



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

..     ..     ..

**TÍTULO DE TESIS:**

**GASTROENTERITIS INFECCIOSA EN PEDIATRÍA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**INFECTOLOGÍA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DR. IVAN FELIPE GUTIERREZ TOBAR**



**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL**

**MÉXICO, D.F. 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**GASTROENTERITIS INFECCIOSA EN PEDIATRÍA**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. NAPOKEON GONZALEZ SALDAÑA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGIA PEDIÁTRICA**



**DRA. PATRICIA SALTIBERAL JIMENTAL  
TUTOR DE TESIS**

## INDICE

AUTORES .....	4
JUSTIFICACIÓN.....	4
OBJETIVO GENERAL.....	5
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
RESULTADOS.....	6
BIBLIOGRAFÍA .....	40

## **1. AUTORES**

Primer autor: Dr. Ivan Felipe Gutierrez Tobar

Residente de Infectología Pediátrica

Grado a obtener: Infectólogo Pediatra

Colaboradores y Tutor: Dra. Patricia Saltigeral Simental

## **2. JUSTIFICACION**

La gastroenteritis infecciosa representa una causa importante de mortalidad y morbilidad, especialmente en pediatría, y es una de las causas más importantes búsqueda de atención médica tanto en urgencias, como en los servicios de consulta externa.

En México, la gastroenteritis es un problema de salud pública y representa la segunda causa de morbilidad y la quinta causa de muerte en menores de cinco años. En el Instituto Nacional de Pediatría, representa un motivo frecuente de consulta lo que resalta aun más, la importancia de esta patología.

Las infecciones gastrointestinales pueden ser causadas por una amplia gama de patógenos incluyendo bacterias, virus, parásitos, y con menor frecuencia hongos. De acuerdo al patógeno involucrado, las características fisiopatológicas, y por tanto las manifestaciones tanto clínicas como de laboratorios serán diferentes, al igual que el abordaje y plan de tratamiento.

Dada la frecuencia de esta patología, su alta morbilidad e incluso mortalidad sin una adecuada detección y tratamiento, la gastroenteritis infecciosa se constituye en un tema obligado de revisión de cada pediatra y médico en contacto con población pediátrica, lo que hace de vital importancia la revisión presentada en este capítulo que de forma actualizada y práctica, presenta los datos más relevantes, haciendo particular énfasis en: epidemiología, etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, con el fin de facilitar la atención del paciente pediátrico con gastroenteritis infecciosa.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir las características epidemiológicas, clínicas, paraclínicas, de diagnóstico y de tratamiento de la gastroenteritis infecciosa en pediatría.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir los principales datos epidemiológicos de la enfermedad diarreica aguda en pediatría.
- Describir los principales patógenos asociados a diarrea infecciosa en pediatría, incluyendo patógenos virales, bacterianos y parasitarios.
- Describir las principales manifestaciones clínicas y de diagnóstico de las infecciones gastrointestinales.
- Describir los diferentes manejos recomendados en la actualidad para cada uno de los patógenos relacionados con gastroenteritis infecciosa en pediatría.

## **4. RESULTADOS**

### **INTRODUCCIÓN**

La gastroenteritis infecciosa representa una causa importante de mortalidad y morbilidad, particularmente en menores de cinco años a nivel mundial con cerca de 801 000 defunciones por año.<sup>1</sup> En México, la gastroenteritis es un problema de salud pública y representa la segunda causa de morbilidad y la quinta causa de muerte en menores de cinco años. Para el año 2014, de acuerdo con la Secretaría de Salud de México, se reportaron cerca de 5 millones y medio de casos de diarrea de origen infeccioso.<sup>2</sup>

La diarrea se define como el aumento de la frecuencia en las evacuaciones, en general más de tres en 24 horas.<sup>3</sup> Sin embargo, un cambio en la consistencia de las heces, con respecto al hábito usual, es más indicativo de diarrea, en particular en los primeros meses de vida.<sup>4,5</sup> La diarrea aguda dura menos de siete días, y persistente aquella que dura más de 14 días.<sup>4-6</sup> La presencia de vómito, dolor abdominal, malestar general y fiebre, sugiere una etiología infecciosa.<sup>7</sup> Dentro del aspecto clínico se conoce a la diarrea con sangre y moco como disentería.<sup>8</sup>

### **EPIDEMIOLOGÍA**

A nivel mundial en el 2010, fallecieron 7.6 millones de niños menores de cinco años de vida, de los cuales, el 64% (4 879 000) murieron de causas infecciosas. Se calcula que diariamente ocurren cerca de 5 000 defunciones por gastroenteritis infecciosa,<sup>9</sup> superada sólo por la neumonía.<sup>10</sup>

Aunque durante las últimas tres décadas, algunos factores como: mayor disponibilidad y utilización de sales de rehidratación oral, incremento en las tasas de lactancia materna, mejor nutrición, y mejores condiciones de saneamiento e higiene, han contribuido a disminuir la mortalidad (alrededor del 4% anual),<sup>9</sup> pero la prevalencia sigue siendo alta.<sup>1</sup>

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en el 2010 la mortalidad por diarrea fue variable según la región analizada. África y el Sudeste Asiático representan el 78% de todas las defunciones por diarrea a nivel global.<sup>9</sup> Aunque en todas las regiones se mantiene como la segunda causa de muerte, en África representa el 11%, en las Américas y Europa el 4%, y en el Sudeste Asiático 10%.<sup>10</sup>

Para el decenio de 2010, las tasas de incidencia de diarrea en niños de seis a 11 meses, fue la más alta con 4.5 casos por año, y 2.3 casos por año en 24 a 59 meses. Las tasas globales de incidencia disminuyeron de 1990 a 2010 en todas las regiones, con el mayor descenso se observó en África (4.2 a 3.3 casos por año).<sup>11</sup>

## **ETIOLOGÍA**

Las infecciones gastrointestinales pueden ser causadas por una amplia gama de patógenos como: bacterias, virus, parásitos, y con menor frecuencia, hongos. De acuerdo a la región, las condiciones higiénicas y culturales de cada lugar, se estima que en general 75 a 90% de las gastroenteritis infecciosas son de etiología viral, 10 a 20% bacteriano, y cerca del 5% parasitario (cuadro 11-1).<sup>7,12</sup>

En cuanto a la transmisión, el 80% de las infecciones gastrointestinales en países desarrollados, son debido a los alimentos. El contagio persona a persona se produce en especial en patógenos que requieren una pequeña cantidad de inóculo para producir infección; entre ellos están: *Shigella spp*, *E. coli* productora de toxina Shiga, protozoos y virus.<sup>13</sup>

En países desarrollados, la mayoría de los casos de gastroenteritis son de etiología viral. En particular por calicivirus humanos (incluidos los norovirus y sapovirus), astrovirus, adenovirus entéricos, y rotavirus.

Se estima que cada año, los norovirus son responsables de 64 000 casos de diarrea que requieren hospitalización, 900 000 visitas a centros hospitalarios, y

ocasiona cerca de 200 000 defunciones de niños < 5 años de edad en regiones en vías de desarrollo.<sup>24</sup>

El rotavirus a nivel general, representa la principal causa de diarrea grave en lactantes y niños pequeños, con cifras que varían de 6 a 54% de acuerdo con la región y las coberturas de vacunación para rotavirus.<sup>21,25</sup>

Para el decenio de 2010, el rotavirus seguía representando la principal causa de diarrea grave en niños < 5 años en Estados Unidos (EU) y en todo el mundo, con cifras aproximadas de 600 000 consultas médicas de pacientes ambulatorios, y de 55 000 a 70 000 hospitalizaciones.<sup>26</sup> Sin embargo, en los reportes registrados en los últimos años, hay una disminución de la enfermedad grave por rotavirus que requiere consulta, y un aumento de norovirus como causa de diarrea infecciosa.<sup>17,26</sup>

En México, para 1999 se reportó en 5.3% de los casos, para el año 2000 con cifras de hasta 7.8%, y en estudios posteriores, para el año 2012 con una frecuencia de 31% en < 5 años como causa de diarrea, sapovirus el 1% y rotavirus el 9% (cuadro 11-2).<sup>27</sup>

El estudio GEMS (Estudio Multicéntrico Global Entérico 2013), evaluó la etiología, las características clínicas y el desenlace de pacientes < 59 meses con diarrea moderada a grave en África y Asia. En general se pudo determinar que cuatro patógenos fueron los principales agentes etiológicos de diarrea moderada a grave: rotavirus, *Cryptosporidium*, *Shigella* y *E. coli* enterotoxigénica (ECET). Aunque la frecuencia de rotavirus disminuyó con la edad, este agente constituye la principal causa de diarrea en menores de un año y en población de 12 a 23 meses, y es menos frecuente en mayores de dos años. La *Shigella* aumenta en frecuencia a mayor edad, y es el principal patógeno en mayores de 24 meses. *Shigella* se aísla con frecuencia en los pacientes con diarrea de moderada a grave con disentería (hasta un 78% de casos de disentería en preescolares y niños mayores) y con menor frecuencia en casos de diarrea acuosa (entre 2.9 a 43,4% de los casos).

Menos del 5% de los casos de diarrea fueron atribuidos a adenovirus.<sup>1</sup>

**Cuadro 11-1. Principales patógenos asociados a diarrea infecciosa y frecuencia\***

Virus	Frecuencia	Bacterias	Frecuencia	Parásitos	Frecuencia
Rotavirus	10 a 50%	<i>Shigella</i> spp.	1 a 10%	<i>Entamoeba histolytica</i>	0 a 4%
Norovirus	2 a 20%	<i>Salmonella</i> spp.	5 a 12%	<i>Giardia lamblia</i>	—
Sapovirus	5%	<i>Campylobacter</i> spp.	1 a 13%	<i>Criptosporidium parvum</i>	0 a 3% en países desarrollados y 7 a 10% en vías de desarrollo
		<i>Yersinia</i> spp.	0 a 4.4%		
Astrovirus	5 a 10%	<i>E. coli</i> enteroagregativa	7%	<i>Ciclospora cayetanensis</i>	—
Adenovirus	5 a 12%	<i>E. coli</i> enterotoxigénica	2.5 a 48%		
		<i>E. coli</i> enterohemorrágica	1 a 7%		
		<i>E. coli</i> enteropatogénica	4 a 55%		
		<i>E. coli</i> enteroagregativa	4.6%		
		<i>E. coli</i> enteroinvasiva	9%		
		<i>E. coli</i> difusamente agregativa	10%		
		<i>Vibrio cholerae</i>	—		
		<i>Clostridium difficile</i>	10 a 20%		

\*La frecuencia de cada patógeno varía de acuerdo a las diferentes regiones y poblaciones analizadas. Por ser de diferentes series el total no equivale al 100%.<sup>13-23</sup>

Por otro lado, en países como EU y en algunas regiones de Europa, el *Campylobacter* (4.6%) y los agentes virales como norovirus (16.5 a 20%), sapovirus (9.2%) y rotavirus (4.1%), representan la principal causa de diarrea infecciosa.<sup>31</sup>

**Cuadro 11-2.** Frecuencia de norovirus como causante de gastroenteritis infecciosa en diferentes países

País	Frecuencia
Estados Unidos (2010)	20%
Reino Unido (2009)	16.5%
México (2009)	7.8 a31%
Perú (2007)	17.4%
Colombia (2005)	12.8%
Brasil (2005)	15%
Gambia (2011)	9%
India (2011)	4.7%
China (2007)	11.1%
Taiwan (2006)	10.2%

Tomado de: Referencias bibliográficas.<sup>1,20,21,28-30</sup>

## FISIOPATOLOGIA

Desde el punto de vista fisiopatológico, la gastroenteritis infecciosa puede clasificarse de diferentes formas, teniendo en cuenta la localización del patógeno en el tracto gastrointestinal y la relación del mismo con el enterocito (cuadro 11-3).

Entender la fisiopatología y las características particulares de cada patógeno es fundamental, dado que permite comprender las manifestaciones clínicas generales de cada uno, y los hallazgos clínicos y paraclínicos más frecuentes al examen coprológico. Por ejemplo, en algunos patógenos como el rotavirus y la *Giardia* spp., su principal mecanismo patogénico se basa en tapizar la superficie del enterocito, contribuyendo a la aparición de diarrea acuosa de tipo osmótico (por modificación de la superficie de absorción), sin presentar invasión de la mucosa y por tanto con ausencia de signos o hallazgos inflamatorios tanto clínico como al examen microscópico de materia fecal.

Por otro lado la *E. coli* enteroinvasiva, la *Salmonella*, el *Campylobacter* o de forma clásica la *Shigella* spp., se caracterizan por invadir la célula intestinal contribuyendo a la aparición de sangre en heces sumado a la presencia de leucocitos, lo que denota su fisiopatología inflamatoria.

Existe un tercer grupo de enteropatógenos que no invaden el enterocito; sin

embargo, producen *citotoxinas*, como la *E. coli* enterohemorrágica, que se comporta de forma similar a la toxina de la *Shigella*, produciendo destrucción del enterocito y por tanto induce una respuesta inflamatoria aunque de menor intensidad a la descrita en el grupo anterior (presenta diarrea con sangre, pero por lo general sin fiebre). Dentro de este grupo, otro tipo de enteropatógenos, como la *E. coli* enterotoxigénica o *V. Cholerae* producen enterotoxinas, que se caracterizan por alterar la maquinaria interna del enterocito (activando AMPc y GMPc), modificando la secreción normal de electrolitos y agua a la luz intestinal, dando origen a la diarrea característica de estos patógenos, diarrea acuosa, de características secretoras (sin componente inflamatorio) (fig. 11-1).<sup>32-37</sup>

**Cuadro 11-3.** Localización de algunos enteropatógenos en el tracto gastrointestinal y su correlación clínica

Localización	Patógenos	Correlación clínica/ laboratorio
<b>Proximal</b> en el tracto gastrointestinal: duodeno, e íleon.	Rotavirus, adenovirus calicivirus, sapovirus, astrovirus <i>ECET, ECEA, ECEP</i> <i>V. Cholerae,</i> <i>Cryptosporidium giardia.</i>	Dolor difuso periumbilical, evacuaciones de mayor volumen, acuosas, mayor deshidratación, posible malabsorción, mayor frecuencia de vómitos, por lo general sin invasión, no hematíes ni leucocitos en materia fecal.
<b>Distal</b> en el tracto gastrointestinal: colon, sigmoideos y recto.	<i>ECEH, ECEI, E. hystolitica</i> <i>Clostridium difficile, Yersinia spp., Shigella spp., Salmonella spp., Campylobacter spp.*</i>	Dolor abdominal bajo, evacuaciones de poco volumen, pueden tener sangre, deshidratación, tenesmo. Invasión del epitelio, con presencia de leucocitos y hematíes en materia fecal.

*ECET, E. coli* enterotoxigénica; *ECEA, E. coli* enteroagregativa; *ECEP, E. coli* enteropatógena; *ECEH, E. coli* enterohemorrágica; *ECEI, E. coli* enteroinvasiva.

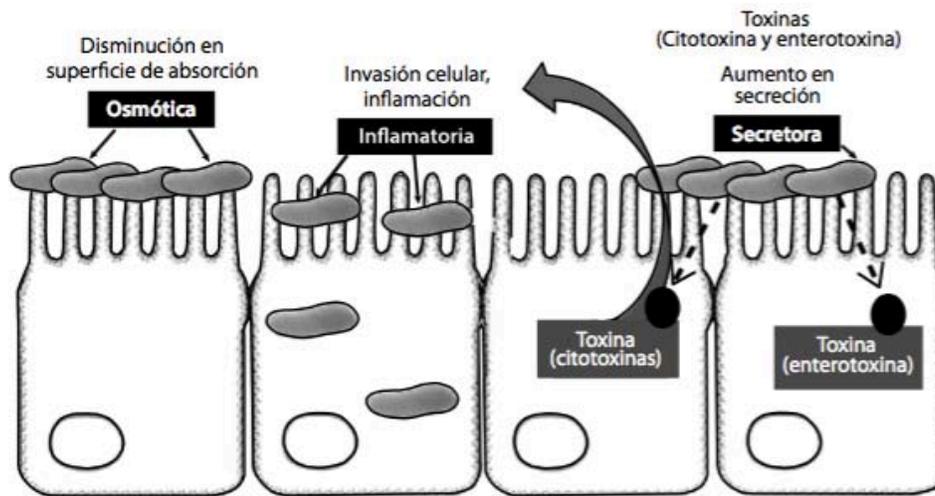
\*Pueden tener una localización tanto proximal como distal, siendo esta última la más característica del cuadro clínico inflamatorio.<sup>32-37</sup>

Teniendo en cuenta las diferentes relaciones descritas previamente, la diarrea de origen infeccioso se puede clasificar en *acuosa*, y ésta a su vez en dos tipos: *osmótica* o *secretora*, e *Inflamatoria*, esta última puede ser con y sin sangre (fig.11-2).

## AGENTES VIRALES

### *Rotavirus*

Afecta principalmente a menores de dos años y la infección es menos frecuente y de menor gravedad en menores de tres meses debido al paso transplacentario de anticuerpos de la madre. Más del 90% de niños han tenido contacto con el virus entre los dos a cinco años. Aunque se puede presentar más de una infección a lo largo de la vida, las infecciones subsecuentes suelen ser de menor gravedad (cuadro 11-4).<sup>38</sup>



**Figura 11-1. Fisiopatología de la diarrea infecciosa: efecto a nivel del enterocito.** El primer grupo se caracteriza por la presencia de diarrea acuosa de tipo osmótico, sin componente inflamatorio. Son patógenos que no invaden al enterocito, pero sí alteran la superficie de absorción. El segundo grupo invaden al enterocito y producen destrucción del mismo, presentando datos inflamatorios en las heces. El tercer grupo no invade al enterocito pero puede producir: 1) Citotoxinas que ingresan a la célula intestinal y finalmente llevan a su destrucción, con datos de diarrea inflamatoria o 2) Enterotoxinas: que alteran el funcionamiento de la absorción de agua y electrolitos produciendo diarrea acuosa de tipo secretor.<sup>12,32-37</sup>

El rotavirus pertenece a la familia Reoviridae (virus RNA). Existen siete grupos de la A a la G, y es el grupo A la causa más frecuente de enfermedad en humanos. El rotavirus está constituido por 11 segmentos que codifican para cada una de las proteínas virales (VP), seis estructurales y seis no estructurales. De acuerdo con las características de las proteínas VP7, se clasifica por lo menos en 19 tipos G

(ejemplo G1, G2, G3, G4 etc.), mientras que la proteína VP4 permite su clasificación en 28 tipos P (p. ej.: P[1], P[2], etc.).



**Figura 11-2.** Clasificación fisiopatológica de la diarrea infecciosa.

Las combinaciones más frecuentes (en más del 90%) comprenden cuatro combinaciones: G1P[8], G2P[4], G3P[4], y G4 P[4]. En México, para el 2009 se describió el aumento de la circulación del tipo G9 P[4].<sup>39</sup>

De las proteínas no estructurales (NSP) se destaca el papel de la NSP 4, la cual desde el punto de vista fisiopatológico contribuye al componente secretor de la diarrea producida por el rotavirus.<sup>40</sup>

### ***Características de la diarrea***

Se produce una alteración de las enzimas del borde en cepillo del intestino delgado, en especial de las disacaridasas (maltasa, sucrasa y lactasa), lo que explica la diarrea de características osmóticas por la inadecuada absorción de mono y disacáridos. Dichos carbohidratos en colon son desdoblados a ácidos volátiles, lo que explica el aumento de flatulencias, distensión abdominal y disminución en el pH de las heces, y clínicamente se traduce en eritema perianal.

**Cuadro 11-4.** Principales características de la infección por rotavirus

Inóculo	Contagio	Edad	Tipo	Sitio	Incubación	Clínica	Frecuencia	Diagnóstico
1 a 10 partículas	Fecal-oral, persona a persona. Ocasionalmente agua y alimentos	< 5 años	Acuosa (osmótica secretora)	Intestino delgado	12 h a 4 días	Inicio: rápido, diarrea explosiva, vómito 80 a 90% y mayor riesgo de deshidratación. de 2 a 8 días	25 a 50%	ELISA, EIA, inmunocromatografía, aglutinación de látex; PCR de transcriptasa inversa (RT-PCR)

EIA, inmunoensayo enzimático; ELISA, ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (o en tiempo real)

Efecto de la toxina NSP 4, tiene un efecto secretor en el epitelio intestinal.

El rotavirus y la mayoría de agentes virales se caracterizan por su mínimo (si es que existe), efecto inflamatorio sobre el enterocito, lo que explica porqué en el examen coprológico no se encontraron leucocitos ni hematíes.

De igual forma, se ha descrito la activación del sistema nervioso entérico, lo que contribuye a la pérdida de líquidos y electrolitos.

### ***Periodo de incubación***

Tiene un corto periodo de incubación y requiere un inóculo infeccioso muy bajo para su contagio. La presentación clínica suele ser variable; sin embargo, por lo general se presenta con vómito que dura de uno a dos días y evacuaciones con componente osmótico y secretor (diarrea acuosa), que en ocasiones puedan llegar a presentar de ocho a 20 evacuaciones al día, por lo que es el agente viral que con mayor frecuencia produce deshidratación. Las evacuaciones se caracterizan por no tener sangre. Puede haber fiebre hasta en una tercera parte de pacientes. En general las manifestaciones clínicas duran de cinco a ocho días (cuadro 11-

4).<sup>40</sup>

Se han descrito complicaciones neurológicas en niños (2 a 3%) con gastroenteritis por rotavirus, son frecuentes las crisis convulsivas con o sin fiebre, y con menor prevalencia, encefalopatía o encefalitis.<sup>41</sup>

La detección del virus se puede hacer en uno a dos días antes del inicio de los síntomas y en ocasiones su eliminación puede durar hasta dos semanas. En casos graves se puede detectar 20 a 30 días después. El tratamiento de la gastroenteritis por rotavirus aguda se centra en el control y prevención de la deshidratación.

### ***Prevención***

Existen vacunas orales vivas atenuadas para la prevención de la infección grave por rotavirus. En 1998 se autorizó en EU el uso de Rotashield®, mostrando una adecuada eficacia frente a gastroenteritis grave, sin embargo, se asoció a un incremento en los casos de invaginación estimado (1 caso por cada 10 000 vacunas aplicadas), por lo que fue retirada del mercado. Más adelante en el 2006, surgen dos vacunas: una pentavalente (RotaTeq®, Merck), y otra monovalente, G1P[8] (Rotarix®, GSK). Ambas vacunas demostraron no aumentar el riesgo de invaginación intestinal de forma sostenida; sin embargo, un estudio realizado en México, describe un incremento temporal del riesgo de invaginación en los primeros siete días de aplicada la vacuna (un aumento de tres a cuatro casos adicionales por cada 100 000 niños vacunados).<sup>42</sup>

Se describen datos de eficacia de 85 a 98% frente a gastroenteritis grave, con adecuada inmunidad heterotópica (frente a tipos no incluidos en la vacuna). Se ha demostrado una eficacia considerablemente menor en países en desarrollo (África y Asia), con valores de protección de 50 a 64%, y posiblemente por el estado de desnutrición de base, o la presencia de infecciones activas, entres otros.

En México, posterior a la implementación de la vacuna monovalente en 2006, se

observó una disminución del 40% de las hospitalización debido a diarrea, principalmente en menores de un año, y particularmente el 90% se registró entre diciembre y mayo (pico usual de internamientos por diarrea en México);<sup>43</sup> así como una disminución de la mortalidad asociada a diarrea del 43 al 55% desde la implementación de la vacuna, y muy evidente en menores de dos años.<sup>44</sup>

### ***Calicivirus***

Los calicivirus humanos que causan gastroenteritis aguda tienen una distribución mundial y se dividen en dos géneros: norovirus y sapovirus. Los norovirus fueron identificados por primera vez en un brote de diarrea en Norwalk, Ohio (1968), y fueron previamente llamados virus *norwalk-like*; y el sapovirus se identificó por primera vez como causa de diarrea viral en Sapporo, Japón, conocido como *sapporo virus*. En México, afectan principalmente a niños entre seis a 23 meses,<sup>16</sup> con la mayor prevalencia en pacientes de 12 meses.<sup>27</sup> Dado que la inmunidad frente al norovirus (a diferencia de rotavirus), es de menor duración, (seis meses a ocho años), este virus afecta de manera frecuente a población adulta a pesar de exposición previa.<sup>45,46</sup>

Los calicivirus son virus RNA, de cadena sencilla. El norovirus contiene en particular una proteína mayor (VP1) y menor (VP2) de la cápside. Tienen seis genogrupos (G1 a G6) y más de 40 genotipos. El principal grupo asociado a enfermedad en humanos es el GII (la mayoría GII.4), seguido del grupo GI y en menor medida el G IV.<sup>45</sup> En México, el 97% de los aislamientos de norovirus, correspondieron al GII.4.<sup>27</sup>

En ciertas regiones, los calicivirus específicamente el norovirus, constituye la principal causa de diarrea infecciosa. Revisiones sistemáticas recientes lo reportan entre 5 al 31% de los casos de pacientes hospitalizados, y del 5 al 36% de los pacientes a consulta externa con gastroenteritis infecciosa. El estado de portador asintomático varía desde el 1% en Corea del Sur hasta el 49.2% en México.<sup>45</sup>

La infección por norovirus es una enfermedad autolimitada, con un comportamiento más grave en menores de 12 meses, en pacientes adultos mayores y en inmunosuprimidos, en particular si se asocia al grupo GII.<sup>4</sup> (cuadro 11-5).<sup>45,47</sup>

Los síntomas cardinales de la infección por norovirus son vómito y diarrea acuosa hasta el 80% . Se ha descrito que el vómito es más frecuente en la infección por norovirus que en cualquier otro tipo de gastroenteritis viral. Las manifestaciones sistémicas incluyen: mialgias, malestar general y cefalea, y pueden acompañar a los síntomas del tracto gastrointestinal. La duración de la enfermedad varía entre 24 a 60 h (cuadro 11-6).<sup>47</sup>

Se describen manifestaciones a nivel del sistema nervioso central, como convulsiones (con o sin fiebre), en un 8% hasta 29% (seis veces más frecuente que en rotavirus), de forma menos frecuente se asocia a síntomas respiratorios (0.5%).<sup>45</sup>

**Cuadro 11-5. Principales características de la infección por calicivirus**

Virus	Inóculo	Contagio*	Edad	Tipo	Sitio	Incubación	Clínica
Norovirus	10 a 1 000 partículas	Agua, causa importante de intoxicación alimentaria persona-persona	Todas las edades	Acuosa	Intestino delgado	18 a 72 h	Inicio abrupto, corta duración. mayor vómito (> 50%) y diarrea sin sangre. Dura entre 1 a 2 días en situaciones de brote y de 5 a 6 en casos endémicos
Sapovirus	Bajo inóculo	Fecal-oral, persona-persona	< 5 años	Acuosa	Intestino delgado	1 a 3 días	Menos vómito y menor deshidratación que rotavirus. Dura 1 a 4 días

La principal vía de transmisión es por la vía fecal-oral; sin embargo, también se describen casos en los que las partículas del vómito se aerosolizan.

Los norovirus también se asocian de forma frecuente a infección adquirida de forma intrahospitalaria y se describen brotes en cruceros.

## **Adenovirus**

Los adenovirus son virus DNA de doble cadena, se describen 51 serotipos, se dividen en seis especies de la A a la F. Los que se asocian de manera más frecuente a diarrea, son los tipos 40 y 41,<sup>48</sup> y menos frecuente, otros serotipos como el 1, 2, 3, 5, 7, 12, y 31. Los adenovirus se pueden asociar hasta el 21% a síntomas respiratorios de forma concomitante, como: conjuntivitis, faringitis, rinitis, adenitis cervical.<sup>16,49</sup> Su frecuencia de acuerdo a las series como agente causal de diarrea en pediatría varía de 5 a 11%. La transmisión es por vía fecal-oral, afectan a menores de cuatro años (en especial a menores de dos años). El periodo de incubación en los cuadros gastrointestinales, varía entre tres a 10 días (cuadro 11-7).<sup>48</sup>

Las características clínicas son prácticamente indistinguibles del resto de patógenos virales asociados a diarrea; sin embargo, su duración es mayor a la ocasionada por otros patógenos (ocho a 12 días).

## **OTROS VIRUS**

Se describen otros agentes virales asociados en menor frecuencia a gastroenteritis como: aichi virus, astrovirus, algunos enterovirus (88, 90 y 91%; respectivamente), *coxsackievirus A24*, entre otros. Se debe mencionar que algunos virus, principalmente respiratorios como el de influenza, se pueden asociar a diarrea hasta el 30% de los casos.

En el año de 2012, se describió el bufavirus, de la familia Parvoviridae, el cual se reporta en 0.8% de casos de diarrea en Buthan.<sup>50</sup> En el 2005, de igual forma el bocavirus (de la misma familia), ha sido asociado a infección respiratoria y gastrointestinal con cifras que varían de 0.8 a 2%.

**Cuadro 11-6.** Principales métodos para el diagnóstico de norovirus

Método diagnóstico	Sensibilidad (S) Especificidad (E)	Comentarios
Inmunoensayos (EIA)	S: 31 a 92% E: 63 a 100%	Los EIA tienen mayor utilidad para el diagnóstico de casos en brotes, más que en casos esporádicos Si se toman dos muestras la sensibilidad varía de 33 a 44%, mientras que si se toman 8 muestras ( en contexto de un brote), la sensibilidad aumenta al 80%. El CDC en estudios de brotes recomienda la toma de 6 muestras para mejorar la sensibilidad de estas pruebas y establecer el diagnóstico
Inmunocromatografía	S: 17 a 92% E: 87 a 100%	Tienen adecuada especificidad, por lo que un resultado positivo es altamente sugestivo de la infección; sin embargo, uno negativo, no la descarta
RT-PCR	S: 92.5 a 100% E: 97.6 a 100%	RT-PCR es el estándar de oro para el diagnóstico de norovirus
PCR—RT-PCR simple y múltiple		Son paneles para detección de múltiples patógenos intestinales, hasta 22: virales, bacterianos y parasitarios, con resultados tan rápidos como 2 h con alta sensibilidad y especificidad.

EIA, inmunoensayo enzimático; CDC, Center of Disease Control and Prevention; RT-PCR, reacción en cadena de polimerasa en tiempo real; PCR, reacción en cadena de plimerasa.<sup>45,47</sup>

**Cuadro 11-7.** Principales características de la infección por adenovirus

Germen	Adenovirus
Inóculo	Bajo inóculo
Contagio	Fecal-oral, persona-persona
Incubación	3 a 10 días
Edad	< 2 años
Tipo	Acuosa
Sítio	Intestino delgado
Clínica	Menos vómito y menor deshidratación que rotavirus. Dura 3 a 10 días
Diagnóstico	EIA

EIA, inmunoensayo enzimático.<sup>18</sup>

## AGENTES BACTERIANOS

### *Shigella* spp.

La *Shigella* spp., representa la principal causa de disentería y causa importante de morbimortalidad especialmente en regiones menos desarrolladas. Es una enterobacteria, un bacilo gramnegativo. Existen cuatro especies de *Shigella* spp.: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, y *S. sonnei*. En países desarrollados, *S. sonnei* representa el 70% de aislamientos, en tanto que *S. flexneri* el 25%. En países en vías de desarrollo este patrón se invierte..

En el 2009 en EU, aproximadamente el 86% de las infecciones fueron causadas por *Shigella sonnei*; mientras que en países africanos y asiáticos, *S. flexneri* es más frecuente.<sup>51</sup> Durante la década de 1970 la *Shigella dysenteriae* tipo 1 presentaba mayor circulación en brotes graves de gastroenteritis en México, para más adelante disminuir y aumentar los casos de *Shigella flexneri*. En la actualidad, en México los dos serotipos de *Shigella* spp. más frecuentes son *S. flexneri* y *S. sonnei*, con cifras cercanas al 50% para cada uno de ellos.<sup>52</sup>

La infección por *Shigella* spp. se presenta con mayor frecuencia en niños de uno a cuatro años de edad, y con menos frecuencia entre los cinco y los nueve. Los adultos tienen un riesgo aún menor. *Shigella* spp. requiere un inóculo muy pequeño para causar infección; son suficientes 10 a 100 bacterias para producirla. Dado su bajo inóculo se puede transmitir de persona a persona, por lo que son frecuentes los brotes en comunidades hacinadas y de bajos recursos. También puede infectarse por contaminación de alimentos y agua.<sup>23</sup>

*Shigella* spp. tiene la habilidad de invadir el enterocito, a través de las placas de Peyer, induciendo la producción de citocinas y migración de polimorfonucleares. *Shigella* spp. induce lisis a nivel del enterocito, y continúa su replicación y extensión a células contiguas, produciendo muerte celular, lo que se traduce en formación de ulceraciones y microabscesos en el colon. Este importante componente inflamatorio, es el que condiciona la presencia de sangre y leucocitos en las

heces.<sup>23</sup>

**Cuadro 11-8.** Principales características de la infección por *Salmonella* spp. y *Shigella* spp.

Patógeno	Inóculo	Edad	Contagio	Incu-bación	Tipo	Sitio	Clínica	Diagnóstico
<i>Shigella</i> spp.	10 a 100	> 2 años	Agua, alimentos, persona-persona	1 a 7 días	Secretora e invasiva	Íleon terminal y colon	Diarrea grave disenteriforme, a menudo con fiebre	MacConkey agar Agar Hektoen entérico (HE) Agar
<i>Salmonella</i> spp.	10 (5 a 8)	< 5 años	95% transmisión por alimentos (de aves de corral, huevos), mascotas.	6 a 72 h	Acuosa o con sangre	Íleon terminal y colon	Acuosa o disenteriforme Dura < de 1 semana Fiebre en 70% de casos 2% artritis reactiva posterior. 1 a 5% bacteriemia. Eliminación fecal > 5 años hasta por 7 semanas	<i>Salmonella-Shigella</i> (SS) Caldo de tetrionato Agar de Xilosa- Lisina y Deoxicolato (XLD) Técnicas moleculares mediante PCR*

\*PCR, reacción en cadena de polimerasa; esta técnica permite la detección de 10 a 100 colonias a diferencia del cultivo que requiere 10.<sup>6</sup>

En contraste con la infección por *Salmonella* spp., la *Shigella* spp. rara vez invade más allá de la lámina propia, por lo que la bacteriemia y los procesos metastásicos son infrecuentes. *S. dysenteriae* produce la toxina Shiga, su principal factor de virulencia, promoviendo la muerte celular mediante la alteración de la síntesis proteica; en adición, esta toxina se relaciona con la gravedad del cuadro clínico y se asocia sobre todo con la presencia de sangre en las heces; así como con síndrome hemolítico urémico (SHU), (cuadro 11-8).<sup>53</sup>

Las manifestaciones clínicas de la *Shigella* spp., varían desde cuadros de diarrea acuosa, con mínimo compromiso sistémico, hasta cuadros clínicos de mayor gravedad. Por lo general durante las primeras 48 h la diarrea es acuosa, posteriormente de bajo volumen, con sangre y moco, asociado a la presencia de urgencia y tenesmo (intestino grueso) y fiebre de alto grado.

De acuerdo al tipo de *Shigella* spp. causante del cuadro enteral, habrá diferentes manifestaciones; las más graves son las producidas por *Shigella dysenteriae*,<sup>53</sup> en la que se describe diarrea con sangre hasta el 78% de los casos, en comparación con 33% para otras especies, mayor frecuencia de prolapso rectal (52 contra 15%), dolor abdominal (26 contra 6%), y un mayor número de evacuaciones.<sup>54</sup> Las infecciones por *S. dysenteriae* tipo 1, se asocian con mayor frecuencia a complicaciones como colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, perforación intestinal y convulsiones, entre otras.<sup>53</sup> También es más frecuente que se asocien con reacción leucemoide (22 contra 2% para otras especies), SHU (8 contra 1%), y alteraciones neurológicas (24 contra 16%).<sup>54</sup>

En general, la deshidratación grave es poco frecuente en cuadros de gastroenteritis por *Shigella* spp.<sup>54</sup> y la septicemia por ésta tampoco es frecuente, pero si se produce, por lo general es por translocación de otros agentes bacterianos de origen gastrointestinal.<sup>53</sup>

Una complicación poco frecuente en el 3% de infecciones por *S. Flexner* es el síndrome de Ritter, una artritis reactiva especialmente en aquellos con predisposición genética, HLA- B27 positivo, que se presenta semanas a meses después de la infección. *Shigella dysenteriae* serotipo 1, con la producción de toxina Shiga puede asociarse a SHU.<sup>53</sup>

El pilar del tratamiento se fundamenta en garantizar un adecuado estado de hidratación. Aunque gran parte de las gastroenteritis por *Shigella* spp., en particular por *S. sonnei* son autolimitadas (48 a 72 h), se recomienda su tratamiento en casos de disentería, y en especial en casos moderados a graves, o

en pacientes inmunosuprimidos, fundamentalmente porque acorta la duración de la diarrea (en casi tres días), la duración de la fiebre (un día), y porque disminuye de modo considerable la duración de la eliminación de *Shigella* spp. en heces (dos a cinco días en comparación con cuatro semanas, si no se da tratamiento), lo que también impacta favorablemente en la disminución del contagio del entorno cercano del paciente.

### ***Salmonella* spp**

Es un bacilo gramnegativo del grupo de enterobacterias. La *Salmonella typhi* produce varias infecciones clínicas que incluyen: portador asintomático, gastroenteritis, infección del torrente sanguíneo, e infecciones focales metastásicas. La *S. enteritidis*, *S. newport* y *S. typhimurium* son los serotipos más frecuentemente aislados en EU. En México para el 2013 los principales aislamientos fueron *S. enteritidis* (18%) y *S. typhimurium* (20%).<sup>55</sup>

La salmonelosis no tifoidea representa cerca del 10% de todas las gastroenteritis bacterianas transmitidas por alimentos en EU. En México, recientemente se reportó una frecuencia del 12% de gastroenteritis bacterianas asociadas a salmonella.<sup>14</sup>

El principal reservorio de salmonelosis no tifoidea es el tracto gastrointestinal de los infectados, y que a menudo los pacientes son asintomáticos. Otra fuente importante de contagio es debida a la ingesta de alimentos contaminados. Un estudio en México de cerca de 30 años que evaluó el origen de 24 394 cepas de *Salmonella* spp., identificó el 35% de los casos, y se resaltó que en el 51% los patógenos fueron aislados en alimentos (carne, lácteos, huevos) y en el 4.5% del agua; lo que resalta la importancia del posible contagio en nuestro medio de alimentos y fuentes hídricas.<sup>56</sup> De igual forma, se estima que el 3 a 5% de los casos de salmonelosis son debidas a exposición a mascotas (tortugas, algunas aves, perros, gatos).

La gastroenteritis por salmonelosis no tifoidea generalmente se autolimita. La

fiebre por lo regular desaparece en un lapso de 48 a 72 h, y la diarrea dentro de 4 a 10 días. Si la diarrea persiste más de 10 días se deben considerar de otros diagnósticos.<sup>14</sup>

La mayoría de salmonelosis no tifoidea no se extienden más allá de la lámina propia y linfáticos locales del intestino; sin embargo, hasta en el 10% de pacientes, particularmente menores de un año o inmunosuprimidos, se puede presentar bacteriemia o datos de infecciones focales.<sup>57</sup>

Un metaanálisis de 12 ensayos clínicos con 767 personas sanas con gastroenteritis por salmonelosis no tifoidea, no encontró beneficio significativo de la terapéutica antimicrobiana en la duración de la enfermedad, diarrea o fiebre, inclusive reporta que puede aumentar el tiempo de portador asintomático. Razón por la cual en la actualidad solo se recomienda el tratamiento en casos de: a) infección grave; b) pacientes < 1 año; c) antecedentes de enfermedad focal; y d) en paciente de alto riesgo (inmunosuprimidos, desnutridos, entre otros).<sup>58</sup>

### ***Escherichia coli***

Existen seis diferentes tipo de *Escherichia coli* asociada a diarrea (cuadro 11-9). En México, se reportó mayor frecuencia de *E. coli* enterotoxigénica (ECET) (27% para 2001), con porcentajes considerablemente menores (< 5%) para *E. coli* enteroinvasiva (ECEI), *E. coli* enteropatógena (ECEP) y *E. coli* enterohemorrágica (ECEH). En la actualidad en México, las *E. coli* asociadas a diarreas, representan la principal causa de gastroenteritis infecciosa de origen bacteriano (28%), inclusive por encima de *Salmonella* (12%). Dentro de las *E. coli*, la de mayor prevalencia es *E. coli* difusamente agregativa (ECDA) 35%; seguida de la *E. coli* enteroagregativa (ECEA) con un 24%; ECEP (16%); y ningún caso de ECEH. Con respecto a años previos, se documenta una disminución considerable en los aislamientos de ECET

(9%).<sup>14</sup> De acuerdo al tipo de *E. coli* implicada la fisiopatología es diferente, y por

tanto las manifestaciones clínicas también.<sup>32,59</sup>

1. ECET se caracteriza por la producción de una toxina termolábil (similar a la toxina colérica), y otra termoestable cuyo principal mecanismo patogénico es producir una alteración en el funcionamiento del enterocito, aumentando los niveles de GMPc y AMPc que activan los canales apicales de cloro e inhiben la reabsorción de agua contribuyendo a la diarrea secretora.
2. ECEP se caracteriza por producir una relación con el enterocito de adhesión y efascelación, con una íntima adherencia al mismo, lo que produce alteración en su arquitectura (alteración en los microfilamentos, microtúbulos y disrupción de las uniones ocluyentes de la periferia), sin datos de inflamación en la mayoría de los casos, y se presenta como diarrea acuosa. También se asocia a diarrea prolongada.
3. ECEI, de forma similar a la *Shigella*, invade el enterocito y produce una diarrea con moco y sangre, producto de la destrucción de la célula intestinal.
4. ECEH, (O157:H7) su principal mecanismo de patogenicidad es la producción de la toxina Shiga, la cual finalmente lleva a muerte del enterocito, induciendo una respuesta inflamatoria local en la mucosa intestinal, lo que se traduce en diarrea con sangre. La afinidad de esta toxina por el endotelio vascular puede explicar su relación con el síndrome urémico hemolítico.
5. ECEA, forma un especie de biofilm sobre la superficie intestinal mediante la adherencia al enterocito, asociada a hipersecreción de moco, daño

**Cuadro 11-9.** Principales características de la infección por *E. coli* diarreogénicas

Patógeno	Inóculo	Edad	Contagio	Tipo	Sitio	Incu- ción	Clínica	Diagnóstico
(EPEC) entero-hemorrágica	100 a 200	2 a 10 años	Alimentos (carne molida o productos contaminados) en el 52% Persona a persona (14%) Agua y piscinas (9%) Animales (3%), Laboratorios (en <1%), y Fuentes desconocidas (21%)	Con sangre no invasiva	Colon	3 a 9 días	Comienza con diarrea acuosa que puede progresar a diarrea con sangre después de 1 o 2 días. La colitis hemorrágica se produce en el 50 al 90% de O157:H7. Suele cursar sin fiebre	Agar MacConkey sorbitol, toxina Shiga por inmunoen-sayo, o de genes <i>Stx 1</i> , <i>Stx 2</i> y gen <i>hlyE</i> por PCR
(EIEC) entero-invasiva	10 <sup>4</sup>	> 2 años	Agua y alimentos contami-nados persona a persona	Invasiva	Ileon distal y colon	8 a 24 h	Disenteria con fiebre, males-tar general, tenesmo y dolor abdominal Inicia con diarrea acuosa y progresa a diarrea mucolide con sangre. Abundantes polimorfo-nucleares en materia fecal	Prueba de Serun/PCR
(EPEC) entero-totigénica	10 <sup>4</sup>	< 2 años	Alimentos, agua, raro per-sona a persona	Secretora	Intestino delgado	14 a 50 h	Diarrea sin moco, sin sangre. Es causa común de diarrea del viajero. Sin leucocitos en heces. Fiebre de 38° a 40°C Autolimitada 3 a 5 días	La detección de enterotoxinas: termolábil (LT) y/o termoestable (ST) mediante: ELISA, hibridación de DNA, PCR o RT-PCR
(EPEC) Entero-agregativa	—	< 6 meses	Agua y alimentos como ensaladas, postres, salsas,	Secretora	Intestino delgado y colon	40 a 50 h	Diarrea acuosa, que puede durar más de 14 días. En algunos pacientes puede ser inflamatoria.	Detección de genes <i>aggR</i> , <i>astA</i> , <i>astA</i> por PCR
(EPEC) Entero-patogénica	10 <sup>4-6</sup>	< 1 año	Fecal-oral, agua y alimen-tos contaminados	Acuosa	Intestino delgado	6 a 8 h	Fiebre de bajo grado, y vómito en el 69%. Diarrea sin moco ni sangre, no leucocitos. Puede ser > 14 días y asociarse a desnutrición.	Detección del gen de la intxi-mina ( <i>intx</i> ) a luz de formación de pili ( <i>bfpA</i> ) por PCR y la ausencia de toxinas Shiga

\* Datos similares se describen para ECDA. Adaptado de: 11,12,13

intestinal y datos de lesión inflamatoria; la mayoría son acuosas, pero en ocasiones puede cursar con sangre en las heces. La ECEA y ECDA se asocian a diarrea prolongada.<sup>59</sup> Véase diagnóstico en el cuadro 11-9. Por lo general, en la diarrea asociada a *E. coli*, la enfermedad es leve y de corta duración y no se requiere ningún tratamiento antimicrobiano específico; sin embargo, existen algunas particularidades:

En la diarrea secundaria a ECET del viajero, el tratamiento con antibióticos puede acortar la duración de la enfermedad y disminuir su gravedad.

Epidemia de ECEP, en particular en los recién nacidos (< 1 año), parece verse favorecida por la terapéutica antimicrobiana.

Los niños en los países en desarrollo con ECET, la diarrea también se puede beneficiar de recibir terapéutica antimicrobiana.

ECEH, aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados, la mayoría de los expertos aconsejan no prescribir tratamiento antimicrobiano para los niños con *E. coli* O157: H7, o para un cuadro clínico o epidemiológico sugestivo de infección por ECEH, porque aunque la evidencia es contradictoria, algunos estudios sugieren que el tratamiento se puede asociar a aumento del riesgo de síndrome urémico hemolítico.<sup>59</sup> El tratamiento antimicrobiano empírico se recomienda a todo hospedero inmunocomprometido, en pacientes con enfermedad prolongada o grave, y en casos de enfermedad inflamatoria o disentérica.<sup>59</sup>

### ***Clostridium difficile***

Es un bacilo grampositivo, anaerobio, que forma esporas, las cuales pueden sobrevivir en el medio ambiente hasta por cinco meses. Se transmite por vía fecal-oral y su infección se presenta principalmente cuando hay una alteración en la microbiota intestinal, y representa una de las principales causas de diarrea en

pacientes hospitalizados y bajo tratamiento antibiótico. La colonización en menores de un mes es muy frecuente, alcanzando cifras de incluso hasta del 50%, para disminuir al 30% en niños de uno a seis meses, y ubicarse con cifras similares a la de los adultos (3%), en mayores de tres años. Se cree que la falta de receptores y condiciones propias de los neonatos y lactantes menores, hace en ellos, que la enfermedad sea poco frecuente a pesar de la alta tasa de colonización, por lo que en esta población en general, no se recomienda la búsqueda de *C. difficile*.

La virulencia del *C. difficile* está determinada en particular por la producción de dos toxinas, la toxina A (TcdA) y (TcdB); ambas se caracterizan por ser citotóxicas porque alteran el citoesqueleto del enterocito, destruyen las uniones adherentes y finalmente, producen la muerte celular. Se describe la producción de la toxina binaria, sin estar clara su función fisiopatológica en la enfermedad. La cepa hipervirulenta B1/NAP1/027 se caracteriza por la mutación de 18 pares de bases del gen TcdC, encargado de la regulación negativa de la producción de las toxinas (A y B), lo que conlleva a un aumento de la producción en la toxina A (16 veces), y en la toxina B (23 veces). Aunque en adultos se describe una frecuencia de hasta el 50% de casos debidos a la cepa hipervirulenta, en pediatría esta cifra es menor y es del 10 al 19% (cuadro 11-10).

**Cuadro 11-10.** Principales características de la infección por *Clostridium difficile*

Edad	Contagio	Tipo	Sitio	Incubación	Clínica
2 a 9, todas las edades	Fecal-oral, del ambiente (manos, ropa, superficies)	Acuosa e invasiva	Colon	8 a 16 h, hasta 6 a 10 semanas después del uso de antibiótico	Diarrea acuosa en 79% de los casos, 13% con sangre, fiebre en un 84% Leucocitos fecales en 42% y hasta 31% pueden presentar recurrencias

La enfermedad puede variar desde cuadros asintomáticos, enfermedad leve a moderada, con diarrea acuosa, dolor abdominal y fiebre baja; hasta cuadro de mayor gravedad asociados a fiebre alta, diarrea mucosa, con sangre, dolor abdo-

minal intenso, con casos complicados incluso con colitis pseudomembranosa (menos frecuente en pediatría).

Se indica la búsqueda de *C. difficile* en pacientes con factores de riesgo para el mismo (hospitalizados con uso de antibiótico reciente, entre otros). No se debe buscar en pacientes asintomáticos, ni con fines para seguimiento de tratamiento. Existen diferentes pruebas diagnósticas para la identificación del *C. Difficile* (cuadro 11-11).

**Cuadro 11-11.** Diagnóstico de infección por *Clostridium difficile*\*

Método	Comentarios
1. Cultivo	El crecimiento por sí solo no es diagnóstico, se requiere evaluar la capacidad para producir las toxinas. Técnica se utiliza poco, requiere mínimo 48 h para obtener un resultado.
2. Ensayo de citotoxicidad celular	Es el estándar de oro para el diagnóstico de infección por <i>C. difficile</i> , se detecta en las células el efecto citopático que produce la toxina B (TcdB).
3. Inmunoensayos para la detección de las toxinas	Detección de anticuerpos frente a TcdA y TcdB. Con adecuada especificidad y una sensibilidad que oscila entre el 40 a 100%.
4. Detección de glutamato deshidrogenasa	Enzima producida por todas las cepas de <i>C. difficile</i> (productoras o no de toxinas), se considera una prueba de tamizaje inicial, que en caso de ser positivo, requiere la confirmación con pruebas de inmunoensayo o de biología molecular.
5. Métodos moleculares	Se fundamentan en la detección mediante PCR de las toxina TcdA y TcdB, con sensibilidades 84 a 94%.

\*La detección de la toxina no necesariamente indica infección, dado que incluso en pacientes con *C. difficile* productor de toxina, pueden ser asintomáticos. Por eso es fundamental tener una alta sospecha clínica para la realización de cualquier tipo de prueba diagnóstica.

### ***Campylobacter* spp.**

Es un bacilo gramnegativo, móvil, en forma de coma. Existen 21 especies dentro del género *Campylobacter* spp., pero *C. jejuni* y *C. coli* son las especies aisladas con mayor frecuencia de pacientes con diarrea. En EU y Europa representa una causa importante de gastroenteritis infecciosa, con cifras en descenso en los

últimos años. Las tasas más altas de infección se producen en niños menores de cuatro años de edad (28.7 por 100 000 en el año 2009). En personas susceptibles, son necesarios tan solo 500 organismos para causar infección.

La diarrea inflamatoria es más común en países industrializados; y secretora/acuosa más típicamente se produce en las zonas en desarrollo. Se caracteriza por una fase prodrómica en la que una tercera parte de los casos presenta fiebre alta, dolor abdominal, mialgias de uno o máximo dos días. Antes del inicio de síntomas gastrointestinales, el dolor abdominal, por lo general permanente, se irradia hacia fosa ilíaca derecha, simulando incluso una apendicitis aguda. La diarrea es autolimitada y dura una media de siete días. Se reportan 10 o más evacuaciones al día, similar a *Shigella* y *Salmonella*, pueden presentar tenesmo, heces con sangre y la presencia de leucocitos fecales. Puede haber bacteriemia transitoria en las primeras etapas de la infección, en EU y Europa se reporta alrededor de 0.1 a 1% de los casos de infección por *Campylobacter* spp. La bacteriemia parece ocurrir con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos. A diferencia de otras infecciones entéricas como la salmonelosis, la infección por *Campylobacter* spp., rara vez se asocia con enfermedad invasora.

### ***Vibrio cholerae***

Bacilo gramnegativo, curvo, con flagelo polar único que se divide en serovariantes, de acuerdo a su antígeno O (lipopolisacárido). Aunque son más de 200 serogrupos, sólo dos se asocian con enfermedad epidémica, el principal serogrupo: O1, con dos biotipos: el clásico y el Tor, los cuales pueden ser de tres serotipos diferentes: Ogawa, Inaba e Ikojima. Se describe un segundo serogrupo en el Subcontinente Índico, el O139 (cepa Bengala). En septiembre del 2013 en México, se confirmaron 187 casos de cólera por *Vibrio cholerae* O1, serotipo Ogawa, de la misma cepa circulante en Haití, Cuba y República Dominicana.

La fisiopatología del cólera se caracteriza por la colonización de intestino delgado, principalmente mediante su pili, seguido de la liberación de varias enterotoxinas en especial la toxina del cólera, compuesta por una subunidad B y otra A,

con una estructura y función similar a la toxina termolábil de la ECET, activando AMPc, lo que produce un aumento en la eliminación de Cl y agua (cuadro 11-12).<sup>60</sup>

### **Agentes parasitarios**

El *Cryptosporidium* spp., se ha convertido en una causa importante de enfermedad diarreica a nivel mundial, especialmente en niños pequeños y en pacientes inmunocomprometidos. La *Giardia lamblia* es una causa común de gastroenteritis no grave, en ocasiones prolongada, principalmente en regiones con condiciones socioeconómicas menos favorables, al igual que la amebiasis por *Entamoeba histolytica*, la cual hace parte del diagnóstico diferencial de la diarrea disenteriforme (cuadro 11-13).

### **ABORDAJE DIAGNÓSTICO**

Aunque no existen datos clínicos patognomónicos que orienten a la etiología específica en un cuadro de gastroenteritis infecciosa, existen ciertos datos epidemiológicos y clínicos (p. ej.: viaje reciente, exposición a aguas recreacionales o presencia de moco y sangre en las heces, etc.), que pueden orientar en el diagnóstico.

Se sugiere siempre, que al enfrentarse a un paciente con diarrea, se logre clasificar el tipo de diarrea que presenta para identificar adecuadamente el agente infeccioso específico (fig. 11-2).

Algunos datos pueden ser de utilidad para el diagnóstico:

**Cuadro 11-12.** Principales características de la infección por *Vibrio cholerae* y *Campylobacter* spp.

Patógeno	Inóculo	Edad	Contagio	Tipo de diarrea	Sitio	Incubación	Clínica	Diagnóstico
<i>V. cholerae</i>	Agua 10 3-5 Alimentos 10 2-4	2 a 9 años	Agua, alimentos, persona-persona	Secretora	Intestino delgado	1 a 3 días	Evacuaciones acuosas, en agua de arroz por lo general no fétidas, puede tener vómito, Na <sup>+</sup> en heces 100 mmol/L	Agar de citrato de tiosulfato y sales biliares (TCBS)
<i>Campylobacter</i> spp.	Desde 500	< 5 y de 15 a 29 años	Animales, aves, agua Alimentos para el 80% de los casos (a menudo de las aves de corral)	Invasiva-Acuosa	Inicia en yeyuno, e ileon, y puede progresar a colon y recto	3 días (2 a 4 días)	Diarrea puede ser francamente sanguinolenta. Cuadro similar al de shigelosis Sangre y leucocitos en heces en 75% Suele presentarse como pseudoapendicitis Artritis o neuropatía periférica tipo Guillain-Barré) ocasionales 2 a 5 semanas después del cuadro agudo	Campy agar sangre, Caldo <i>Campylobacter</i> Tioglicolato, Medio de Cefoperazona, vancomicina, y anfotericina (CVA), Agar Skirrow, EIA, ELISA, PCR

La presencia de sangre y/o leucocitos en el examen de materia fecal orienta más hacia una etiología infecciosa de origen bacteriano (teniendo en cuenta los patógenos que inducen una respuesta inflamatoria en el enterocito).

Fiebre alta en un contexto epidemiológico apropiado, asociado a compromiso del estado general, y en ocasiones con compromiso del SNC pueden orientar hacia *Shigella* spp.

La presencia concomitante de síntomas respiratorios, al igual que el vómito, es más sugestiva de infección viral.

Desde el punto de vista clínico es muy difícil diferenciar entre agentes de etiología viral.

No se recomienda realizar coprocultivo de forma rutinaria o en casos de diarrea acuosa; sólo está indicado en casos de diarrea prolongada, en pacientes inmunosuprimidos o en casos de disentería.

Hallazgos clínicos de evacuaciones escasas, con sangre, fiebre alta y dolor abdominal, se asocia de manera más frecuente a etiología bacteriana.

**Cuadro 11-13.** Principales parásitos asociados a diarrea

Agente infeccioso	Epidemiología	Características clínicas	Diagnóstico
<i>Entamoeba histolytica</i>	Su transmisión es por la vía fecal-oral, también se ha descrito asociada a alimentos y agua contaminada. Con un periodo de incubación de dos a cuatro semanas	Asintomática hasta en el 90% de los individuos infectados. Puede presentarse con diarrea sanguinolenta, asociada a tenesmo y dolor abdominal, fiebre en 8 a 38% de los casos. En algunos casos tener un curso prolongado o crónico. Un bajo porcentaje de pacientes desarrollan enfermedad extraintestinal.	Identificación de trofozoitos en heces. EIA: detecta anticuerpos específicos frente a <i>E. histolytica</i>
<i>Cryptosporidium</i> spp.	Causa común de diarrea en todo el mundo. Se relaciona con brotes asociados a agua contaminada. Es causa de diarrea prolongada en particular en pacientes inmunocomprometidos	La diarrea es acuosa, acompañada de dolor abdominal, vómito (65%) y fiebre (59%). En pacientes inmunocompetentes con duración de 7 a 14 días. En inmunosuprimidos los síntomas se prolongan y se asocia a cuadros más graves, inclusive a enfermedad biliar, pulmonar o infección diseminada	Identificación en heces de ooquistes lo cual no se logra con tinciones convencionales, por lo que debe ser solicitado específicamente al laboratorio. Se logra usando la tinción de Ziehl Neelsen modificado o de Kinyoun Existen pruebas de ELISA, inmunofluorescencia directa y PCR
<i>Giardia intestinalis</i> (Protozoo flagelado)	Es la infección parasitaria más frecuente a nivel mundial Principalmente entre 1 a 9 años de edad. Periodo de incubación de 1-3 semanas. Se transmite persona-persona, por agua contaminada y menos frecuente por alimentos	La presentación es variable. Cerca del 50% de los individuos expuestos son capaces de contener la infección y cerca del 5 al 15% elimina quistes de forma asintomática. El 35 a 45% restante tendrán infección sintomática, con diarrea acuosa, dolor abdominal, en ocasiones puede ser prolongada, con heces fétidas, con esteatorrea hasta en el 70% de los casos, pérdida de peso (65%) e hiporexia. Se asocia a retardo en el crecimiento, anemia y desnutrición	Identificación de trofozoitos o quistes en heces. Una sola muestra tiene una sensibilidad de 75 a 95%, la cual aumenta si se toman seriadas (tres muestras en días consecutivos) Si la sospecha persiste y no se identifica al parásito se indica aspirado duodenal EIA con sensibilidad del 95% y especificidad del 98 a 100%

La presencia de leucocitos y/o sangre en el examen de heces, sumado a un antecedente clínico sugestivo de infección bacteriana, tienen un valor predictivo suficientemente alto para indicar control empírico de acuerdo a la sospecha diagnóstica, mientras se cuenta con un reporte de coprocultivo.

No existe evidencia que demuestre la utilidad de pruebas de sangre como biometría hemática o reactantes de fase aguda, para orientar la etiología de la diarrea.

## **TRATAMIENTO**

Independientemente de su etiología, se basa en mantener y garantizar un adecuado estado de hidratación. Desde el punto de vista infeccioso y dado que la mayoría de gastroenteritis infecciosas son de origen viral, no requieren más que un tratamiento de sostén. En cuanto al origen bacteriano, ya se han discutido las diferentes indicaciones de terapéuticas. Es necesario que antes de la prescripción antibiótica, se tenga en cuenta las diferentes tasas de resistencia para cada patógeno (cuadro 11-14).

**Cuadro 11-14.** Tratamiento antimicrobiano de la gastroenteritis infecciosa de acuerdo con su etiología

Patógeno	Tratamiento	Comentarios
<i>Clostridium difficile</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección leve o primera recaída: Metronidazol oral 30 mg/kg/día, cada 8 h por 10 a 14 días</li> <li>- Infección moderada a grave: Vancomicina oral o Vancomicina oral + Metronidazol IV por 10 a 14 días</li> </ul>	Se plantea el uso de otros antibióticos como la fidaxomicina, que tiene mayor actividad que la vancomicina, incluso frente a la cepa NAP/BI/027. El trasplante fecal es una técnica que se utiliza en caso de recaída sin respuesta a tratamiento médico, cada vez con uso más frecuente y con buenos resultados
<i>Shigella</i> spp.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefixima 8 mg/kg/dosis cada 12 h por 5 días</li> <li>- Ceftriaxona 100 mg/kg/día cada 12 h por 5 días o</li> <li>- Ciprofloxacina 20 mg/kg/día cada 12 h por 3 a 5 días</li> <li>- Alternativa: Azitromicina 10 mg/kg/día por 5 días</li> </ul>	En EU en el año 2010: resistencia de 41% a ampicilina, 48% a TMP-SMX, 2% resistentes a ciprofloxacina y menos del 1% de resistencia a ceftriaxona. En México (2005 al 2011): 34% resistencia a ampicilina y 59% a TMP-SMX, sin resistencia a ceftriaxona, ni a ciprofloxacina
<i>Salmonella</i> no typhi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefixima 10 mg/kg/dosis cada 12 h por 7 días o</li> <li>- Ceftriaxona 100 mg/kg/día cada 12 h por 7 días o</li> <li>- Ciprofloxacina 20 mg/kg/día cada 12 h por 7 a 10 días</li> </ul> <p>En pacientes inmunosuprimidos el tratamiento es de 14 días</p> <p>Alternativa: Azitromicina 10 mg/kg/día por 7 días TMP-SMX por 10 a 14 días</p>	En México la resistencia es del 20 a 33% para ampicilina y del 28 a 38% para TMP-SMX, con mayores porcentajes para ceftriaxona, ciprofloxacina y azitromicina, con el 8.8, 1.2 y 5%, respectivamente
<i>Campylobacter jejuni</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Azitromicina 10 mg/kg/día por 3 días o</li> <li>- Eritromicina 40 mg/kg/día cada 6 h por 5 días o</li> <li>- Ciprofloxacina (uso limitado por resistencia)</li> </ul>	En EU la resistencia a ciprofloxacina es del 22% para <i>C. coli</i> y 23% para <i>C. jejuni</i> . En México la resistencia a ciprofloxacina cercana de 60%, por lo que no se indica como tratamiento de elección
<i>Escherichia coli</i> asociada a diarrea*	Similar a <i>Shigella</i> spp. (véase indicaciones de tratamiento)	Estudios en México reportan resistencia de <i>E. coli</i> asociada a diarrea del 73% para ampicilina y 75% para TMP-SMX, por lo que las cefalosporinas de tercera generación se convierten en régimen de primera línea, y las quinolonas como alternativa en pacientes mayores
<i>Vibrio cholerae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Doxiciclina 2 a 4 mg/kg/día dosis única o</li> <li>- Azitromicina 10 mg/kg/día dosis única o</li> <li>- Tetraciclina 25 a 50 mg/kg/día cada 6 h por 3 días o</li> <li>- Ciprofloxacina, ofloxacina, furazolidona o TMP-SMX, de acuerdo a resistencia</li> </ul>	En México en 2013, <i>V. cholerae</i> se describió sensible a doxiciclina y cloranfenicol y con sensibilidad reducida a ciprofloxacina y resistente a TMP-SMX.

<i>Giardia intestinalis</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tinidazol 50 mg/kg dosis única (máx. 2 g) en pacientes &gt; 3 años o</li> <li>- Metronidazol 15 mg/kg/día cada 8 h por 5 a 7 días o</li> <li>- Nitazoxanida 100 mg cada 12 h por 3 días en niños 1 a 3 años, 200 mg cada 12 h por 3 días en niños de 4 a 11 años, 500 mg VO por 3 días en pacientes &gt; 12 años</li> </ul>	<p>Un curso de 5 a 10 días de metronidazol tiene una eficacia del 80% al 100%. Una dosis de tinidazol, en &gt; 3 años de edad tiene una eficacia de 91% y tiene menos efectos adversos que metronidazol. Un curso de 3 días nitazoxanida tiene una eficacia similar al metronidazol.</p>
<i>Cryptosporidium</i> spp.	<p>Nitazoxanida: 100 mg cada 12 h por 3 días en niños de 1 a 3 años, 200 mg cada 12 h por 3 días en niños de 4 a 11 años y 500 mg VO por 3 días en pacientes &gt; 12 años</p>	<p>En general los pacientes inmunocompetentes no requieren tratamiento. En pacientes con VIH, la mejora en el recuento de CD4 y el tratamiento antirretroviral favorecen la resolución de los síntomas. La duración del tratamiento en niños con VIH puede ser de hasta 14 días</p>
<i>Entamoeba histolytica</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metronidazol 15 mg/kg/día cada 8 h por 7 a 10 días o</li> <li>- Tinidazol: 50 mg/kg dosis (máx. 2 g) cada 24 h por 3 días en niños &gt; 3 años</li> </ul> <p>Seguido por: Iodoquinol 30 a 40 mg/kg/día (máx. 2g) cada 8 h por 20 días o Paramomicina 25 a 35 mg/kg/día cada 8 h por 7 días</p>	<p>Portador asintomático: (solo excreción de quistes) o infección intraluminal: se debe tratar con un amebicida luminal, como iodoquinol, paromomicina, o difloxanida. El metronidazol no es efectivo contra los quistes</p> <p>Pacientes con infección leve a moderada, síntomas graves o con enfermedad extraintestinal (incluye absceso hepático) deben ser tratados con metronidazol o tinidazol, seguido de un amebicida luminal (iodoquinol o paromomicina).</p> <p>La nitazoxanida también es eficaz para los casos leves a moderados de amebiasis intestinal</p>

TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.<sup>51,52,61-64</sup>

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet* [Internet]. 2013 Jul 20 [cited 2014 Jul 10];382(9888):209–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23680352>
2. Secretaria de Salud de Mexico. Boletín epidemiológico. Vigilancia Epidemiológica Semana 1, 2015. 2015;
3. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra JH, Shamir R, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/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 May;46(5):619–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18493225>
4. Thapar N, Sanderson IR. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *Lancet* [Internet]. 2004 Feb 21;363(9409):641–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987892>
5. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition/european society for pediatric infectious diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2014 Jul [cited 2014 Sep 28];59(1):132–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739189>
6. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe R V, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001 Feb 1;32(3):331–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170940>
7. Ochoa TJ, Zambruni M. Approach to Patients with Gastrointestinal Tract Infections and Food Poisoning. 2010;598–628.
8. Granado-Villar D, Cunill-De Sautu B, Granados a. Acute Gastroenteritis. *Pediatr Rev*. 2012;33(11):487–95.
9. Farthing M, Salam M a, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2013 Jan;47(1):12–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23222211>

10. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. Elsevier Ltd; 2012 Jun;379(9832):2151–61.
11. Fischer Walker CL, Perin J, Aryee MJ, Boschi-Pinto C, Black RE. Diarrhea incidence in low- and middle-income countries in 1990 and 2010: a systematic review. *BMC Public Health* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012 Jan [cited 2014 Aug 27];12(1):220. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3323412&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Churgay CA, Clinic HM. Gastroenteritis in Children: Part 1. Diagnosis. 2012;1059–62.
13. Dupont HL. Bacterial Diarrhea. *N Engl J Med*. 2009;361:1560–9.
14. Patzi-vargas S, Zaidi MB, Perez-martinez I, Cen ML. Diarrheagenic Escherichia coli Carrying Supplementary Virulence Genes Are an Important Cause of Moderate to Severe Diarrhoeal Disease in Mexico. 2015;1–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0003510>
15. Hall AJ, Lopman B a., Payne DC, Patel MM, Gastañaduy P a., Vinjé J, et al. Norovirus disease in the united states. *Emerg Infect Dis*. 2013;19:1198–205.
16. Ren Z, Kong Y, Wang J, Wang Q, Huang A, Xu H. Etiological study of enteric viruses and the genetic diversity of norovirus , sapovirus , adenovirus , and astrovirus in children with diarrhea in Chongqing , China. *BMC Infect Dis* [Internet]. BMC Infectious Diseases; 2013;13(1):1. Available from: BMC Infectious Diseases
17. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, Verhoef L, Premkumar P, Parashar UD, et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. World Health Organization. Published by Elsevier Ltd/Inc/BV. All rights reserved.; 2014 Jun 26 [cited 2014 Jul 10];14(8):725–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24981041>
18. Chen Y, Li Z, Han D, Cui D, Chen X, Zheng S, et al. Viral Agents Associated With Acute Diarrhea Among Outpatient Children In Southeastern China. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2013 Feb 12 [cited 2013 Mar 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23407102>
19. Klein EJ, Boster DR, Stapp JR, Wells JG, Qin X, Clausen CR, et al. Diarrhea Etiology in a Children ’ s Hospital Emergency Department : A Prospective Cohort Study. 2006;63110(August).
20. Payne DC, Vinjé J, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Weinberg G a, et al. Norovirus and medically attended gastroenteritis in U.S. children. *N Engl J Med*

- [Internet]. 2013 Mar 21 [cited 2014 Sep 18];368(12):1121–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514289>
21. Ramani S, Kang G. Viruses causing childhood diarrhoea in the developing world. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2009 Oct [cited 2014 Sep 16];22(5):477–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19633550>
  22. Vernacchio L, Vezina RM, Mitchell A a., Lesko SM, Plaut AG, Acheson DWK. Diarrhea in American Infants and Young Children in the Community Setting. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2006 Jan [cited 2013 Mar 4];25(1):2–7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006454-200601000-00003>
  23. Ochoa. TJ. Approach to Patients with Gastrointestinal Tract Infections. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Inf Diseases. 2013. p. 598–632.
  24. Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, Akazawa K, Vinjé J, Parashar UD. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(8):1224–31.
  25. Guerrant DAB and RL. Chapter 100 Nausea, Vomiting, and Noninflammatory Diarrhea. 2014;1253–62.
  26. Desai SN, Vázquez M. Update on rotavirus trends and the importance of surveillance. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 Sep 28];29(12):1130–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21099653>
  27. Gómez-santiago F, Ribas-aparicio RM, García-lozano H. Molecular characterization of human calicivirus associated with acute diarrheal disease in mexican children. *Virol J* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2012;9(1):54. Available from: <http://www.virologyj.com/content/9/1/54>
  28. Gutiérrez-Escolano AL, Velázquez FR, Escobar-Herrera J, López Saucedo C, Torres J, Estrada-García T. Human caliciviruses detected in Mexican children admitted to hospital during 1998-2000, with severe acute gastroenteritis not due to other enteropathogens. *J Med Virol* [Internet]. 2010 Apr;82(4):632–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20166189>
  29. Fulton P. Riveraa, Theresa J. Ochoaa, b,\*, Joaquim Ruizc, d, Anicia M. Medinaa, Lucie Eckere, Erik Mercadoa, Ana I. Gile, Luis Huichoa, f, g and CFL. Norovirus prevalence in “pathogen negative” gastroenteritis in children from periurban areas in Lima, Peru. 2012;105(12):734–6.
  30. Nakagomi T, Correia JB, Nakagomi O, Montenegro FMU, Cuevas LE, Cunliffe N a, et al. Norovirus infection among children with acute gastroenteritis in Recife, Brazil: disease severity is comparable to rotavirus gastroenteritis. *Arch Virol* [Internet].

- 2008 Jan [cited 2014 Sep 28];153(5):957–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18317870>
31. Tam CC, O'Brien SJ, Tompkins DS, Bolton FJ, Berry L, Dodds J, et al. Changes in causes of acute gastroenteritis in the United Kingdom over 15 years: microbiologic findings from 2 prospective, population-based studies of infectious intestinal disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2012 May [cited 2014 Sep 16];54(9):1275–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412058>
  32. Amieva MR. Important bacterial gastrointestinal pathogens in children: a pathogenesis perspective. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2005 Jun [cited 2014 Sep 29];52(3):749–77, vi. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15925661>
  33. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest* [Internet]. 2003 Apr;111(7):931–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=152597&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
  34. Surawicz CM. Mechanisms of diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2010 Aug [cited 2014 Sep 29];12(4):236–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20532705>
  35. Hodges K, Gill R. Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes* [Internet]. 2010 Jan;1(1):4–21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3035144&tool=pmcentre z&rendertype=abstract>
  36. Lundgren O, Svensson L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect* [Internet]. 2001 Nov;3(13):1145–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709295>
  37. Ammourey RF, Ghishan FK. Physiology of the Gastrointestinal Tract [Internet]. First Edit. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Elsevier; 2012 [cited 2014 Sep 7]. 2183-2198 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-382026-6.00082-8>
  38. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow a L, Carter-Campbell S, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996;335(15):1022–8.
  39. Patel MM, Parashar UD, Santosham M, Richardson V. The rotavirus experience in Mexico: Discovery to control. *Clin Infect Dis*. 2013;56:548–51.
  40. Parashar UD, Nelson EAS. Diagnosis , management , and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *Bmj*. 2013;347(December):1–10.

41. Vries LS De, Bearden D. Neurologic complications of rotavirus in neonates More common than we thought ? 2015;2014–6.
42. Velázquez FR, Colindres RE, Grajales C, Hernández MT, Mercadillo MG, Torres FJ, et al. Postmarketing Surveillance of Intussusception Following Mass Introduction of the Attenuated Human Rotavirus Vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:736–44.
43. Esparza-Aguilar M, Gastañaduy P a, Sánchez-Uribe E, Desai R, Parashar UD, Richardson V, et al. Diarrhoea-related hospitalizations in children before and after implementation of monovalent rotavirus vaccination in Mexico. *Bull World Health Organ* [Internet]. 2014;92(October 2013):117–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3949537&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
44. Gastañaduy P a, Sánchez-Uribe E, Esparza-Aguilar M, Desai R, Parashar UD, Patel M, et al. Effect of rotavirus vaccine on diarrhea mortality in different socioeconomic regions of Mexico. *Pediatrics* [Internet]. 2013;131(4):e1115–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460689>
45. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky A. Norovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(1).
46. Gastroenteritis N. Duration of Immunity to Norovirus Gastroenteritis.
47. American Academy of Pediatrics. Human Calicivirus Infections ( Norovirus and Sapovirus ). *Red Book*. 2011. p. 261–2.
48. American Academy of Pediatrics. Adenovirus infections. *Red Book*. 2012. p. 42–4.
49. James D. Cherry SN. ADENOVIRIDAE. Feigin and Cherry’s Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2014. p. 1888–910.
50. Diarrhea S, Tshering K, Matsumoto T, Nishizono A, Söderlund-venermo M, Ahmed K. Novel Human Bufavirus Genotype 3 in Children with. 98:3–5.
51. Holmes LC. Shigella. *Pediatr Rev*. 2010;4–8.
52. Zaidi MB, Estrada-García T, Campos FD, Chim R, Arjona F, Leon M, et al. Incidence, clinical presentation, and antimicrobial resistance trends in Salmonella and Shigella infections from children in Yucatan, Mexico. *Front Microbiol*. 2013;4(October):1–10.
53. American Academy of Pediatrics. Shigella infections. *Red Book*. 2012. p. 105–14.

54. Khan W a., Griffiths JK, Bennish ML. Gastrointestinal and Extra-Intestinal Manifestations of Childhood Shigellosis in a Region Where All Four Species of Shigella Are Endemic. PLoS One. 2013;8(5).
55. Gutiérrez-Cogco L, Montiel-Vázquez E, Aguilera-Pérez P, González-Andrade MDC. Serotipos de Salmonella identificados en los servicios de salud de México. Salud Publica Mex. 2000;42(6):490–5.
56. Roper LJ. Salmonella infections. Va Med Mon (1918). 1947;74(7):323.
57. Estrada-garcía T, Cerna JF, Ochoa TJ, Torres J, Dupont HL. Mexico. 2005;11(8):9–11.
58. Soriano MM, Johnson S. Treatment of Clostridium difficile Infections. Infect Dis Clin North Am [Internet]. Elsevier Inc; 2015;29(1):93–108. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552014000828>
59. American Academy of Pediatrics. Campylobacter infections. Red Book. 2012. p. 515–9.
60. Zaidi MB, McDermott PF, Campos FD, Chim R, Leon M, Vazquez G, et al. Antimicrobial-Resistant Campylobacter in the Food Chain in Mexico. Foodborne Pathog Dis. 2012;9(9):841–7.