

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Órgano de la Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica AC,
y del Consejo Mexicano de Certificación en infectología AC.

VOL. 43

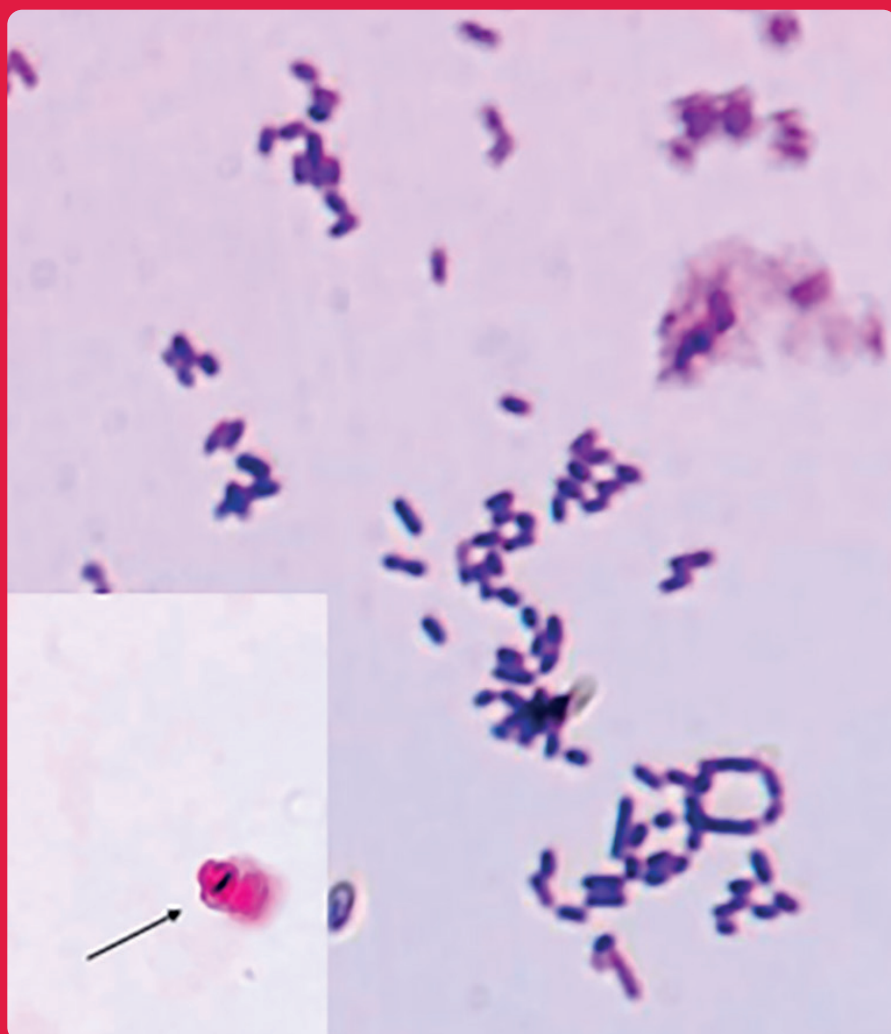
#2 ABRIL-JUNIO 2023



www.amimc.org.mx

Revista registrada en Latindex, LILACS
(Literatura Latinoamericana y de Caribe de la Salud),
BIBLIOMEX, CENDS, Secretaría de Salud, Subdirección
de Investigación IMSS, PUIS, Periódica, Índice de Revistas
Latinoamericanas en Ciencias-UNAM; EMBASE,
EXCERPTA MÉDICA, Medigraphic.

Indizada en Imbiomed <https://www.imbiomed.com.mx/>
Medigraphic <https://www.medigraphic.com/>



..... Mesa Directiva 2021-2023

Dr. Gerardo Martínez Aguilar
Presidente

Dra. Dora Patricia Cornejo Juárez
Vicepresidenta

Dra. María Fernanda González Lara
Secretaria Académica

Dr. Oscar Morado Aramburo
Secretario General

Dra. Claudia del Carmen López Enríquez
Tesorera

..... Vocales

Mtra. Ana Lilia Rolón Montes de Oca
Microbiología

Dra. Alicia López Romo
Dra. Diana Vilar-Compte
Infecciones Nosocomiales

Dra. Rita Delia Díaz Ramos
Educación Continua

Dra. Alexandra Martín-Onraët Arciniegas
VIH

Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño
Antibióticos

Dra. Rosa María Wong Chew
Vacunas

..... Comité Ejecutivo

Dr. Eduardo Rodríguez Noriega
Dr. Guillermo Ruíz-Palacios y Santos

Dr. Fortino Solórzano Santos

Dr. José Donís Hernández
Representante del Comité Ejecutivo

Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Dr. Fortino Solórzano Santos

..... Coordinación Administrativa

Martha Esthela Chávez Hernández

C.P. Sandra Bobadilla del Valle

Consejo Mexicano de Certificación en Infectología, AC

..... Mesa Directiva

Dra. María del Rayo
Morfin Otero
Presidenta

Dra. Noris Marlene del Socorro
Pavía Ruz
Vicepresidenta

Dr. Humberto Díaz Ponce
*Responsable del proceso
de evaluación*

Dra. María Guadalupe
Miranda Novales
Tesorera

Enfermedades Infecciosas y Microbiología, Año 43, núm.2, abril-junio 2023, es una Publicación trimestral editada por Graopndi de México, SC, Aniceto Ortega 822, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, CP 03100, México, DF. Tel.(55) 5669 9416. www.amimc.org.mx/revista.HTM.

Editor responsable: Fortino Solórzano Santos. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2018-060713533400-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN: 1405-0994. Responsable de la última actualización de este número, Medinet, Arturo Villegas, Tuxpan núm. 54, Int. 1008, Col. Roma, Del.Cuauhtémoc, México, DF, CP 06760, fecha de última modificación, 20 de julio de 2023.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Toda correspondencia deberá dirigirse al editor, Fortino Solórzano Santos, Calzada de Tlalpan 4800, Colonia Bellisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, CP 14080, México, DF, Tel./fax 52 (55) 4000 3058. Correo electrónico: solorzanof056@gmail.com. Para suscripciones llame al teléfono 52 (55) 5659 9416.

El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos reservados de acuerdo con la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Toda correspondencia relacionada con esta publicación puede dirigirse a: enfermedadesinfecciosasymicro@gmail.com. Visite nuestra página de internet <http://www.amimc.org.mx>.

Diseño editorial: Diana A. Solórzano Barrios. Corrección: Luz María Bazaldúa Monroy.

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

Publicación del órgano oficial de la Asociación
Mexicana de Infectología y del Consejo Mexicano
de Certificación en Infectología

Dr. Fortino Solórzano Santos
Editor

Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales
Coeditor

Martha Esthela Chávez Hernández
Coordinación Administrativa

Comité Editorial

Dra. Celia Alpuche Aranda
Dr. Humberto Díaz Ponce
Dr. Jesús Reyna Figueroa
Dra. Ma. del Carmen Martínez García
Dra. Ma. del Rayo Morfín Otero
Dr. Onofre Muñoz Hernández

Dra. Noris Pavía Ruz
Dr. Federico J. Ortíz Ibarra
Dr. Samuel Ponce de León Rosales
Dr. Eduardo Rodríguez Noriega
Dr. Guillermo Ruiz Palacios
Dr. José Ignacio Santos Preciado
Dr. José Sifuentes Osornio

Dr. Juan Carlos Tinoco Favila
Dr. Alberto Villaseñor Sierra
Dra. Patricia Volkow Fernández
Dra. Gabriela Echániz Avilés
Dr. José Antonio Hurtado Montalvo
Dr. Gerardo Palacios Saucedo

Editores Internacionales

Brasil

Dr. Dorival Duarte de Lima
Dr. Alexandro Casio Torres de Carvalho

Colombia

Dra. Ma. Lilia Díaz Betancourt
Dr. Pio López

Costa Rica

Dr. Adriano Arguedas

Cuba

Dr. Éric Martínez
Dra. Aliana Llop Hernández
Dr. Ángel Goyenechea Hernández
Dra. Ma. Isabel Martínez Mota

Chile

Dra. Valeria Prado

España

Dr. Antonio Rodríguez Noriega
Dr. Alberto Pahissa

Estados Unidos

Dr. George A. Jacoby
Dr. Carlos del Río Chiriboga
Dr. Carlos Franco Paredes

Guatemala

Dr. Carlos Ríos Álvarez

Honduras

Dra. Lourdes Araujo

Inglaterra

Dr. Armando González

Panamá

Dr. Eduardo Ortega Barria

Perú

Dr. Eduardo Gotuzzo H.

República Dominicana

Dr. José Brea del Castillo

Venezuela

Dr. Antonio González Mata

Enfermedades Infecciosas y Microbiología

vol. 43, núm. 2, abril-junio 2023

ÍNDICE

INDEX

- 51 | Editorial
Toxocariosis, una parasitosis desatendida en México
Caballero García, M.D.L.
Solórzano Santos, F.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 53 | Vacunación contra el COVID-19 en el pueblo indígena Emberá del Pacífico colombiano. Un reto sanitario posible de cumplir
Correa González, C. Vera Marín, C.
Castillo Sánchez, D. Velásquez Tegaiza, L.
Cortés Porras, A.S. Castillo Rentería, Y.
Bedoya, M.I. Hernández Sarmiento, J.M.

- 58 | Síndrome hemofagocítico secundario a virus Epstein-Barr
Anzures Gutiérrez, S.A. Reyes Hernández, K.L.
Alatoma Medina, N.É. López Cruz, G.
Reyes Gómez, U. Pérez Pacheco, O.
Soria Saavedra, F. Juárez Velasco, R.
Quero Hernández, A.

- 63 | Meningitis por *Listeria monocytogenes* en un adulto mayor. Reporte de caso
Martínez Hernández, L.
Castillejo Cenicerros, A.
López Enríquez, C.
Casillas Casillas, C.
Ramírez Buenrostro, C.

ACTUALIDADES

- 69 | SARS-COV-2: aspectos moleculares y etiopatogénicos
García Ferrera, W.
Villafuerte Tunaal, I.
Mexia Arellano, A.L.

CASO CLÍNICO

- 74 | Diarrea aguda en niños. Tratamiento en el consultorio
Ramírez Sandoval, M.D.L.P.
Calva Rodríguez, R.G.
Rojas Escobar, V.
Pérez Cavazos, S.

- 51 | From the editors
Toxocariosis, a neglected parasitosis in Mexico
Caballero García, M.D.L.
Solórzano Santos, F.

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

- 53 | Vaccination against COVID-19 in the Emberá indigenous people of the Colombian Pacific. A possible health challenge to meet
Correa González, C. Vera Marín, C.
Castillo Sánchez, D. Velásquez Tegaiza, L.
Cortés Porras, A.S. Castillo Rentería, Y.
Bedoya, M.I. Hernández Sarmiento, J.M.

- 58 | Hemophagocytic syndrome secondary to Epstein-Barr virus infection
Anzures Gutiérrez, S.A. Reyes Hernández, K.L.
Alatoma Medina, N.É. López Cruz, G.
Reyes Gómez, U. Pérez Pacheco, O.
Soria Saavedra, F. Juárez Velasco, R.
Quero Hernández, A.

- 63 | Case report. *Listeria monocytogenes* meningitis in an elderly man
Martínez Hernández, L.
Castillejo Cenicerros, A.
López Enríquez, C.
Casillas Casillas, C.
Ramírez Buenrostro, C.

REVIEW ARTICLES

- 69 | SARS-COV-2: molecular and etiopathogenic aspects
García Ferrera, W.
Villafuerte Tunaal, I.
Mexia Arellano, A.L.

CLINICAL CASE

- 74 | Acute diarrhea in children. In-office treatment
Ramírez Sandoval, M.D.L.P.
Calva Rodríguez, R.G.
Rojas Escobar, V.
Pérez Cavazos, S.

Biol. M. en C. María de Lourdes Caballero García¹
 Dr. Fortino Solórzano Santos¹
¹ Unidad de Investigación en Enfermedades
 Infecciosas, HIMFG
 toxocaraazul1970@gmail.com



Editorial Toxocariosis, una parasitosis desatendida en México

From the editors Toxocariosis, a neglected parasitosis in Mexico

Uno de los tipos de migración larvaria es desencadenada en humanos por larvas en un tercer estadio de lombrices intestinales de perros (*Toxocara canis*) o lombrices intestinales de gatos (*Toxocara cati*), formando parte de las zoonosis que afectan al hombre. El ser humano es un hospedador accidental que se infecta mediante la ingesta de huevos larvados presentes en la tierra y alimentos contaminados, en los niños particularmente a través de geofagia. Si las condiciones ambientales en el suelo son favorables, los huevos pueden vivir en él varios años, representando el sitio principal donde se infectarán los hospedadores definitivos o accidentales.

Después de la ingestión de huevos, las larvas eclosionan y son liberadas de los huevos maduros en el tracto digestivo, penetran en el intestino y migran por el torrente sanguíneo y por medio de su propia migración, pueden penetrar en varios órganos, incluido el ojo y sistema nervioso central.

Las larvas a nivel ocular fueron detectadas por primera vez por H. Wilder en 1950 en un análisis de 46 ojos enucleados de niños con retinoblastoma, pseudoglioma y endoftalmítis,¹ en 1952,² se informaron tres casos de niños que sufrían de hepatomegalia, anemia y eosinofilia y en uno de ellos se detectó una larva de *Toxocara canis* en la biopsia de hígado, la enfermedad se denominó síndrome de larva migratoria visceralis (VLM).³

En la actualidad se distinguen las formas clínicas de infección por *Toxocara* sp. en: Larva migrans visceral "clásica" (síndrome de migración larvaria visceral) y el síndrome de la larva migrans ocular, se han diferenciado al menos tres síndromes más: la toxocariosis encubierta (CovT) o síndrome de migración larvaria encubierta por *Toxocara*, síndrome de migración larvaria común (ComT) y la neurotoxocariosis o síndrome de migración larvaria cerebral por *Toxocara* (NT). La toxocariosis es considerada un factor desencadenante de enfermedades alérgicas (asma y atopía), con evidencia fuerte de la asociación entre la infección por *Toxocara* sp. y algunas manifestaciones en la piel (erupción transitoria, urticaria aguda y nódulos hipodérmicos).

Toxocara canis, es un parásito del cual tenemos poca información en nuestro país, debido a que las enfermedades que causa no son de reporte obligatorio, ni de vigilancia convencional o de notificación inmediata. La primera información reportada sobre un caso es de la década de 1960^{4,5} y otro caso en un niño en 1990.⁶ Los estudios de seroprevalencia son escasos, seis en población pediátrica y ocho en adultos; los informes fueron solo de cuatro estados de México. En un análisis realizado por Ponce-Macotela M.⁷ de los estudios de seroprevalencia realizados en nuestro país conjuntan 1596 niños con una seroprevalencia del 13.8%, en tanto en adultos (1827 sujetos) la seroprevalencia fue del 4.7%, evidenciando un mayor predominio de la infección en población pediátrica. En un estudio reciente en niños con epilepsia se encontró una seroprevalencia del 11.7%. Los estudios realizados, detectaron que existe variabilidad en las pruebas de diagnóstico utilizadas, tanto las que son adquiridas comercialmente como las que son estandarizadas en los propios laboratorios, lo que hace difícil la consistencia de los resultados, así como también los pocos estudios epidemiológicos que se limitan a cuatro Estados en la República Mexicana.^{7,8}

En la mayoría de los estados del país hay una cantidad considerable de perros y gatos, los cuales generan importante fecalismo al aire libre y esto afecta los parques públicos en las zonas urbanas y suburbanas, así como las áreas rurales con vegetación. Desde hace tres décadas se demostró la alta presencia de *Toxocara* sp. en sitios muestreados en la ciudad de México (12.5%): la positividad encontrada fue: 10.9% en parques públicos, 13.3% en macizos de flores públicos y 16.7% en huertos familiares. A pesar de lo anterior y las evidencias de infección en población adulta y pediátrica, hasta ahora no se han implementado criterios epidemiológicos nacionales para conocer la verdadera carga de la enfermedad. En la Ciudad de México viven más de 5 millones de perros y más de la mitad de ellos son perros callejeros que producen alrededor de 625 toneladas de heces diarias.⁹

Como en muchas de las parasitosis, se requiere plantear nuevas estrategias de vigilancia epidemiológica a fin de conocer el daño producido a la población. Particularmente con *Toxocara* sp se desconoce cuanta población tiene pérdida de la visión o cuantos de los niños epilépticos podrían ser candidatos a tratamientos curativos. Las enfermedades relacionadas a la pobreza desafortunadamente siguen siendo las más descuidadas.

Referencias

1. Wilder HC. Nematode endophthalmitis. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1950; 55: 99-109.
2. Beaver PC, Snyder CH, Carrera GM, Dent JH, Lafferty JW. Chronic eosinophilia due to visceral larva migrans; report of three cases. *Pediatrics.* 1952; 9(1): 7-19.
3. Nichols R.L., Beaver P.C., Carrera G.M., Stagers R.J. Visceral larva migrans: with a case report. *Am. J. Pathol.,* 1956; 32: 777-803.
4. Martínez-Báez M, Alemán P. Larva migrans visceral. Primer caso comprobado en México. I estudio histopatológico. *Rev. Inst. Salubr. Enferm. Trop.* 1960;20: 65-72.
5. Molina-Pasquel, C., Díaz-Muñoz A. Larva migrans visceral. Primer caso comprobado en Mexico, II estudio clínico. *Rev. Inst. Salubr. Enferm. Trop.* 1960; 20: 73-80.
6. Richardson-de Corral, V., Lozano-García, J., Ramos-Corona, L.E., 1990. Una presentación poco usual de toxocariasis sistémica. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 47, 841-844.
7. Ponce-Macotela M, Martínez-Gordillo MN. Toxocara: Seroprevalence in Mexico. *Adv Parasitol.* 2020; 109: 341-355.
8. Caballero-García MDL, Simón-Salvador J, Hernández-Aguilar JC, Reyes-Lopez A, Noguera-Torres B, Jiménez-Cardoso E. Frequency of *Toxocara canis* antibodies in Mexican paediatric patients with epilepsy. *J Helminthol.* 2019 Sep 23; 94: e89.
9. Acevedo Ramírez P M C, Peralta Abarca G E. "No tiene la culpa el perro, sino quien lo deja en la calle". *Revista Ciencia y Desarrollo* 2010; 36(245): 6-12.

Correa González, Carolina¹ Vera Marín, Cristian¹
 Castillo Sánchez, Daniela¹ Velásquez Tegaiza, Loselinio²
 Cortés Porras, Ana Sofía¹ Castillo Rentería, Yassiry²
 Bedoya, María Isabel¹ Hernández Sarmiento, José M.¹

Vacunación contra el COVID-19 en el pueblo indígena Emberá del Pacífico colombiano. Un reto sanitario posible de cumplir

Vaccination against COVID-19 in the Emberá indigenous people of the Colombian Pacific. A possible health challenge to meet

Fecha de aceptación: febrero 2023

Resumen

La vacunación en Colombia contra la COVID-19 inició el 17 de febrero del 2021 Plan Nacional de Vacunación. Se presenta la experiencia de una institución de salud perteneciente al pueblo Emberá en el departamento del Chocó, Pacífico Colombiano, quienes basaron en el intercambio y diálogo de conocimientos para incrementar la vacunación en población indígena.

MATERIALES Y METODOS. Estudio descriptivo y transversal. Se incluyeron indígenas > 12 años, candidatos a vacunación contra el COVID-19. La intervención fue realizada por la Institución Prestadora de Servicios de Salud Indígena (IPS-I) de Quibdó Chocó, Erchichi Jai entre los meses de Noviembre de 2021 y Octubre de 2022. La IPS-I realizó al menos 6 salidas de campo, una cada dos meses, para llegar a las comunidades rurales.

RESULTADOS. La IPS Indígena Erchichi Jai en estos municipios, estimó alrededor de 6 000 personas; y de acuerdo al protocolo nacional de vacunación contra el COVID-19 vigente, se calculó que la población > 12 años era de 4 001 indígenas, de los cuales se lograron vacunar 1 834 (46%) de esta población. El porcentaje de vacunación de población indígena vacunada en la media nacional fue de 19%. El 54% de los vacunados fueron de sexo femenino; la edad promedio fue de 21 años; pertenecían al régimen subsidiado de la seguridad social 91%, la mayoría de ellos vive en zona rural dispersa 65% y el biológico más utilizado fue el de Janssen.

CONCLUSIONES. Los organismos nacionales y regionales de salud deben hacer una prioridad de los grupos indígenas y trabajar con ellos de cerca para poder ampliar la cobertura de sus programas y lograr que las intervenciones sean efectivas.

Palabras clave: COVID-19, Vacunación. Indígenas colombianos.

Abstract

COVID-19 Vaccination in Colombia began on February 17, 2021 (National Vaccination Plan). Experience of a health institution belonging to the Emberá people in the department of Chocó, Colombian Pacific, who based on the exchange and dialogue of knowledge, increase vaccination in the indigenous population is presented.

MATERIALS AND METHODS. Descriptive and cross-sectional study. Indigenous people > 12 years of age, candidates for vaccination against COVID-19, were included. The intervention was carried out by the Indigenous Health Service Provider Institution (IPS-I) of Quibdó Chocó, Erchichi Jai between the months of November 2021 and October 2021. 2022. The IPS-I carried out at least 6 field trips, one every two months, to reach rural communities.

RESULTS. The Erchichi Jai Indigenous IPS in these municipalities estimated around 6,000 people; and according to the current national vaccination protocol against COVID-19, it was calculated that the population > 12 years old was 4,001 indigenous people, of whom 1,834 (46%) of this population were vaccinated. The percentage of vaccination of the indigenous population vaccinated in the national average was 19%. The average age was 21 years, 54% of those were female; 91% belonged to the subsidized social security regime, most of them live in dispersed rural areas 65% and the most used biological was Janssen's.

CONCLUSIONS. National and regional health organizations should make the indigenous groups a priority, and work closely with them in order to expand the coverage of their programs and ensure that interventions are effective.

Keywords: COVID-19, Vaccination. Colombian indigenous.

¹ Grupo de Investigación en Salud Pública, Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

² Instituto Prestador de Salud (IPS) Indígena Erchichi Jai, Quibdó, Chocó, Colombia

Correspondencia: Dr. José Mauricio Hernández Sarmiento
Dirección electrónica: josem.hernandez@upb.edu.co
 Universidad Pontificia Bolivariana. Calle 78 B núm. 72 A 109, Robledo, Bloque B 5º piso, Medellín, Colombia.

Introducción

América Latina y el Caribe son regiones fuertemente afectadas por la pandemia generada por el SARS-CoV-2, tanto que, en 2021, cinco países del área: Brasil, Argentina, Colombia, México y Perú se encontraban entre los 20 países con mayor número de casos y muertes por COVID-19, en mayo de 2022 habían alcanzado 2.7 millones de muertes.¹

En enero de 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS) aprobó el uso de nueve vacunas contra COVID-19 producidas por diferentes empresas farmacéuticas: Pfizer-BioNTech, Oxford/AstraZeneca, Janssen, Moderna, Sinopharm, Sinovac, Bharat Biotech, Covavax, Nuvaxovid, entre otras.²

El mundo alcanzó el primer millón de personas vacunadas con al menos una dosis a finales de diciembre de 2020, y pocos días después la cifra ya superaba los 20 millones. Una de cada 10 personas ya había tenido la oportunidad de recibir al menos una dosis en febrero de 2021. Ese mismo año, a mediados del mes de octubre se podía contar con la mitad de la población mundial con al menos una dosis, pero siempre existió una diferencia entre continentes. El objetivo inicial de la OMS era llegar a 70% de la población mundial a mediados del año 2022, pero gran parte de África, Latinoamérica y Oceanía no pudo alcanzar el porcentaje inicialmente esperado. Hasta junio de 2022, casi 70% de la población del hemisferio occidental se encontraba completamente inmunizada. Aun así, 224 millones de personas en las Américas todavía no habían recibido una sola vacuna.¹

En América Latina, Chile y Cuba lideran la vacunación contra COVID-19. Específicamente, alrededor de 91% de los chilenos y 88% de los cubanos están completamente vacunados, y menos de 7% en ambos casos esperan para completar su pauta de vacunación. Por su parte, en otros países del Cono Sur, como Brasil y Argentina, más de 75% de la población se encuentra inmunizada del todo.³

En Colombia, la vacunación contra COVID-19 comenzó el 17 de febrero de 2021 mediante el Plan Nacional de Vacunación, el cual cuenta con dos fases y cinco etapas.⁴ Fue en marzo de 2020 cuando el Ministerio de Salud y Protección Social planteó lineamientos para la prevención, detección y manejo de casos de COVID-19 en población étnica. En este documento se estipula que los grupos étnicos tenían derecho de contar con un intérprete cuando lo necesitaran, a la creación de condiciones especiales para su acceso y recepción a la vacunación, y recibir información ajustada a las particularidades de cada comunidad.⁵

En el corte al 18 de agosto de 2021 se reportó la aplicación de 111 492 dosis en pueblos indígenas, 300 690 en comunidades negras y afrocolombianas, 2 908 en palenqueros, 30 952 en raizales y 2 846 entre los rom (o gitanos). Las entidades territoriales con mayor cobertura en inmunización de grupos étnicos son Amazonas, La Guajira, Córdoba, Nariño, Atlántico, Valle del Cauca, Tolima, Bolívar y San Andrés.

De acuerdo con el Ministerio de Salud y Protección Social, para el 1 de noviembre de 2021 se habían aplicado 623 743 dosis en grupos étnicos, de éstas, 370 404 en pueblos indígenas (19% de la población indígena del país), 244 213 en comunidades negras, afrocolombianas, raizales y palenqueros, y 9 126 en los pueblos rom. De éstos, las

regiones con mayor cobertura son Cauca, Córdoba, Chocó, Nariño, Valle del Cauca, Antioquia y Sucre.⁶

Las comunidades indígenas son más susceptibles a presentar desenlaces no deseados en el escenario de la pandemia por COVID-19. Estas personas pueden tener mayor variabilidad en la respuesta inmune frente al virus, su organización social dificulta las medidas de distanciamiento y bioseguridad establecidas para población indígena, y el alto número de muertes relacionadas con esta patología pueden poner en riesgo la supervivencia de su cultura y tradiciones.⁷

La vacunación contra COVID-19 ha tenido dos limitaciones principales. En primer lugar, las dificultades en la producción, el acceso y la distribución equitativa entre los diferentes países del mundo. El proceso de vacunación en la región no es uniforme debido a la capacidad de obtención y financiación de las vacunas por parte de los diferentes países de América Latina. En segundo lugar, por las dudas y el rechazo hacia las vacunas contra COVID-19 por desconfianza de las personas respecto de su eficacia, la seguridad y los posibles efectos adversos sobre la salud, específicamente en las comunidades indígenas. En lo anterior coinciden varios pueblos indígenas de Colombia que, en reiterados pronunciamientos públicos, han informado que ven con sospecha la enfermedad y la vacunación. Y, por tanto, exigen a las autoridades nacionales información suficiente, adaptada culturalmente y en su propia lengua.

El primer inconveniente ha sido parcialmente abordado por el programa COVAX, co-liderado por la OMS,⁸ pero el segundo, relativo a la incertidumbre relacionada con las vacunas, constituye una de las 10 principales amenazas globales a la salud pública, según la OMS.

No obstante, algunas poblaciones indígenas, como las etnias sikuni y piapoco se resisten a la vacunación. De acuerdo con lo informado por los líderes de estas comunidades, no han aceptado la vacunación contra COVID-19 porque no están informados y los institutos prestadores de salud (IPS) no han realizado los procesos de información necesarios para mitigar el rechazo a la vacunación.

Entablar un diálogo de saberes respetuoso, que complemente los conocimientos tradicionales con los occidentales, es definitivamente la mejor estrategia para lograr la vacunación en poblaciones étnicas. Hacerlo por decreto, imposición u ordenanza genera el rechazo de los pueblos indígenas.

En el presente artículo mostramos la experiencia que ha tenido una institución de salud perteneciente al pueblo Emberá, en el departamento del Chocó, en el Pacífico colombiano, donde con base en el diálogo y el intercambio de saberes han logrado vacunar a cerca del 50% de la población que tienen asignada para la atención en salud.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y transversal en el que se incluyó a todos los pacientes indígenas que fueron vacunados contra el COVID-19 por parte de la Institución Prestadora de Servicios de Salud Indígena (IPSI) de Quibdó Chocó, Erchichi Jai, entre noviembre de 2021 y octubre de 2022. Todos los biológicos y el material necesario para la aplicación de la vacuna a las personas fueron entregados por las

autoridades nacionales y regionales de salud a la IPS sin ningún costo. El protocolo de aplicación se basó en los Lineamientos del Ministerio de Salud de Colombia.⁸

La IPS Indígena Erchichi Jai es una institución de carácter especial que pertenece a los cabildos indígenas de la Asorewa, y que atiende el primer nivel de atención básica para afiliados de dos empresas administradoras de planes de beneficios de salud, en los municipios de Quibdó, Bojayá y Lloró, del Departamento del Chocó. La programación de estas jornadas de vacunación se realizó con la coordinación médica de estas dos instituciones, con el aval de las autoridades regionales de salud y con el visto bueno de las autoridades indígenas de esta zona del departamento.

Para cumplir con la programación de la vacunación, la IPS realizó al menos seis salidas de campo, una cada dos meses, para llegar a las comunidades rurales; el equipo del proyecto logró acompañar al menos tres de estas salidas a zona rural. Adicionalmente, la IPS mantuvo un puesto de vacunación permanente en la sede central de la IPS, la cual está ubicada en las afueras de la ciudad de Quibdó, capital del departamento del Chocó, en el sector de Cabí.

Se construyó un instrumento que permitió incluir las variables sociodemográficas más importantes de las personas indígenas que recibieron alguna dosis de vacuna. Se incorporaron todos los registros durante los 12 meses del programa, no hubo exclusiones.

Las variables que se incluyeron en el documento fueron nombre, edad, sexo, fecha de nacimiento, comunidad, dosis aplicada y tipo de biológico. La información captada en el instrumento de trabajo se contrastó con los informes que entregó la institución de salud (IPS Indígena Erchichi Jai) ante las autoridades regionales de salud representadas por la Secretaría Departamental de Salud del Chocó.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas que se analizan a través de medidas de frecuencia.

Resultados

Para cumplir con la meta de la vacunación, la IPS Indígena conformó un equipo interdisciplinario con médico, enfermera, promotor de salud y trabajadora social. Las jornadas integrales para la vacunación COVID incluyeron diálogo de saberes, consulta médica, entrega de medicamentos y la aplicación del biológico, se llevaron a cabo en las siguientes comunidades indígenas, todas de la etnia emberá dobida, que pertenecen a los municipios de Quibdó (el 18, el 20, el 21), La Guachoza, Guadualito Jampapa, Caimanero Jampapa, Mungarado, Batata, Korede y Chorríto; municipio de Lloró, Las Toldas, Guadualito, Hurtado, Peña India, Tegavera, Platino, Kuma, Kipara, Jiwado, Antolino, Murando, Mindo y Lana; y comunidades del municipio de Bojayá, Mojaudo, Punto Wino, Playa Blanca, Usaragá, Unión Chocó, Chano, Unión Baquiazza, Nueva Jerusalén, Unión Cuiti Central, Mungarado y Nécora (figura 1).

Para calcular la población objeto de la vacunación, se tuvo en cuenta el número total de afiliados que tiene la IPS Indígena Erchichi Jai en estos municipios, que se estima en alrededor de seis mil personas; y de acuerdo con el protocolo nacional de vacunación contra COVID-19 vigente para la

fecha del proyecto, se calculó que la población mayor de 12 años que debía recibir la vacuna era de 4 001 indígenas, de los cuales se logró vacunar a 1 834.

Figura 1.
Diálogo de saberes previo a la vacunación



Cuadro 1.
Descripción sociodemográfica de las personas vacunadas y biológicos aplicados

Variable		Número	%
Sexo	Masculino	851	46.4
	Femenino	983	53.6
	Total	1 834	100
Edad	Me (P25-P75)	21	(9-37)
Régimen de seguridad social	Contributivo*	100	5.5
	Subsidiado**	1 672	91.2
	No afiliado	58	3.2
	Otros	4	0.2
Municipio	Quibdó	666	36.3
	Lloró	343	18.7
	Bojayá	825	45
Área de residencia	Urbana	637	34.7
	Rural	1 197	65.3
Biológico aplicado	Janssen	1 075	58.7
	Sinovac	601	32.7
	Moderna	124	6.7
	Pfizer	34	1.8

* Régimen contributivo: personas con algún tipo de contrato laboral que cotizan en los servicios de salud

** Régimen subsidiado: población pobre, asegurada, que no tiene contrato laboral y los servicios de salud son asumidos por el Estado en su totalidad

El 54% de los vacunados fueron del sexo femenino; la edad promedio fue de 21 años, la gran mayoría pertenecía al régimen subsidiado de la seguridad social (91%), la mayoría de ellos vive en zona rural dispersa (65%) y el biológico más utilizado fue el de Janssen. La descripción sociodemográfica se indica en el cuadro 1.

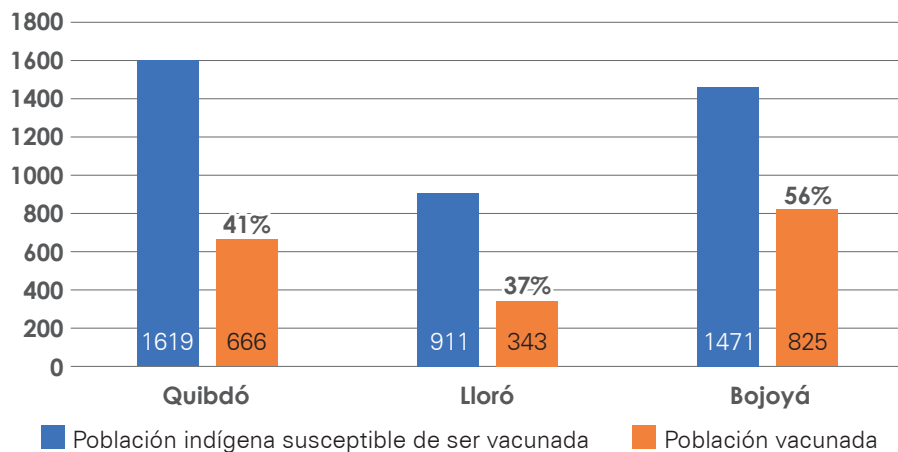
Durante el año que duró el plan de vacunación para esta población se hicieron en total ocho salidas a la zona rural dispersa, además de las jornadas que se realizaban cada mes en la cabecera municipal de Quibdó, Lloró y Bojayá.

El municipio en el que se logró una mejor cobertura de vacunación fue en Bojayá, en donde 56% de la población

susceptible de ser vacunada recibió el biológico. En donde menos se logró avanzar fue en el municipio de Lloró: sólo 37% de la población recibió la vacuna (figura 2).

Entre los principales motivos que expresaron los indígenas que no quisieron recibir la vacuna estaban el temor a enfermarse como consecuencia de la vacuna, las dudas de si la aplicación del biológico en realidad iba a protegerlos de una nueva infección, el dolor de la inyección y que algunos no tenían el documento de identidad a la mano, indispensable para recibir la vacuna, o que se encontraban con alguna sintomatología que impedía recibir la vacunación.

Figura 2.
Cobertura de la vacunación



Discusión

La pandemia del COVID-19 representó un fenómeno social que terminó involucrando múltiples aspectos (religioso, económico, moral y científico), por lo que su abordaje y contención fue diferente para grupos poblacionales como los pueblos indígenas. Es fundamental conocer cuál es la información y la percepción que tienen las comunidades indígenas sobre el COVID-19, ya que éste será el punto de partida para poder impartir educación y establecer acuerdos justos y respetuosos.

Un estudio hecho en Australia menciona que para aumentar el éxito de la vacunación en población aborigen, ésta se debe realizar por personal de confianza como médicos locales, y las fuentes de información deben ser los mismos integrantes del grupo indígena.¹⁰

Particularmente, los indígenas americanos manifiestan mayor desconfianza y menor nivel de satisfacción con la atención médica que se les brinda. Boyd y Buchwald¹¹ plantean la posibilidad de que dichos sentimientos sean secundarios a una historia rodeada de genocidio, experimentación médica, cambio de protocolos previamente establecidos, omisión del consentimiento informado y falta de preparación y conocimiento para atender sus necesidades específicas. Lo anterior ha derivado en poca credibilidad en la medicina occidental y en las investigaciones, lo que influye en la percepción de dichas comunidades sobre las vacunas.

Por otra parte, los datos sobre las poblaciones indígenas de Brasil señalan que son grupos susceptibles a comportamientos de riesgo durante la pandemia al negarse a vacunar y aumentar la propagación. Lo anterior es secundario a múltiples razones, como la violencia, ausencia de políticas públicas y falta de servicios de telemedicina, lo que se convierte en una barrera para elaborar y ejecutar nuevas legislaciones.^{12,13}

A pesar de las limitaciones previamente expuestas, este estudio permite demostrar que a través de estrategias como reconstruir la confianza en las entidades de salud, involucrar a las comunidades indígenas en la toma de decisiones, evidenciar la aceptación por parte de los trabajadores de la salud en la vacunación, distribuir información accesible y realizar charlas dirigidas a miembros de confianza de la comunidad ayuda a llevar a cabo con éxito intervenciones de prevención primaria a favor de la comunidad, aun cuando sean ajenas a su medicina tradicional.¹⁴

En un periodo de 12 meses, la Institución Prestadora de Salud Indígena (IPS-I) Erchichi Jai logró administrar 1 875 dosis de biológicos a miembros de diferentes comunidades indígenas de los municipios de Bojayá, Lloró y Quibdó, en el departamento del Chocó; la mayoría de ellos pertenecientes al área rural, lo cual no fue un impedimento para lograr el acceso y la oportunidad para la vacunación. El 57% de la población vacunada recibió el biológico de Janssen y a 32% se le aplicó una o dos dosis de Sinovac.

De acuerdo con la población indígena que tiene asignada esta institución de salud y que cumplía con los criterios para recibir la vacuna (4 001 personas), se logró vacunar al 46%. Porcentaje muy superior a la media nacional que reporta tan sólo un 19% de población indígena vacunada.

Es posible que las comunidades indígenas manifiesten una buena intención de vacunación y lo hagan factible, teniendo en cuenta como pilar ético fundamental la pertinencia intercultural, preservando sus identidades como pueblos indígenas.¹⁵⁻¹⁸ Esto se puede lograr a través del diálogo, el respeto de sus tradiciones y su cultura, brindando

información comprensible, transparente, veraz y sin tecnicismos. Todo culturalmente adaptado a su cosmovisión y lenguaje.

Los organismos nacionales y regionales de salud deben hacer de los grupos indígenas una prioridad y trabajar con ellos de cerca para poder ampliar la cobertura de sus programas y lograr que las intervenciones sean efectivas.¹⁹⁻²¹ El enfoque y la pertinencia étnica, el trabajo de pares y el respeto por la cultura de los pueblos son las herramientas que permiten brindar servicios de salud a estas comunidades.

Referencias

- Harrison, C., Horwitz, L. y Zissis, C., *Cronología: rastreando el camino hacia la vacunación en América Latina*, Nueva York, Americas Society Council of the Americas, 2022.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), "Enfermedad por el coronavirus (COVID-19): vacunas", 2022. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines).
- Statista, "COVID-19: porcentaje de vacunados por país de América Latina y El Caribe", 2022. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1258801/porcentaje-y-numero-vacunados-contracovid-19-en-latinoamerica-por-pais/>.
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, "Vacunación contra COVID-19". Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/Vacunacion-covid-19.aspx>.
- Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL), "El impacto del COVID-19 en los pueblos indígenas de América Latina. Abya Yala: entre la invisibilización y la resistencia colectiva", Documentos de Proyectos (LC/TS.2020/171), Santiago, CEPAL, 2020.
- Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, "Así avanza la vacunación COVID-19 en grupos étnicos", 2021. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Asi-avanza-vacunacion-covid-19-en-grupos-etnicos.aspx>.
- Machado, F.C., Ferron, M.M., Barddal, M.T., Nascimento, L.A., Rosalen, J. y Avelino-Silva, V.I., "COVID-19 vaccination. incidence. and mortality rates among indigenous populations compared to the general population in Brazil: describing trends over time", *The Lancet Regional Health, Americas*, 2022, 13 (100319).
- Ministerio de Salud, Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el covid-19, febrero de 2021. Disponible en <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/lineamientos-tecnicos-operativos-covid19-anexos.pdf>.
- COVAX, "Colaboración para un acceso equitativo mundial a las vacunas contra la COVID-19, Organización Mundial de la Salud (OMS), Disponible en: <https://www.who.int/es/initiatives/act-accelerator/covax>.
- Graham, S., Blaxland, M., Bolt, R., Beadman, M., Gardner, K., Martin, K., *et al.*, "Aboriginal peoples' perspectives about COVID-19 vaccines and motivations to seek vaccination: a qualitative study", *BMJ Global Health*, 2022, 7 (e008815).
- Boyd, A.D. y Buchwald, D., "Factors that influence risk perceptions and successful COVID-19 vaccination communication campaigns with American Indians", *Science Communication*, 2022; 44 (1): 130-139.
- Gonçalves Júnior, J., Freitas, J.F. y Cândido, E.L., "COVID-19, mental health and indigenous populations in Brazil: the epidemic beyond the pandemic", *W J Psychiatry*, 2022, 12 (5): 766-769.
- Fellows, M., Paye, V., Alencar, A., Nicácio, M., Castro, I., Coelho, M.E. *et al.*, "Under-reporting of COVID-19 cases among indigenous peoples in Brazil: a new expression of old inequalities", *Front Psychiatry*, 2021, 12.
- Gehlbach, D., Vázquez, E., Ortiz, G., Li, E., Sánchez, C.B., Rodríguez, S. *et al.*, "Perceptions of the coronavirus and COVID-19 testing and vaccination in Latin and indigenous Mexican immigrant communities in the Eastern Coachella Valley", *BMC Public Health*, 2022, 22 (1019).
- Bastidas, G., Báez, M. y Bastidas, D., "Pueblos indígenas suramericanos e interculturalidad en la pandemia de COVID-19", *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 2022, 20 (1): 110-117.
- Guay, M., Maquiling, A., Chen, R., Lavergne, V., Bayas, D.-J., Kokaua, J. *et al.*, "Sociodemographic disparities in COVID-19 vaccine uptake and vaccination intent in Canada", *Health Reports*, 2022, 33 (12).
- Huyser, K.R., Horse, A.J., Kuhlemeier, A.A. y Huyser, M.R., "COVID-19 pandemic and indigenous representation in public health data", *American Journal of Public Health*, 2021, 111 (S3).
- Organización Panamericana de la Salud (OPS)-Organización Mundial de la Salud (OMS), "Protegiendo la salud de los pueblos indígenas frente a la COVID-19 en las Américas", 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/historias/protegiendo-salud-pueblos-indigenas-frente-covid-19-americas>.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS)-Organización Mundial de la Salud (OMS), "Comunidades indígenas avanzan en la vacunación contra la COVID-19 y cambian la percepción que tienen de otras vacunas, 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/25-1-2023-comunidades-indigenas-avanzan-vacunacion-contracovid-19-cambian-percepcion-que>.
- Braganza, B.B., Capulong, H.G.M., Gopez, J.M.W., Gozum, I.E.A. y Galang, J.R.F., "Prioritizing the marginalized in the COVID-19 vaccine rollout", *J Public Health (Oxford)*, 2021, 43 (2): e368-e369.
- Benites, E., Gislotti, L.J. y De Oliveira Roque, F., "Brazil: boost COVID-19 vaccine uptake in indigenous people", *Nature*, 2021, 591 (7850): 369.

Anzures Gutiérrez, Socorro A.¹ Reyes Hernández, Katy L.
 Alatoma Medina, Norma E.¹ López Cruz, Gerardo²
 Reyes Gómez, Ulises² Pérez Pacheco, Ofelia²
 Soria Saavedra, Francisco³ Juárez Velasco, Rodrigo²
 Quero Hernández, Armando²

Síndrome hemofagocítico secundario a virus Epstein-Barr

Hemophagocytic syndrome secondary to Epstein-Barr virus infection

Fecha de aceptación: octubre 2022

Resumen

INTRODUCCIÓN. El síndrome hemofagocítico es una entidad nosológica heterogénea. Se caracteriza por proliferación histiocítica benigna, histológicamente la hemofagocitosis se presenta en órganos del sistema hemofagocítico nuclear. Se han notificado casos asociados a virus, bacterias y parásitos.

CASO CLÍNICO. Se trata de una niña de cinco años, con fiebre intermitente de un año de evolución, presentó hepatoesplenomegalia, anemia y pancitopenia. Dentro de su enfoque de estudio, la serología mostró anticuerpos para Epstein-Barr: EBC IGM 10 EBNA IGG 47.8 EA IGG 150 VCA IGG 750, así como hipertrigliceridemia >2 g/l, hipofibrinogenemia (<150 mg/dl) e hiperferritinemia (>500 ng/mL). En la médula ósea se observó hemofagocitosis, por lo que se concluyó síndrome hemofagocítico. El manejo de la paciente fue multidisciplinario.

CONCLUSIÓN. El diagnóstico del síndrome hemofagocítico es complicado y muchas veces tardío, ya que al principio puede simular la presencia de otras enfermedades infecciosas, se requiere realizar estudios complementarios que permitan hacer un diagnóstico diferencial correcto.

Palabras clave: *síndrome hemofagocítico, virus Epstein-Barr, niños.*

Abstract

INTRODUCTION. Hemophagocytic syndrome is a heterogeneous nosological entity. It is characterized by benign histiocytic proliferation, histologically hemophagocytosis occurs in organs of the nuclear hemophagocytic system. Cases associated with viruses, bacteria and parasites have been reported.

CASE REPORT. 5-year-old female preschool, with intermittent fever of one year evolution, she had hepatosplenomegaly, anemia, pancytopenia. Within his study approach, serology showed antibodies for Epstein-Barr: EBC IGM 10 EBNA IGG 47.8 EA IGG 150 VCA IGG 750, as well as hypertriglyceridemia >2 g/l, hypofibrinogenemia (<150 mg/dl) and hyperferritinemia (>500ng/mL). Hemophagocytosis in the bone marrow was documented and hemophagocytic syndrome was diagnosed. His management was multidisciplinary.

CONCLUSIÓN. Hemophagocytic syndrome diagnosis is complex and often late, and can simulate the presence of other infectious diseases. It is important to carry out complementary studies that allow a correct differential diagnosis.

Keywords: *hemophagocytic syndrome, Epstein-Barr virus, children.*

Introducción

En 1939 se describió por primera ocasión la linfocitosis hemofagocítica (LH), o síndrome hemofagocítico (SH). Inicialmente Scott y Robb Smith la denominaron reticulosis

histiocítica medular, una condición que se caracteriza por la presencia de fiebre, adenopatías, pancitopenia y proliferación histiocítica en la médula ósea.¹⁻³ Para el año de 1952 ya se le identificaba como un desorden inmune familiar llamado reticulosis familiar hemofagocítica.¹ La LH, que también

¹ Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital de Ginecopediatría Núm. 48, Instituto Mexicano del Seguro Social de León, Guanajuato

² Facultad de Medicina, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca; Academia Mexicana de Pediatría

³ Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General, Secretaría de Salud, Tepic, Nayarit

⁴ Terapia Intensiva Neonatal, Instituto Nacional de Perinatología, Secretaría de Salud, Ciudad de México

Correspondencia: Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez
 Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Regional de Guanajuato
Dirección electrónica: azarell77@hotmail.com y/o reyes_gu@yahoo.com

era conocida como síndrome hemofagocítico familiar (SHF), se asociaba a causas infecciosas, neoplásicas, enfermedades autoinmunes (síndrome de activación de macrófagos), así como algunas enfermedades metabólicas, dando lugar a una reacción inflamatoria exagerada.^{1,4}

El SH es la proliferación de histiocitos de morfología normal con intensa actividad fagocítica de células hematopoyéticas, que se caracterizan por una activación y proliferación no maligna e incontrolada de macrófagos y linfocitos T, causante de los principales signos de este síndrome, que se clasifican en dos grupos: primario o genético y secundario.⁵⁻⁷ El SH es un síndrome clínico que se asocia a una gran variedad de causas; los virus son los agentes etiológicos más comunes de infecciones desencadenantes de SH, y es el virus Epstein-Barr (EBV) el que desencadena 74% de los casos en niños.^{4,8,9}

Otros desencadenantes virales incluyen citomegalovirus (CMV), adenovirus, influenza A, dengue y ébola; enfermedades autoinmunes como la artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Kawasaki; en algunos países también la leishmaniasis, las neoplasias, en particular las leucemias (la leucemia linfoblástica B aguda es la neoplasia que más se relaciona con malignidad).^{4,9} El SH es una complicación que puede presentarse después de un trasplante de células madre hematopoyéticas para el tratamiento de una artritis idiopática juvenil.⁹

La linfohistiocitosis hemofagocítica puede ser primaria o secundaria. La primaria se diagnostica en los primeros dos años de vida como resultado de anomalías genéticas en células *natural killer* (NK), células presentadoras de antígenos y linfocitos T CD8 citotóxicos, que conduce a la producción de citocinas proinflamatorias y activación de macrófagos y hemofagocitosis, es más común en menores de un año, el 90% de estos casos no sobrepasan los dos años de edad. La linfohistiocitosis secundaria, también llamada reactiva, habitualmente se manifiesta en adultos con una media al diagnóstico de 50 años, aunque puede aparecer en cualquier etapa de la vida, puede estar condicionada por una enfermedad aguda, como infecciones (síndrome hemofagocítico asociado con infección o IAHS).^{2,10}

La linfohistiocitosis hemofagocítica es parte de la familia de histiocitosis y neoplasias de células dendríticas y macrófagos, e incluye los siguientes grupos:

- Grupo L (relacionado con las células de Langerhans)
- Grupo V (histiocitosis cutánea y mucocutánea)
- Grupo M (histiocitosis malignas)
- Grupo R (enfermedad de Rosai-Dorfman)
- Grupo H (linfohistiocitosis hemofagocítica y síndrome de activación de macrófagos)

En relación con su fisiopatología, las células NK y los linfocitos T eliminan a las células infectadas por virus mediante varios mecanismos, que dependen de la muerte mediada por gránulos citotóxicos. Las células presentadoras de antígenos se acumulan y continúan estimulando a las células T, lo que aumenta aún más la activación y proliferación de células T. Se produce un círculo vicioso de proliferación linfohistiocítica continua e hipercitocinemia, que ocasiona daño tisular generalizado y síndrome hiperinflamatorio de linfohistiocitosis hemofagocítica pediátrica, que ponen en peligro la vida.^{7,11}

El virus Epstein-Barr es un virus que se puede detectar en más de 95% de la población humana, causante en la edad pediátrica y adulta de linfohistiocitosis. La mayoría de las personas son asintomáticas y permanecen toda su vida en un estado de infección crónica (IgG positivo).^{3,12}

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico compatible con hemofagocitosis por el virus Epstein-Barr. Se revisan conceptos actuales del diagnóstico y tratamiento.

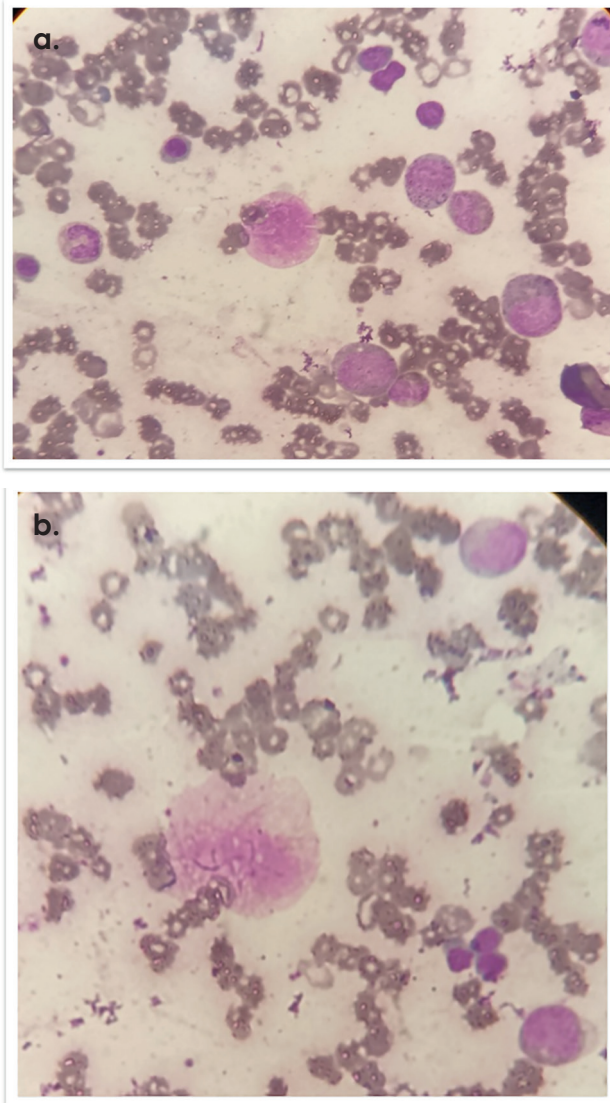
Caso clínico

Exponemos el caso de una niña de cinco años, con un año de evolución con fiebre intermitente, sin predominio de horario, multitratada como cuadros infecciosos respiratorios, un mes antes de su ingreso con astenia, adinamia, hiporexia, ataque al estado general, palidez de tegumentos, distensión abdominal, epistaxis y persistencia de fiebre. Durante el ingreso, con palidez de tegumentos, ++++ adenomegalias cervicales de 1 cm e inguinales de 0.5 cm bilaterales, móviles, no dolorosas y no adheridas a planos profundos. Soplo holosistólico plurifocal grado IV/VI. Hepatomegalia de 8 × 7 × 7 cm, consistencia firme y esplenomegalia a nivel de la cicatriz umbilical, con equimosis en los sitios de venopunción (figuras 1 y 2).

Figura 1.
Paciente postrada, con distensión abdominal a expensas de hepatoesplenomegalia



Figura 2.



a. Frotis del aspirado de médula ósea (100x), con celularidad disminuida, población mieloide de tipo reactiva y un histiocito con eritrofagocitosis. b. Acercamiento a un macrófago eritrofagocitando

Biometría hemática: leucocitos de $2\ 300/\text{mm}^3$, linfocitos 84%, segmentados 10%, monocitos 6%, plaquetas $62\ 000/\text{mm}^3$, reticulocitos 6%, Hb 6.6g/dl, Hto 20%, HCM: 30 pgr, TP 20 seg. Proteínas 5.6 g/dl, albúmina 2.9g/dl, globulina 2.7g/dl, ALT 28 UI/L, AST 60 UI/L, FA 155U/L, Ca 7.9 mg/dl, fósforo 4mg/dl, DHL 2325 UI/L. Hemocultivo: negativo. Serología para VIH negativa, perfil TORCH negativo, anticuerpos para Epstein-Barr EBC IGM 10 U, EBNA IGG 47.8 U, EA IGG 150 U, VCA IGG 750 UI. Lo cual indica enfermedad crónica con reactivación. Factor reumatoide negativo. Proteína c reactiva 55.7 mg/dl, triglicéridos 249 mg/dl, fibrinógeno 280 mg/dl, ferritina 812 mcg/ml, reacción de Huddleson: negativo, mielocultivo: negativo, cultivo de heces y urocultivo: negativo, biopsia de hueso: con síndrome de hemofagocitosis (figuras 1 y 2). La paciente fue enviada al Servicio de Hematología para su manejo multidisciplinario. Como tratamiento base se indicaron esteroides

(dexametasona), ciclosporina, ganciclovir, inmunoglobulina, paquete globular compatible y el protocolo HLH-2004 (ver más adelante el tratamiento). Seis semanas después se observó evolución a la mejoría. Actualmente está en control externo en los servicios de Hematología e Infectología.

Discusión

El síndrome hemofagocítico (SHF) reactivo, o síndrome de activación macrófaga, es una entidad nosológica heterogénea que clínicamente se manifiesta con fiebre, anemia, pancitopenia, falla orgánica múltiple; se caracteriza por una proliferación histiocítica benigna generalizada, histológicamente presenta hemofagocitosis en los órganos del sistema fagocítico mononuclear (bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, hígado).^{12,13} La linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) secundaria, en el pasado también llamada síndrome hemofagocítico asociado a virus (VAHS) y/o síndrome hemofagocítico asociado a malignidad (MAHS), generalmente se desencadena por una infección, un trastorno autoinmune o una neoplasia maligna en pacientes sin anomalías genéticas conocidas, es una activación mortal y no regulada de macrófagos y linfocitos que da lugar a una tormenta de citoquina. Se desconoce su prevalencia por su etiología heterogénea, y el diagnóstico se realiza en forma tardía debido a que su cuadro clínico es muy inespecífico.¹³⁻¹⁵

En Estados Unidos se reporta una prevalencia de 1 por 100 mil nacidos vivos, y de 1 por 50 mil nacidos vivos en Suecia. En México se desconoce la cifra exacta. La mayor incidencia se encuentra en niños y adolescentes, con mayor frecuencia entre los asiáticos y los nativos americanos.¹⁶ Uribe Franco y colaboradores²⁶ mencionan que el virus de Epstein-Barr es uno de los principales agentes etiológicos causantes de linfohistiocitosis, también señalan que el cuadro clínico se caracteriza por fiebre, hepatomegalia y esplenomegalia, además de exantema cutáneo, linfadenopatía y manifestaciones neurológicas. En los estudios de laboratorio se observa que los pacientes presentan trombocitopenia, anemia, neutropenia, alteraciones de la función hepática y se comprueba la serología positiva del virus de Epstein-Barr. De acuerdo con los síntomas y signos clínicos presentados por nuestra paciente, coincide en cuanto al cuadro clínico, así como con los datos arrojados en los estudios de laboratorio. Algunas investigaciones reportan una mayor incidencia de primoinfección por VEB en niños de dos a siete años, con mayor incidencia en el sexo femenino, y se menciona que la primoinfección por virus Epstein-Barr clínicamente se manifiesta con fiebre, adenopatías cervicales, faringoamigdalitis exudativa, hepatoesplenomegalia y exantema.

El diagnóstico de linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH) asociada al virus Epstein-Barr se debe confirmar con estudios de laboratorio con: un nivel sérico alto de ferritina, lactato deshidrogenasa, cd25 soluble y cápside viral elevada. La linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a VEB representa el 40% de las linfohistiocitosis. Histológicamente, las células T positivas y los histiocitos hemofagocitosis están dispersos en las sinusoides de la médula ósea y el hígado. Las células T expresan cd8 y granzima B, puede haber infiltración de células NK. La linfohistiocitosis hemofagocítica se

puede controlar de manera efectiva en más de 90% de los pacientes, y el restante 10% a menudo muere por enfermedad fulminante.¹⁷⁻²⁰

Se debe realizar diagnóstico diferencial con: fiebre de origen desconocido, hepatitis con coagulopatía, sepsis con falla orgánica múltiple y encefalitis linfocítica.

Las pautas de diagnóstico para la linfocitosis hemofagocítica las publicó la Histiocyte Society en 1991, incluyendo criterios clínicos, de laboratorio e histopatológicos. Se modificaron en 2004.²¹⁻²³

El diagnóstico se basó en los siguientes criterios:

Criterios diagnósticos para linfocitosis hemofagocítica
Fiebre mayor a 38.5 °C durante siete días o más
Esplenomegalia mayor a 3 cm
+
Dos de las siguientes anormalidades hematológicas:
a) Anemia con Hb menor a 9 gr.%
b) Trombocitopenia menor a 100 000
c) Neutropenia menor a 1 000
+
Una de las siguientes anormalidades:
a) Hipertrigliceridemia >2 g/l
b) Hipofibrinogenemia <150 mg/dl
c) Hiperferritinemia (>500 ng/mL)
+
Hemofagocitosis en médula ósea, bazo, ganglios, sin evidencia de hiperplasia o neoplasia maligna

En cuanto al tratamiento, es prioritario iniciar terapia inmunosupresora con dexametasona basada en su efecto citotóxico sobre los linfocitos, la inhibición de la producción de citocinas y las células dendríticas. Se puede combinar ciclosporina A, la cual interfiere con la activación de la función de linfocitos y macrófagos. El etopósido se usa porque destruye las células presentadoras de antígeno.^{21,23}

El objetivo terapéutico primordial es suprimir la inflamación e inducir apoptosis de CTL, NK, macrófagos y APC. Por ello, fundamentalmente se deben utilizar esteroides como dexametasona por su capacidad de penetrar en el SNC, así

como VP-16, un quimioterápico potente que induce apoptosis. El esquema terapéutico que recomienda el protocolo HLH-2004 consta de una fase de inducción a la remisión de ocho semanas con etopósido, dexametasona, con o sin hidrocortisona/metotrexato intratecal semanal, seguida de una fase de mantenimiento de hasta 40 semanas con pulsos de dexametasona, VP-16 y ciclosporina (en ausencia de nefropatía, hipertensión arterial, hepatopatía y alteraciones neurológicas). La terapia intratecal se indica para los pacientes que no mejoren los síntomas neurológicos.^{21,22}

La HLH secundaria por VEB puede tratarse con rituximab (anti-CD20) e inmunoglobulinas, junto con la terapia convencional. El VP-16 se debe reservar para los pacientes refractarios y recurrentes. Alrededor de 15% de los pacientes con HLH secundario a VEB requieren trasplante de progenitores hematopoyéticos. El alemtuzumab puede ser útil como fármaco de rescate.^{21,24} Estos pacientes deben recibir profilaxis para infecciones oportunistas con cotrimoxazol, fluconazol e inmunoglobulinas. Además, deben recibir los cuidados habituales de los pacientes neutropénicos.^{21,24} Huang y colaboradores²⁵ reportan la utilización de plasmaféresis y la terapia continua de reemplazo renal con quimioterapia, después de los procedimientos, los niveles de citocinas se redujeron a valores normales, esto podría disminuir las tasas de mortalidad temprana.

Todos los pacientes deberán recibir ganciclovir e inmunoglobulina intravenosa en forma conjunta con otros tratamientos de apoyo, por ejemplo: asistencia respiratoria, transfusiones sanguíneas, glucosa, ajuste de la concentración de iones de acuerdo con el nivel de electrolitos del paciente y los volúmenes de ultrafiltración idealizado con la función renal, el edema y el volumen de sangre circulante. Los resultados reportaron disminución de las copias de ADN del virus Epstein-Barr de estos pacientes en el pretratamiento y después de dos a cuatro semanas de tratamiento mostraron cambios significativos.²⁵ La tasa de supervivencia a largo plazo recientemente informada de la linfocitosis asociada al virus de Epstein en niños oscila entre 43.3 y 91.2%, y el control de la muerte prematura sigue siendo un problema desafiante; más de la mitad de todas las muertes ocurrieron dentro de los 30 días posteriores al diagnóstico por falla multiorgánica inducida por hiperglucemia, esta última es una de las principales razones de muerte prematura.¹⁸ En las HLH inducidas por VEB, una elevada carga viral en el diagnóstico y la persistencia de ésta tras el tratamiento se consideran de mal pronóstico. Los pacientes que desarrollan insuficiencia respiratoria con infiltrados pulmonares presentan un pronóstico muy desfavorable.^{22,25}

Referencias

1. Espinosa, B.K., Garcíadiago, F.P. y León, R.E., "Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales", *Gac Med Méx*, 2013, 149: 431-437.
2. Sen, E.S., Steward, C.G. y Ramanan, A.V., "Diagnosing haemophagocytic syndrome", *Arch Dis Child*, 2017, 102 (3): 279-284.
3. Bautista, E.K.A., Fossas, G.P. y Rodríguez, L.E., "Síndrome hemofagocítico. Conceptos actuales", *Gac Med Méx*, 2013, 149: 431-437.
4. Díaz, D.J., Díaz, H.C., Bastida, V.P., Llorca, S.A., Elorza, A., Olive, O.T. y Sánchez, T.J., "Síndrome hemofagocítico: expresión de diversas entidades nosológicas", *An Pediatr (Barcelona)*, 2009, 71 (2): 110-116.
5. Astigarraga, L.I., González, G.L. y Alsina, A.L., "Síndromes hemofagocíticos: la importancia del diagnóstico y tratamiento precoces", *An Pediatr (Barcelona)*, 2018, 89 (2): 124.e1-124.e8.
6. Herrero, H.S., Ramírez, J.F., García, M.A. y Valverde, M., "Síndromes hemofagocíticos", *An Esp Pediatr*, 1998, 49: 230-236.
7. Luna, M.C., Del Águila, Á.O., Estupiñán, V.M. y Mattos, V.E., "Síndrome hemofagocítico o linfocitosis hemofagocítica por virus Epstein-Barr. Reporte de caso", *Rev Fac Med Hum*, 2016, 16 (2): 81-84.
8. Freeman, H.R. y Ramanan, A.V., "Review of haemophagocytic lymphohistiocytosis", *Arch Dis Child*, 2011, 96 (7): 688-693.
9. Maakaroun, N.R., Moanna, A., Jacob, J.T. y Albrecht, H., "Viral infections associated with haemophagocytic syndrome", *Rev Med Virol*, 2010, 20 (2): 93-105.
10. Sandoval, R.E., Camacho, M.I., Eduardo, S.N., Plascencia, T.O. *et al.*, "Síndrome hemofagocítico asociado con hepatitis", *Rev Alerg Mex*, 2016, 63 (1): 91-94.
11. Shamriz, O., Kumar, D., Shim, J., Briones, M., Quarmyne, M.O., Chonat, S. *et al.*, "La linfocitosis hemofagocítica asociada al virus de las células T-Epstein-Barr (HLH) se produce en no asiáticos y se asocia con un estado de activación de células T que es comparable a la HLH primaria", *J Clin Immunol*, 2021, 41 (7): 1582-1596.
12. Contreras, C.P., Anampa, G.A., Gaznabi, S. y Lansigan, F., "Epstein-Barr virus infection-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Cureus*, 2020, 12 (4): e7563.
13. Fałkowska, A., Prądyńska, K. y Drabko, K., "Difficult balance between EBV treatment and posttransplant immunosuppression: a successful transplant in a child with recurrent Epstein-Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Transplant Proc*, 2021, 53 (6): 2035-2039.
14. Astudillo, P.P., Parejas, T.C., Wietstruck, P.M., Morales, M.P. y Abarca, V.K., "Síndrome hemofagocítico: caracterización clínica y seguimiento de una cohorte pediátrica chilena", *Rev Chilena Infectol*, 2021, 38 (3): 423-431.
15. Mărginean, M.O., Molnar, E. y Chinceșan, M.I., "Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in a small child: a case report", *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99 (3): e18759.
16. Wass, M., Bauer, M., Pfannes, R., Lorenz, K., Odparlik, A., Müller, L.P. y Wickenhauser, C., "Chronic active Epstein-Barr virus infection of T-cell type, systemic form in an African migrant: case report and review of the literature on diagnostics standards and therapeutic options", *BMC Cancer*, 2018, 18 (1): 941.
17. Canna, S.W. y Marsh, R.A., "Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Blood*, 2020, 135 (16): 1332-1343.
18. La Cruz, A.D., Povea, P.J.C., Javier, N.R., Altamirano, M.M. y Abarca, S.S., "Tratamiento exitoso de síndrome hemofagocítico secundario a infección por virus de Epstein-Barr: reporte de caso", *Acta Médica Peruana*, 2019, 36 (3): 227-230.
19. García, P.M., Jiménez, C.M.I., Mañes, J.Y., Pariente, M.M., González, G.D. y Calvo, R.F., "Primoinfección por el virus de Epstein-Barr en niños sanos", *An Pediatr (Inglaterra)*, 2019, 90 (6): 376-385.
20. Kim, H.J., Ko, Y.H., Kim, J.E., Lee, S.S., Lee, H., Park, G. *et al.*, "Hematopathology Study Group of the Korean Society of Pathologists. Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders: review and update on 2016 WHO classification", *J Pathol Transl Med*, 2017, 51 (4): 352-358.
21. Cleves, D., Lotero, V., Medina, D., Pérez, P.M., Patiño, J.A. y Torres, C.L., "Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis: a rarely diagnosed entity in a developing country", *BMC Pediatr*, 2021, 21 (1): 411.
22. Pérez, A., "Síndrome hemofagocítico", *An Pediatr Contin*, 2013, 11 (5): 245-253.
23. Reyes, H.K.L., Santos, C.L., Reyes, G.U., Quero, H.A., López, C.G., Reyes, H.D.P. *et al.*, "Síndrome linfocítico hemofagocítico secundario a infección urinaria por *Escherichia coli*, reporte de caso", *Enf Infec Microbiol*, 2019, 39 (1): 36-42.
24. Marsh, R.A., "Virus de Epstein-Barr y linfocitosis hemofagocítica", *Inmunol*, 2018, 8: 1902.
25. Huang, P., Huang, C., Xu, H., Lu, J., Tian, R., Wang, Z. y Chen, Y., "Early use of blood purification in severe Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic syndrome", *Pediatrics*, 2020, 145 (6): e20193197.
26. Uribe-Franco, R.C., Milán-Salvatierra, A.I. y Román-Bahena, D.A., "Síndrome hemofagocítico secundario", *Rev Hematol Mex*, 2021, 22 (3): 189-196.

Martínez Hernández, Lucía¹
 Castillejo Ceniceros, Andrés²
 López Enríquez, Claudia²
 Casillas Casillas, Citlali²
 Ramírez Buenrostro, Cinthia³

Meningitis por *Listeria monocytogenes* en un adulto mayor. Reporte de caso

Case report. *Listeria monocytogenes* meningitis in an elderly man

Fecha de aceptación: agosto 2022

Resumen

INTRODUCCIÓN. La meningitis bacteriana aguda (MBA) es una enfermedad prevalente en todo el mundo, siempre constituye una emergencia médica que se asocia a una alta morbimortalidad. En Europa, *Listeria monocytogenes* se reconoce como la tercera causa de MBA en adultos.

PRESENTACIÓN DEL CASO. Paciente de 73 años de edad, con antecedente de viaje, tres días antes comenzó con mal estado general, diarrea, dolor abdominal difuso, fiebre y cefalea holocraneana 10/10 con deterioro súbito del estado de alerta. Se realizó resonancia magnética contrastada de cráneo, la cual reportó reforzamiento meníngeo con la administración de gadolinio. Ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos debido a que requirió apoyo mecánico ventilatorio; recibió tratamiento empírico con esteroides, ceftriaxona, vancomicina y ampicilina. Se le hizo punción lumbar y el análisis del líquido cefalorraquídeo fue sugerente de infección piógena. El cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) y las PCR múltiples mostraron *Listeria monocytogenes*, por lo que continuó tratamiento antimicrobiano con ampicilina. El paciente egresó 21 días después, sin secuelas neurológicas.

CONCLUSIONES. En pacientes con factores de riesgo y un cuadro clínico sugerente de meningitis bacteriana por *Listeria* se debe iniciar cobertura antimicrobiana con ampicilina, con la finalidad de disminuir la mortalidad y las complicaciones asociadas a esta infección.

Palabras clave: meningitis bacteriana aguda, *Listeria monocytogenes*.

Abstract

INTRODUCTION. The acute bacterial meningitis (ABM) is a prevalent disease worldwide, it is always a medical emergency associated with high morbidity and mortality. *Listeria monocytogenes* is recognized in Europe as the third cause of ABM in adults.

CASE PRESENTATION. A 73-year-old patient, with a travel history, that started three days prior to poor general condition, diarrhea, diffuse abdominal pain, fever and 10/10 holocranean headache with sudden spoilage of awareness. Magnetic resonance imaging of the cranium was performed which reported meningeal reinforcement with the administration of gadolinium. Patient entered the intensive care unit because he required mechanical ventilation support. He received empirical treatment with steroids, ceftriaxone, vancomycin and ampicillin. Lumbar puncture was performed and cerebrospinal fluid analysis suggested a pyogenic infection. Cerebrospinal fluid (CSF) culture and multiple bacterial PCR showed *Listeria monocytogenes*, the patient continued antimicrobial treatment with ampicillin. The patient was discharged 21 days later, without neurological sequelae.

CONCLUSIONS. In patients with risk factors and a suggestive clinical picture of bacterial meningitis due to *Listeria*, antimicrobial coverage with ampicillin should be started in order to reduce mortality and complications associated with this infection.

Keywords: acute bacterial meningitis, *Listeria monocytogenes*.

¹ Servicio de Infectología, Hospital Español

² Servicio de Medicina Crítica, Hospital Español

³ Servicio de Neurología, Hospital Español

Correspondencia: Dra. Lucía Martínez Hernández

Servicio de Infectología, Hospital Español. Ejército Nacional núm. 613-205, Colonia Granada, C.P. 11520, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México.

Dirección electrónica: luciamh82@gmail.com

Introducción

La meningitis bacteriana aguda (MBA) es una enfermedad prevalente en todo el mundo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que se presentan 1.2 millones de casos anualmente.¹ Siempre constituye una emergencia médica que se relaciona con una alta morbimortalidad. La epidemiología de la MBA ha cambiado sustancialmente debido al uso de vacunas, al aumento de la edad y comorbilidades de la población.² En Europa, *Listeria monocytogenes* se reconoce como la tercera causa de MBA en adultos, sólo después de *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, respectivamente. Es un patógeno bacteriano que afecta principalmente a pacientes inmunosuprimidos, en los extremos de la edad (neonatos, adultos mayores) mujeres embarazadas y, ocasionalmente, a personas sanas.³

Presentación del caso

Hombre de 73 años de edad, originario de Ciudad de México, jubilado, con antecedente de hipotiroidismo y resistencia a la insulina en tratamiento con metformina y levotiroxina. El paciente mencionó un viaje a Japón 30 días previos al ingreso hospitalario.

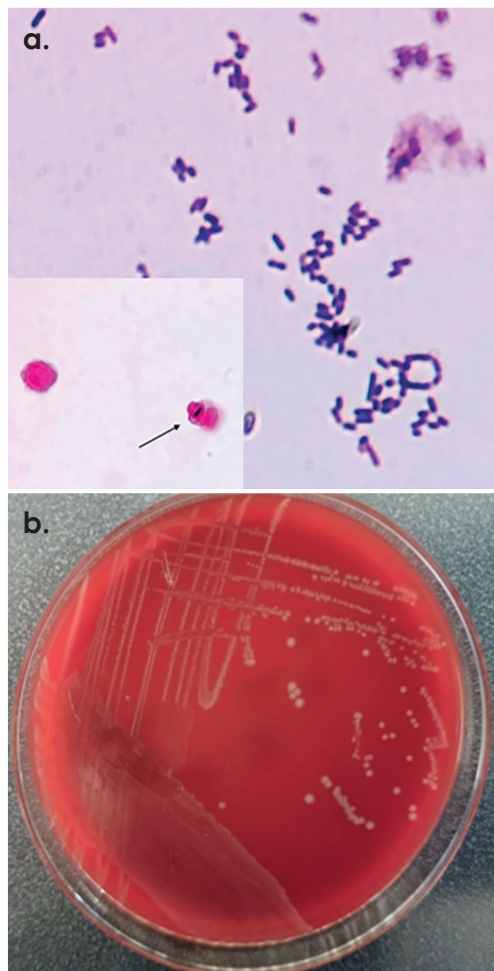
Comenzó el padecimiento actual aproximadamente cinco días antes de su ingreso al presentar astenia, adinamia y mialgias, dolor abdominal y náuseas; 24 horas previas a la valoración inició con evacuaciones diarreicas, disminuidas en consistencia sin moco ni sangre, con dolor abdominal difuso y alteración del estado neurológico, con agitación psicomotriz y cefalea hemicraneana opresiva de intensidad 10/10, acompañada de fiebre de 39 °C, por lo que los familiares decidieron su traslado al hospital. Cuando ingresó al Servicio de Urgencias, el paciente se encontraba con fiebre de 38.5 °C, tensión arterial de 98/60 mmHg, frecuencia cardíaca de 105 lpm, frecuencia respiratoria de 29 rpm, saturando al 89%, estuporoso con escala de coma de Glasgow de 9 puntos. En la exploración neurológica se observaron pupilas mióticas de 1 mm, con reflejo fotomotor y consensual conservado, sin alteraciones en pares craneales, rigidez de nuca, con signos meníngeos positivos (Kerning y Brudzinsky). Los estudios de laboratorio de ingreso mostraron: leucocitos de 18 mil, hemoglobina de 19.6 mg/dL, plaquetas de 129 mil, neutrófilos absolutos de 14.86, glucosa de 224 mg/dL, creatinina de 1.02 mg/dL, procalcitonina 8.31 ng/mL y proteína c reactiva (PCR) en 31.5 mg/dL. Se solicitó resonancia magnética de cráneo simple y contrastada con aumento en la talla de los espacios subaracnoideos, cisternas de la base y sistema ventricular supratentorial, sin desplazamiento de la línea media y leucoaraiosis, proceso inflamatorio en celdillas etmoidales y seno maxilar con reforzamiento meníngeo con la administración de gadolinio (figura 1). Por lo que se decidió realizar punción lumbar con presión de apertura de 320 mmH₂O, se obtuvo líquido cefalorraquídeo turbio, con proteínas 1 300 mg/dL, glucosa 8 mg/dL, cloruro 127 mEq, 3 818 células y 90% de polimorfonucleares (PMN). En la tinción de Gram no se observaron microorganismos. Se enviaron muestra para cultivo y reacción en cadena de polimerasa (PCR) para virus y bacterias mediante el panel de PCR multiplex, FilmArray de meningitis/encefalitis (BioFire) en líquido cefalorraquídeo (LCR).

Figura 1.
Resonancia magnética de cráneo contrastada con gadolinio en T2 corte transversal



a) un corte sagital, b) corte axial, c) con aumento en la talla de los espacios subaracnoideos, las cisternas de la base y sistema ventricular supratentorial. Reforzamiento meníngeo al contraste con Gadolinio.

Figura 2.



- a. Bacilos gram positivos observados en cultivo de líquido cefalorraquídeo con algunos bacilos intracelulares.
 b. Cultivo de líquido cefalorraquídeo en agar sangre que muestra colonias beta hemolíticas grisáceas.

Cuadro 1.

Citoquímico de LCR	Ingreso	Control
Aspecto	Turbio sanguinoliento	Xantocrómico
Leucocitos/mm ³	2000	120
Polimorfonucleares	90%	2%
Monomorfonucleares	10%	98%
Proteínas mg/dl	1300	115
Cloro mEq/L	113	125
Glucosa mg/dl	8	65
Eritrocitos	Abundantes	100

En el cuadro se muestra el análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo al ingreso y de control 13 días después, ya bajo tratamiento y sin síntomas neurológicos.

Se inició tratamiento antimicrobiano empírico intravenoso con ceftriaxona 2 g cada 12 horas, vancomicina calculada a 15 mg/kg de peso y ampicilina 2 g cada cuatro horas, además de 10 mg de dexametasona antes de la primera dosis de antibiótico. Debido al deterioro neurológico, el paciente requirió ventilación mecánica e ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). A las 72 horas, el cultivo del líquido cefalorraquídeo reportó crecimiento en agar sangre de un bacilo Gram positivo, catalasa positivo, con colonias grisáceas y beta hemólisis que se identificó mediante métodos automatizados (VITEK®) como *L. monocytogenes*; asimismo, la PCR en líquido cefalorraquídeo fue positiva para el mismo germen (figura 2, a y b). Se continuó el esquema antimicrobiano intravenoso con ampicilina en las dosis establecidas, se suspendió el esteroide. Cinco días después el paciente egresó de la UCI neurológicamente íntegro, con Glasgow de 15, sin déficit neurológico. Se realizó punción lumbar de control (cuadro 1) con persistencia de hipoglucorraquia y pleocitosis linfocítica, por lo que se continuó tratamiento intravenoso hasta cumplir 21 días de tratamiento, con evolución favorable.

Discusión

Este caso ejemplifica de manera muy clara el cuadro clínico y la evolución de una meningitis bacteriana por *L. monocytogenes*, en el que los factores de riesgo como la edad, el antecedente de viaje en el último mes, la alimentación y la diabetes mellitus (DM2) permitieron la sospecha diagnóstica con inicio de tratamiento antimicrobiano empírico temprano, que permitió una evolución adecuada.

L. monocytogenes es la única especie capaz de infectar al humano, principalmente el serotipo 4b. Es un bacilo Gram positivo, flagelado, anaerobio facultativo, beta-hemolítico, catalasa positivo, no formador de esporas, intracelular facultativo, que tiene una movilidad característica en la microscopía de luz, y puede aparecer solo o en cadenas cortas. En el agar sangre presenta zonas de hemólisis beta alrededor de cada colonia. *Listeria monocytogenes* es capaz de proliferar en un amplio rango de temperatura (desde 1 a 45 °C), altas concentraciones de sal y grandes rangos de pH.^{4,5} Su hábitat primario es el suelo y vegetales en descomposición, ha sido aislado de numerosos productos de consumo humano (quesos frescos no pasteurizados, leche, comidas preparadas con carne de cerdo y pollo, carne poco cocinada, ensaladas, entre otros).⁶ La listeriosis se considera una enfermedad esporádica, los brotes pueden presentarse a través de la ingesta de productos contaminados que posteriormente penetran por la mucosa intestinal y ocasionan invasión sistémica, con predilección por el tejido placentario y el sistema nervioso central.^{7,8} Se considera una de las infecciones asociadas a alimentos más comunes. En Estados Unidos cada año se reportan aproximadamente 1 600 casos de listeriosis, con una mortalidad asociada de 16%, lo que constituye la tercera causa de mortalidad a consecuencia de infecciones gastrointestinales.⁹ Asimismo, en Europa este agente se reconoce como la tercera causa de meningitis en adultos, sólo después de *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, respectivamente.¹⁰

Un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos en 1995 demostró que *Listeria* fue la etiología de la meningitis bacteriana en 22% de las meningitis en adultos mayores, en 23% de los neonatos y sólo en 4% de los pacientes de entre dos y 60 años.¹¹

Los estudios epidemiológicos han identificado factores de riesgo de neuroinfección, sobre todo en personas con inmunidad celular alterada (embarazadas, neonatos, pacientes con terapia inmunosupresora, enfermos infectados con VIH), así como mayores de 60 años con diabetes mellitus, cáncer (tumores sólidos o malignidad hematológica que reciben quimioterapia y radioterapia), alcoholismo, enfermedad renal crónica y hepatopatía por alteraciones en la función inmunológica.^{4,12}

Se considera la causa más importante de meningitis bacteriana en pacientes con neoplasias hematológicas, especialmente aquellos con linfoma.¹³ Entre los factores de riesgo reconocidos, el factor predisponente más importante es el tratamiento previo con glucocorticoides; existen reportes de pacientes con neoplasias hematológicas en donde hasta 2.8% de los pacientes que recibieron esteroide desarrollaron infección por *Listeria*.¹⁴

Las mujeres embarazadas, en el tercer trimestre de manera característica son susceptibles a la infección por este microorganismo, lo que representa hasta un tercio de los casos reportados.¹⁵ Durante una bacteriemia materna, *Listeria* puede atravesar la placenta e infectar al feto.¹⁶

Listeria es una bacteria intracelular, las infecciones en adultos son consecuencia de la ingestión oral con penetración a la mucosa intestinal e infección sistémica subsecuente. La inmunidad a *Listeria* depende fundamentalmente de la activación de los macrófagos a través de los linfocitos T; se ha identificado que la interleucina 8 (IL-8) juega un papel protector en contra de este microorganismo, favoreciendo el aclaramiento bacteriano mediante la estimulación de los macrófagos y la producción de factor de necrosis tumoral (TNF) por los mismos.¹⁷ Los factores asociados con las alteraciones en la supervivencia de los macrófagos se asocian a un incremento de infecciones por *Listeria*.¹⁸

De manera inicial, *Listeria* penetra a las células mediante la unión de la proteína conocida como internalina a la E-caderina (CDH1) en la superficie de la célula del huésped, el microorganismo usa un mecanismo de propulsión intracelular que le permite el paso a través de las células del huésped.¹⁹

La presentación clínica de la meningitis por *Listeria* no difiere de otras etiologías bacterianas.²⁰ Las alteraciones de conciencia y la fiebre se reportan de manera frecuente; hasta en 60% de los casos se puede presentar rigidez de la nuca; y la tríada clásica de rigidez de nuca, fiebre y alteraciones del estado de alerta se encuentra hasta en 50% de los casos.²¹ Los déficits neurológicos focales se reportan en 20% de los casos. Los hallazgos más comunes en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son pleiocitosis (con predominio de PMN), hipoglucorraquia e hiperproteorraquia, que reflejan la respuesta inflamatoria del espacio subaracnoideo causada por el crecimiento bacteriano acelerado. En el estudio realizado por Brouwer y colaboradores, 23% de los pacientes no mostraron ninguna alteración en el estudio de LCR, y con la tinción de Gram se logró identificar el agente causal en sólo 24% de los casos de meningitis por *Listeria*.²²

El estándar de oro para el diagnóstico es el cultivo de LCR, el cual resulta positivo en 50 a 90% de los pacientes. En años recientes, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la PCR en tiempo real han adquirido gran importancia para el diagnóstico de meningitis bacterianas.^{1,23}

El retraso en el diagnóstico correcto puede llevar a establecer un tratamiento inadecuado, pues las cefalosporinas de tercera generación (antibióticos más utilizados en el tratamiento empírico de las meningitis) asociadas a vancomicina no son efectivas frente a este microorganismo. El tratamiento empírico inadecuado es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con meningitis por *Listeria*.²⁴

Cuadro 2.
Antibióticos administrados en el tratamiento de listeriosis

Antibiótico	Dosis total en 24 horas	Administraciones al día
Penicilina G	24 millones de unidades	4-6
Ampicilina	9 a 12 g	4
Amoxicilina	8 g	4
Meropenem	6 g	3
Vancomicina	2 g	4
Gentamicina	5 mg/k	3
Rifampicina	600 a 900 mg	1 a 2
Trimetropim-sulfametoxazol	10 a 20 mg/k	2 a 4
Levofloxacin	1 000 mg	2
Linezolid	1 200 mg	2

Fuente: tomado de Pagliano, P., Arslan, F. y Ascione, T.³²

La naturaleza intracelular de *Listeria* dificulta el tratamiento eficaz. Diversos antibióticos han demostrado ser eficaces *in vitro* contra *Listeria*, sin embargo la mayoría son bacteriostáticos en ambientes intracelulares, además muchos de los estudios de sensibilidad *in vitro* no correlacionan con la sensibilidad *in vivo*.²⁵ Actualmente el tratamiento de elección es con ampicilina, ésta se une con alta afinidad a la proteína fijadora de penicilinas 3 de *Listeria* (PBP-3), ocasionando la lisis celular y consecuentemente la muerte bacteriana. La dosis sugerida debe ser por arriba de los 9 g en 24 horas, con una duración mínima de tres a cuatro semanas en el caso de afectación del sistema nervioso central (SNC)²⁶ (cuadro 2). Se han propuesto tratamientos antimicrobianos combinados para potenciar la actividad bactericida de las penicilinas, la adición de gentamicina a ampicilina ha demostrado *in vitro* que es la combinación que reporta la mayor cura microbiológica, y que así logra disminuir la mortalidad asociada.²⁷

De acuerdo con el estudio MONALISA, el subgrupo de pacientes con neurolisteriosis que recibieron tratamiento

con esteroides tuvieron un riesgo incrementado de complicaciones, por lo que con base en la evidencia actual, se debe evitar la administración de dexametasona en pacientes con neuroinfección por *Listeria*.^{1,28} Se puede repetir la punción lumbar al final del tratamiento, y en caso de que se mantenga la positividad de *L. monocytogenes*, se recomienda continuar el tratamiento hasta que se tenga resultado negativo de éste.²⁹

Entre los antimicrobianos de segunda línea se encuentran los que presentan buena respuesta clínica, aunque se han descrito fracasos en el tratamiento.³⁰

La mortalidad oscila entre 10 y 30%, se consideran predictores de mal pronóstico el deterioro del estado de alerta previo a hospitalización, el estado de coma (mortalidad 60%) y la ruptura de ventrículos (mortalidad 80%).

Se recomienda realizar imagen de SNC a las 48 horas, a la semana y a las cuatro semanas para determinar la res-

puesta al tratamiento, y de forma urgente en caso de cambio en el estado neurológico.³¹

Conclusiones

La meningitis bacteriana es una enfermedad grave y potencialmente mortal. Las condiciones crónicas y el inmunocompromiso son factores de riesgo que nos deben orillar a pensar en agentes etiológicos como *Listeria monocytogenes*. Un diagnóstico etiológico rápido y preciso es fundamental tanto para el manejo correcto del paciente, como para el establecimiento de medidas preventivas en la población de riesgo. Es importante incluir ampicilina en el esquema antimicrobiano empírico en un paciente con neuroinfección cuando éste presente factores de riesgo por *Listeria monocytogenes*.

Referencias

1. Van de Beek, D., Brouwer, M., Hasbun, R., Koedel, U., Whitney, C.G. y Wijdicks, E., "Community-acquired bacterial meningitis", *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16074.
2. Domingo, P., Pomar, V., Benito, N. y Coll, P., "The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982-2010)", *J Infect*, 2013, 66 (2): 147-154.
3. Lorber, B., "Listeriosis", *Clin Infect Dis*, 1997, 24 (1): 1-9; quiz 10-11.
4. Matsuo, T., Mori, N., Sakurai, A. y Furukawa, K., "*Listeria monocytogenes* meningitis", *Clin Case Rep*, 2018, 6 (6): 1195.
5. Radoshevich, L. y Cossart, P., "*Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis", *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16 (1): 32-46.
6. Farber, J.M. y Peterkin, P.I., "*Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen", *Microbiol Rev*, 1991, 55 (3): 476-511.
7. Vázquez-Boland, J.A., Kuhn, M., Berche, P., Chakraborty, T., Domínguez-Bernal, G., Goebel, W. et al., "Listeria pathogenesis and molecular virulence determinants", *Clin Microbiol Rev*, 2001, 14 (3): 584-640.
8. Ghosh, P. y Higgins, D.E., "*Listeria monocytogenes* infection of the brain", *J Vis Exp*, 2018, 140.
9. Scallan, E., Hoekstra, R.M., Angulo, F.J., Tauxe, R.V., Widdowson, M.A., Roy, S.L. et al., "Foodborne illness acquired in the United States: major pathogens", *Emerg Infect Dis*, 2011, 17 (1): 7-15.
10. Lomonaco, S., Nucera, D. y Filipello, V., "The evolution and epidemiology of *Listeria monocytogenes* in Europe and the United States", *Infect Genet Evol*, 2015, 35: 172-183.
11. Schuchat, A., Robinson, K., Wenger, J.D., Harrison, L.H., Farley, M., Reingold, A.L. et al., "Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team", *N Engl J Med*, 1997, 337 (14): 970-976.
12. Laguna-Del Estal, P., Lledo-Ibáñez, G.M., Ríos-Garcés, R. y Pintos-Pascual, I., "Meningitis due to *Listeria monocytogenes* in adults", *Rev Neurol*, 2013, 56 (1): 13-18.
13. Mylonakis, E., Hohmann, E.L. y Calderwood, S.B., "Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*. 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature", *Medicine (Baltimore)*, 1998, 77 (5): 313-336.
14. Anaisie, E., Kontoyiannis, D.P., Kantarjian, H., Elting, L., Robertson, L.E. y Keating, M., "Listeriosis in patients with chronic lymphocytic leukemia who were treated with fludarabine and prednisone", *Ann Intern Med*, 1992, 117 (6): 466-469.
15. Pouillot, R., Hoelzer, K., Jackson, K.A., Henao, O.L. y Silk, B.J., "Relative risk of listeriosis in Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet) sites according to age, pregnancy, and ethnicity", *Clin Infect Dis*, 2012, 54 Suppl 5: S405-410.
16. Kessler, S.L. y Dajani, A.S., "Listeria meningitis in infants and children", *Pediatr Infect Dis J*, 1990, 9 (1): 61-63.
17. Southwick, F.S. y Purich, D.L., "Intracellular pathogenesis of listeriosis", *N Engl J Med*, 1996, 334 (12): 770-776.
18. Helmy, K.Y., Katschke, K.J., Jr., Gorgani, N.N., Kljavin, N.M., Elliott, J.M., Diehl, L. et al., "CRIG: a macrophage complement receptor required for phagocytosis of circulating pathogens", *Cell*, 2006, 124 (5): 915-927.
19. Theriot, J.A., Rosenblatt, J., Portnoy, D.A., Goldschmidt-Clermont, P.J. y Mitchison, T.J., "Involvement of profilin in the actin-based motility of *L. monocytogenes* in cells and in cell-free extracts", *Cell*, 1994, 76 (3): 505-517.
20. Arslan, F., Meynet, E., Sunbul, M., Sipahi, O.R., Kurtaran, B., Kaya, S. et al., "The clinical features, diagnosis, treatment, and prognosis of neuroinvasive listeriosis: a multinational study", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2015, 34 (6): 1213-1221.
21. Pagliano, P., Attanasio, V., Rossi, M., Carleo, M.A., Carrannante, N., Ascione, T. et al., "*Listeria monocytogenes* meningitis in the elderly: distinctive characteristics of the clinical and laboratory presentation", *J Infect*, 2015, 71 (1): 134-136.
22. Brouwer, M.C., Van de Beek, D., Heckenberg, S.G., Spanjaard, L. y De Gans, J., "Community-acquired *Listeria monocytogenes* meningitis in adults", *Clin Infect Dis*, 2006, 43 (10): 1233-1238.
23. Infante-Urrios, A., Bunuel-Adan, F., Vázquez-Gómez, G. y Ortiz de la Tabla-Ducasse, V., "Listeria monocytogenes meningitis: PCR multiplex diagnosis", *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2018, 36 (1): 61-62.
24. Pelegrin, I., Moragas, M., Suárez, C., Ribera, A., Ver-

- daguer, R., Martínez-Yelamos, S. *et al.*, "Listeria monocytogenes meningoencephalitis in adults: analysis of factors related to unfavourable outcome", *Infection*, 2014, 42 (5): 817-827.
25. Low, J.C. y Donachie, W., "A review of *Listeria monocytogenes* and listeriosis", *Vet J*, 1997, 153 (1): 9-29.
26. Allerberger, F. y Wagner, M., "Listeriosis: a resurgent foodborne infection", *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16 (1): 16-23.
27. Sipahi, O.R., Turhan, T., Pullukcu, H., Calik, S., Tasbakan, M., Sipahi, H. *et al.*, "Moxifloxacin versus ampicillin + gentamicin in the therapy of experimental *Listeria monocytogenes* meningitis", *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61 (3): 670-673.
28. Charlier, C., Perrodeau, E., Leclercq, A., Cazenave, B., Pilmis, B., Henry, B. *et al.*, "Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study", *Lancet Infect Dis*, 2017, 17 (5): 510-519.
29. Ben Shimol, S., Einhorn, M. y Greenberg, D., "Listeria meningitis and ventriculitis in an immunocompetent child: case report and literature review", *Infection*, 2012, 40 (2): 207-211.
30. Peer, M.A., Nasir, R.A., Kakru, D.K., Fomda, B.A., Wani, M.A. y Hakeem, Q.N., "Listeria monocytogenes meningoencephalitis in an immunocompetent, previously healthy 20-month old female child", *Indian J Med Microbiol*, 2010, 28 (2): 169-171.
31. Pagliano, P., Ascione, T., Boccia, G., De Caro, F. y Esposito, S., "Listeria monocytogenes meningitis in the elderly: epidemiological, clinical and therapeutic findings", *Infez Med*, 2016, 24 (2): 105-111.
32. Pagliano, P., Arslan, F. y Ascione, T., "Epidemiology and treatment of the commonest form of listeriosis: meningitis and bacteraemia", *Infez Med*, 2017, 25 (3): 210-216.

García Ferrera, Waldo¹
 Villafuerte Tunaal, Isis²
 Mexía Arellano, Ana Laura³

SARS-COV-2: aspectos moleculares y etiopatogénicos

SARS-COV-2: molecular and etiopathogenic aspects

Fecha de aceptación: noviembre 2022

Resumen

En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote de COVID-19, que se inició en la ciudad de Wuhan, China, se había convertido en una pandemia. El SARS-COV-2 induce daño sistémico, el cual puede llevar a un fallo multiorgánico, afectando el funcionamiento de muchos órganos además de los pulmones. El SARS-COV-2 es un virus ARN que pertenece a la familia de los coronavirus, recibe este nombre por la apariencia de las proteínas de su cubierta, su genoma está formado por una única cadena de ácido ribonucleico. En este artículo se pretende hacer un acercamiento a los aspectos moleculares del SARS-COV-2 y abordar los mecanismos etiopatogénicos que se han postulado en el caso de la enfermedad conocida como COVID-19. Se supone que el daño citopatológico directo de las células huésped y la respuesta inmunitaria desregulada causada por el SARS-COV-2 pueden ser los principales mecanismos de daño en esta enfermedad. El conocimiento sobre la biología molecular del SARS-COV-2 y los mecanismos por los cuales este agente causa un daño sistémico son fundamentales para comprender la terapéutica del COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, SARS-COV-2, etiopatogenia, infección por coronavirus.

Abstract

In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared that the COVID-19 outbreak, which began in the city of Wuhan, China, had become a pandemic. SARS-COV-2 induces systemic damage which can lead to multi-organ failure, affecting the functioning of many organs in addition to the lungs. SARS-COV-2 is an RNA virus belonging to the coronavirus family, which receives its name due to the appearance of its coat proteins, its genome is made up of a single chain of ribonucleic acid. This article aims to approach the molecular aspects of SARS-COV-2 and address the etiopathogenic mechanisms that have been postulated in the case of the disease known as COVID-19. Direct cytopathological damage of host cells and dysregulated immune response caused by SARS-COV-2 are hypothesized to be the main mechanisms of this disease. Knowledge about the molecular biology of SARS-COV-2 and the mechanisms by which this agent causes systemic damage are essential to understand COVID-19 therapy.

Keywords: COVID-19, SARS-COV-2, etiopathogenesis, coronavirus infection.

Características del genoma y de las proteínas virales

El SARS-COV-2 es un virus ARN que pertenece a la familia de los coronavirus, recibe este nombre por la apariencia de las proteínas de su cubierta. Su genoma está formado por una única cadena de ácido ribonucleico (ARN), de polaridad positiva que contiene aproximadamente 30 mil nucleótidos que codifican para 9 860 aminoácidos.¹

El genoma del SARS-COV-2 consta de tres tercios. Los dos primeros tercios (más cercanos al extremo 5') codifican

para el gen de la replicasa viral. Este gen está constituido por dos marcos de lectura abiertas (ORF 1a y ORF 1b) que, al comienzo de la infección, serán traducidos directamente en dos poliproteínas de gran tamaño llamadas pp1a y pp1ab. El último tercio del genoma (más cercano del extremo 3') codifica los genes de las cuatro proteínas estructurales principales, proteína spike (S), proteína de membrana (M), proteína de envoltura (E), proteína de la nucleocápside (N), que se encuentra insertada dentro de la bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa, así como las proteínas accesorias, como

¹ Gastroenterólogo asociado, Hospital Marina Mazatlán, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango, Campus Mazatlán

² Directora, Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango, Campus Mazatlán

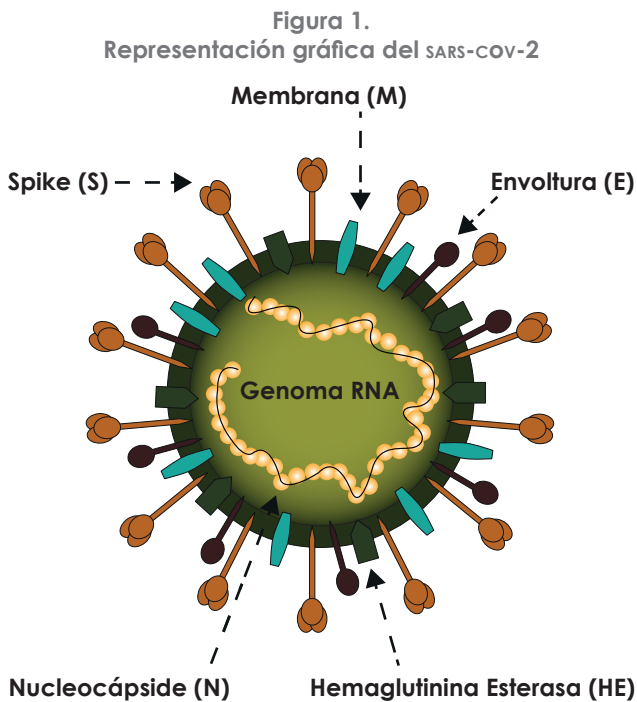
³ Escuela de Medicina, Universidad Autónoma de Durango, Campus

Mazatlán

Correspondencia: Dr. Waldo García Ferrera
 Hospital Marina Mazatlán. Av. Carlos Canseco 6048, La Marina,
 C.P. 82103, Mazatlán, Sinaloa.

Dirección electrónica: garciaferrera63@gmail.com

proteína hemaglutinina esterasa (HE), proteína 3, proteína 7a, entre otras.² En la superficie se destaca la presencia de la proteína s, denominada así porque forma la espícula, estructura en forma de aguja que tiene un papel relevante en la infección. La proteína s facilita la unión del virus al receptor de la célula huésped, la proteína M ayuda a mantener la curvatura de la membrana y la unión con la nucleocápside, la proteína E permite el ensamblaje y la liberación del virus, y la proteína N es parte de la estructura de la nucleocápside.² La proteína HE se encuentra sólo en algunos betacoronavirus, su función es facilitar la entrada del virus a la célula huésped y ayudar en su propagación.³ Estas proteínas son responsables de varias funciones importantes en el mantenimiento del genoma y la replicación del virus⁴ (figura 1).



Se observa la nucleocápside compuesta por el material genómico asociado a la proteína N, cubierto por la envoltura externa de proteínas estructurales principales M, E y S, así como proteínas accesorias (HE). Adaptado de Yuefei et al.

Consideraciones etiopatogénicas

El cuadro clínico típico de los pacientes con COVID-19 se manifiesta con fiebre y síntomas respiratorios, pero una proporción de pacientes desarrolla síntomas que afectan muchos órganos y sistemas, esto incluye manifestaciones cardiovasculares, gastrointestinales, hepatobiliares, nefrológicas, neurológicas, endocrino metabólicas, hematológicas, dermatológicas y oftalmológicas en estadios iniciales de la enfermedad, lo cual trae consigo un gran reto para los médicos de las distintas especialidades respecto del diagnóstico oportuno de COVID-19.⁶⁻⁸ Se sabe que la principal función fisiológica de la enzima convertidora de angiotensina 2

(ECA2) es intervenir en la regulación de la vasoconstricción y la presión arterial.⁹ Se ha demostrado que los receptores para la ECA2 actúan de manera importante en la entrada del SARS-COV-2 a la célula huésped.¹⁰

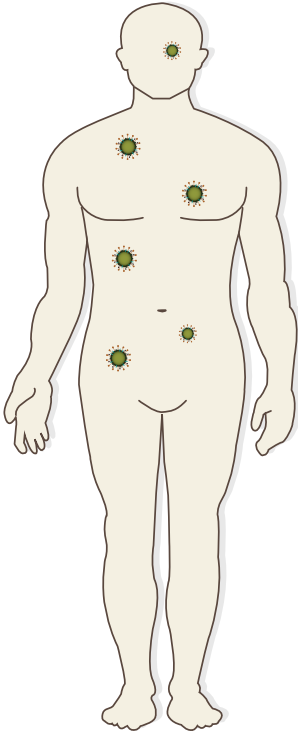
Distribución de la ECA2 y la TMPRSS2 en órganos extrapulmonares

La proteína espiga s (*spike*) es capaz de reconocer al receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), y a través de dicho receptor ingresar a las células que lo posean, sin embargo, este proceso es complejo, pues requiere a su vez de una proteasa celular que favorezca el clivaje de la proteína espiga y la fusión de las membranas celular y viral. Esta proteasa se denomina proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2).¹¹ Se ha demostrado que la ECA2 y la TMPRSS2 se expresan no sólo en los pulmones, sino también en otros órganos como el corazón, el riñón, el hígado, el esófago, los intestinos, el cerebro, la vesícula biliar y los testículos, esto explicaría porqué el SARS-COV-2 puede producir manifestaciones extrapulmonares^{12,13} (figura 2).

¿Por qué el SARS-COV-2 se propaga más que otros coronavirus?

La proteína espiga s forma las protuberancias que le confieren al SARS-COV-2 la característica forma de corona, estas espigas son "la llave que abre la cerradura de la puerta" de las células diana para que el virus entre a dichas células e inserte el material genético en su interior. Hasta hace poco tiempo el papel de "cerradura" se le confería únicamente a la ECA2.^{2,5,10,11} En un estudio reciente realizado por un equipo internacional se describe una proteína denominada neuropilin-1 (NRP1), la cual es reconocida por el SARS-COV-2 en las superficies de las células humanas.¹⁴ Se considera que la NRP1 es "otra cerradura" que usa el SARS-COV-2 para entrar a la célula.¹⁴ Antes de este reporte las investigaciones sobre la entrada del SARS-COV-2 a la célula diana se habían centrado casi por completo en la ECA2, que a nivel de proteínas tiene una baja expresión en las células epiteliales respiratorias y olfativas.¹⁵ Dicho informe podría explicar cómo la NRP1 representa un factor determinante para potencializar la interacción del SARS-COV-2 con la ECA2, sobre todo a nivel de células en las cuales existe una baja expresividad de ECA2.¹⁴⁻¹⁶ Estas investigaciones han aumentado nuestra comprensión sobre el comportamiento biológico, clínico y epidemiológico de este nuevo agente y de la enfermedad que produce. A la luz de estos nuevos hallazgos se podría explicar porqué el SARS-COV-2 se propaga con mucha más eficacia que el SARS-COV, el cual provocó un brote mucho más pequeño durante 2003. Según estas investigaciones, la presencia de un sitio de división de tipo furina polibásico, RRAR´S, en la unión S1-S2 de la proteína espiga s del SARS-COV-2 es el responsable de que este agente se propague con mayor eficacia que el SARS-COV, el cual carece de este sitio.¹⁷ Esto abre un camino para el diseño de nuevos fármacos dirigidos a bloquear la NRP1, disminuyendo así la entrada del virus a la célula y, por tanto, la transmisión de esta enfermedad.

Figura 2.
Manifestaciones extrapulmonares descritas durante la infección por SARS-COV-2

<p>Neurológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Cefalea Mareos Guillain-Barre Ageusia Mialgia Anosmia ACV 		<p>Ofthalmológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Queratoconjuntivitis Visión borrosa Prurito ocular Ojo seco
<p>Renales</p> <ul style="list-style-type: none"> IRA Proteinuria Hematuria 		<p>Hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Trombosis venosa profunda Tromboembolismo pulmonar Trombosis de catéter
<p>Gastrointestinales</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrea Náuseas/vómitos Dolor abdominal Anorexia 		<p>Cardíacas</p> <ul style="list-style-type: none"> Miocardopatía por estrés Arritmias cardíacas Miocarditis/daño miocárdico Shock cardiogénico Isquemia miocárdica Cor Pulmonale
<p>Dermatológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Petequias Livedo reticularis Rash eritematoso Urticaria Vesículas Lesiones acrocútáneas 		<p>Endocrinológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> Hiperglucemia Cetoacidosis diabética
		<p>Hepáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Enzimas hepáticas y bilirrubinas aumentadas

Mecanismos fisiopatológicos de daño multiorgánico

De acuerdo con las evidencias recabadas hasta ahora, existen varios mecanismos fisiopatológicos que explicarían el daño multiorgánico asociado a la infección por SARS-COV-2, éstos incluyen el daño directo provocado por el virus, el daño de las células endoteliales y el fenómeno de tromboinflamación, la desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y la desregulación de la respuesta inmune. La entrada del virus, el fenómeno inmunológico dado por la liberación exagerada de citoquinas y los trastornos a nivel de la microcirculación pueden ocurrir como consecuencia de la propia infección.¹⁸

Daño citopático directo

El SARS-COV-2 tiene una afinidad especial por el tracto respiratorio, esto se debe a la alta expresión de la ECA2 en las células epiteliales de las vías respiratorias, incluidas las células epiteliales tipo II del parénquima pulmonar.^{12,18,19} El ARN del SARS-COV-2 se ha aislado en muestras de heces fecales, sangre y orina.^{20,21} Mediante estudios histopatológicos se ha demostrado la presencia del SARS-COV-2 en el tejido renal, miocárdico, neurológico, gastrointestinal y faríngeo.²²⁻²⁴ Además, se ha confirmado la expresión de la ECA2 y la TMPRSS2 en los conlangiocitos, células del epitelio esofágico, colonocitos, células del epitelio gastrointestinal, células β del páncreas y túbulos proximales renales.^{25,26} Toda esta evidencia sugiere que las distintas manifestaciones extrapulmonares podrían ser consecuencia, en parte, por la acción directa del virus.²⁷

Daño de las células endoteliales y tromboinflamación

Aunque en el COVID-19 el mecanismo de la tromboinflamación no se ha establecido con precisión, se conoce que las infecciones virales inducen una respuesta inflamatoria sistémica acompañada de una "tormenta de citoquinas", que provoca una alteración del balance entre los mecanismos pro y anticoagulantes y ello favorece la disfunción endotelial, elevación del factor Von Willebrand y del factor tisular, promoviendo la activación de los mecanismos de coagulación. Las alteraciones de la coagulación y las complicaciones trombóticas son frecuentes en estos pacientes. Se ha reportado una alta incidencia de coagulación intravascular diseminada (CID) en fallecidos por COVID-19, en comparación con pacientes que no fallecieron.²⁸ Los enfermos infectados por este virus además de desarrollar CID pueden presentar trombosis venosas y/o embolismo pulmonar, así como arteriales, se han descrito episodios de isquemia en los dedos de las extremidades inferiores que pueden ocasionar gangrena. Resultados obtenidos a partir de pacientes en el área de Wuhan, en China, han demostrado que el dímero D, un marcador de generación de trombina y de fibrinólisis, constituye una variable de pronóstico relevante de mortalidad. Dichos estudios indican que los niveles de dímero D superiores a 1 000 ng/mL se asocian con un riesgo 18 veces mayor de mortalidad, este marcador se incluye en el screening de todo paciente sintomático de COVID-19 positivo, por lo que en los pacientes graves y/o con daño multiorgánico es frecuente el uso de fármacos antitrombóticos.²⁹⁻³²

Desregulación del RAAS

El RAAS está formado por una cascada de péptidos reguladores que participan en diferentes procesos fisiológicos del cuerpo, incluidos el balance de líquidos y electrolitos, regulación de las cifras de presión arterial, permeabilidad vascular y el crecimiento tisular.³³ La ECA2 es un potente contrarregulador de la vía RAAS, esta enzima escinde la angiotensina I en angiotensina 1-9, la cual es inactiva, lo mismo ocurre con la angiotensina II que es escindida y convertida en angiotensina 1-7, que tiene acción vasodilatadora, antiproliferativa y antifibrótica.^{34,35} Aunque la fisiopatología del SARS-COV-2 puede no depender exclusivamente de la acción de la ECA2, estas evidencias pueden explicar en parte el gran espectro clínico del COVID-19.²⁸

Desregulación de la respuesta inmune

La respuesta inmune desregulada y el síndrome de liberación de citoquinas, debido a la hiperactivación de la inmunidad innata en el contexto de la linfodepleción de células T, caracterizan las presentaciones de COVID-19 grave. Se han observado cascadas de citocinas o cascadas inflamatorias en muchos casos graves de COVID-19.^{36,37} En algunas personas la infección por SARS-COV-2 desencadena una intensa respuesta inmunitaria e inflamatoria y una rápida liberación de una gran cantidad de citocinas, como el factor de necrosis tumoral α , interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e

interferón- γ (IFN- γ). En este contexto, los pacientes con infección viral son particularmente susceptibles al síndrome de dificultad respiratoria aguda y al fallo multiorgánico. La cascada de citocinas y los niveles bajos de linfocitos también se observan en otras enfermedades graves por coronavirus (como el SARS y el MERS) y se relacionan positivamente con la evolución y la gravedad de la enfermedad. La elevación de los marcadores inflamatorios séricos, como la proteína C reactiva, la ferritina, la velocidad de sedimentación globular, el dímero D, el fibrinógeno y el lactato deshidrogenasa es predictivo de evolución a formas graves de COVID-19.³⁸ Los niveles más altos de citocina IL-6 en suero son el objetivo de varios ensayos con fármacos dirigidos a bloquear o regular esta vía de la respuesta exagerada del sistema inmune en pacientes con COVID-19.³⁸

Conclusiones

En este trabajo se abordaron los aspectos relevantes de la biología molecular de SARS-COV-2, así como los mecanismos etiopatogénicos postulados que explicarían el daño multi-sistémico y el enorme abanico de manifestaciones clínicas que se producen en el COVID-19, esta información es la base para la comprensión de la clínica y la terapéutica presente y futura en relación con esta enfermedad.

Referencias

- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W. *et al.*, "A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019", *N Engl J Med*, 2020, 382 (8): 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Chen, Y., Liu, Q. y Guo, D., "Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis", *J Med Virol*, 2020, 92 (4): 418-423. doi: 10.1002/jmv.25681. [Corrección publicada en *J Med Virol*, 2 de agosto de 2020.]
- Ali, R., Shamsah, A., Shafiul, H., Ranjit, S., Ruchi, T., Yashpal, M., Kuldeep, D., Iqbal, Y., Bonilla-Aldana, K. y Rodríguez-Morales, A., "SARS-COV-2, SARS-COV, and MERS-COV: a comparative overview", *Infez Med*, 2020, 2: 174-184.
- Van Boheemen, S. *et al.*, "Genomic characterization of a newly discovered coronavirus associated with acute respiratory distress syndrome in humans", *mBio*, 2023, (6): e00473-12. doi:10.1128/mBio.00473-12.
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W. *et al.*, "Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19", *Viruses*, 2020, 12 (4): 372. doi: 10.3390/v12040372.
- Liu, K., Fang, Y.Y., Deng, Y., Liu, W., Wang, M.F., Ma, J.P., Xiao W. *et al.*, "Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province", *Chin Med J*, 2020, 133: 1025-1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
- Luo, X. Zhang, H. Xu, don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel coronavirus disease (COVID-19), *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 18 (2020) 1636-1637. doi: 10.1016/j.sch.2020.03.043
- Dong, M., Zhang, J., Ma, X., Tan, J., Chen, L., Liu, S., Xin, Y. y Zhuang, L., "ACE2, TMPRSS2 distribution and ex-26 trapulmonary organ injury in patients with COVID-19", *Bio-med Pharmacother*, 2020, 131: 110678. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110678.
- Hamming, I., Cooper, M.E., Haagmans, B.L., Hooper, N.M., Korstanje, R., Osterhaus, A.D., Timens, W. *et al.*, "The emerging role of ACE2 in physiology and disease", *J Pathol*, 2007, 212: 1-11. doi:10.1002/path.2162.
- Lan, J., Ge, J., Yu, S., Shan, H., Zhou, S., Fan, Q., Zhang *et al.*, "Structure of the SARS-COV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor", *Nature*, 2020, 581: 215-220. doi:10.1038/s41586-020-2180-5.
- Hoffman *et al.*, "SARS-COV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor", *Cell*, 2020, 181 (2): 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- Sungnak, W., Huang, N., B'ecavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-López, C. *et al.*, "SARS-COV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes", *Nat Med*, 2020, 26. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6. PMID: PMC8637938.
- Zhou, L., Niu, Z., Jiang, X., Zhang, Z., Zheng, Y., Wang, Z., Zhu, Y. *et al.*, "Systemic analysis of tissue cells potentially vulnerable to SARS-COV-2 infection by the protein-proofed single-cell RNA profiling of ACE2, TMPRSS2 and furin proteases", *BioRxiv*, 2020. 2004.2006.028522. PMID: 7591870
- Cantuti-Castelvetri, L., Ojha, R., Pedro, L.D., Djannatian, M., Franz, J., Kuivanen, S., Van der Meer, F., Kallio, K., Kaya, T., Anastasina, M., Smura, T., Levanov, L., Szivovicza, L., Tobi, A., Kallio-Kokko, H., Österlund, P., Joensuu, M., Meunier, F.A., Butcher, S.J., Winkler, M.S., Mollenhauer, B., Helenius, A., Gokce, O., Teesalu, T., Hepojoki, J., Vapalahti, O., Stadelmann, C., Balistreri, G. y Simons, M., "Neuropilin-1 facilitates SARS-COV-2 cell entry and infectivity", *Science*, 2020: eabd2985.27. doi:10.1126/science. abd2985.

15. Hikmet, F., Méar, L., Edvinsson, Å., Micke, P., Uhlén, M. y Lindskog, C., "The protein expression profile of ACE2 in human tissues", *Mol Syst Biol*, 2020, 16:e9610. DOI: 10.15252/msb.20209610. PMID: PMC7383091.
16. Ghez, D., Lepelletier, Y., Lambert, S., Fourneau, J.-M., Blot, V., Janvier, S., Arnulf, B., Van Endert, P.M., Heveker, N., Pique, C. y Hermine, O., "Neuropilin-1 is involved in human T-cell lymphotropic virus type 1 entry", *J Virol*, 2006, 80: 6844-6854. DOI: 10.1128/JVI.02719-05.
17. Coutard, B., Valle, C., De Lamballerie, X., Canard, B., Seidah, N.G. y Decroly, E., "The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-ncov contains a furin-like cleavage site absent in cov of the same clade", *Antiviral Res*, 2020, 176: 104742. DOI: 10.1016/j.antiviral.2020.104742. PMID: PMC7114094.
18. Li, H. *et al.*, "SARS-COV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses", *Lancet*, 2020, 395: 1517-1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
19. Cao, W. y Li, T., "COVID-19: towards understanding of pathogenesis", *Cell Res*, 2020, 30: 367-369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327.
20. Puelles, V.G. *et al.*, "Multiorgan and renal tropism of SARS-COV-2", *N Engl J Med*, 2020, 383 (6): 590-592. DOI: 10.1056/NEJMc2011400.
21. Wang, W. *et al.*, "Detection of SARS-COV-2 in different types of clinical specimens", *J Am Med Assoc*, 2020, 323: 1843-1844. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.
22. Su, H. *et al.*, "Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China", *Kidney Int*, 2020, 98 (1): 219-227. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.003. PMID: PMC7194105.
23. Tavazzi, G. *et al.*, "Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock", *Eur J Heart Fail*, 2020, 22: 911-915. DOI: 10.1002/ehf.1828.
24. Xiao, F. *et al.*, "Evidence for gastrointestinal infection of SARS-COV-2", *Gastroenterology*, 2020, 158: 1831-1833.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.
25. Qi, F., Qian, S., Zhang, S. y Zhang, Z., "Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses", *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 526: 135-140. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.03.044.
26. Ziegler, C.G.K. *et al.*, "SARS-COV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues", *Cell*, 2020, 181: 1016-1035.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.035.
27. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. *et al.*, "Extrapulmonary manifestations of COVID-19", *Nat Med*, 2020, 26: 1017-1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.
28. Tang, N., Li, D., Wang, X., Sun, Z., "Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia", *J Thromb Haemost*, 2020, 18: 844-847. DOI: 10.1111/jth.14768.
29. Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X. *et al.*, "High risk of thrombosis in severe SARS-COV-infection: a multicenter prospective cohort study", *Intensive Care Med*, 2020, 46 (6): 1089-1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
30. Bikdeli, B., Madhavan, M.V., Jiménez, D., Chuich, T., Dreyfus, I., Driggin, E. *et al.*, "COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up", *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (23): 2950-2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
31. Páramo, J.A., "Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos", *Reumatol Clin*, 2020, 18 (1): 1-4. DOI: 10.1016/j.reuma.2020.06.004.
32. Vaduganathan, M. *et al.*, "Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19", *N Engl J Med*, 2020, 382: 1653-1659. DOI: 10.1056/NEJMSR2005760.
33. Ye, M. *et al.*, "Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes", *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17: 3067-3075. DOI: 10.1681/ASN.2006050423.
34. Strawn, W.B., Ferrario, C.M. y Tallant, E.A., "Angiotensin-(1-7) reduces smooth muscle growth after vascular injury", *Hypertension*, 1999, 33, 207-211. DOI: 10.1161/01.hyp.33.1.207.
35. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y. *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China", *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
36. Wan, S., Yi, Q., Fan, S., Li, J., Zhang, X., Guo, L. *et al.*, "Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP)", 2020. DOI: 2020.02.10.20021832.
37. Tisoncik, J.R., Korth, M.J., Simmons, C.P., Farrar, J., Martin, T.R. y Katze, M.G., "Into the eye of the cytokine storm", *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76 (1): 16-32. DOI: 10.1128/MMBR.05015-11.
38. Mehta, P., McAuley, D.F., Brown, M., Sánchez, E., Tattersall, R.S. y Manson, J.J., "HLH across speciality collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression", *Lancet*, 2020, 395 (10229): 1033-1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

Ramírez Sandoval, María de Lourdes Patricia¹
 Calva Rodríguez, Roberto Guillermo²
 Rojas Escobar, Vianney³
 Pérez Cavazos, Samantha⁴

Diarrea aguda en niños. Tratamiento en el consultorio

Acute diarrhea in children. In-office treatment

Fecha de aceptación: abril 2022

Resumen

La diarrea aguda en niños es un problema de salud pública en nuestro país, a pesar de la vacunación contra el rotavirus y otras estrategias, como la recomendación de alimentación con pecho materno, uso de agua potable, drenaje y medidas higiénico-dietéticas. Las estrategias no han sido suficientes y en las salas de urgencias de los hospitales se continúa recibiendo niños con diarrea y deshidratación. Los gérmenes más involucrados son los virus, seguidos de las bacterias. El uso de antibióticos debe ser para pacientes con enfermedad grave o inmunosuprimidos, en estos pacientes el tratamiento antimicrobiano es empírico y se modifica de acuerdo con el resultado del cultivo, antibiograma y curso clínico. De preferencia, se debe considerar un antimicrobiano que actúe a nivel local y que no afecte la microbiota intestinal. Actualmente se evalúan nuevas vacunas para disminuir la incidencia, la morbilidad y mortalidad de la población pediátrica. En este artículo se actualizan los conocimientos y el manejo de la diarrea a nivel ambulatorio.

Palabras clave: *diarrea, antimicrobianos, coadyuvantes en la diarrea.*

Abstract

Acute diarrhea in children is a public health problem in our country. The cases persist despite vaccination against rotavirus and other strategies, such as the recommendation of breastfeeding, use of drinking water, drainage, and dietary hygiene measures. Strategies have not been sufficient and hospital emergency rooms continue to receive children with diarrhea and dehydration. The most involved germs are viruses, followed by bacteria. The use of antibiotics should be for patients with severe or immunosuppressed disease, in these patients the antimicrobial treatment is empirical and is modified according to the result of the stool culture, antimicrobial susceptibility and clinical course. The use of an antimicrobial should preferably be considered to act locally and not affect the intestinal microbiota. New vaccines are currently being evaluated to reduce the incidence, morbidity, and mortality of the pediatric population. In this communication, the knowledge and management of diarrhea at the outpatient level are updated.

Keywords: *diarrhea, antimicrobials, adjuvants in diarrhea.*

Introducción

Aunque la mortalidad por enfermedad diarreica disminuyó de forma significativa en los últimos años, hasta el día de hoy continúa siendo un problema global de salud pública, sobre todo en países en vías de desarrollo, donde constituye una de las principales causas de morbimortalidad infantil.¹ La mortalidad, hospitalizaciones y casos nuevos por enfermedad diarreica aguda (EDA) en menores de cinco años disminuyeron 52.6, 46 y 15.5%, respectivamente,

luego de la introducción de la vacuna contra rotavirus.² El número de episodios diarreicos y la gravedad de los mismos difiere significativamente en los distintos países, en función del estado socioeconómico. Así, en países menos industrializados la enfermedad diarreica tiene una mayor incidencia y puede causar hasta 30% de los internamientos pediátricos.² Las enfermedades diarreicas agudas pueden ser causadas por múltiples factores, sin embargo, su

¹ Instituto Mexicano del Seguro Social

² Médica Hospitales MAC. Puebla

³ Hospital Ignacio Zaragoza ISSSTE

⁴ Hospital Christus Muguerza Beta

Correspondencia: Dra. María De Lourdes Patricia Ramírez Sandoval

Pediatra Infectóloga.

Dirección electrónica: lourpaty@yahoo.com.mx

etiología más frecuente es la infecciosa, hasta en 50 a 75% es posible localizar al agente infeccioso en muestras de materia fecal. El número de enteropatógenos capaz de producir gastroenteritis es muy amplio, con variaciones en su frecuencia en diferentes regiones geográficas. Se pueden encontrar diversos microorganismos como virus, bacterias, parásitos, entre otros, pero la posibilidad de identificarlos depende de los recursos tecnológicos con que cuente el laboratorio encargado de los estudios. Se ha reportado un aislamiento viral de 75 a 90%, bacteriano de 10 a 20% (*Shigella*, *Salmonella*, *E. coli*, *V. cholerae*, *C. difficile*, entre otros) y 5% de etiología parasitaria.^{3,5} En general las gastroenteritis se autolimitan en los niños previamente sanos, quienes básicamente sólo requieren la reposición de líquidos.¹ La rehidratación oral es el manejo más eficaz de la diarrea aguda.

Epidemiología

La incidencia de los diferentes microorganismos causantes de diarrea varía de acuerdo con la edad, la localización geográfica y la estación del año. En México, desde que inició la vacunación para prevenir infecciones por rotavirus han disminuido los casos y la severidad, sin embargo, se siguen presentando casos a lo largo de todo el año, sobre todo en la etapa invernal. Las infecciones diarreicas en niños menores de cinco años son la tercera causa de morbilidad en nuestro país.⁶ No obstante, la Organización Mundial de la Salud (OMS) menciona que en todo el mundo se producen aproximadamente 1 700 millones de casos por año, lo que representa la segunda causa de muerte en menores de cinco años, mientras que los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) informan que las enfermedades diarreicas agudas representan una de cada nueve muertes infantiles en todo el mundo, es decir, 525 mil defunciones al año.⁷ En México, a través de la Dirección General de Epidemiología (DGE), de acuerdo con la CIE10, en el año 2021 la Secretaría de Salud notificó 506 450 casos nuevos de episodios diarreicos en niños menores de cuatro años, lo que corresponde al 18% de la población general por esta enfermedad, de los cuales, 22% (113 491) se dieron en menores de un año.⁶

Factores de riesgo para presentar diarrea

Los factores de riesgo implicados en la frecuencia y en la gravedad de la diarrea incluyen aquellos aspectos epidemiológicos con mayor exposición a patógenos, como sucede en los niños llevados a guarderías; personas que viajan de países industrializados a países menos desarrollados; individuos que ingieren agua o comida contaminada, deficiencia en el saneamiento, ausencia de educación higiénica, limitaciones de acceso a servicios de saneamiento, adquisición de nutrientes, estado nutricional y atención médica. Otro grupo lo constituyen los pacientes inmunocomprometidos, como aquellos que se encuentran desnutridos.^{3,8}

Factores del huésped

Pueden afectar la alteración en la acidez gástrica o de la motilidad intestinal, cambios de la microbiota intestinal, edad del paciente, deficiencia en el sistema inmune de la mucosa intestinal, uso de antibióticos e ingesta de

alimentos contaminados. Con respecto a la edad, los extremos de la vida son más susceptibles a la adquisición de infecciones bacterianas. En nuestro caso, los menores de cinco años presentan inmadurez funcional del aparato gastrointestinal, incluyendo los mecanismos de defensa. Por tanto, se vuelven muy susceptibles a la presencia de diarreas bacterianas.^{3,8}

Factores bacterianos

Incluyen el tamaño del inóculo, características de adhesión y fijación de la bacteria, su capacidad de invasión hacia las células y producción de enterotoxinas. Las características del agente infeccioso podrán producir toxinas que alteran los sistemas de transporte de agua y solutos.^{3,8}

Factores ambientales

En éstos encontramos el consumo de alimentos y agua contaminados, países con ingresos bajos, infraestructura de saneamiento deficiente y acceso escaso a agua potable.

Fármacos inhibidores de la acidez

Existe una relación directa entre la acidez del aparato gastrointestinal y la microbiota. Cualquier alteración en el pH, ya sea por pérdida de los mecanismos de protección, aumento de los factores agresivos o ingesta de sustancias que modifiquen uno u otro, conllevará a alterar la microbiota, la cual hoy sabemos que nos defiende de la invasión de agentes patógenos oportunistas y la aparición de procesos infecciosos.^{5,8}

Clasificación de las diarreas por tiempo de evolución

La diarrea se clasifica según el tiempo de evolución: la diarrea es *aguda* cuando dura menos de 14 días; si la duración de la diarrea está entre siete y 13 días, decimos que es una diarrea *prolongada*; es diarrea *persistente* cuando ocurre durante más de 14 días, pero menos de 30; y cuando tiene una duración mayor a 30 días, hablamos de diarrea *crónica*. Es importante registrar el día de inicio de la diarrea para poder clasificarla y, con ello, hacer un diagnóstico correcto. Cabe mencionar que en la diarrea prolongada la pérdida de nutrientes incrementa en proporción directa a la desnutrición.⁹ El mecanismo de transmisión es ano-mano-boca, y el tipo de producción de la diarrea y el sitio anatómico que se afecta son diferentes según el germen causante (cuadro 1).

Etiología

El estudio de la causa de las infecciones entéricas se ve limitado por múltiples factores, como la carencia de recursos de laboratorio. Los agentes etiológicos de la diarrea son de origen viral entre 75 y 90%, mientras que las bacterianas van de 10 a 20% y 5% son de origen parasitario. Entre los virus, los rotavirus continúan siendo los mayormente involucrados; seguidos por los norovirus (antes agente Norwalk), parvovirus, coronavirus, adenovirus entéricos, virus redondos, SARS-COV-2, Echo 11, 14 y 18, calicivirus, coxsackie y citomegalovirus; y de los bacterianos, por frecuencia, *Salmonella* en 15.4%, 11.8% para *Campylobacter*, seguida de 4.6% de *Shigella* y 2.8% para *E. coli*, otros son *Vibrio*

cholerae, *Pseudomonas* sp., *Yersinia enterocolitica* y *C. difficile*. En México, un estudio informó que *E. coli* representa una de las principales causas de diarrea moderada a severa: 28% corresponde a *E. coli*, seguida de 12% para *Salmonella* y 9% para *Shigella*; en cuanto a los agentes parasitarios: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y helmintos.¹¹

Cuadro 1.
Aspectos generales de la diarrea

Agente etiológico	Periodo de incubación	Sitio de patogenicidad	Mecanismo de patogenicidad	Características clínicas	Tipo de diarrea	Duración de la diarrea
Rotavirus	1 a 3 días	Duodeno y yeyuno	Lesión de la mucosa y alteración en la absorción de lactosa, destrucción de enterocitos maduros	Aparición brusca, vómito, diarrea, dolor abdominal, fiebre	Osmótico	5 a 7 días
SARS-COV-2 COVID-19	3 a 5 días	Epitelio del intestino delgado, colon	Proteína S, enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), serina proteasa TMPRSS2	Diarrea, vómito, dolor abdominal, fiebre, tos, congestión nasal	Secretora	3 a 5 días
ETEC (<i>E. coli</i> enterotoxigénica)	6 a 50 hrs	Íleon	Producción de toxinas termolábiles LT-1 y LT-2 y termoestables Sta y Stb	Vómito, fiebre, evacuaciones líquidas, abundantes sin sangre	Secretora, osmótica invasiva	11 días
EPEC (<i>E. coli</i> enteropatógena)	6 a 48 hrs	Íleon	Adherencia de mucosas, producción de toxinas	Fiebre, vómito, evacuaciones con sangre y con moco, dolor abdominal	Secretora o invasiva	7 a 14 días
ECEH (<i>E. coli</i> enterohemorrágica)	3 a 9 días	Íleon	Producción de verocitoxina	Fiebre, vómito, evacuaciones sin/con sangre y con moco, dolor abdominal	Secretora, inflamatoria	1 a 22 días
ECEI (<i>E. coli</i> enteroinvasiva)	12 a 36 hrs	Íleon	Invasiones mucosas	Fiebre, vómito, evacuaciones con sangre y con moco, dolor abdominal	Acuosa, secretora y osmótica	
ECEA (<i>E. coli</i> enteroagregativa)	1 a 3 días	Íleon	Adherencia a mucosas	Fiebre, vómito, evacuaciones con sangre y moco, dolor abdominal	Secretora	14 días
ECEA (<i>E. coli</i> enteroadherente)		Íleon		Dolor abdominal, náuseas, diarrea sin/con sangre	inflamatoria	
<i>Salmonella</i>	8 a 24 hrs	Íleon terminal e intestino grueso	Invasión a tejidos submucosas, producción de enterotoxinas	Fiebre, vómito evacuaciones sin/con sangre	Secretora	3 a 10 días
<i>Shigella</i>	12 a 72 hrs	Íleon y colon	Invasión de mucosas, lipopolisacáridos en la pared celular, producción de toxinas (neurotoxinas, citoxinas, enterotoxina)	Fiebre, cefalea, vómito, evacuaciones con sangre	Invasiva	8 a 15 días
<i>Campylobacter jejuni</i>	12 a 24 hrs	Yeyuno	Invasión a mucosas, producción de toxinas, presencia de flagelos	Fiebre, vómito, evacuaciones con/sin sangre	Invasiva	3 a 14 días
<i>V. cholerae</i>	2 a 48 hrs		La toxina colérica es una proteína multimérica termolábil que consiste en una subunidad A (holotoxina con cinco subunidades B)	Vómito, evacuaciones sin sangre y con moco	Secretora	3 a 7 días
<i>E. histolytica</i>		Colon		Afebril o febril, vómito, evacuaciones con moco y sangre	Invasiva	5 a 14 días
<i>G. intestinales</i> (lamblia)		Intestino delgado proximal	Mecánico daño de la mucosa y sobrecrecimiento bacteriano	Afebril, distensión abdominal, dolor tipo cólico, vómito, evacuaciones sin sangre y con moco		Mayor a 14 días
<i>Yersinia enterocolitica</i>	4 a 10 días	Íleon y colon	Producción de enterotoxina termolábil, producción de citotoxinas e invasión de las mucosas	Fiebre, vómito, dolor abdominal, evacuaciones con/sin sangre		2 a 3 semanas

Fuente: Vázquez Narváez, J.A., Ramírez Sandoval, M.L.P. y Varela Ramírez, M.A.¹⁰

Cuadro 2.
Principales agentes infecciosos implicados en la diarrea aguda del niño

Virus	Bacterias	Protozoos
Rotavirus	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Giardia lamblia</i>
Calicivirus	<i>Salmonella</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>
Astrovirus	<i>E. coli</i>	<i>Cryptosporidium</i>
Adenovirus entérico	<i>Shigella</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>	
Coronavirus, Norwalk-like	<i>Vibrio cholerae</i>	

Fuente: Calvo Romero, C., Marugan de Miguelsanz, J.M. y Bartolomé Porro, J.M.⁹

Cuadro 3.
Agentes patógenos por grupo de edad

Menos de 1 año	1 a 4 años	Más de 5 años
Rotavirus	Rotavirus	<i>Campylobacter</i>
Norovirus	Norovirus	<i>Salmonella</i>
Adenovirus	Adenovirus	<i>Salmonella</i>
Salmonella	Salmonella	
Campylobacter		
<i>Yersinia</i>		

Fuente: Flores, I.D., Niño-Serna, L.F. y Beltrán-Arroyave, C.P.⁵

Factores de virulencia del agente infeccioso

Agentes bacterianos

Las enterobacterias como *E. coli*, especies

- Liberación de enterotoxinas (*V. cholerae* 01, *E. coli* enterotoxigénica, *Shigella dysenteriae* y *Shigella flexneri*, esta última en especial por la toxina Shiga) que estimulan la adenilciclasa aumentando las secreciones intestinales de agua, cloro y sodio. de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter jejuni* y *Vibrio cholerae* 01 producen diarrea a través de diversos mecanismos:
- Enteroinvasión (*E. coli* enterohemorrágica) con disolución del borde en cepillo de la mucosa.
- Proliferación intracelular, previa invasión de la mucosa (*Shigella*, *Campylobacter jejuni*) con aparición de sangre en las heces, bacteriemia y sepsis. La infección por *Campylobacter jejuni* biotipo 2 serotipo 0:41 se ha asociado con síndrome de Guillain-Barré.

Estos enteropatógenos tienen la capacidad de vencer los mecanismos defensivos tanto específicos como inespecíficos del tubo digestivo (pH <4, motilidad intestinal, biota local, entre otros) para poner en marcha sus mecanismos patogénicos: adhesión, invasión y proliferación que les permitan vivir en ambientes adversos^{3,5,9,10} (cuadros 2 y 3).

Patogenia

Un proceso diarreico está conformado por los factores de susceptibilidad del huésped, el microorganismo y el ambiente. Existen diversos mecanismos por los cuales se produce la diarrea. Debido a estos procesos, podemos clasificar la diarrea en *osmótica*, *secretora*, *invasora*, y *por alteraciones en la motilidad*, también conocida como *diarrea colerética*.^{3,5,9} La *diarrea osmótica* aparece cuando hay un soluto no absorbible en la luz intestinal, generando un gradiente osmótico que favorece la incorporación de agua al intestino; entre las características de esta diarrea se observa que disminuye con el ayuno, la osmolaridad de las heces es mayor que la del plasma, el sodio es menor a 50mEq/dl y el pH es menor de 5.5. La *diarrea secretora* se produce cuando una toxina se une a los enterocitos activando la adenilato ciclasa con aumento del AMP cíclico, esto ocasiona aumento en la secreción de cloro hacia la luz intestinal, por ejemplo, en las infecciones por virus y bacterias, en este tipo de diarrea no disminuye con el ayuno, la osmolaridad de las heces es igual a la plasmática, el sodio es mayor a 50mEq/dl y el pH es 5.5 a 6. En la *diarrea inflamatoria (invasora)* existe adhesión de un agente patógeno al enterocito, al cual penetra hacia su espacio intracelular, replicándose, lo cual producirá una reacción inflamatoria causante de diarrea, por ejemplo, la infección por *Campylobacter*. En la *diarrea por alteraciones de la motilidad* existe aumento en la contractilidad intestinal, por ejemplo, en los casos de síndrome de intestino irritable, hipertiroidismo y consumo de opiáceos. También es conveniente mencionar *otro tipo de diarrea no infecciosa* que obedece a las alergias alimentarias, entre las cuales se encuentran intolerancia a la lactosa y síndrome de mala absorción, o bien alguna patología gastrointestinal que ya se presenta de base.^{3,5,9}

Diagnóstico

Una historia clínica minuciosa que abarca desde los antecedentes hasta la edad de inicio del cuadro, duración, características de las evacuaciones, si hay pérdida de peso o no y si el paciente presenta algún tipo de enfermedad subyacente y qué medicamentos se están administrando, junto con una exploración física completa permite establecer un diagnóstico de certeza para confirmar la sospecha clínica y, por lo tanto, determinar un tratamiento eficaz y seguro. Es conveniente mencionar que los estudios de laboratorio se indican en pacientes con diarrea aguda y datos de alarma.⁹ El diagnóstico es clínico, en los casos de niños con deshidratación leve, no es necesario hacer algún estudio de laboratorio específico; sin embargo, en los pacientes con datos clínicos

de deshidratación moderada o severa que ameritan ingreso hospitalario sí es necesario realizar la determinación de biometría hemática completa, química sanguínea y electrolitos séricos y gasometría cuando esté indicada. Otro estudio es la química de heces, con la cual se determina si existe sangre oculta, pH, leucocitos y grasas.^{5,8,9,12}

Un estudio de coagulación puede ser obligado en los casos que exhiben signos de toxicidad o bacteriemia persistente, para detectar precozmente una coagulopatía de consumo asociada a sepsis, toma de coprocultivo en busca del agente causal y coproparasitológico en serie de tres. En un coprológico que ayuda a determinar características de las heces —como sangre oculta, la cual nos indicaría inflamación intestinal—, interpreta que el paciente tiene mala absorción de carbohidratos y que el sitio de afección es el intestino proximal, la determinación de pH se encuentra por debajo de 5.5. La prueba de Sudan III es un examen cualitativo que determina si hay presencia de grasas, con afección en el intestino delgado, páncreas o en ácidos biliares. La aparición de leucocitos en las heces sólo nos manifiesta inflamación, pero no indica la causa, aunque sugiere la afectación del colon.^{1,8,12} Las complicaciones inmediatas en los pacientes con diarrea aguda son la deshidratación y la desnutrición.

Otras pruebas especializadas

En relación con técnicas especializadas para la identificación de las características de virulencia de algunos microorganismos, es necesario contar con métodos específicos.

En el caso de *E. coli* existen métodos de diagnóstico rápido, entre ellos el análisis de inmunoabsorbencia ligado a enzima (ELISA) para la detección de las toxinas ST y LT de *E. coli*, que han demostrado ser tan buenos como los anteriores y más sencillos de realizar. Otros procedimientos son: reacciones de inmunodifusión y precipitación, aglutinación, nefelometría, inmunofluorescencia, radioinmunoanálisis y ensayos inmunoenzimáticos. Entre los ensayos de biología molecular se encuentran algunas técnicas como hibridación de ADN (*Southern blot*), ARN (*Northern blot*), inmunolectrotransferencia (o *Western blot*) y reacciones de amplificación de secuencias genéticas como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los CDC recomiendan investigar *E coli* O157:H7 en todos los pacientes con diarrea sanguinolenta o síndrome urémico hemolítico; además evaluar específicamente las muestras de materia fecal en busca de microorganismos con un medio de agar McConkey-Sorbitol (SMAC).

Detección de virus

La detección de rotavirus se realiza por fijación de complemento, inmunofluorescencia, contrainmunolectroforesis, ELISA y rotaforesis, así como su demostración en las evacuaciones a través del microscopio electrónico, el cual permite la observación de prácticamente todos los virus entéricos implicados. En la actualidad se puede detectar la presencia de antígenos virales a través de cualquiera de los siguientes métodos: fijación de complemento, inmunofluorescencia, contrainmunolectroforesis, radioinmunoanálisis, así como la técnica de ELISA. En muchas instituciones se utiliza el método de rotaforesis, que consiste en la destrucción del virus

para separar su ADN, colocando la muestra en un gel de acrilamida y se realiza el "corrimiento" electroforético. Terminada la electroforesis se tiñe con nitrato de plata, se revela y se ven los 11 segmentos del ADN del virus. Su sensibilidad y especificidad son similares a los de ELISA.^{13,14} Para SARS-COV-2, COVID-19, se realiza PCR-RT o antígeno para SARS-COV-2.

Detección de parásitos

Se puede efectuar por medio de examen coproparasitológico, para el cual deben tomarse tres muestras de materia fecal, hay quienes recomiendan seis a nueve muestras en días diferentes; el raspado rectal y el análisis microscópico, que puede resultar útil en la búsqueda de trofozoítos. El diagnóstico de giardiasis se puede hacer a través de los coproparasitológicos en fresco y del contenido duodenal mediante cápsula de Beal o por medio de biopsia.⁸⁻¹⁰

Tratamiento

Para la deshidratación

Las infecciones gastrointestinales con frecuencia se autolimitan en los niños previamente sanos, de manera que la reposición de líquidos representa la piedra angular en el tratamiento de la enfermedad diarreica de cualquier etiología, y se debe de administrar de acuerdo con el grado de deshidratación, la cual puede ser leve, moderada o severa, determinada por los datos clínicos, la rehidratación oral es eficaz en el manejo de la diarrea aguda tanto viral como bacteriana. Sin embargo, también hay limitaciones para su uso: a) diarrea con sangre debido a que los pacientes con esta característica pueden tener una infección bacteriana o parasitaria que requiera tratamiento con algún agente antimicrobiano; b) en la deshidratación severa, los pacientes en shock o casi shock deben ser tratados inicialmente con soluciones intravenosas, además los pacientes con íleo intestinal no deben recibir líquidos por vía oral hasta que los ruidos intestinales sean audibles, vómitos intratables; y c) evacuaciones con volumen alto superior a 10 ml/kg/hora se relacionan con una menor tasa de éxito de la rehidratación oral.^{5,8,15}

Farmacológico

El objetivo del tratamiento en pacientes con diarrea infecciosa bacteriana es aliviar los síntomas, evitar complicaciones, disminuir el tiempo de la enfermedad y evitar la diseminación de agentes patógenos en la comunidad.

Empleo de antieméticos

El ondasetrón es el único fármaco aprobado para el tratamiento del vómito incoercible. Este medicamento disminuye la cantidad y el volumen de vómitos, limitando la necesidad de ingreso hospitalario. Es necesario considerar que este fármaco, única y exclusivamente, está indicado en pacientes que cuenten con un plan de hidratación B.^{8,10,12,15,16}

Empleo de probióticos

Son agentes microbianos vivos benéficos para la salud.¹⁶ Algunos estudios recientes publicados indican el uso de *Lactobacillus paracasei* DG CNCM 1-1572 que recupera, mejora y equilibra la microbiota intestinal en pacientes con

diarrea aguda, diarrea crónica y diarrea del viajero;¹⁷⁻²⁰ también se han reportado revisiones con *L. rhamnosus* GG y *S. boulardii*.

Uso de antidiarreicos

Existen otros fármacos que nos ayudan a disminuir el volumen de las evacuaciones y el gasto fecal, como el tanato de gelatina, que es un antidiarreico adsorbente intestinal que forma una capa protectora en la mucosa intestinal, inhibiendo la adhesión de las bacterias, sobre la pared intestinal, con aumento de la resistencia transepitelial con una reducción en la permeabilidad de la mucosa intestinal, disminuyendo las secreciones y la absorción de toxinas, con lo que se produce la acción antidiarreica, con una normalización más pronta de las evacuaciones y de los síntomas que acompañan a la diarrea en las primeras 24 horas de tratamiento.²¹⁻²³ Otros fármacos que se pueden utilizar son resecadotriló, que es un inhibidor de la encefalinasa; diosmectita, por su acción adsorbente; y loperamida, pero este último no se recomienda utilizarlo ampliamente en niños.¹⁶

Utilización de antimicrobianos

De primera intención, el uso de antimicrobianos no está indicado. Sólo en pacientes inmunodeprimidos con enfermedad grave o en quienes se encuentra identificado el agente patógeno, como *E. coli* enteroinvasiva o *E. coli* enteropatógena, *C. difficile*, *E. histolytica*, *G. lamblia* y *V. cholerae*. Es importante considerar la presencia de *Campylobacter*, *Salmonella* y *Yersinia*.¹ En los pacientes menores de tres meses se debe iniciar el tratamiento por el riesgo de que se presenten complicaciones como la sepsis. Cuando la causa de la diarrea es una bacteria específica, pueden ser útiles los antibióticos, tal es el caso de la *Shigella*, el cólera, la diarrea del viajero, la amebiasis y la giardiasis.¹⁴⁻¹⁶

Empleo de antiséptico intestinal

Un antiséptico intestinal con acción bacteriostática local, como la nifuroxazida, está indicado cuando se requiere de un antiséptico con acción bacteriostática local que *no* afecte la flora saprofita intestinal y no se absorba a nivel gastrointestinal, como tratamiento de la diarrea aguda y subaguda bacteriana producida por bacterias Gram negativas de la familia enterobacteriáceas como *E. coli* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *S. paratyphi*, *S. faecalis*, *S. dysenteriae*, *Enterobacter* spp. y *Klebsiella* spp., así como en bacterias Gram positivas como *Staphylococcus* y en diarrea del viajero.^{24,25}

Uso de un antiséptico intestinal unido a un antibacteriano

Nifuroxazida más metronidazol como sinergia medicamentosa está indicado en el paciente con cuadro diarreico que tiene enfermedad con amebiasis luminal o extraintestinal asociada a una infección bacteriana intestinal, y giardiasis intestinal relacionada con infección bacteriana intestinal. En un estudio reciente se menciona que el uso de nifuroxazida y metronidazol en pacientes con infección por *Clostridium difficile* redujo el número de evacuaciones en menos tiempo, con ausencia de dolor abdominal.²⁶

Dieta sin restricciones en niños con diarrea aguda

Una vez que el paciente esté hidratado, se recomienda la rápida introducción de alimentación a base de dieta astringente por cuatro días: arroz, trigo, cereales, pan, tortilla, carnes magras, pollo, res, pescado, vegetales cocidos (zanahoria, chayote, papa) y frutas cocidas (manzana, pera, durazno, plátano). No suspender la leche materna en los niños que estén lactando, evitar alimentos de contenido de azúcares simples (té, jugos azucarados y bebidas).^{8,9,14}

Indicaciones para hospitalización

Después de haber valorado al paciente, cuando se observe la imposibilidad de rehidratación oral o la presencia de vómitos persistente, deshidratación moderada o grave, padres no confiables para realizar la hidratación en casa y cuando la terapia de rehidratación oral haya fracasado, así como los niños con diarrea bacteriana menores de tres meses,^{3,9,12} son factores suficientes para mantener una observación constante e iniciar rehidratación y control endovenoso.

Prevención

Entre las múltiples medidas de prevención primaria para el control de los cuadros diarreicos, sin lugar a dudas una de las primeras es la lactancia materna y las medidas de higiene (depósito adecuado de excretas, lavado de manos, entre otras); la más importante en estos momentos es la protección específica por medio de la vacunación, en especial para rotavirus. Las dos vacunas con que se cuenta han mostrado una cobertura adecuada para el serotipo de rotavirus más frecuente, el G1P8, esto se traduce en un alto porcentaje de protección para formas graves de gastroenteritis. La vacuna contra rotavirus existe en muchos programas ampliados de inmunizaciones (PAI) de un considerable número de países.

Referencias

- Ramírez Sandoval, M.L.P., Macías Parra, MN., Ramos García, J. y Palacios Ramírez, E.G., "Tratamiento de la diarrea aguda en el paciente pediátrico", *Rev Enf Infecc Ped*, 2006, 78: 26-34.
- Richardson-López, C., Bautista-Márquez, A., Sánchez-Urbe, E., y Esparza-Aguilar, M., "Impacto poblacional a 10 años de la vacunación contra rotavirus en México", *Salud Pública Mex*, 2020, 62 (1).
- Coronell Rodríguez, W., Villanueva Acosta L. y Gómez Barreto, D., "Gastroenteritis". En *Infectología clínica pediátrica*, 8ª ed., México, McGraw Hill, 2011, pp.165-188.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), "Gastroenteritis infecciosa 2017". Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
- Flores, I.D., Niño-Serna, L.F. y Beltrán-Aroyave, C.P., "Acute infectious diarrhea and gastroenteritis in children", *Curr Infect Dis Rep*, 2020, 22: 4.
- Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, "Veinte principales causas de enfermedad nacional por grupos de edad", México, 2021.
- Organización Mundial de la Salud (OMS), "Enfermedades diarreicas". Disponible en: [who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-diseases](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-diseases).
- Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, "Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de la enfermedad diarreica aguda (EDA), enero de 2022". Disponible en: https://epidemiologia.salud.gob.mx/gobmx/salud/documentos/manuales/44_Manual_EDA_2022.pdf.
- Calvo Romero, C., Marugan de Miguelsanz, J.M. y Bartolomé Porro, J.M., *Tratado de gastroenterología y nutrición pediátrica aplicada*, Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP), 2010, pp. 93-101.
- Vázquez Narváez, J.A., Ramírez Sandoval, M.L.P. y Varela Ramírez, M.A., "Gastroenteritis infecciosa". En *Prontuario de infectología*, 7ª ed., México, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, 2021, pp. 383-390.
- Patzi-Vargas, S. et al., "Diarrheogenic *Escherichia coli* carrying supplementary virulence genes are an important cause of moderate to severe diarrheal disease in Mexico", *PLoS Negl Trop Dis*, 2015, 9 (3): e0003510.
- Román Riechmann, E., Barrio Torres, J. y López Rodríguez, M.J., Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP)-Asociación Española de Pediatría (AEP), Madrid, 2010, pp. 11-20.
- Velázquez F, R et al., "Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections", *N Engl J Med*, 1996, 335: 1022-1028.
- D'Amico, F., Baumgart, C.C., Danese, S. y Peyrin-Biroulet, L., "Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management", *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18: 1663-1672.
- Guarino, A., Ashkenazi, S., Gendrel, D., Lo Vecchio, A., Shamir R. y 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*, 2014, 59 (1): 132-152.
- Arroyo Cruz, L.V. y Montes Gaona, V.G., *Clínicas mexicanas de pediatría gastroenterología*, 1ª ed., 2022, México, PYDESA, pp. 95-112.
- Radicioni, M., Koirala, R., Fiore, W., Leuratti, Ch., Guglielmetti, S. y Arioli, S., "Survival of *L. casei* DF (*Lactobacillus paacasei* CNCM I-1572) in the gastrointestinal tract of healthy paediatric population", *Eur J Nutr*, 2019, 58 (8): 3161-3170.
- Arioli, S., Koirala, R., Taverniti, V., Fiore, W. y Guglielmetti, S., "Quantitative recovery of viable *Lactobacillus paracasei* CNCM I-1572 (*L. casei* DG®) after gastrointestinal passage in healthy adults", *Front Microbiol*, 2018, 9: 1720.
- Balzaretti, S. et al., "A novel rhamnose-rich hetero-exopolysaccharide 1 isolated from *Lactobacillus paracasei* DG activates THP-1 human monocytic cells", *Appl Environ Microbiol*, 2017, 83 (3): e02702-16.
- Ferrario, Ch. et al., "Modulation of faecal *Clostridiales* bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults", *J Nutr*, 2014, 144 (11): 1787-1796.
- Cagan, E., Ceylan, S., Mengi, S., Hasret Cagan, H., "Evaluation of gelatin tannate against symptoms of acute diarrhea in pediatric patients", *Med Sci Monit*, 2017, 23: 2029-2034.
- Carretero, E.J., Durban Reguera, F., López-Argueta Álvarez, S. y López Montes, J., "A comparative analysis of response to ORS + gelatin tannate pediatric patients with acute diarrhea", *Rev Esp Enferm Dig*, 2009, 101 (1): 41-48.
- Gutiérrez Castellón, P. et al., "Guía de práctica clínica ibero-latinoamericana sobre el manejo de la gastroenteritis aguda en menores de 5 años: enfoque, alcances y diseño", *An Pediatr (Barcelona)*, 2014, 80 (Suppl 1): 1-4.
- Karłowicz-Bodalska, K., Glowacka, K., Boszkiewica, K., Stanislaw, H. y Wiela-Hojenska, A., "Safety oral, nifuroxazide: analysis of date from a spontaneous reporting system", *Acta Poliniae Pharmaceutica-Drug Research*, 2019, 4: 745-751.
- Sesin M., O. y Segreda Sagot, L.R., "Nifuroxazida en el tratamiento de la diarrea aguda bacteriana en niños: 50 casos", *Rev Med Costa Rica*, 1987, 54 (499): 45-47.
- Rahimic, J., Alibegovic, E., Kurtcehajic, A., Lekic, L., Alibegovic, D. y Dautovic, E., "Does nifuroxazide enhance the effect of metronidazole oral administration in the treatment *Clostridium difficile* infection?", *JPRI*, 2022, 34 (51A): 17-24.

Conflicto de interés: Ninguno
 Financiamiento: Ninguno