).

- *Clostridium difficile*: Es un bacilo grampositivo esporulado, anaerobio estricto. Causa una infección del colon que se manifiesta como un cuadro diarreico que aparece frecuentemente tras el uso de antimicrobianos y la consiguiente alteración de la flora de este órgano. Actualmente es la principal causa de diarrea en pacientes adultos hospitalizados, aunque también se han descrito episodios a nivel comunitario.

La infección es consecuencia de la ingestión de esporas que resisten la acción del ácido gástrico, germinan en el intestino delgado y colonizan el colon, donde elaboran diversas toxinas que inician una serie de fenómenos que culminan con la pérdida de la función de barrera que poseen las células epiteliales, la aparición de diarrea y la formación de seudomembrana.

Estas seudomembranas se manifiestan como placas amarillo-blanquecinas de 1-2 mm de diámetro que al evolucionar la enfermedad se unen hasta confluir en toda la pared del colon. En el estudio microscópico las seudomembranas contienen leucocitos necróticos, fibrina, moco y restos celulares, y la mucosa subyacente está infiltrada por neutrófilos.

El cuadro clínico es amplio y puede variar desde el portador asintomático a los casos de enfermedad fulminante. La diarrea, síntoma fundamental, suele aparecer coincidiendo con un tratamiento antibiótico, aunque puede hacerlo semanas después de su retirada, e incluso en ocasiones no existe este antecedente. Las heces casi nunca muestran sangre aunque sí mucosidad, y su consistencia va de blanda o no forme hasta acuosa o mucosa.

La infección grave puede cursar con íleo adinámico, se interrumpe la expulsión de heces y esto motiva que a menudo no se considere la posibilidad de que el paciente presente una diarrea asociada a *C. difficile*. Un dato que orienta hacia la presencia de la enfermedad es la leucocitosis no explicada con aparición de neutrófilos no segmentados⁽²⁰⁾.

Yersinia

Esta bacteria está dentro de la familia *Enterobacteriaceae* e incluye 11 especies; las relacionadas con infecciones humanas son la *Yersinia pesti*, la *Yersinia pseudotuberculosis* y la *Yersinia enterocolítica*.

La enfermedad que se produce por esta última es variada, frecuente niños menores de cinco años y generalmente no sobrepasa la barrera intestinal.

La *Yersinia enterocolítica* es un bacilo gramnegativo, de coloración bipolar, pequeño pleomórfico e inmóvil a temperatura de 37°C y móvil a 22°C. Es anaerobio facultativo, no fermenta la lactosa ni produce oxidasa pero si catalasa y crece en forma de colonias pequeñísimas en medios altamente selectivos.

Este germen origina un cuadro clínico caracterizado por diarreas líquidas o mucoides con presencia de leucocitos polimorfonucleares en las heces, las deposiciones aparecen después de tres a siete días de contacto con la bacteria y puede acompañarse de fiebre y dolor abdominal semeja un cuadro apendicular ⁽²¹⁾.

Virus.

Tanto en los países industrializados como en desarrollo, se dice que 90% de las enfermedades infecciosas intestinales son causadas por virus ⁽²²⁾

Rotavirus.

Principal causa de gastroenteritis severa que produce deshidratación en niños. Casi todos los niños (tanto en países industrializados como en desarrollo) han sufrido infección por rotavirus antes de cumplir los 3-5 años de edad. Las infecciones neonatales son comunes, pero a menudo asintomáticas. Los picos de mayor incidencia de enfermedad clínica se observan en niños entre los 4 y 23 meses de edad ⁽⁸⁾.

Los *rotavirus* pertenecen a la familia Reoviridae. Son virus sin envoltura, icosaédricos, de 70 nm de diámetro y presentan una cápside proteica de tres capas que rodea a un genoma de 11 fragmentos de RNA de doble cadena. Su forma semeja a la de una rueda de carreta. El genoma codifica para 6 proteínas estructurales (VP1-VP4, VP6 y VP7) y 6 proteínas no estructurales.

Las variaciones antigénicas de la capa media (VP6) han dado lugar a la clasificación de los rotavirus en 7 grupos (A - G) y 2 subgrupos

(SGI y SGII). Asimismo, se ha agrupado al rotavirus A en genotipos G y P, con base en variaciones en las proteínas superficiales de la cápside VP7 (genotipo G) y VP4 (genotipo P). Las proteínas VP4 y VP7 elicitán una importante respuesta inmune, con producción de anticuerpos neutralizantes.

Los *rotavirus* de los grupos A, B y C son los agentes causales de la infección en humanos. De estos, el grupo A es la principal causa de gastroenteritis severa en infantes y niños menores de 5 años a nivel mundial. Los principales genotipos involucrados son G1, G2, G3, G4 y G9, los que, combinados con los tipos P[8], P[4] y P[6], son responsables de >80% de los episodios de gastroenteritis asociados a rotavirus a nivel mundial.

Los *rotavirus* del grupo B y C son morfológicamente idénticos a los del grupo A, pero genética y antigénicamente diferentes y se han asociado a brotes diarreicos en niños, adolescentes y adultos.

El periodo de incubación oscila entre 1 - 3 días. El espectro clínico de la infección por rotavirus presenta límites amplios: puede cursar de manera asintomática, dar lugar a una diarrea acuosa con duración limitada hasta una diarrea severa con vómito, fiebre y deshidratación. La severidad de las manifestaciones clínicas dependen del serotipo o subtipo, la edad y condiciones previas de salud.

El vómito es un signo importante y muy frecuente. Puede presentarse antes que la diarrea; ésta es de tipo acuoso y se asocia a deshidratación, que puede ser muy severa. Otros signos y síntomas: fiebre de corta duración, mialgias, cefalea y en ocasiones, datos respiratorios ⁽²³⁾.

Adenovirus

Los *adenovirus* entéricos, al igual que las variantes asociadas de forma exclusiva a infecciones del tracto respiratorio, pertenecen al género *Mastadenovirus*. Son virus no envueltos de simetría icosaédrica, miden aproximadamente 70-90 nm. Los 252 capsómeros (unidades estructurales de la partícula) que forman la cápside se organizan en 240 hexámeros y 12 pentámeros, en las caras y vértices del icosaedro, respectivamente. Se caracterizan sobre todo por presentar en cada uno de sus 12 vértices (pentámeros) un apéndice proteico con forma de antena, al cual se le denomina fibra fusógena o fibra del pentón, de utilidad durante la adsorción de la partícula a sus receptores específicos a nivel de la

membrana plasmática de la célula permisiva. Por otro lado, la fibra y la base del pentón intervienen en la liberación de la partícula viral desde el endosoma al citosol y en el desensamblaje.

Sintetizan su propia ADN-polimerasa y una proteína terminal (PT) de unión al extremo 3' de cada hebra del ADN viral, la cual une una molécula de dCTP, actuando como cebador (*primer*) para la replicación (ambos, junto a la proteína de 72 KDa intensamente fosforilada, productos de la unidad E-2).

Las cepas de adenovirus pueden clasificarse en seis subgéneros (A – F) en base a diferencias en la capacidad hemaglutinante, propiedades oncogénicas, al tipo y tamaño de las proteínas estructurales y al grado de homología a nivel de la secuencia de nucleótidos en el ADN genómico. Mediante ensayos de neutralización, se sabe de la existencia de unos 47 serotipos distintos de adenovirus asociados a enfermedad en humanos

Tiene predilección por células epiteliales con microvellosidades, concentrándose a nivel de las mismas, produciendo una alteración en el borde en cepillo.

El período de incubación es de 3 a 10 días. La diarrea no se acompaña de deshidratación ni de fiebre alta aunque, a diferencia de rotavirus, suele ser de mayor duración. En promedio, los síntomas se extienden por 6 a 9 días, existiendo un rango de duración que oscila entre los 4 a los 23 días. Muchas veces, la fiebre y los vómitos preceden o acompañan a la diarrea ⁽²⁴⁾.

Norovirus

Son la causa más frecuente de gastroenteritis aguda(22). Los norovirus poseen una serie de características que facilitan su propagación en brotes epidémicos. El modo de transmisión más importante es la ruta fecal-oral.

Los *norovirus* son virus pequeños, con un diámetro aproximado de 38 nm, no envueltos e icosaédricos. Su genoma está constituido por una única molécula de ARN de cadena simple y sentido positivo, de un tamaño aproximado de 7,5 kb, que contiene tres pautas abiertas de lectura que codifican los genes no estructurales y estructurales ⁽²⁵⁾.

Se ha encontrado en biopsia de yeyuno proximal de voluntarios enfermos por este virus, un ensanchamiento y aplanamiento de las vellosidades intestinales, hiperplasia de las células de las criptas,

vacuolización citoplasmática e infiltración de polimorfonucleares, con células mononucleares en la lámina propia de la mucosa, que se mantiene intacta.

La actividad enzimática (fosfatasa alcalina, sacarasa y trehalasa) en el borde en cepillo del intestino delgado se redujo, dando como resultado esteatorrea leve y una mala absorción transitoria de los carbohidratos. En contraste, a nivel gástrico hay un retraso del vaciamiento gástrico y una alteración de la motilidad gástrica que pueden ser responsables de las náuseas y los vómitos asociados a esta gastroenteritis ⁽²⁴⁾.

Se ha demostrado que la infección depende de la presencia de antígenos de grupo histosanguíneo específicos, que actúan como receptores para el virus en el intestino de los hospedadores susceptibles.

Los *norovirus* se unen a los receptores celulares a través de un dominio específico de la proteína de la cápside. Ésta posee dos dominios funcionales: el dominio S (la porción interna de la cápside) y el dominio P (la porción protuberante). El dominio P se divide en los subdominios P1 (el enlace entre el interior y la región P2) y P2 (que se une al receptor celular y es la región más externa de la cápside). La secuencia génica que codifica P2 es la región más variable del genoma de norovirus y expresa determinantes de su unión al receptor y epítomos reconocidos por anticuerpo

La presencia o la ausencia de alelos de los genes FUT1, FUT2 y FUT3, que codifican las enzimas que glucosilan de forma secuencial distintos precursores, determinan si un individuo es susceptible a la infección por una cepa determinada de norovirus. El estado denominado “secretor” depende de la expresión del gen que codifica la enzima α -1,2-fucosiltransferasa (FUT2) y determina la susceptibilidad a las infecciones por norovirus. Se ha observado que algunas cepas de norovirus infectan sólo a un conjunto de la población humana y se han identificado ocho patrones distintos de HBGA que permiten la unión a muy diversos genotipos de norovirus dentro de los genogrupos GI y GII, lo que hace posible que prácticamente todos los individuos sean susceptibles a la infección por alguna cepa de norovirus(25).

Adenovirus

Los *astrovirus* pertenece a la familia *Astroviridae* han sido clasificados en ocho serotipos (HAstV-1 a HAstV-8) de acuerdo a diferencias en los epítomos presentes a nivel de la proteína de la

cápside. La serotipificación se basa sobre todo en inmunofluorescencia directa (IF) sobre cultivo de células infectadas, utilizando antisueros de referencia hechos en conejo contra los distintos serotipos. Estos grupos antigénicos se correlacionan perfectamente con 8 genotipos diferentes, los cuales se determinan secuenciando una región de 348 pb a nivel de la secuencia nucleotídica del ORF-2. La mayoría de los estudios llevados a cabo en el mundo indican que el serotipo mayoritariamente implicado a casos de gastroenteritis es el HAstV-1. Por otro lado, HAstV- 6/7/8 se aíslan rara vez.

Astrovirus es un virus desnudo de simetría icosaédrica, mide 28-30 nm de diámetro, cuya cápside al microscopio electrónico recuerda a una estrella de 5 o 6 puntas (por ello el nombre de astrovirus). Poseen un genoma de ARN monocatenario lineal, de polaridad positiva, de aproximadamente 6,8 Kb.

El genoma esta constituido por una región no codificante en el extremo 5' (UTR-5' o NCR-5'); 3 marcos de lectura abiertos (ORFs), ORF-1a y ORF-1b, codifican proteínas no estructurales y ORF-2 codifica proteínas precursoras de la cápside y finalmente, una región UTR-3' corta, seguida de una cola poli-A de aproximadamente 30 nucleótidos. La porción C-terminal de la proteína de la cápside presenta mayor variabilidad de secuencia que la N-terminal. Esta variabilidad es la que define los distintos genotipos asociados a los virus aislados hasta el momento.

Astrovirus ha sido detectado en la superficie epitelial del intestino delgado y en macrófagos de la lámina propia. En animales, astrovirus produce la vacuolización, seguida de la degeneración y posterior muerte de la célula, lo que determina la atrofia vellositaria ⁽²⁴⁾.

El período de incubación es de uno a cuatro días después de la exposición, la enfermedad se manifiesta aproximadamente al cuarto día causando deposiciones líquidas, vómitos, distensión abdominal y deshidratación, la severidad de la enfermedad es menor que rotavirus. Hay un aumento de la incidencia en el invierno.

Picornavirus

Son virus relativamente pequeños, miden aproximadamente 35 nm de diámetro, desnudos, presentan una cápside de simetría icosaédrica cuya superficie podría ser característica exclusiva de tales virus, a juzgar por el método de montaje de microfotografías electrónicas en crío. Presentan un genoma de ARN bicatenario (dsARN), doblemente segmentado, cada segmento presenta un

tamaño diferente, según los diferentes aislamientos. De forma menos común, se han obtenido aislamientos trisegmentados, conteniendo un fragmento adicional de dsARN con un tamaño promedio de 2,92 kb.

Presenta asociación a casos de gastroenteritis en pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (HIV-positivos). En muchos casos, asociado a diarreas de tipo persistente o crónicas, caracterizadas por la presencia del virus en excretas hasta 45 días de iniciados los síntomas. Se han detectado en aproximadamente el 9 % de los casos de gastroenteritis en pacientes HIV- positivos (sobre todo en el estadio SIDA), así como en el 2 % de los pacientes asintomáticos, portadores del virus HIV. Por lo tanto, son el segundo agente viral de gastroenteritis más frecuente en pacientes HIV-positivos después de astrovirus, a nivel mundial.

Sapovirus

Sapovirus es un virus de cadena simple de RNA de sentido positivo, perteneciente a la familia Caliciviridae. El genoma de Sapovirus tiene aproximadamente 7.3-7.5 kb y presenta 2 o 3 marcos de lectura abiertos (ORF), el ORF 1 codifica una poliproteína que contiene las proteínas no estructurales: NS1, NS2, NS 3, NS 4, NS 5, NS 6-7 además de la proteína mayor de la cápside, VP1, el ORF 2 codifica la proteína menor de la cápside, VP2, el ORF 3 está presente en algunas cepas humanas y de murciélagos.

Sapovirus está dividido en siete genogrupos, tres que afectan a animales (GIII, GVI y GVII) y cuatro que afectan a Humanos (GI, GII, GIV and GV). Los genogrupos GI y GII esta subdivididos en 7 genotipos, mientras que los genotipos GIV y GV presentan un único genotipo cada uno.

Sapovirus se transmite principalmente vía fecal-oral, además posiblemente a través de alimentos contaminados y a través de contacto entre personas.

Los síntomas clínicos de infección por *sapovirus* se cree que son más leves que los síntomas asociados con Norovirus, que incluyen diarrea acuosa leve y/o aguda, dolor abdominal, náuseas, vómitos y, ocasionalmente, fiebre.

Parásitos

Cryptosporidium parvum, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, y *Cyclospora cayatanensis* provocan enfermedad diarreica aguda, sin embargo, estos agentes son responsables de una porción

relativamente menor de casos de enfermedad diarreica infantil infecciosa en los países en desarrollo.

G. lamblia tiene una baja prevalencia (aproximadamente 2–5%) en los niños de países desarrollados, pero llega hasta 20–30% en las regiones en desarrollo.

El ciclo biológico de *G. lamblia* incluye dos fases o estadios: el trofozoíto (forma vegetativa) cuyo hábitat es el intestino delgado, siendo responsable de las manifestaciones clínicas, y el quiste (forma de resistencia e infecciosa) responsable de la transmisión del parásito. Los trofozoítos colonizan primariamente el yeyuno, aunque algunos organismos pueden encontrarse en el duodeno y, rara vez, en el íleon, vías biliares o vesícula biliar.

Esta predilección de los trofozoítos por el yeyuno sugiere que requieren una alta concentración de nutrientes para su supervivencia y proliferación, especialmente los que el parásito no es capaz de sintetizar ex novo, como el colesterol, elemento fundamental para la biogénesis de sus membranas y en el proceso de enquistación de los trofozoítos a lo largo del intestino.

Los estudios realizados hasta la fecha indican que *Giardia* es un organismo con reproducción asexual y funcionalmente haploide; no se ha demostrado reproducción sexual a diferencia de lo que sucede con otros protozoos. Los trofozoítos se dividen en el intestino delgado mediante un proceso de fisión binaria, que incluye la división nuclear en primer lugar, seguida del aparato neuromotor y del disco ventral, y la separación posterior del citoplasma, obteniéndose dos trofozoítos hijos.

Éste parásito provoca ciertas alteraciones histoquímicas de la mucosa intestinal, debidas a la activación de los linfocitos T por la presencia de VSP (proteínas variantes de superficie), que se traducen en una atrofia de las microvellosidades intestinales, lo que lleva consigo a una pérdida o disminución de la actividad de las disacaridasas (lactasa, maltasa, sacarasa, etc.), una disminución de la absorción de vitamina B12, una alteración en el transporte de glucosa–sodio y en la absorción de D-xilosa y una reducción de la absorción de solutos.

En los pacientes con giardiosis la sintomatología clínica muestra una gran variabilidad, que depende fundamentalmente de factores individuales de la respuesta inmunitaria más que de otros, como la virulencia de la cepa, la dosis infectante o la duración de la parasitosis. Además, en la giardiosis el periodo prepatente y la

duración de la infección no guardan relación con el tamaño del inóculo.

El período de incubación en la giardiosis sintomática oscila entre 3 y 45 días. La infección puede evolucionar de forma aguda, subaguda o crónica. Aunque la giardiosis suele resolverse de forma espontánea, con un curso autolimitado, en otras ocasiones la parasitación puede durar semanas o meses en ausencia de tratamiento. Además, las formas agudas pueden evolucionar, en un número limitado de casos, a infección crónica, con mayor frecuencia entre la población infantil.

La sintomatología gastrointestinal es la más frecuente y comprende un amplio espectro de manifestaciones clínicas: enteritis aguda, diarrea crónica, y malabsorción con esteatorrea y pérdida de peso

Las manifestaciones extraintestinales que con más frecuencia se han asociado a la giardiosis son erupción maculopapular, urticaria, aftas, poliartiritis, colangitis, asma bronquial, iridociclitis, retinitis, etc. En las formas de giardiosis crónica los síntomas predominantes son el malestar abdominal acompañado de dolor epigástrico difuso. La diarrea puede persistir o alternar con estreñimiento y puede acompañarse de pérdida de peso(26)

Cryptosporidium

Son unos pequeños parásitos que infectan el tracto digestivo y respiratorio de los vertebrados y, aunque se han descrito muchas especies del género *Cryptosporidium*, parecen ser específicos para cada clase de vertebrados. Las infecciones en humanos son casi exclusivamente causadas por *Cryptosporidium parvum*.

El ciclo del *Cryptosporidium parvum* se completa en el tracto gastrointestinal del hospedador. El ciclo pasa por varias fases de reproducción asexual y sexual, dando lugar a la formación de gametos, que tras la fertilización generan los cigotos y posteriormente los ooquistes. Se forman dos tipos de ooquistes: unos con pared gruesa, que se liberan en gran número por las heces, y otros con pared más fina, que vuelven a invadir las células del intestino del hospedador, dando lugar a la infección crónica y persistente. Los ooquistes de *Cryptosporidium parvum* tienen un diámetro de 4-6 μm y se escinden en el intestino delgado del hospedador dando lugar a los esporozoitos, que son las estructuras infectivas. Cada oocito maduro contiene 4 esporozoitos (27).

La proteína CSL, de aproximadamente 1300 kDa es la glucoproteína

apical de los esporozoítos y merozoítos y su neutralización con anticuerpos monoclonales protege de la infección en un modelo in vivo. Es la responsable de la infectividad del esporozoíto, ya que se une a las células epiteliales intestinales y, por lo tanto, es una diana prometedora en el diseño de vacunas ⁽²⁸⁾.

En humanos, el síntoma más común de la infección por *Cryptosporidium parvum* es la diarrea, seguida de dolor abdominal, náuseas y vómitos, fiebre y de pérdida de apetito y de peso. La enfermedad tiene un periodo sintomático más largo que la mayoría de las infecciones bacterianas gastrointestinales. En individuos sanos generalmente hay una completa recuperación en 2-3 semanas, aunque puede llegar a durar hasta 6 semanas ⁽²⁹⁾.

En individuos inmunodeprimidos la enfermedad puede ser más severa y persistente, con invasión a otros órganos, incluidos los pulmones y el conducto biliar. En este grupo de riesgo, se ha descrito que el riesgo de mortalidad está entre el 50-60% de los infectados ⁽²⁸⁾.

Cyclospora

Cyclospora es un protozoo Apicomplexa, coccidio de localización intestinal, causante de gastroenteritis. Han sido descritas diferentes especies, según al tamaño de los ooquistes y el hospedador, cuatro de las cuales han sido aisladas en primates: *C. cayetanensis*, *C. cercopithecij*, *C. colobi*, y *C. papionis*.

El hombre adquiere la parasitación por *Cyclospora cayetanensis* como consecuencia de la ingestión de los ooquistes maduros, con posterior liberación de los esporozoítos y su fijación e internalización en los enterocitos yeyunales. El mecanismo íntimo de estos eventos es desconocido, pero se supone que será similar al de otros Apicomplexa:

- I. Reconocimiento intercelular, fijación a través del conoide y formación de la "unión móvil" esporozoíto-enterocito
- II. Liberación del contenido de las rhoptrias e invaginación de la membrana de los enterocitos, facilitada por los movimientos de deslizamiento, flexión y torsión de los esporozoítos
- III. Fusión de la membrana invaginada, localización de los esporozoítos en el interior de vacuolas parasitóforas de origen celular, cerca del polo luminal, y su multiplicación cíclica.

El estudio histopatológico de biopsias de intestino delgado procedentes de pacientes con ciclosporiasis ha permitido la observación, en todos los casos, de alteraciones similares, de gravedad variable: reacción inflamatoria difusa y crónica, con infiltrado polimorfonuclear, leucocitos, neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas de la lámina propia, aplastamiento, atrofia parcial o pérdida de vellosidades, e hiperplasia de las criptas(30).

La ciclosporiasis, así como otras infecciones intestinales, puede manifestarse con molestias mínimas hasta un cuadro de gran gravedad. En los inmunocompetentes generalmente se presenta con fiebre menor de 38 °C por uno a dos días, náuseas y vómitos ocasionales, y una diarrea de variable intensidad, con promedio de cinco a siete deposiciones en el día. La duración del cuadro es de cinco a 14 días, pudiendo en algunos casos prolongarse por un mes o más. En los niños puede manifestarse como diarrea aguda y, en algunos casos, prolongada.

En el paciente inmunocomprometido, especialmente con infección por VIH/SIDA, al igual que las infecciones por *Cryptosporidium* sp. e *I. belli*, *C. cayetanensis* produce una diarrea crónica de intensidad variable. Además, puede afectar otros tejidos como la vía biliar, produciendo colecistitis alitiásica y se ha descrito como uno de los agentes involucrados en la colangiopatía del SIDA (31).

Aunque el diagnóstico etiológico de la diarrea se realiza por diversos métodos microbiológicos, existen datos clínicos nos pueden sugerir la etiología de la enfermedad

TABLA 5: Agentes etiológicos de diversos síndromes diarreicos

Síndromes	Características	Agentes etiológicos
Diarrea aguda líquida	Mecanismo no inflamatorio, mediado por enterotoxinas	Rotavirus <u>Escherichia coli</u> enterotoxigénica (ETEC) <u>Escherichia coli</u> enteropatógena (EPEC) <u>Escherichia coli</u> enteroadherente (EAEC) <u>Salmonella</u> spp <u>Cryptosporidium</u> <u>Vibrio cholerae</u> <u>Clostridium perfringens</u> <u>Bacillus cereus</u> <u>Staphylococcus aureus</u> <u>Vibrio parahaemolyticus</u> <u>Giardi</u> <u>a</u> <u>lamblia</u> Virus Norkw alk Adeno virus

Diarrea con sangre	Mecanismo inflamatorio por invasión del epitelio intestinal, denominado usualmente disentería. También hay presencia de moco y leucocitos en las heces	<u>Shigella spp</u> <u>Entamoeba histolytica</u> <u>Escherichia coli</u> enterohemorrágica (EHEC) <u>Escherichia coli</u> enteroinvasiva (EIEC) <u>Campylobacter jejuni</u> <u>Salmonella enterica</u> (Serovar Enteritidis, Choleraesuis, Paratyphi) <u>Vibrio parahaemolyticus</u> <u>Yersinia enterocolitica</u> <u>Trichinella spiralis</u> <u>Schistosoma japonicum</u> <u>Balantidium coli</u> <u>Clostridium difficile</u> <u>Aeromonas spp</u>
Diarrea crónica/Mal - absorción	Interferencia del agente infeccioso con la actividad normal del tracto gastrointestinal, pero sin daño aparente en pacientes no inmunodeficientes	<u>Giardia lamblia</u> <u>Ascaris lumbricoides</u> <u>Necator americanus</u> <u>Strongyloides stercoralis</u> <u>Trichuris trichura</u> <u>Cryptosporidium</u> <u>Isoospora belli</u> <u>Enterocytozoon bieneusi</u>
Fiebre entérica	Mecanismo invasivo con penetración a través de la mucosa intestinal y diseminación hematógena a todo el organismo <u>Salmonella enterica</u> serovar Typhi	<u>Yersinia enterocolitica</u> <u>Campylobacter fetus subsp. fetus</u> <u>Salmonella enterica</u> serovar <u>Paratyphi A y B</u> <u>Salmonella choleraesuis</u> <u>Yersinia pseudotuberculosis</u>
Gastritis o atrofia gástrica	Colonización del epitelio gástrico con ulceración	<u>Helicobacter pylori</u>
FUENTE: Hernández Cortez C, Aguilera Arreola MG, Castro Escarpulli G. Gastrointestinal diseases, situation in Mexico. Enfermedades Infecc y Microbiol. 2011;31(4):137–51		

La gastroenteritis viral es de corta duración y está asociada a mayor riesgo de vómito y deshidratación. Los vómitos y los síntomas respiratorios asociados sugieren etiología viral. Las infecciones por rotavirus suelen producir sintomatología más intensa, más vómitos y más casos de deshidratación que otros virus.

La fiebre por encima de 40°C, la aparición de sangre en las heces, el dolor abdominal intenso y los signos de afectación del SNC (irritabilidad, decaimiento, convulsiones) son signos sugestivos de etiología bacteriana ⁽³²⁾.

La fiebre es común durante un cuadro de diarrea aguda y se asocia a patógenos invasores. Generalmente se presenta al inicio del cuadro. La presencia de vómitos es frecuente en diarrea viral y enfermedad provocada por toxinas bacterianas y cólera⁽³³⁾.

No hay evidencia suficiente sobre las diferencias entre los parásitos y otros grupos de patógenos ⁽³²⁾.

La presencia de deposiciones sanguinolentas nos orienta a patógenos invasivos productores de cititoxina, característica no presente en agente virales y bacterias que producen enterotoxinas ⁽⁸⁾.

A pesar de la presencia de algunos datos clínicos, no se puede determinar el agente etiológico definitivo de la diarrea simplemente por la clínica.

Diagnóstico

Gabinete y estudios de laboratorio

Diversos autores están de acuerdo que el niño con diarrea aguda usualmente no requiere de investigación microbiológica de las heces, debido a que la mayoría es de origen viral. Si la enfermedad es debida a bacterias o protozoarios la mayoría de los niños no requiere tratamiento antimicrobiano y la identificación del patógeno generalmente no es requerida ⁽³⁾.

El tamizaje habitualmente implica pruebas no invasivas de materias fecales. Según las GPC ⁽³⁾ Debe considerarse realizar la investigación microbiológica de las heces si: el niño ha estado recientemente en el extranjero, la diarrea no ha mejorado al séptimo día, hay incertidumbre en el diagnóstico de la gastroenteritis.

Debe hacerse la investigación microbiológica de las heces en las siguientes situaciones: diarrea persistente o malabsorción, si hay poco, sangre o pus en las evacuaciones, historia de diarrea y/o vómito y el paciente no se observa estable, historia de hospitalización reciente, historia de antibioticoterapia reciente. ⁽⁹⁾

El diagnóstico rápido y acertado del patógeno implicado en el cuadro clínico es importante ya que algunos patógenos requieren un tratamiento específico; con algunos es necesario utilizar medidas de control para evitar la diseminación, y en algunos casos conocer el patógeno permitirá tomar la decisión de hospitalizar al paciente o tratarlo de forma ambulatoria ⁽³⁴⁾

Analítica en sangre

Se realizaría en casos de pacientes con deshidratación moderada o severa y en todos aquellos en los que se vaya a realizar una rehidratación con fluidos intravenosos. Se pediría un hemograma, un ionograma, bioquímica sanguínea (glucemia, función renal) y gasometría. El resultado del ionograma con los valores de sodio y la osmolaridad permite clasificar las deshidrataciones en isotónicas o

isonatrémicas ($\text{Na} = 130\text{-}150 \text{ mEq/l}$, $\text{osm} = 200\text{-}300 \text{ mOsm/l}$), hipotónicas o hiponatrémicas ($\text{Na} < 130 \text{ mEq/l}$, $\text{osm} < 280 \text{ mOsm/l}$) e hipertónicas o hipernatrémicas ($\text{Na} > 150 \text{ mEq/l}$, $\text{osm} > 300 \text{ mOsm/l}$). La mayoría de los casos tienen deshidrataciones isotónicas ⁽¹¹⁾.

Reactantes de fase aguda: El valor de la medición de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva para predecir un cultivo de heces bacteriano positivo se ha determinado en varios estudios prospectivos de cohortes de casos controlados, se ha reportado que la proteína C reactiva tenía una sensibilidad del 77%, una especificidad del 89%, mientras que la velocidad de sedimentación de globular tiene menor sensibilidad y especificidad, y la procalcitonina sérica fue más específica pero menos sensible al distinguir entre una etiología bacteriana y no bacteriana ⁽³²⁾.

Coprológico

Es el estudio o análisis de las heces y comprende la observación macroscópica, microscópica, análisis químico y parasitológico de la deposición

Examen microscópico:

Olor: El olor obedece principalmente a los productos de acción bacteriana y éste puede variar de persona a persona dependiendo de la microbiota presente y el tipo de alimentación. Los productos odoríferos son el indol, mercaptanos, escatol y ácido sulfhídrico⁽³⁵⁾.

Color: El color marrón de las heces normales tal vez lo ocasione la estercobilina (urobilina), un pigmento biliar que resulta de la acción reductora de las bacterias sobre la bilirrubina y otros factores no determinados.

Moco: Su aparición en las deposiciones suele ser reconocible macroscópicamente. Si se encuentra finamente dividido y mezclado en las heces, dándole un color brillante, entonces procede del intestino delgado a diferencia del moco en copos visibles tiene un origen más bajo y sobre todo el que se observa en tira tiene un origen en el colon distal. Su presencia en las heces es propia de los estados inflamatorios (enteritis y colitis), pero también se presenta en los estados espásticos, aún sin inflamación.

Pus: Se presenta en pequeñas cantidades en la enteritis y colitis de cualquier etiología. Pero la presencia brusca de pus abundante es indicio de la evacuación a la luz intestinal de un

absceso próximo (perirrectales, prostáticos, piosápinx, etc.). No se encuentra en heces normales. Es importante su determinación ya que aparece en la colitis ulcerosa, disentería bacilar y pacientes con abscesos o fístulas anales.

Azúcares Reductores: Los azúcares reductores suelen estar asociados con la mala absorción de nutrientes o flatos excesivos. En general la presencia de disacáridos está relacionada con la dieta o provocada por episodios de diarrea que acompañan una infección gastrointestinal aguda ⁽³⁵⁾.

pH: Las heces normales son neutras o ligeramente alcalinas pero la reacción depende de múltiples factores dietéticos y endógenos, por lo que sus variaciones tanto en la salud como en la enfermedad son irregulares y de escaso valor clínico. Las heces de los enfermos con dispepsia de fermentación presentan reacción ácida; es decir, los azúcares reductores que no se absorben, fermentan y generan ácido láctico, ácido acético, ácidos grasos de cadena corta; con ello el pH baja y las heces se acidifican a menos de 6.0, puede llegar incluso a valores de pH hasta de 4.5

Sangre Oculta: El individuo sano excreta 2.0 mL de sangre diarios en el aparato gastrointestinal. Si esta cantidad aumenta por arriba de 2.8 mL diarios, significa que hay patología. La sangre oculta en heces es muy útil para inferir este tipo de padecimientos, el examen químico tiene interés en todos los casos en que se sospecha la existencia de hemorragias digestivas subclínicas sin que sean visibles ⁽³⁵⁾.

Pigmentos biliares: son los responsables de darle color a las heces (estercobilina y estercobilinógeno). Cuando la materia fecal sale del tracto intestinal y se encuentra en contacto con el aire el estercobilinógeno se convierte en estercobilina debido a la oxidación y toma entonces la coloración marrón o café oscuro.

Grasas: La presencia de grasa en materia fecal nos da un estimado del porcentaje de grasa en la dieta que el cuerpo no absorbe y nos ayuda a evaluar el funcionamiento del hígado, vesícula biliar, páncreas y los intestinos.

La presencia de un exceso de grasa (esteatorrea) en las heces obedece a uno o varios de los siguientes mecanismos: tránsito acelerado, déficit enzimático de su digestión, déficit de absorción o hipersecreción endógena. Unas veces

predomina la grasa neutra sin desdoblar y en otros casos los ácidos grasos y jabones.

Tripsina: la tripsina y quimiotripsina son enzimas proteolíticas liberadas en el páncreas durante la digestión normal por lo tanto si el páncreas funciona adecuadamente se podrán detectar en el intestino delgado y en las heces. Cuando el páncreas no produce cantidades suficientes de tripsina y quimiotripsina se detectan cantidades inferiores a lo normal de estas enzimas en las heces.

Ameba en Fresco: La amebiasis intestinal es una infección causada por la Entamoeba histolytica. La forma infectante de E. histolytica es el quiste maduro tetranucleado. El hombre no es el único pero sí el principal reservorio de E. histolytica y como portador sano o convaleciente, es la principal fuente de excreción de quistes patógenos.

Citología de moco Fecal: Dentro de las pruebas de laboratorio recomendadas para abordar la enfermedad diarreaica, se encuentra en primer lugar la citología del moco fecal, la cual nos permite diferenciar la etiología de una infección viral o bacteriana; esto es, el reporte de más de 10 leucocitos por campo orienta a una etiología infecciosa; si estos son predominantemente mononucleares debe pensarse en etiología viral, pero si el predominio es de polimorfonucleares, su etiología será probablemente bacteriana.

Examen microscópico

TABLA 6: HALLAZGOS Y SIGNIFICADO CLÍNICO DE EXAMEN MICROSCÓPICO EN HECES	
Hallazgos	Significado Clínico
Gló-bulos Rojos	Colitis amebiana, sangrado del tubo digestivo, enfermedad de Crohn.
Presencia de Leucocitos	Colitis ulcerativa, Disentería bacilar crónica, abscesos localizados, fístulas del recto o ano, tifoidea, shigelosis, salmonelosis, <u>Yersinia</u> , <u>E. coli</u> enteroinvasora.
Ausencia de Leucocitos	Cólera, diarrea inespecífica o viral, colitis amebiana, Parasitosis (giardia y entamoeba).
Acidos grasos	Malabsorción, enfermedad del intestino delgado, fístula gastrocólica, tránsito intestinal acelerado.
Grasas neutras	Insuficiencia pancreática, pancreatitis crónica, obstrucciones del conducto de Wirsung, tumor en páncreas, obstrucciones del conducto biliar. También se eleva en aplicación de supositorios, ingestión de aceite de castor, ingestión de mayonesa dietética, dieta con fibra abundante,

Jabones (grasas desdobladas)	Enfermedad celíaca.
Células epiteliales	Su presencia es normal, sin embargo en exceso indican excesiva irritabilidad.
Fibras musculares	a) Mal digeridas b) Parcialmente digeridas c) Bien digeridas La presencia de fibras musculares mal digeridas se llama creotorrea. Se puede deber a una insuficiencia gástrica o pancreática.
Almidones	1. Mala digestión: no se realiza procesamiento del almidón de los alimentos para su absorción en el intestino. La razón puede ser falta de líquido pancreático por obstrucción del conducto pancreático debido a cálculos o tumores, una enfermedad del páncreas o la fibrosis quística. 2. Ingesta excesiva de almidón: si se ingiere una cantidad excesiva de almidón con los alimentos. éstos no se pueden digerir adecuadamente.
Cristales	Cristales de Oxalato de Calcio: Normal y aumentada su presencia en insuficiencia gástrica. Cristales de Colesterol: Cálculos biliares. Cristales de Hamatoidina: Agujas amarillas, se presentan en grupos, aparecen después de hemorragias. Cristales de Charcot Leyden: Presentes en amibiasis, diarreas por Isospora belli, son cristales octaédricos alargados, producidos por la degradación de eosinófilos.
FUENTE: Susan King Strasinger y Schaub Di Lorenzo, Análisis de orina y de líquidos corporales. 5a edición, Buenos Aires: Médica Panamericana.	

Se ha propuesto que la presencia de leucocitos fecales en deposición podría definir los patógenos a estudiar; sin embargo, su valor predictivo es deficiente. Datos actuales le otorgan una sensibilidad de 40% y una especificidad de 78% en el diagnóstico de diarrea bacteriana por lo que no se recomienda su uso de rutina.

Coprocultivo

Considerando que la gastroenteritis puede ser causado por una amplia gama de agentes enteropatógenos, que el coprocultivo es un examen complejo, de alto costo y que requiere personal especializado, es necesario racionalizar la indicación de este examen seleccionando los pacientes en quienes se realizará y de acuerdo a los antecedentes clínico-epidemiológicos seleccionar también, en determinadas situaciones, los agentes a investigar.

Se recomienda efectuar coprocultivo frente a las siguientes situaciones clínicas:

- En pacientes con factores de riesgo especiales: diarrea severa que no cede a tratamiento sintomático, diarrea con sangre, diarrea prolongada en inmunosuprimidos, en neonatos, si existen antecedentes de viajes recientes.

- Estudio de brotes de gastroenteritis asociados al consumo de agua o alimentos o enfermedades transmitidas por alimentos.
- Estudios epidemiológicos para actualizar la importancia relativa de los agentes etiológicos o para programas de vigilancia.

El coprocultivo tiene gran valor en los estudios epidemiológicos; sin embargo, el estudio etiológico de la diarrea aguda en todo paciente es cuestionable, ya que la gran mayoría de los episodios son autolimitados y el manejo clínico es independiente de la etiología; lo más importante es la prevención y el manejo de la deshidratación. Desde este punto de vista, el síndrome diarreico producido por *Shigella*, es de las pocas etiologías que se beneficiarían con un tratamiento antimicrobiano y de estudios de susceptibilidad. En general su positividad, oscila entre 1,8 y 4,4%.

Se recomienda obtener la muestra precozmente dentro de la evolución del cuadro clínico, momento en que la concentración bacteriana excretada es alta.

Muestra:

Deposición: Es una muestra representativa del sitio de la infección, aunque tiene una cantidad importante de flora comensal acompañante. De existir mucus, pus o sangre en la muestra, seleccione esta parte para ser sembrada. La muestra recién emitida (hasta una hora) no requiere medio de transporte, si se siembra después de una hora, requiere medio de transporte sin refrigerar, el cual se puede mantener hasta 48 a 72 horas.

Forma de obtención: Espontánea (recién emitida, pañal), catéter rectal o torulado rectal.

El medio de transporte más recomendado es Cary-Blair, ya que permite una adecuada sobrevivencia de *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*, *V. cholerae*, *V. parahemolyticus*, *Campylobacter* y *Yersinia*. Tiene un bajo contenido de nutrientes para evitar la multiplicación bacteriana, bajo potencial de oxidación-reducción y un pH alto (8,0-8,5) que minimiza la destrucción bacteriana debido a formación de ácido.

Si bien el estudio de dos muestras aumenta la recuperabilidad respecto de una sola muestra, este aumento no es significativo. Por ello se recomienda estudiar una sola muestra enfatizando en la calidad y oportunidad de la misma. El rendimiento del coprocultivo está más condicionado por el número y tipo de medios selectivos y por el número de colonias que se analizan, que por el número de

muestras

Medios de cultivo:

Básicos:

- *Mac Conkey + un segundo selectivo diferencial:* Las alternativas para el segundo medio diferencial pueden ser: Agar Hektoen, agar SS, agar XLD. Cada laboratorio debe utilizar el medio con el que esté más familiarizado.
- *Mac Conkey sorbitol:* Cuando se implementa la búsqueda de ECEH O157 se deben buscar colonias sorbitol negativas (incoloras).

Complementarios:

- *Caldo selenito*
- *Medio selectivo para Yersinia*
- *Un medio no selectivo como agar sangre*
- *Medio selectivo para Campylobacter*

Como criterio general la recomendación es no realizar de rutina el antibiograma a las bacterias enteropatógenas aisladas, ya que como se mencionó anteriormente el uso de antimicrobianos está indicado para un número limitado de agentes y sólo cuando la severidad del cuadro lo amerita.

El antibiograma debería realizarse en las cepas de *Shigella*, considerando la alta prevalencia de cepas multiresistentes y la necesidad de orientar un tratamiento eficaz. Sensidiscos recomendados para el antibiograma en *Shigella* son: ampicilina, cotrimoxazol, cefotaxima, cloranfenicol, ácido nalidíxico y ciprofloxacina. La inclusión de estos antimicrobianos tiene como objetivo mantener una vigilancia de la resistencia en enteropatógenos pero, para dar una adecuada orientación clínica, no se debería informar ampicilina ni cefotaxima.

En las cepas de *Salmonella* sólo sería útil realizar antibiograma cuando se plantea que la infección es invasora y no se limita a una infección intestinal, pues el uso de antimicrobianos no beneficia el curso clínico de la diarrea por *Salmonella*. Cuando se realiza antibiograma se recomienda el mismo panel de sensidiscos señalados por *Shigella* y agregar gentamicina y amikacina⁽³⁶⁾.

Técnicas rápidas basadas en observación microscópica

La tinción de Gram, técnica utilizada en la mayoría de muestras clínicas, no es útil en muestras de heces, pues se teñirán las bacterias de la microbiota habitual. Sí que permite observar las estructuras curvadas características de *Campylobacter*, que puede tener valor en determinadas circunstancias, aunque no se realiza de rutina. El examen microscópico para detectar leucocitos es poco específico, pero puede ser de utilidad si se sospecha enteritis invasiva ⁽³⁴⁾.

Técnicas rápidas basadas en la reacción antígeno- anticuerpo Enzimoimmunoanálisis tipo ELISA

Utilizan anticuerpos específicos del antígeno problema, unidos generalmente a los pocillos de una microplaca. El antígeno presente en la muestra clínica se combina con el anticuerpo fijado a la fase sólida y su presencia se detecta mediante la adición de un segundo anticuerpo conjugado a una enzima. Las enzimas empleadas con mayor frecuencia son la peroxidasa y la fosfatasa alcalina.

Al actuar la enzima sobre el sustrato, se producirá una señal colorimétrica observable a simple vista o cuantificable mediante el uso de un espectrofotómetro. En general, los valores de sensibilidad y especificidad de estas técnicas son excelentes. Permiten procesar simultáneamente lotes de muestras y, en algunos casos, realizar una cuantificación del antígeno detectado. Son técnicas laboriosas ya que requieren la adición de múltiples reactivos, pasos de lavados y tiempos de incubación. Sin embargo, son fácilmente automatizables ⁽³⁴⁾.

El análisis para la detección de antígenos virales es el método diagnóstico más utilizado. Son métodos sencillos, rápidos y sensibles. Debido a que no cuentan con una especificidad del 100%, las muestras positivas se deben confirmar mediante otro ELISA denominado de bloqueo ⁽³⁷⁾.

Enzimoimmunoanálisis de membrana

El anticuerpo de captura se inmoviliza en una membrana a través de la cual fluye la muestra. Si el antígeno está presente, será retenido por dicho anticuerpo, y la unión antígeno-anticuerpo se pondrá de manifiesto, como en un ELISA convencional, mediante un segundo anticuerpo conjugado a una enzima. La interacción de la enzima y su sustrato provoca un cambio de color.

Una determinación se considera positiva cuando se obtienen bandas coloreadas tanto en la línea control (donde se fija el conjugado)

como en la línea de reacción (donde se fija el antígeno). Mediante este tipo de ensayos las muestras se procesan individualmente, no se requieren equipos ni personal especializado, los resultados se obtienen aproximadamente en 15-20 min, y son fácilmente interpretables.

Pruebas inmunocromatográficas o inmunoanálisis de flujo lateral (lateral flow)

Consisten en membranas de nitrocelulosa o nylon, a modo de tira o de cassette, por las que fluye la muestra por capilaridad. En los ensayos tipo sándwich, los más habituales, se distinguen 2 zonas en la tira: la zona de reacción, donde se inmovilizan anticuerpos contra el antígeno problema y la zona de control, donde se inmovilizan anticuerpos anticonjugado. El conjugado es un anticuerpo, específico del antígeno problema, marcado con una molécula de oro coloidal o bien con unas microesferas de poliestireno coloreadas.

Si el antígeno está presente en la muestra, se unirá, tanto al anticuerpo conjugado como al anticuerpo de captura inmovilizado en la zona de reacción. El exceso de anticuerpo conjugado seguirá migrando a través de la membrana hasta quedar retenido en la zona de control. La mayoría presentan valores elevados de sensibilidad y especificidad, aunque en general inferiores a los que presentan las técnicas de ELISA convencionales.

Técnicas de aglutinación en látex

Se basan en el empleo de partículas de látex unidas al fragmento cristalizante (Fc) de las inmunoglobulinas. Los fragmentos de unión del anticuerpo (Fab) quedan expuestos y son capaces de unirse al antígeno que se encuentra en la muestra.

Cuando los anticuerpos se unen al antígeno se produce un entramado de las partículas de látex que da como resultado una aglutinación visible. Este tipo de técnicas requieren procesar las muestras individualmente, son fáciles de realizar, rápidas y no necesitan equipos especiales. Sin embargo, pueden producirse reacciones cruzadas con otros antígenos de la muestra o fenómenos de prozona, en los cuales un exceso de anticuerpos impide la formación del entramado.

Inmunofluorescencia directa

Se basa en la detección de antígenos mediante la utilización de anticuerpos marcados con un fluorocromo sobre extensiones de muestras clínicas realizadas sobre un portaobjetos. La extensión se

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

fija, se incuba con el anticuerpo específico para el antígeno problema conjugado con el fluorocromo y, tras un lavado, se realiza la lectura de los resultados por observación al microscopio de fluorescencia. Sus principales desventajas son el coste de los reactivos y la laboriosidad de la técnica.

Técnicas rápidas moleculares

Las técnicas moleculares han revolucionado el diagnóstico microbiológico y, a pesar de su elevado coste, representan una interesante alternativa a los métodos convencionales debido a su rapidez y a su elevada sensibilidad y especificidad. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) reproduce in vitro el proceso fisiológico de la duplicación del ADN en las células, amplificando exponencialmente una secuencia específica de ADN bicatenario.

La PCR tras transcripción inversa o RT-PCR se utiliza para la detección y amplificación del ARN. El ARN presente en la muestra se utiliza como molde para sintetizar el ADN complementario (ADNc) mediante una transcriptasa inversa o transcriptasa reversa, y el ADN resultante se amplifica mediante una PCR convencional(34).

La PCR cuantitativa (qPCR) o PCR en tiempo real es mucho más rápida que la convencional, y proporciona una cuantificación continua y precisa del ADN que se va formando. Para cuantificar el ADN o ARN presente en la muestra es necesario realizar en paralelo una curva patrón.

Las PCR multiplex permiten, mediante el uso de múltiples sondas o parejas de cebadores, la detección simultánea de diferentes patógenos. Estos sistemas permiten realizar un diagnóstico sindrómico de la enfermedad gastrointestinal detectando, de forma simultánea, los enteropatógenos más frecuentemente implicados, incluyendo bacterias, virus y parásitos.

Diagnóstico sindrómico de gastroenteritis

En los últimos años han surgido numerosos paneles sindrómicos para el diagnóstico microbiológico de diferentes enfermedades infecciosas, incluyendo patógenos productores de diarrea. Permiten disponer de resultados en poco tiempo de todos los patógenos incluidos en el kit y pueden ser una herramienta muy importante en algunas situaciones, como en pacientes inmunodeprimidos o pacientes graves (38). La detección de la mayoría de los patógenos tiene una buena sensibilidad y tiene gran valor en la detección de coinfecciones.

El sistema realiza la extracción de los ácidos nucleicos, PCR multiplex nested, y análisis de temperaturas de fusión. La realización de la prueba junto con el análisis tarda unos 60 min. Se detectan mayores tasas de positividad y un porcentaje importante de infecciones mixtas, más frecuentes en niños menores de 5 años o en pacientes no hospitalizados. Los patógenos más frecuentes en coinfección fueron *Campylobacter* y ECEP.

El panel Ecoli Gastrointestinal Panel® es un test cualitativo que puede detectar e identificar simultáneamente 12 patógenos gastrointestinales en muestras fecales, que debe ser utilizado como método diagnóstico junto con los hallazgos clínicos y de laboratorio. Cada unidad de puede procesar una muestra por hora(4)

El sistema procesa automáticamente la muestra a través de las siguientes etapas:

- Purificación de ácidos nucleicos
- Transcripción reversa y multiplex PCR
- Segunda etapa / “nested” PCR with species specific primers
- Detección con análisis de curva

Los patógenos detectados por el sistema son los siguientes:

E. coli enteropatógena, E. coli Enterohemorrágica, E. coli Enteroinvasiva, E. coli enterotoxigénica, E. coli Enteroagregativa, Salmonella spp, Shigella spp, Campylobacter spp, adenovirus, norovirus, rotavirus y astrovirus

Numerosas publicaciones han mostrado el valor de la detección molecular de enteropatógenos en comparación con los métodos convencionales. En el continente Europeo en el año 2015 se arrojaron resultados similares. Se realizó un estudio multicéntrico⁽³⁹⁾ para determinar el espectro de posibles patógenos causantes de gastroenteritis aguda adquirida en la comunidad utilizando las técnicas de laboratorio convencionales y un sistema basado en detección en tiempo real por PCR para obtener información de los agentes etiológicos mas comunes en este continente.

Se concluye que éste método identificó al menos un microorganismo en el 54% de las muestras, vs una detección del 18.1% con pruebas convencionales. Asi mismo logró detectar más de 1 microorganismo en el 16.4% de las muestras estudiadas vs. una detección de solo 1% por métodos convencionales (39) apoyando así la teoría de que la presencia de múltiples patógenos en muestras fecales es subestimada en los estudios de rutina. Los patógenos más comúnmente detectados hasta en un 84% son *Escherichia coli*

enteropatógena EPEC o EAEC (39) (40) seguidos de *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, AEEC, norovirus y ETEC. Este estudio confirma que rotavirus y *Salmonella* dejaron de ser los patógenos gastrointestinales más comunes causantes de EDA en este continente, gracias a los programas internacionales de inmunización para rotavirus (recomendado por la OMS desde 2009) y las medidas legales de control avícola en los últimos años. (39)

Norovirus ha sido identificado como la principal etiología de gastroenteritis viral adquirida en la comunidad y *Clostridium difficile* como etiología bacteriana, concordando así la situación actual tanto en Europa como en Estados Unidos (39)(2). Considerando la importancia actual de *C. difficile* toxigénica se sugiere que los laboratorios busquen de manera rutinaria este germen en todas las muestras fecales en estudio por gastroenteritis aguda.

De la misma manera se tiene reporte de un estudio prospectivo del 2013-2014, realizado en la Clínica Mayo en Rochester MN, en el que se estudiaron 230 muestras fecales de las cuales 76 (33%) fueron positivas para uno o más patógenos gastrointestinales por el método PCR multiplex, vs. un 8.3% de positividad detectada por estudios de rutina. Así mismo se lograron detectar por PCR multiplex infecciones mixtas en el 21.1% contra un 8.3% detectado por métodos de rutina (40).

En Austria en el año 2014, se realizó un estudio en el cual las muestras fecales fueron enviadas a un laboratorio privado y a su vez al laboratorio del Hospital Universitario para realizar pruebas de rutina (cultivos, detección de antígenos, microscopía y PCR en tiempo real), arrojando resultados positivos para uno o más patógenos gastrointestinales en solo 8.5% y 2.7% respectivamente (39).

El uso de éste método puede mejorar dramáticamente el tiempo de diagnóstico y tratamiento a establecer.

La identificación de gérmenes patógenos, ya sean bacterias, virus, o parásitos, en una muestra de materias fecales de un niño con diarrea no indica en todos los casos que ese sea el agente causante de la enfermedad.

La técnica de PCR multiplex mostró una sensibilidad de 100% y una especificidad de 97%, encontrando 54% de pruebas positivas en contraste con los métodos convencionales encontrando únicamente 18% de pruebas positivas.

Estudios de gabinete

La valoración radiológica de abdomen se deberá de realiza para descartar patologías abdominales médica o quirúrgicas, están indicados en lactantes con distensión abdominal de más de 3cm de aumento del perímetro abdominal, acompañada de vómito, dolor, edema de pared, resistencia abdominal, rechazo a la vía oral o disminución de la peristalsis ⁽⁴¹⁾.

Tratamiento

Según las guías de práctica clínica de nuestro país⁽³⁾ estas son las recomendaciones de hospitalización por consenso:

- Niños con choque
- Niños con gastroenteritis aguda con deshidratación grave
- Niños con deshidratación leve a moderada deben ser observados en el hospital por un periodo por lo menos de 6h para asegurar una rehidratación exitosa (3-4h) y el mantenimiento de la hidratación (2-3 h).
- Niños con mayor riesgo de deshidratación de acuerdo a su edad (lactantes <6 meses), evacuaciones líquidas frecuentes (> de 8 en 24h) o vómitos (>4 en 24h) deben ser vigilados en un hospital por lo menos 4-6h para asegurar el mantenimiento adecuado de la hidratación.
- Anormalidades neurológicas (letargia, crisis convulsivas, etc.)
- Falla al tratamiento con SRO.
- Sospecha de condición quirúrgica.
- Niños cuyos padres o cuidadores que no sean diestros en el manejo de la condición del niño en el hogar deben ser ingresados.

En cuanto al tratamiento farmacológico no debe ser dado en la vasta mayoría de los niños sanos con gastroenteritis aguda, solamente para patógenos específicos o cuadros clínicos definidos (33), radicando aquí la importancia de la detección del patógeno específico para normar conducta a seguir

Manejo de la deshidratación

La reposición de líquidos y electrolitos por vía oral se puede conseguir con la administración de sales de rehidratación oral–soluciones que contienen sodio, potasio y glucosa. La diarrea

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

aguda en niños siempre debe ser tratada con una solución de rehidratación oral según los planes A, B o C siguientes ⁽⁴²⁾:

Plan A: sin deshidratación. El consejo nutricional y un aumento de la ingesta de líquidos son suficientes. En lactantes menores de 6 meses que todavía no han empezado a tomar sólidos, la solución de rehidratación oral es de elección antes de tomar leche. La leche materna o la leche en polvo de vaca se administran sin restricciones concretas. En caso de alimentación mixta con lactancia materna/artificial, hay que aumentar la proporción de lactancia materna.

Plan B: deshidratación moderada. Cualquiera que sea la edad del niño, se aplica un plan de tratamiento de 4 horas para evitar problemas a corto plazo. Inicialmente, no se debe prever la alimentación. Se recomienda enseñar a los padres cómo administrar unos 75 ml/kg de una solución de rehidratación oral con una cucharilla durante un período de 4 horas, y se sugiere que los padres observen la tolerabilidad al principio del tratamiento. Se puede administrar una mayor cantidad de solución si el niño sigue presentando deposiciones frecuentes.

En caso de vómitos, se debe suspender la rehidratación durante 10 minutos y después se reanuda a una menor velocidad (aproximadamente una cucharadita cada 2 minutos). El estado del niño debe ser reevaluado a las 4 horas a fin de decidir sobre el tratamiento posterior más adecuado. La solución de rehidratación oral se debe seguir ofreciendo una vez la deshidratación haya sido contenida, mientras el niño siga teniendo diarrea.

Plan C: deshidratación grave. Es necesaria la hospitalización, pero la prioridad más urgente es iniciar la rehidratación. En el hospital, si el niño puede beber, hay que administrar solución de rehidratación oral mientras llega, e incluso durante, la infusión intravenosa (20 ml/kg cada hora por vía oral antes de la infusión, después 5 ml/kg cada hora por vía oral durante la rehidratación intravenosa).

Para el suplemento intravenoso, se recomienda que una solución compuesta de lactato sódico se administre a una velocidad adaptada a la edad del niño (lactante menor de 12 meses: 30 ml/kg durante 1 hora, después 70 ml/kg durante 5 horas; niños mayores de 12 meses: las mismas cantidades durante 30 minutos y 2,5 horas respectivamente).

Si no es posible la vía intravenosa, una sonda nasogástrica también es adecuada para administrar la solución de rehidratación oral, a una

velocidad de 20 ml/kg cada hora. Si el niño vomita, se reduce la velocidad de administración de la solución oral.

El uso de sonda nasogástrica para administrar sales de rehidratación oral es común pero no una práctica universal. Puede permitir la rehidratación oral en niños que no pueden tomar las sales de rehidratación oral. Si el niño vomita persistentemente las sales de rehidratación oral, la infusión continua a través de sonda nasogástrica puede mejorar la tolerancia, pero no hay estudios de este método de administración. Puede incomodar y estresar al niño. Este asunto debe de balancearse contra la alternativa del tratamiento intravenoso, que se asocia a inadaptabilidad y complicaciones tales como la flebitis o celulitis.

Hay evidencia que en la deshidratación moderada, la rehidratación nasogástrica usando sales de rehidratación oral, es tan efectiva como la rehidratación intravenosa. Los niños que recibieron sales de rehidratación oral tuvieron significativamente menos vómito y diarrea, mejoraron la ganancia de peso a su egreso comparado con pacientes que recibieron líquidos intravenoso ⁽³³⁾.

Tratamiento nutricional

No existe ninguna evidencia científica que justifique la realización de cambios significativos en la dieta del niño para el tratamiento de una diarrea aguda. En los niños que no están deshidratados, se debe continuar su alimentación de forma normal y, cuando existe deshidratación, se recomienda un periodo de ayuno (en el que se administran sales de rehidratación oral) no superior a 4-6 horas antes de reiniciar la alimentación ⁽³²⁾.

En los lactantes alimentados con lactancia materna, se debe continuar con esta de manera normal, ya que varios estudios han demostrado que la lactancia disminuye la intensidad y la duración de la diarrea. En niños lactados con fórmula, no se deben hacer cambios en su fórmula normal, ni dar biberones con la fórmula más diluida ⁽³²⁾.

Las leches sin lactosa no se utilizarán en la mayoría de las ocasiones y deben quedar reservadas para aquellos niños en los que, llevando ya varios días de diarrea, aparezcan signos sugestivos de intolerancia a la lactosa (lo recomendable sería hacer detección de cuerpos reductores y pH en heces, pero el diagnóstico se puede basar en signos clínicos, como heces explosivas, acuosas, ácidas, con irritación importante del área perianal) ⁽⁴³⁾.

No existe evidencia que respalde la necesidad de cambiar rutinariamente de una fórmula a base de leche de vaca a una fórmula de soya o hidrolizado, incluso en los primeros 2 meses de vida ⁽³²⁾.

En los niños mayores, se debe hacer una dieta normal, apetecible, intentando evitar los alimentos muy ricos en azúcares refinados o alimentos muy grasos.

TABLA 7: Componentes de sales de rehidratación OMS

Componentes	Solución (mEq o mmol/l)
Glucosa	75
Sodio	75
Cloro	65
Potasio	20
Citrato	10
Osmolaridad	245

FUENTE: Materan M, Tomat M, Pérez D, Roa B, Meneses R. Terapia de rehidratación oral. Arch Venez Pueric Pediatr. 2009;72(4):143–56.

Tratamiento farmacológico

La mayoría de los niños con GEA en nuestro medio no van a necesitar ningún tipo de tratamiento farmacológico. Los fármacos que se podrían utilizar se detallan a continuación.

Antieméticos. No se deben utilizar de forma rutinaria en los niños con vómitos en el contexto de una GEA. En varios estudios se ha demostrado que, aunque tanto ondasetrón como metoclopramida reducen los vómitos, tienen efectos secundarios importantes y pueden aumentar la diarrea posiblemente por la retención de toxinas que habrían sido eliminadas con los vómitos. En la actualidad, el único aconsejado sería el ondasetrón y solo para casos muy seleccionados de vómitos incoercibles y en ámbito hospitalario ⁽³²⁾.

Antiperistálticos. La loperamida no se debe usar en el tratamiento de la GEA en niños por sus importantes efectos secundarios ⁽³²⁾

Racecadotriilo. Es un fármaco anti-secretor, que funciona a través de la inhibición de la encefalinasa intestinal, reduciendo la secreción de agua y electrolitos a la luz intestinal. En los niños con diarrea moderada o grave, el racecadotriilo asociado a las sales de rehidratación oral reduce la intensidad y la duración de la diarrea, mejorando además la tolerancia de las sales de rehidratación oral. Es un fármaco que puede ser considerado como tratamiento de las diarreas moderadas o graves ⁽³²⁾⁽¹¹⁾.

Probióticos. Los probióticos pueden ser eficaces en el tratamiento de las diarreas. Se recomienda utilizar aquellos que han demostrado eficacia en los estudios realizados y a las dosis adecuadas. Hasta el momento, los dos probióticos que han demostrado su eficacia en los distintos metaanálisis son: *Lactobacillus GG* y *Saccharomyces boulardii*. Reducen la intensidad y la duración de la diarrea, más en los casos de diarreas secretoras o virales, que en el caso de patógenos enteroinvasivos⁽³²⁾. Las dosis utilizadas deben ser superiores a 10^{10} - 10^{11} UFC y su eficacia es mayor cuanto antes se empiezan a administrar tras el inicio de los síntomas⁽¹¹⁾.

Prebióticos. Los prebióticos son alimentos o nutrientes no digeribles que favorecen el desarrollo y la actividad de la flora saprofita colónica habitual. De momento, no está demostrada su utilidad en el tratamiento de la gastroenteritis aguda y no se recomienda su administración ⁽³²⁾.

Otros fármacos. La esmectita es un adsorbente (silicato de aluminio y magnesio), que tiene la capacidad la captar las enterotoxinas producidas por los patógenos intestinales, incrementando la reabsorción de agua y electrolitos y favoreciendo la recuperación de la mucosa intestinal. Se usa en varios países europeos y, aunque en las guías internacionales no se recomienda su uso de manera rutinaria, se acepta su posible utilidad y uso en niños con gastroenteritis aguda ⁽¹¹⁾.

Micronutrientes. La OMS recomienda los **suplementos de zinc** para todos aquellos niños con GEA a nivel mundial. El déficit de zinc es común en niños malnutridos en los países en vías de desarrollo y está asociado con una disminución en la reabsorción de agua y electrolitos a nivel intestinal, disminuyen la clínica y la duración de las diarreas, aconsejando la OMS su uso (10-20 mg/día), durante 10- 14 días, en todos los niños con diarrea ⁽⁸⁾⁽¹¹⁾.

Otros micronutrientes, como el ácido fólico o la glutamina, no se recomiendan para el tratamiento de los niños con GEA ⁽³²⁾

Tratamiento antibiótico.

La gastroenteritis en niños habitualmente se autolimita y no requiere tratamiento antibiótico. En el espectro de patógenos comúnmente responsables de la gastroenteritis el beneficio del tratamiento empírico de los antibióticos es poco probable. ⁽³⁾

Los antibióticos deben ser considerados para el tratamiento de diarrea invasiva, definida como diarrea de inicio agudo, sanguinolenta/mucosa (con leucocitos polimorfonucleares en heces

cuando está disponible el estudio) con fiebre alta (33).

Se recomienda dar tratamiento antibiótico a todo niño con sospecha o confirmación de sepsis, con infección bacteriana con diseminación extraintestinal, menores de 6 meses con gastroenteritis por salmonella, desnutrido o inmunocomprometido con gastroenteritis por salmonella, con Enterocolitis Pseudomembranosa asociada a Clostridium difficile, giardosis, shigelosis disenteriforme, amebiasis disenteriforme o cólera. (33)

Tabla 8: Recomendaciones para la terapia contra patógenos específicos		
Patógeno	Pacientes inmunocompetentes	Pacientes inmunocomprometidos
<i>Shigella spp</i>	Trimetroprim-Sulfametoxazol dosis pediátrica 5 y 25mg/kg respectivamente, 2 veces al día por 3 días (si es susceptible) a o fluoroquinolona (ofloxacina, norfloxacina o ciprofloxacina).	7-10 días
<i>Salm onella spp no typhi</i>	No recomendado rutinariamente, pero si el paciente esta grave o es < 6 meses o >50 años de edad o tiene prótesis, enfermedad valvular cardiaca, malignidad o uremia, TMP-SMZ (si es susceptible) o fluoroquinolona, 2 veces al día por 5-7 días, ceftriaxona 100 mg/kg/día en 1 o 2 dosis	Por 14 días o prolongar si hay recaída
<i>Campylobacter spp</i>	Eritromicina por 5 días	Sin cambios
<i>Escherichia coli spp</i> Enterot oxigénica Enteropato	TMP/SMZ, 2 veces al día por 3 días (si es susceptible) o fluoroquinolonab 2 veces al día por 3 días. Igual que el anterior	Sin cambios Sin cambios Sin cambios

génica		Considerar fluoroquinolona como para E. coli enterotoxigénica
Enterorinvasiva	Igual que el anterior	
Enteroagregativa	Desconocido	Sin cambios
Entero hemorrágica (STEC)	Evitar medicamentos antimotilidad: el papel de los antibióticos es poco claro y debe evitarse la administración	
<i>Yersinia spp</i>	Los antibióticos no son requeridos usualmente. Para	Doxicilina, aminoglucosido (en combinación) o
	infecciones graves o asociadas a bacteremia tratarlas como un huésped inmunocomprometido usando terapia combinada con doxicilina, aminoglucosido, TMP/SMZ o fluoroquinolona	TMP/SMZ o fluoroquinolona
<i>Vibrio cholerae</i> 01 o 0139	Doxicilina o tetraciclina o TMP/SMZ o fluoroquinolona	Sin cambios
<i>Clostridium difficile</i> toxigénico	Los antibióticos que lesionen deben ser evitados si es posible. Metronidazol por 10 días.	Sin cambios
<i>Giardia</i>	Metronidazol 7 a 10 días.	Sin cambios
<i>Cryptosporidium spp</i>	Si es grave, considerar paromomicina por 7 días como para los huéspedes inmunocomprometidos	Paromomicina 14 a 28 días, altamente activo en la terapia antiretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa es garantizado para pacientes con SIDA.
<i>Isospora spp</i>	TMP/SMZ por 7 a 10 días.	TMP/SMZ por 10 días, seguido por TMP/SMZ 3 veces a la semana o semanalmente sulfadoxine y pirimetamina indefinidamente para pacientes con SIDA.

		Cyclospora
<i>Microsporidium spp</i>	No determinado.	Albendazol por 3 semanas, altamente activo en la terapia antiretroviral, incluyendo inhibidores de la proteasa es garantizado para pacientes con SIDA.
<i>Entamoeba histolytica</i>	Metronidazol por 5 a 10 días más diiodohidroxiquinoleina por 20 días o paromomicina por 7 días.	Igual
Fuente: IDSA GUIDELINES CID / GPC Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diarrea Aguda en Niños de Dos Meses a Cinco Años		

OBJETIVOS

GENERAL

Identificar la etiología infecciosa mediante PCR multiplex en heces fecales de los niños menores de cinco años que acuden por diarrea aguda al servicio de urgencias del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

ESPECIFICOS

- Describir las características sociodemográficas de menores de 5 años con diarrea aguda que acudieron en el periodo del estudio al servicio de urgencias pediátricas del Centenario Hospital Miguel Hidalgo
- Actualizar la incidencia de enfermedad diarreica aguda en el servicio de urgencias pediátricas del Centenario Hospital Miguel Hidalgo
- Analizar los agentes infecciosos de la diarrea aguda, el cuadro clínico, uso de antibióticos y días de estancia hospitalaria.

HIPÓTESIS

No necesaria en este caso al tratarse de un estudio descriptivo.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO

Observacional

DISEÑO DE ESTUDIO

Prospectivo de corte transversal

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes menores de cinco años que se ingresan con diagnóstico de enfermedad diarreica aguda al servicio de urgencias pediátricas del Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante el periodo de estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes menores de cinco años que ingresen al servicio de urgencias pediátricas con diagnóstico de enfermedad diarreica aguda.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diarrea no entérica: neumonía, infección de vías urinarias, meningitis, otitis media aguda, síndrome de choque tóxico.
- Alteraciones gastrointestinales no infecciosas: colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn.

Alteraciones abdominales quirúrgicas: obstrucción intestinal, intususcepción, isquemia intestinal, apendicitis, síndrome de intestino corto.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes a quienes no sea posible dar seguimiento clínico por alta voluntaria
- Pacientes a quienes no sea posible dar seguimiento clínico por traslado a otra institución

TIPO DE MUESTREO

No probabilístico por conveniencia

TAMAÑO DE MUESTRA

No fue necesario calcular el tamaño de la muestra. Se incluyeron todos los pacientes menores de cinco años que acudieron al servicio de urgencias pediátricas con enfermedad diarreica aguda durante el periodo de estudio.

Descripción de variables:

Variable Dependiente :

Enfermedad Diarreica Aguda

Variabes independientes:

Días de estancia
intrahospitalaria. Gravedad
del episodio de
gastroenteritis Estudios de
laboratorio y gabinete

LOGÍSTICA

De los pacientes menores de cinco años que se ingresaron con diagnóstico de enfermedad diarreica aguda al servicio de urgencias pediátricas del Centenario Hospital Miguel Hidalgo se recolectaron las variables diseñadas en la hoja de recolección de datos, se tomó muestra de materia fecal en un contenedor estéril, se analizó por el personal de los proveedores capacitados para realizar dicho examen durante el periodo de estudio. La realización de PCR multiplex para patógenos gastrointestinales no generó ningún gasto para el paciente, el costo de la prueba fue absorbido por la institución donde se realizó el estudio. Se recolectó información del expediente del paciente y del laboratorio.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA:**

Para los datos generales de los pacientes

- Medidas de tendencia central: media, mediana, moda
- Medidas de dispersión: desviación estándar
- Tablas de frecuencias para las variables nominales categóricas y ordinales

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos necesarios para nuestro estudio estuvieron sujetos a las normas éticas manejadas en el código de Nuremberg, informe de Belmont y declaración de Helsinki que resumen: respeto por las personas, beneficencia y justicia. Se respetó, el reglamento de la Ley General de Salud, por lo que a pesar de ser un estudio observacional contamos con un consentimiento informado para los padres o tutores de los niños que participan en el estudio.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos: Para realizar el análisis de expedientes y recolección de datos: tres médicos, personal empleado en expediente clínico. Para recolectar y procesar muestra fecal: personal médico y laboratorio.

Recursos materiales: Reactivo PCR multiplex para muestra fecal. Análisis en computadoras personales, recolección de datos.

Recursos financieros: El costo de las pruebas de PCR multiplex para patógenos gastrointestinales fue absorbido por la institución donde se realizó el estudio



RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de los meses de julio a septiembre de 2019, se estudiaron 34 pacientes, el 62% de los mismos de sexo masculino y el 47% eran menores de un año. El 68% procedente de domicilio y el 38% había recibido previamente terapia antimicrobiana. A su ingreso, el 53% (18/34) de los pacientes recibió terapia antimicrobiana.

Se reportó que el 41% de las pruebas PCR multiplex realizadas en niños menores de cinco años con diagnóstico de diarrea aguda reportaron etiología bacteriana, siendo *Salmonella* el microorganismo mas frecuente, la etiología viral fue el responsable del 20.5% de los casos.

La incidencia de la enfermedad diarreica aguda en el periodo de estudio fue de 8.2% del total de pacientes atendidos.

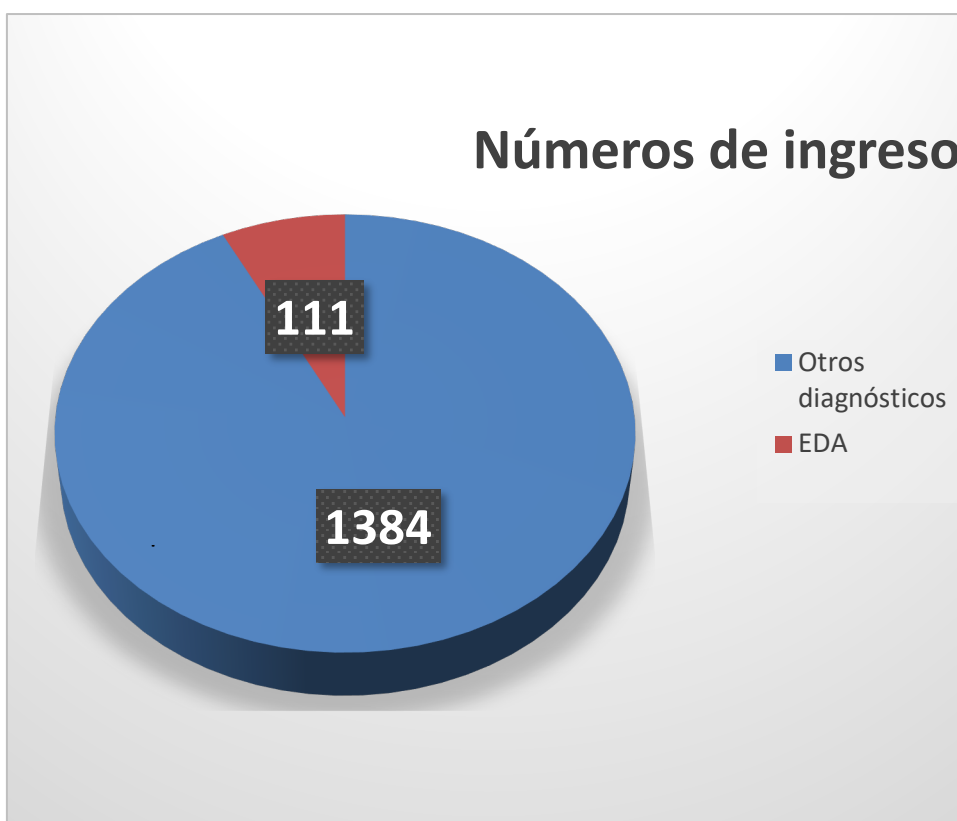


FIGURA 2. Incidencia de enfermedad diarreica aguda en el servicio de urgencias pediátricas

La figura 2 muestra incidencia de enfermedad diarreica aguda en el servicio de urgencias pediátricas durante el periodo de estudio, se

registraron 1,384 ingresos en dicho servicio, de los cuales 111 (8.2%) correspondieron al diagnóstico de enfermedad diarreica aguda.

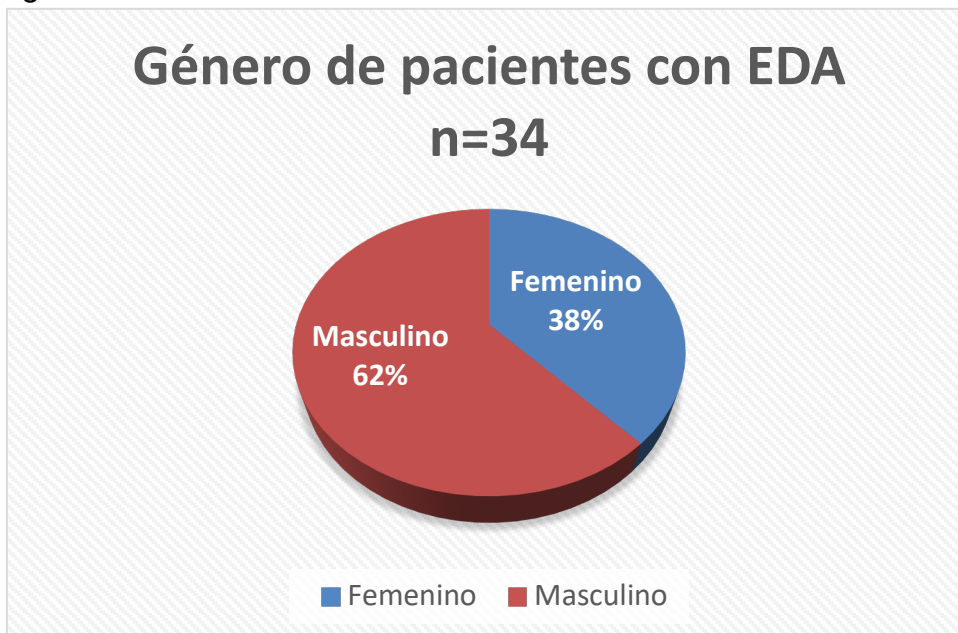


FIGURA 3. Presentación por sexo en enfermedad diarreica aguda

Del total de los pacientes que ingresaron durante el periodo de estudio, el 62% (N=21) correspondieron a sexo masculino y el 38% (N=13) a sexo femenino.

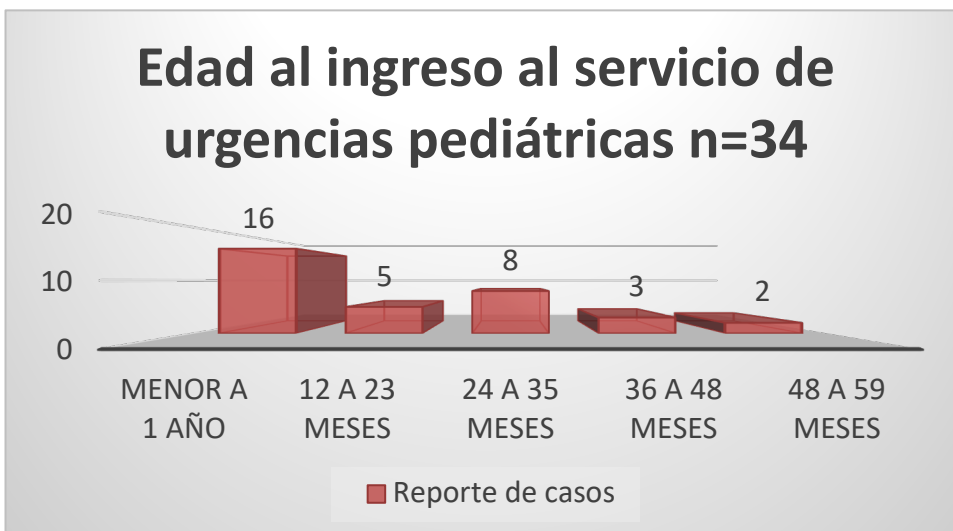


FIGURA 4. Presentación por grupo de edad en enfermedad diarreica aguda

Del total de pacientes que ingresaron, el 47% (N=16) eran menores de 1 año de edad, el 14.7% (N=5) tenían un año de edad, el 23.5% (N=8) tenían dos años de edad, 8.8% (N=3) tenían 1 año de edad y 5.8% tenían cuatro años de edad.

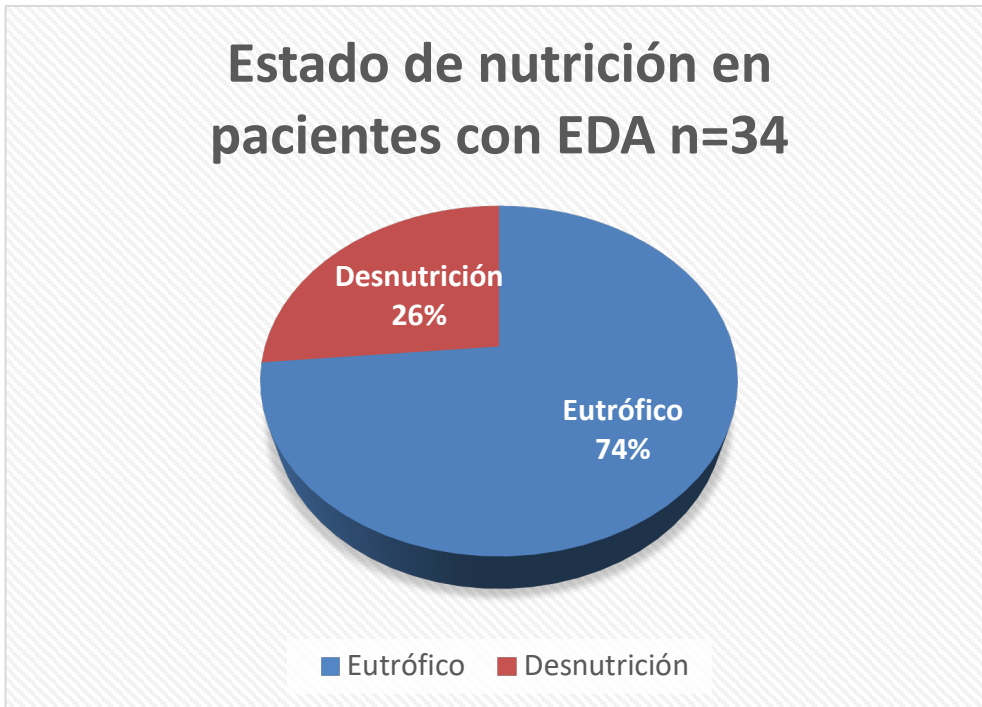


FIGURA 5. Presentación del estado de nutrición en pacientes con enfermedad diarreica aguda

El estado de nutrición predominante en el estudio fue eutrófico (según la clasificación de Waterloo), representando el 73.5% de los pacientes incluidos en el estudio (N=25).

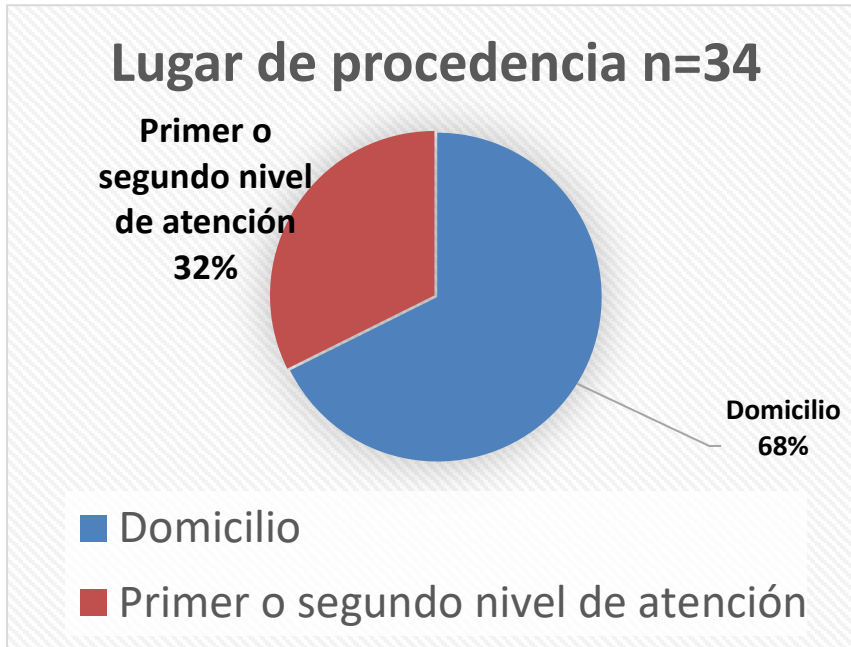


FIGURA 6. Representación por lugar de procedencia en enfermedad diarreica aguda en el periodo de estudio

El 68% (N=23) de los pacientes estudiados provenían de su domicilio, mientras que el 32% (N=11) provenían referidos de médico facultativo.



FIGURA 7. Representación de administración de pacientes con antecedente de administración de antibiótico previo a ingreso

De la totalidad de pacientes estudiados, el 38% (N=13) de los pacientes había recibido tratamiento antimicrobiano previo a al ingreso al hospital.

Durante la estancia hospitalaria se administro antibiótico al 53% (N=18) de los pacientes, de los cuales unicamente el 23% (N=9) eran de origen bacteriano, en el 8.8% (N=3) de los pacientes con enfermedad de origen viral se empleó antimicrobiano, mientras en los pacientes que no aisló microorganismo se utilizó en 15%. El principal antibiótico empleado fue ceftriaxona en el 55.5% de los casos.

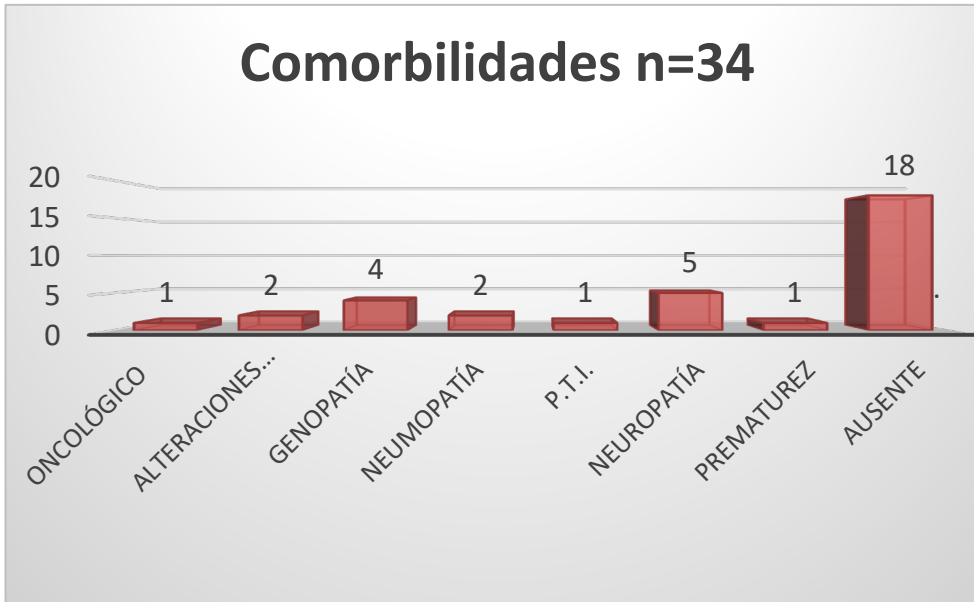


FIGURA 8. Representación de comorbilidades en pacientes con enfermedad diarreica aguda

En el 53% (N=18) de los pacientes estudiados, no contaban con alguna patología asociada que representara un factor de riesgo para presentar enfermedad diarreica aguda, la principal comorbilidad encontrada fue neuropatía presentada en 14.7% (N=5) de los casos, seguida de genopatía en estudio encontrada en el 16% (N=4) de los casos. No hubo una relación entre las comorbilidades y el microorganismo encontrado.

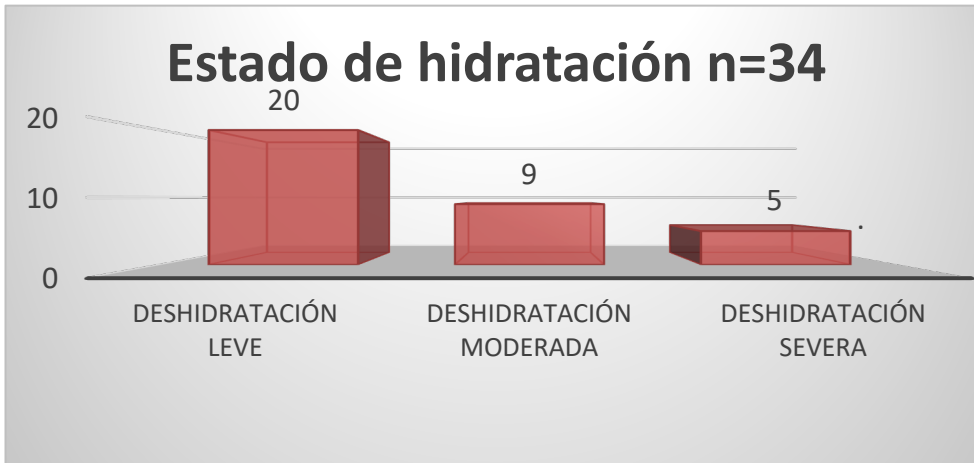


FIGURA 9. Representación de estado de hidratación en pacientes con diarrea aguda en menores de cinco años en el periodo de estudio

A su ingreso al servicio de urgencias pediátricas, el 59% (N=20) presentaba deshidratación leve, el 26.4% (N=9) deshidratación moderada y únicamente el 14.6% (N=5) presentó deshidratación severa.

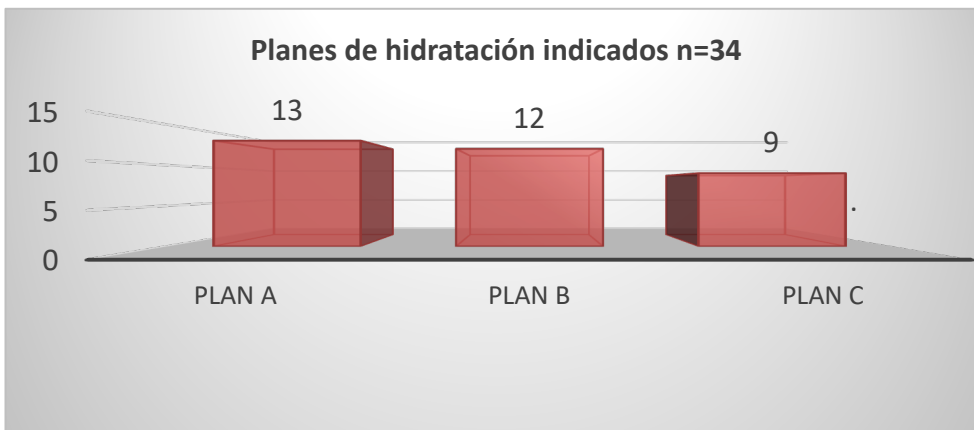


FIGURA 10. Representación de planes de hidratación en pacientes con diarrea aguda en menores de cinco años en el periodo de estudio

Durante su estancia en el servicio de urgencias, al 38.2% (N=13) de los pacientes se le administró plan A de hidratación, al 35.2% (N=12) plan B y al 26.4% (N=9) plan C de hidratación.

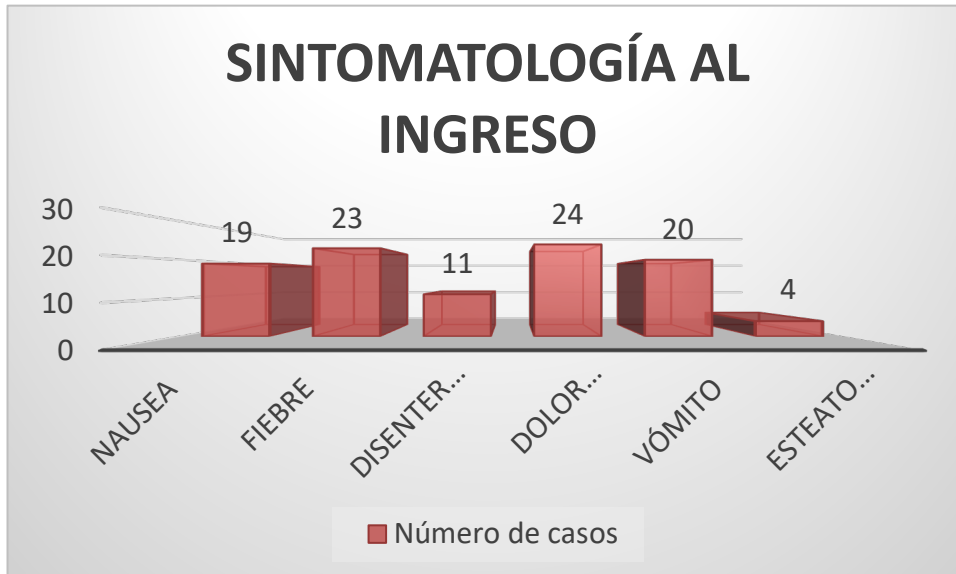


FIGURA 11. Sintomatología en niños menores de cinco años con diarrea aguda

Se encontró el principal síntoma de los pacientes con enfermedad diarreica aguda al ingreso fue dolor abdominal en el 70.5% (N=24), seguido de fiebre en el 60.5% (N=23) y vómito encontrado en el 59% (N=20).

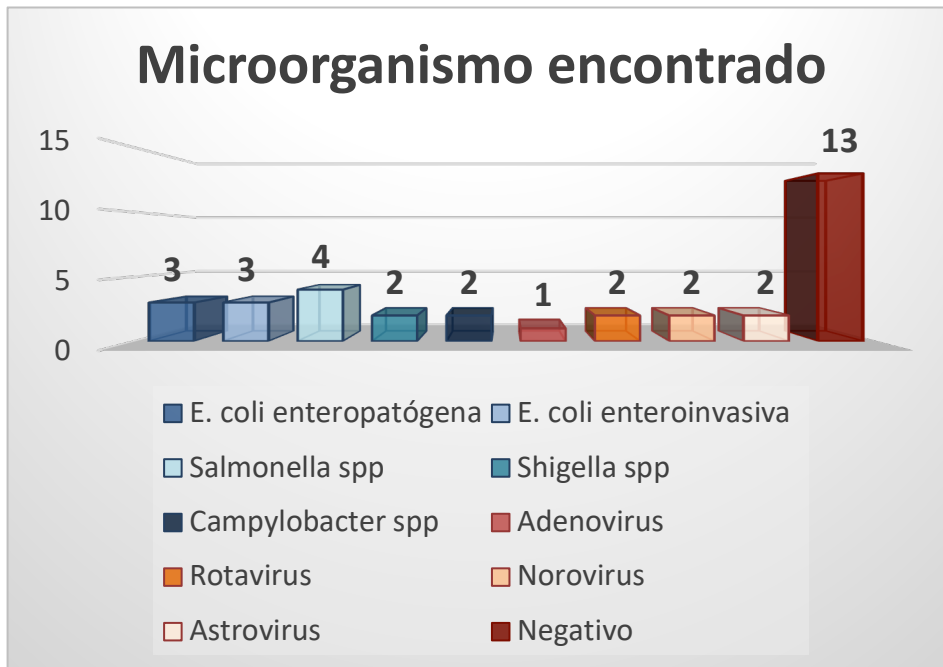


FIGURA 12. Determinación de patógenos entéricos por pcr multiplex en niños menores de cinco años con diarrea aguda

De la totalidad de los estudios enviados, el 41% (N=14) de los casos correspondieron a etiología bacteriana, siendo *Salmonella spp* la principal bacteria encontrada en el 11.6% (N=4) de los pacientes, seguido de *E. coli* enteropatógena y *E. coli* enteroinvasiva encontrada en el 8.8% (N=3).

La etiología viral fue encontrada en 20.5% (N=7) de los pacientes estudiados, encontrando que *rotavirus*, *norovirus* y *astovirus* se encontraron en el 5.9% (N=2) respectivamente. El microorganismo que con menor frecuencia se reportó fue Adenovirus responsable de 2.8% (N=1).

En el 38.8% de la totalidad de los casos no se aisló ningún microorganismo.

DISCUSIÓN

La enfermedad diarreica aguda es un motivo de atención frecuente en urgencias pediátricas del Cenario Hospital Miguel Hidalgo, representando el 8.2% de la totalidad de ingresos al servicio de urgencias pediátricas, menor en comparación con la prevalencia reportada en las Encuestas Nacionales de Salud 2018 la cual fue de 11.8% ⁽⁴⁴⁾.

Se encontró 38.8% pruebas negativas, similar al 32.5% encontrado en el estudio de Farfan, Mauricio et al en 2016. Dicho resultado podría estar influenciado por el antecedente de consumo de antibioticoterapia presente en 38.8% de los pacientes estudiados previo a su ingreso a nuestra unidad, lo que podría sugerir una posible infección de origen bacteriano en las muestras donde no se aisló un microorganismo específico.

En nuestro estudio encontramos en el 41% de los casos una etiología bacteriana como causa de diarrea aguda en niños menores de cinco años, en contraste con el 20.6% que se describe Å. Sjöling et al, así mismo McAuliffe et al describen en su estudio realizado en 2013 que la etiología bacteriana es la responsable del 20% de los casos de diarrea en menores de edad mediante PCR multiplex⁽⁵⁾.

El aumento de los casos de diarrea de origen bacteriano en nuestro estudio podría ser afectado por la temporada anual en la que se realizó el estudio, ya que el mismo se efectuó durante los meses de junio a septiembre de 2019, donde las diarreas de origen bacteriano, predominan en verano y principio de otoño, mientras que la incidencia del rotavirus, es el principal agente causante de diarreas en invierno.

El principal microorganismo aislado fue *Salmonella spp* causante del 11.6% de los casos por diarrea aguda en menores de cinco años, contrastando con el estudio de Beal quien reporta *E. coli* enteropatogénica como el principal microorganismo identificado por PCR multiplex en pacientes pediátricos, seguido de Rotavirus y Norovirus, encontrando *Salmonella* en el 11.5% de los casos de dicho estudio⁽⁷⁾.

Valenzuela y colaboradores encontraron que la principal sintomatología de los pacientes con enfermedad diarreica aguda era disentería en 31%, fiebre en 33%, deshidratación leve 67% y en 52% de los paciente se encontraba con alguna comorbilidad, en contraste con lo encontrado en nuestro estudio donde el principal síntoma al ingreso fue dolor abdominal en el 70.5%, seguido de fiebre y vómito encontrados en el 60.5 y 59% respectivamente ⁽⁶⁾.

El promedio de estancia hospitalaria de los pacientes ingresados con diagnóstico de enfermedad diarreica aguda en el periodo de estudio fue de 3.2 días en comparación con 5.2 días reportado por Beal S. utilizando el panel gastrointestinal PCR multiplex y 5.6 días de estancia hospitalaria reportado con métodos diagnósticos tradicionales ⁽⁷⁾.

A su ingreso al servicio de urgencias pediátricas, el 59% presentaba deshidratación leve, el 26.4% deshidratación moderada y únicamente el 14.6% presentó deshidratación grave, sin embargo durante su estancia en el servicio, al 38.2% de los pacientes se le administró plan A de hidratación, al 35.2% plan B y al 26.4% plan C de hidratación observandose una baja adherencia a las guías de práctica clínica para el manejo de la diarrea aguda en niños menores de cinco años tal y como se reportan en estudios previos realizados en nuestra institución ⁽⁴⁵⁾.

A pesar de que en los pacientes estudiados, la etiología bacteriana fue encontrada en el 20.5% de los casos, se indicó tratamiento antimicrobiano en el 53% participantes, siendo ceftriaxona el medicamento que con mayor frecuencia se indicó (55.5%). El uso indiscriminado de terapia antimicrobiana se vio influenciado por el retardo en el reporte del resultado del panel gastrointestinal, ya que fue necesario trámites administrativos en nuestro hospital, notificar de la existencia de la muestra al laboratorio donde se procesó la muestra y su traslado, con un tiempo promedio de reporte de 24-48 horas.

Los métodos diagnósticos sensibles, como la PCR, tienen la capacidad de detectar los patógenos de manera más rápida y precisa en comparación a métodos conservadores como coprológico y coprocultivo.

El diagnóstico rápido y acertado de la etiología implicado en el cuadro clínico es importante ya que algunos patógenos requieren un tratamiento específico; con algunos es necesario utilizar medidas de control para evitar la diseminación, y en algunos casos conocer el patógeno permitirá tomar la decisión de hospitalizar al paciente o tratarlo de forma ambulatoria.

CONCLUSIONES

La etiología infecciosa de la diarrea aguda en pacientes menores de 5 años que acudieron al servicio de urgencias pediátricas del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de junio a septiembre de 2019 corresponde en el 41% a bacterias y un 20.5% a origen viral.

La etiología más frecuente de los casos de diarrea aguda de causa bacteriana fue *Salmonella* spp. Los virus representan el 20.5% de las causas de diarrea aguda de los pacientes que acudieron al servicio de urgencias pediátricas del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

De a totalidad de pacientes estudiados en nuestro estudio, observamos que la principal sintomatología fue el dolor abdominal en el 70.5%, seguido de fiebre y vómito encontrados en el 60.5 y 59% respectivamente.

Los métodos diagnósticos sensibles, como la PCR, tienen la capacidad de detectar los patógenos de manera más rápida y precisa en comparación a métodos tradicionales como el estudio coprológico y/o el coprocultivo.

Se requieren estudios posteriores de mayor duración para incluir mayor número de pacientes y comprobar si existe validez externa.

Se requiere la realización de estudios costo-beneficio y costo-efectividad para evaluar la pertinencia de realizar panel PCR multiplex en nuestro hospital.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Manrique Guzmán ARCSFS. Abuso de antibióticos en pacientes con gastroenteritis por rotavirus en pediatría. 2004;49.
2. Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Weinberg GA, et al. Norovirus and Medically Attended Gastroenteritis in U.S. Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(12):1121–30. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMsa1206589>
3. Serrato A, Flores L, Aportela J, Sierra E. PCR: reacción en cadena de la polimerasa. Herramientas Mol Apl en Ecol Asp teóricos y prácticos. 2014;53–74.
4. Freeman K, Mistry H, Tsertsvadze A, Royle P, McCarthy N, Taylor-Phillips S, et al. Multiplex tests to identify gastrointestinal bacteria, viruses and parasites in people with suspected infectious gastroenteritis: A systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2017;21(23).
5. McAuliffe GN, Anderson TP, Stevens M, Adams J, Coleman R, Mahagamasekera P, et al. Systematic application of multiplex PCR enhances the detection of bacteria, parasites, and viruses in stool samples. *J Infect* [Internet]. 2013;67(2):122–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.04.009>
6. Valenzuela C, Legarraga P, García P, Geoffroy E, Miranda C PA. Diagnóstico etiológico de diarrea aguda mediante una técnica de PCR múltiple en un centro universitario. *Gastroenterol latinoam*. 2015;26:86.
7. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, Velez L, Rand H. A Gastrointestinal PCR Panel Improves Clinical Management and Lowers Health Care Costs. 2018;56(1):1–9.
8. Diarrea aguda en adultos y niños: una perspectiva mundial [Internet]. Guía practica de la Organizacion Mundial de

- Gastroenterologia. 2012. p. 1–26. Available from: [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_Acute Diarrhea_SP.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_Acute_Diarrhea_SP.pdf)
9. Riverón Corteguera RL. Fisiopatología de la diarrea aguda. *Rev Cuba Pediatr.* 1999;71(2):86–115.
 10. Bar P. Actualización: Diarrea crónica en el niño. Evidencia-Acuación en la práctica ambulatoria. 2014;26–33.
 11. De Miguel Durán F, Perdomo Giraldi M. Gastroenteritis Aguda. *Pediatr Integr AEDP.* 2011;15(1):54–60.
 12. Guadalupe Rodríguez-Angeles M. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. *Salud Publica Mex.* 2002;44(5):464–75.
 13. Rivero ma, padola nl, etcheverria ai, parma ae. *Escherichia coli* enterohemorrágica y síndrome uremico hemolítico en Argentina. *J Infect Dis.* 2004;352–6.
 14. Cervantes García col E. *Campylobacter* y enfermedades asociadas. *Rev Fac Med UNAM [Internet].* 2007;Vol.50 No.(1):31–6. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2007/un071j.pdf>
 15. WHO, FAO, OIE. The global view of campylobacteriosis: report of an expert consultation. 2013;(July):57. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/80751>
 16. León-Ramírez S. Shigelosis (disentería bacilar). *Salud en Tabasco.* 2002;8(1):22–5.
 17. Pulido MCA, Rivero A, Los E. Cólera y otras infecciones del género *Vibrio*. *Medicine (Baltimore) [Internet].* 2010;10(52):3489–96. Available from: <http://www.elsevierinsituaciones.com>
 18. Jiménez RJ, Muñoz CA, Doblas A. Fiebre tifoidea y otras infecciones por. *Medicine (Baltimore).* 2010;10(52):3497–501.

19. Labbé RG, Juneja VK. Clostridium perfringens Gastroenteritis [Internet]. Fourth Edi. Foodborne Infections and Intoxications. Elsevier Inc.; 2013. 99–112 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-416041-5.00006-8>
20. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por Clostridium difficile. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2013;31(4):254–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2012.12.010>
21. Rodríguez Fernández Olga María, Sanchén Casas Alexis, Hernández Cisnero Raquel Idania CRM. Yersinia enterocolítica. Reporte de dos casos con enfermedad diarreica aguda. Arch Médico Camagüey [Internet]. 2007;11.
22. Hernández Cortez C, Aguilera Arreola MG, Castro Escarpulli G. Gastrointestinal diseases, situation in Mexico. Enfermedades Infecc y Microbiol.2011;31(4):137–51.
23. World Health Organization. Rotavirus vaccines. Wkly Epidemiol Rec [Internet]. 2013;88(5):49–64. Available from: <http://www.who.int/wer>
24. Sirok A, Le Pera V, Sandin D. Agentes virales de gastroenteritis. Temas Bacteriol y Virol Médica. 2006;519–34.
25. Fernández JMR, Gómez JB. Infecciones por norovirus. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2010;28(SUPPL. 1):51–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70009-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70009-4)
26. Alcaraz SMJ. Giardia Y Giardiosis. SEIMC [Internet]. 2015;12(3):9. Available from: <https://seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/parasitologia/Giardia.pdf>
27. Cryptosporidiosis o cryptosporidiasis o criptosporidiosis. Univ Nac Autónoma México. 2018;
28. Rodriguez JC, Royo G. Cryptosporidium y criptosporidiosis.

- Control Calid SEIMC. 2001;1-7.
29. De Arango M, Rodríguez DA, Prada NE. Frecuencia de cryptosporidium spp en materia fecal de niños entre un mes y trece años en un hospital local colombiano. Colomb Médica [Internet]. 2006;37(2):121-5. Available from: <http://colombiamedica.univalle.edu.co/index.php/comedica/articulo/view/422/1083>
 30. García A, Guerrero Á, Magraner J, Guna R, Domínguez V, Borrás R. Cyclospora y ciclosporiasis. Control Calid SEIMC [Internet]. 2008;(tabla 1):5-7.
 31. Weitz V JC, Weitz R C, Canales R M, Moya R R. Infección por Cyclospora cayetanensis: Revisión a propósito de tres casos de diarrea del viajero. Rev Chil infectología. 2009;26(6):549-54.
 32. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: executive summary. J Pediatr Gastroenterol Nutr [Internet]. 2008;46:619-21. Available from: http://journals.lww.com/jpgn/Abstract/2008/05000/European_Society_for_Paediatric_Gastroenterology,.26.aspx
 33. Catálogo maestro de guías de práctica clínica. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Diarreica Aguda en niños de dos meses a cinco años en el primero y segundo nivel de atención. 2008;
 34. Balsalobre-Arenas L, Alarcón-Cavero T. Rapid diagnosis of gastrointestinal tract infections due to parasites, viruses, and bacteria. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2017;35(6):367-76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.01.002>
 35. Antonio QFBS, Lozano S. Coprológico y Coproparasitoscópico. Grup List. 2013;l:1- 2.

36. Síndrome diarreico agudo: Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico. *Rev Chil infectología*. 2002;19:101-113.
37. Amorín M, Schelotto F, Gadea M. Temas de bacteriología y virología médica: Gastroenteritis. *Inst Hig* [Internet]. 2008;(cuadro 1):163–88.
38. Binnicker MJ. Multiplex Molecular Panels for Diagnosis of Gastrointestinal Infection: Performance, Result Interpretation, and Cost-Effectiveness. *J Clin Microbiol*. 2015;53(12):3723–8.
39. Spina A, Kerr KG, Cormican M, Barbut F, Eigentler A, Zerva L, et al. Spectrum of enteropathogens detected by the FilmArray GI Panel in a multicentre study of community-acquired gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(8):719–28.
40. Khare R, Espy MJ, Cebelinski E, Boxrud D, Sloan LM, Cunningham SA, et al. Comparative evaluation of two commercial multiplex panels for detection of gastrointestinal pathogens by use of clinical stool specimens. *J Clin Microbiol*. 2014;52(10):3667–73.
41. Materan M, Tomat M, Pérez D, Roa B, Meneses R. Terapia de rehidratación oral. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 2009;72(4):143–56.
42. OMS. Formulario Modelo de la OMS 2004. 2004; Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5422s/s5422s.pdf>.
43. Molina Arias M, Ortega Páez E. ¿ Es eficaz la dieta exenta de lactosa en la gastroenteritis aguda infantil ? Evidencias en Pediatría. 2014;10:2–5.
44. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018. INEGI *Ensanut*. 2019;1:80–1.
45. Bravo Aguilar Emmanuel Salvador, Frank M. Nadine BSG. Adherencia a la guías clínicas para manejo de niños hospitalizados por diarrea aguda en el servicio de urgencias pediátricas del centenario hospital Miguel Hidalgo. 2019.