

TRATAMIENTO ANTI INFECCIOSO

Drummond Tatiana (1), Troncone Angela (2), Marinés Vancampenhoud (3), María Graciela López (4)

RESUMEN

Las enfermedades diarreicas representan la segunda causa de muerte en niños menores de cinco años, ocasionando la muerte de 525.000 niños cada año. Los virus son los agentes etiológicos más frecuentes de enfermedad diarreica aguda, sin embargo las diarreas de causas no virales se hacen presentes, especialmente en niños y adolescentes de países en vías de desarrollo. No todas las diarreas bacterianas requieren tratamiento con antibióticos. La epidemiología y evaluación clínica, permiten la elección del tratamiento empírico inicial, antes de obtener el resultado del coprocultivo. En los países desarrollados, los parásitos representan del 1% al 8% de los casos de diarrea. Los pacientes inmunodeprimidos tienen un alto riesgo de infecciones gastrointestinales causadas por virus, bacterias y parásitos, por lo que la diarrea es un problema común en estos casos.

En la presente revisión se actualizan los esquemas terapéuticos antimicrobianos a seguir en la atención del niño con enfermedad diarreica aguda.

Palabras clave: Diarrea, tratamiento, bacteria, parásito, inmunodeprimidos

ANTIMICROBIAL TREATMENT IN ACUTE DIARRHEAL DISEASE

SUMMARY

Diarrheal diseases are the second cause of death in children under the age of five, killing 525,000 children each year. Viruses are the most frequent etiological agents of acute diarrheal disease, however diarrhea of non-viral causes are present, especially in children and adolescents in developing countries. Not all bacterial diarrhea requires treatment with antibiotics. Epidemiology and clinical evaluation allow the choice of initial empirical treatment, before obtaining the stool culture result. In developed countries, parasites represent 1% to 8% of diarrhea cases.

Immunosuppressed patients are at high risk for gastrointestinal infections caused by viruses, bacteria, and parasites, so diarrhea is a common problem in these cases.

In this review, the antimicrobial treatment regimens to be followed in the care of children with acute diarrheal disease are updated.

Key words: Diarrhea, treatment, bacteria, parasite, immunosuppressed

INTRODUCCION

Si bien las diarreas de etiología viral son las más frecuentes en la edad pediátrica, especialmente en lactantes, preescolares y escolares; las diarreas de causas no virales se hacen presentes, especialmente en niños y adolescentes de países en vías de desarrollo. Se hace necesario un adecuado abordaje diagnóstico con la finalidad de iniciar la terapéutica en un tiempo oportuno y evitar complicaciones. Este capítulo actualiza las pautas publicadas por la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría en el año 2014 (1).

El tratamiento de las diarreas de probable etiología infecciosa debe basarse en:

1.- Características de las evacuaciones

Las evacuaciones con moco y sangre sugieren invasión de la mucosa intestinal por enterobacterias (*Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* enteroinvasiva las más frecuentes) o protozoarios como la *Entamoeba histolytica* (2).

2.- Hallazgos del examen de heces

2.1 La presencia de moco, sangre, 5 o más leucocitos fecales por campo, más de 10 polimorfonucleares (PMN) por campo o un porcentaje de PMN mayor del 64% sugieren la etiología bacteriana. La lactoferrina fecal es más alta en pacientes con diarrea por *Salmonella* o *Campylobacter* que en pacientes con infección viral (3).

2.2 La verificación de formas infectantes parasitarias es el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad diarreica de causa parasitaria.

2.3 Aislamiento del patógeno en coprocultivo: constituye la prueba de oro para el diagnóstico de la enfermedad diarreica de etiología bacteriana (3-7)

Los antibióticos deben indicarse de forma empírica con el objetivo de reducir la duración de la enfermedad y prevenir complicaciones en las siguientes situaciones:

1. Recién nacidos y lactantes menores de 6 meses
2. Pacientes con compromiso del estado general

1 Infectólogo pediatra. Hospital Universitario de Caracas, <https://orcid.org/0000-0002-5112-4738>

2 Infectólogo pediatra. Hospital Universitario de Caracas, <https://orcid.org/0000-0002-7740-2628>

3 Infectólogo pediatra. Clínica Ávila, <https://orcid.org/0000-0001-9815-4531>

3 Infectólogo pediatra. Hospital Dr. José Manuel de los Ríos <https://orcid.org/0000-0003-1671-1950>

Autor corresponsal: Dra. Tatiana Drummond, Teléfono: +58 412-3077528. Correo electrónico: tjds44@gmail.com

sugestivo de sepsis

3. Pacientes con enfermedades de base: desnutrición severa, inmunodeficiencias congénitas y adquiridas, enfermedades hemato-oncológicas, hemoglobinopatías, enfermedades crónicas gastrointestinales y renales (5).
4. El uso apropiado de antibióticos es efectivo en el tratamiento de shigelosis, diarrea del viajero, diarrea asociada al *Clostridium difficile* y campilobacteriosis (7).
5. Dada la alta resistencia de *Shigella spp.* y *Salmonella spp.* a la ampicilina (alrededor del 80%) y al trimetoprim-sulfametoxazol, (alrededor del 48%) estos antibióticos no son de primera elección, y solo pueden indicarse en caso de sensibilidad comprobada (2,6).

Los antibióticos no deben emplearse en forma rutinaria en todas las diarreas por las siguientes razones:

1. No todas las diarreas son infecciosas, la mayoría no son bacterianas y no todas las diarreas bacterianas deben tratarse con antibióticos. Los virus constituyen la etiología más frecuente de las diarreas (más de 50% de los episodios agudos)
2. Los episodios de diarrea bacteriana se autolimitan en más del 50% de los casos.
3. El uso inadecuado de antibióticos favorece la emergencia de patógenos resistentes y empeora el curso de la diarrea por *Escherichia coli* O157:H7.
4. La infección por *Salmonella* no tifoidea causa un espectro de enfermedades, que incluyen el estado de portador asintomático, gastroenteritis, bacteriemia e

infecciones focales como meningitis y osteomielitis en inmunocomprometidos, especialmente en los pacientes con hemoglobinopatías como la anemia drepanocítica. La terapia antimicrobiana usualmente no está indicada en pacientes con gastroenteritis no complicada por *Salmonella*, y sin evidencias de enfermedad invasiva y/o foco extraintestinal, ya que no acorta la duración de la enfermedad y puede prolongar el estado de portador (5,6).

Se debe determinar si la diarrea fue adquirida en la comunidad o en el ambiente hospitalario, ya que ello condiciona diferencias en los probables agentes etiológicos y por tanto en la selección del antimicrobiano apropiado. Es importante evaluar la posibilidad de un brote, tanto en el paciente proveniente de la comunidad como en aquel que presenta diarrea adquirida durante la hospitalización, a fin de establecer las medidas de control pertinentes en conjunto con epidemiología (3,7).

DIARREA BACTERIANA

Es importante recordar, que los virus son los agentes etiológicos más frecuentes de enfermedad diarreica aguda (EDA) o gastroenteritis en la edad pediátrica. Por otra parte, no todas las diarreas bacterianas requieren tratamiento con antibióticos. La epidemiología y evaluación clínica, permiten la elección del tratamiento empírico inicial, antes de obtener el resultado del coprocultivo, en los casos en los que se solicita.

Tabla 1. Correlación clínico-etiológica en diarrea infecciosa

Clínica	Etiología probable
Sangre visible en heces	STEC*, <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Entamoeba histolytica</i> , especies de <i>Vibrio</i> no cólera, <i>Yersinia</i> , <i>Balantidium coli</i> , <i>Plesiomonas</i>
Fiebre	Virus, bacterias y parásitos. Pacientes infectados con STEC usualmente no presentan fiebre
Dolor abdominal	STEC, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> ., <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , especies de <i>Vibrio</i> no cólera, <i>Clostridium difficile</i>
Dolor abdominal severo, sangre abundante en heces (ocasionalmente sin sangre), con o sin fiebre de bajo grado	STEC, <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>
Dolor abdominal persistente y fiebre	<i>Yersinia enterocolitica</i> y <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> .
Náuseas y vómitos de ≤24 horas	Ingestión de la enterotoxina del <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Bacillus cereus</i>
Diarrea y cólicos abdominales de 1–2 días de duración	Ingestión de <i>Clostridium perfringens</i> o <i>Bacillus cereus</i>
Diarrea acuosa de gasto fecal elevado deshidratación severa de instalación rápida con o sin fiebre	<i>Vibrio cholerae</i>
Diarrea con o sin sangre visible en paciente hospitalizado recibiendo antibióticos por tiempo prolongado	<i>Clostridium difficile</i>

*STEC: *Escherichia coli* productora de toxina Shiga

Modificado de: Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. IDSA 2017 (2.)

La mayoría de los episodios de EDA de etiología bacteriana son autolimitados, en niños sin enfermedad subyacente. Por otra parte, el uso inadecuado de antibióticos tiene efectos deletéreos sobre la microbiota intestinal, favorece la emergencia de resistencia bacteriana, empeora el curso de la diarrea por *Escherichia coli* O157:H7 y aumenta el estado de portador crónico de *Salmonella spp.*

Es por ello, que cada vez es menos frecuente la indicación de antibióticos, y estos se reservan para algunas condiciones especiales (3,8).

- 1.- En caso de shigellosis corroborada, tanto formas leves o moderadas, cualquiera sea la especie de *Shigella*, incluyendo *Shigella sonnei* y *Shigella boydii*
- 2.- En infecciones severas por *Campylobacter spp.*, especialmente en la fase inicial
- 3.- Fiebre tifoidea (*Shigella typhi*, *Shigella paratyphi* A, B, or C)

Los antibióticos deben indicarse de manera empírica inicial, en niños de alto riesgo para reducir el riesgo de bacteremia e infecciones extraintestinales (9):

- 1.- Recién nacidos y lactantes menores de 3 meses
- 2.- Paciente febril con compromiso del estado general
- 3.- Niños con enfermedades subyacentes: inmunodeficiencias, desnutrición severa, enfermedades hematológicas, hemoglobinopatías, esplenectomizados o con asplenia funcional
- 4.- Terapia con esteroides o inmunosupresora

En los casos en los que haya indicación para el uso de antibióticos, estos han demostrado reducir la duración y la gravedad de la enfermedad, prevenir complicaciones, disminuir la excreción del agente infeccioso, así como evitar la transmisión del patógeno.

Se describen algunas consideraciones importantes a tomar en cuenta para la elección del antibiótico según cada patógeno:

a.- *Shigella spp.* infecta el intestino delgado, causando manifestaciones clínicas que varían desde la diarrea acuosa, sin ningún otro síntoma, hasta, evacuaciones con moco, con o sin sangre, fiebre alta, dolor abdominal, tenesmo, entre otros. *Shigella dysenteriae* serotipo 1 causa frecuentemente enfermedad más severa, con alto riesgo de complicaciones, incluyendo sepsis, colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, perforación intestinal, hemólisis y síndrome urémico hemolítico (SUH).

La mayoría de las infecciones por *S sonnei* son autolimitadas (48-72 horas) y los episodios leves no requieren de antibióticos. Se recomienda el uso de antibióticos en pacientes con enfermedad severa o alguna enfermedad subyacente; en esos casos, se inicia tratamiento empírico inicial hasta obtener la susceptibilidad. El uso de antibióticos ha demostrado acortar la duración de la diarrea y acelerar la erradicación del organismo en las heces.

El tratamiento de elección es la azitromicina 10 mg/kg/día vía oral el primer día y luego 5 mg/kg/día vía oral del segundo

al quinto día. Las fluoroquinolonas deben ser evitadas si las cepas de *Shigella spp* tienen concentración inhibitoria mínima (CIM) de ≥ 0.12 $\mu\text{g/mL}$ para ciprofloxacina, aunque el reporte de laboratorio indique "susceptible". Cuando se reporte resistencia a ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol, debe indicarse ceftriaxone por vía parenteral de 2 a 5 días, o fluoroquinolonas (ciprofloxacina) por 3 días (10,11).

b.- *Salmonellas spp.* el tratamiento con antibióticos no está indicado en pacientes asintomáticos o con casos de gastroenteritis leve, ya que no se acorta la duración de la diarrea y puede prolongar la duración de la excreción fecal (estado de portador). Solo se recomienda en niños con riesgo elevado de enfermedad invasiva (menores de 3 meses, enfermedad gastrointestinal crónica, hemoglobinopatías, infección por VIH, cualquier enfermedad o tratamiento inmunosupresor) y en infecciones por *Salmonella typhi*. Cuando exista indicación de antibioterapia, debe tomarse hemocultivo antes de iniciar el tratamiento. Si se corrobora bacteremia, debe descartarse la enfermedad diseminada (meningitis, infección osteoarticular, endocarditis). Los hemocultivos deben repetirse hasta que se negativicen.

En los casos de fiebre entérica causada por *Salmonella se-rovar Typhi*, debe indicarse azitromicina o cefalosporinas de tercera generación por vía parenteral. Las fluoroquinolonas también son una alternativa, según los patrones de resistencia bacteriana. El tiempo de duración óptimo del tratamiento no está bien establecido, pero la mayoría de los expertos recomienda 7 días en casos no complicados. Los casos de recaída son menos frecuentes cuando se indica azitromicina (11,12).

c.- *Escherichia coli*: de los 5 serotipos conocidos, solo deben tratarse con antibióticos la *Escherichia coli* Enterotoxigénica (ETEC) y la *Escherichia coli* Enteroinvasiva (EIEC); la azitromicina y las cefalosporinas de tercera generación por vía oral constituyen la primera elección. En infecciones por *Escherichia coli* Enteropatógena (EPEC), Enteroagregante (EAEC) y Enterohemorrágica (EHEC) no se debe indicar terapia antibacteriana, dado lo autolimitado de sus manifestaciones (13). En los dos primeros casos y en EHEC, los antibióticos aumentan la incidencia de SUH, en especial por la cepa O157:H7. Existe buena experiencia en el tratamiento de gastroenteritis por EAEC con un antibiótico no absorbible tipo Rifaximina.

d.- *Campylobacter spp.* se manifiesta con diarrea, dolor abdominal, malestar general y fiebre. Puede haber evacuaciones con sangre o sangre oculta positiva. En recién nacidos y lactantes se presenta con evacuaciones diarreicas con sangre, sin fiebre. La bacteriemia es infrecuente, pero puede ocurrir en pacientes con enfermedades subyacentes. En niños inmunocomprometidos puede causar enfermedad prolongada, recaídas e infecciones extraintestinales. Existen 25 especies de *Campylobacter*, pero *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* son las especies aisladas con mayor frecuencia en casos de diarrea.

El tratamiento de elección es azitromicina a 10 mg/kg/día vía oral en una dosis (cada 24 h) por 3 días. Otras opciones:

eritromicina a 40 mg/kg/día vía oral dividida en 4 dosis por 5 días o ciprofloxacina 20 mg/kg/día en 2 dosis (cada 12 horas). El tratamiento con azitromicina y eritromicina acorta la duración de la enfermedad y disminuye la excreción de los patógenos sensibles. Las fluoroquinolonas pueden ser efectivas, pero se ha descrito resistencia hasta del 30%. La evolución clínica puede mejorar si el tratamiento se indica en un plazo de 72 horas de iniciados los síntomas (11,14).

e.- *Clostridium difficile*: causante de enfermedad gastrointestinal, en diversos grados de severidad, así como también puede estar colonizando de manera asintomática. La enfermedad puede ser leve a moderada, caracterizada por diarrea acuosa, febrícula y dolor abdominal. Los síntomas usualmente se presentan mientras el niño se encuentra hospitalizado recibiendo antibióticos, pero puede aparecer hasta 10 semanas después de haberlos omitido. La colitis por *C difficile* puede asociarse al uso de la mayoría de los antibióticos, pero la clindamicina, las fluoroquinolonas y cefalosporinas presentan el mayor riesgo, sobre todo para casos recurrentes e infecciones por cepas epidémicas. La cepa NAP-1 es muy virulenta debido a la mayor producción de toxinas y se asocia a un mayor riesgo de enfermedad severa (15-17).

El tratamiento dependerá de la severidad de la enfermedad, el número de recurrencias, la tolerancia, los efectos

adversos y el costo.

f.- *Yersinia enterocolitica*: se debe indicar antibiótico-terapia a los recién nacidos, niños inmunocomprometidos, en casos de sepsis o enfermedad extraintestinal, o riesgo de bacteremia. El tratamiento de elección son las cefalosporinas de tercera generación por vía parenteral y se debe realizar punción lumbar en los recién nacidos. *Y. enterocolitica* y *Y pseudotuberculosis* usualmente son sensibles a trimetropin-sulfametoazol, aminoglucósidos y fluoroquinolonas (11,18).

g.- *Vibrio cholerae*: el inicio precoz del tratamiento antimicrobiano disminuye la duración de la diarrea y el volumen de las evacuaciones, así como la excreción bacteriana. Debe indicarse en los casos moderados y graves. La elección del antibiótico se debe hacer según el grupo etario y los patrones de Resistencia. El tratamiento de elección es la doxiciclina, siendo la azitromicina, la eritromicina y la ciprofloxacina buenas alternativas como terapias de segunda línea. También puede utilizarse trimetropin-sulfametoazol, sobre todo en menores de 8 años (11,19).

La gastroenteritis por *Yersinia spp* sólo se trata en caso de formas complicadas con bacteremia o manifestaciones extraintestinales. No está indicado de rutina el tratamiento antimicrobiano en casos de gastroenteritis por *Vibrio no-colérico spp*, *Aeromonas spp* o *Plesiomonas shigueloides*.

Tabla 2.- Tratamiento de diarrea bacteriana

PATÓGENOS	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO ALTERNATIVO
Shigella spp	Azitromicina 10 mg/kg/día • OD VO por 3 días Cefixime 8 mg/kg/día • OD VO por 3 días	TMP-SMZ 8 mg/día • BID VO por 5 días Ceftriaxone 50 mg/kg/día • VIM/VIV por 2-5 días
Salmonella spp	Azitromicina 10 mg/kg/día • OD VO por 3 días Cefixime 8 mg/kg/día • OD VO por 5 días Ciprofloxacina 30 mg/kg/día • BID por 3 días	Ceftriaxone 50 mg/kg/día
STEC	Azitromicina 10 mg/kg/día • VO 1 vez al día por 3 días Cefixime 8 mg/kg/día • VO por 3 días Ciprofloxacina 30 mg/kg/día • VO BID por 3 días	Rifaximina 600m/día TID por 3 días TMP-SMZ (es tratamiento de elección cuando no haya resistencia y en enfermedad leve)
Campilobacter jejuni	Azitromicina 10 mg/kg/día • VO 1 vez al día por 3 días Eritromicina 40mg/kg/día • QID por 5 días	Doxiciclina Ciprofloxacina
<i>Clostridium difficile</i>		
Severidad		
Leve a Moderada	Metronidazol 30 mg/Kg/día VO/VIV cada 6 horas por 10 días En caso de falta de respuesta clínica: Vancomicina 40 mg/kg/día VO cada 6 horas por 10 días	
Severa	Vancomicina 40 mg/kg/día VO cada 6 horas por 10 días	
Muy severa y complicada	Vancomicina 40 mg/kg/día VO cada 6 horas por 10 días más Metronidazol 30 mg/kg/día VIV cada 6 horas	
Vibrio cholerae	Azitromicina 20 mg/kg/día • VO 1 vez al día por 3 días Eritromicina 50 mg/kg/día • VO QID por 3 días Doxiciclina 4 mg/kg/día VO BID	Ciprofloxacina TMP-SMZ

DIARREAS PARASITARIAS

Las causas parasitarias de diarrea son frecuentes en pacientes pediátricos. En los países desarrollados, los parásitos representan del 1% al 8% de los casos de diarrea. Las infecciones por *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Blastocystis spp*, *Cryptosporidium* son las causas más comunes de diarrea (6).

Protozoos

a.- *Entamoeba histolytica*:

Los síndromes clínicos asociados con infección por *Entamoeba histolytica* pueden variar desde infección intestinal no invasora, amebiasis intestinal y ameboma (4). La fiebre es infrecuente. La forma extraintestinal más común es el absceso hepático, aunque se han descrito amebiosis pleuropulmonar, pericarditis amebiana, absceso cerebral y amebiosis cutánea (1).

La amebiasis intestinal comienza como un cuadro clínico de diarrea que posteriormente se asocia dolor abdominal, pujo y tenesmo, progresando a diarrea aguda con moco y sangre, no febril. Más a menudo los síntomas son menos marcados y aparecen como diarrea crónica. (1, 4, 20).

El diagnóstico se realiza mediante examen coproparasitológico en fresco, que visualiza formas trofozoítos y quistes (20).

Tratamiento: ver Tabla3.

b.- *Giardia lamblia*: existe en formas de trofozoíto y quiste; la forma infecciosa es el quiste. La infección se limita al intestino delgado y al tracto biliar. Los seres humanos son el principal reservorio de infección (6). Se asocian con mayor frecuencia con la diarrea que persiste por más de 7 a 10 días (7). La infección sintomática causa un amplio espectro de manifestaciones clínicas, muchos permanecen asintomáticos y la mayoría de los pacientes sintomáticos tienen diarrea leve, el dolor abdominal suele ser común. Los niños pueden experimentar una enfermedad prolongada, intermitente, a menudo debilitante, que se caracteriza por el paso de heces malolientes asociadas con flatulencia, distensión abdominal y anorexia. La anorexia combinada con malabsorción puede conducir a una pérdida de peso significativa, retraso del crecimiento y anemia (4,6).

La identificación de trofozoítos o quistes en el examen coproparasitológico directo o en la prueba de anticuerpos de inmunofluorescencia de muestras de heces o líquido duodenal es diagnóstica. La identificación microscópica directa de quistes o trofozoítos en las heces requiere tres muestras de heces separadas para alcanzar una sensibilidad del 95 % (6).

Tratamiento: ver Tabla3

El tinidazol y metronidazol tienen una eficacia similar, y

ambos son bien tolerados. No obstante, el fracaso del tratamiento ocurre hasta en un 20 % de los casos y cada vez más en aumento. La nitazoxanida ha registrado una eficacia del 78 % (21).

La recaída es común en pacientes inmunodeprimidos, que pueden requerir un tratamiento prolongado. Los portadores asintomáticos no deben tratarse excepto para prevenir la propagación en situaciones en las que están en contacto cercano con pacientes inmunodeprimidos (6).

En caso de resistencia y falla de tratamiento se ha utilizado con buen resultado albendazol (3, 7, 21, 22).

c.- *Blastocystis spp.* (Anteriormente *B. hominis*) Se considera un complejo de varios subtipos (genotipos) y presenta morfologías múltiples (vacuolar, granular, formas multivacuolar, avacuolar, ameboide y quiste) con diferentes estrategias de replicación. Inicialmente considerado como un comensal, los actuales estudios epidemiológicos sugieren que *Blastocystis* es patógeno u oportunista y se asocia con una amplia gama de trastornos gastrointestinales y extraintestinales (23, 24)

Sus síntomas más frecuentes son diarrea, dolor abdominal, flatulencia, vómito, estreñimiento, fatiga, colitis, náuseas, distensión abdominal, anorexia, abdomen agudo, proctosigmoiditis hemorrágica, hipoalbuminemia, edema generalizado o anasarca, urticaria crónica, artritis infecciosa y prurito palmoplantar y ciertos estudios asocian a este parásito con el síndrome de colon irritable y la enfermedad inflamatoria del colon (23). También ha sido asociado a manifestaciones cutáneas tipo urticaria (24).

Tratamiento: primera línea metronidazol (eficacia 75-90 %). Ver Tabla 3

d.- *Cryptosporidium spp.* La infección puede ser asintomática o manifestarse con un cuadro de diarrea acuosa frecuente, no sanguinolenta. Otros síntomas incluyen dolor abdominal, náusea, distensión abdominal, fatiga, fiebre, vómitos, anorexia y pérdida de peso. En adultos y niños inmunocompetentes infectados, la enfermedad diarrea es autolimitada y generalmente se resuelve en 2 a 3 semanas. Aunque la enfermedad es normalmente benigna y autolimitada en personas inmunocompetentes, implica riesgo de conducir a la diarrea crónica con mala absorción y pérdida de peso. Tratamiento: nitazoxanida por 3 días (1, 3, 6, 25).

Helminths.

Las infecciones por helmintos se transmiten por los huevos presentes en las heces humanas, que contaminan el suelo en áreas donde el saneamiento es deficiente. Aproximadamente 1.500 millones de personas están infectadas con helmintos. Las principales especies que infectan a las personas son *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y los anquilostomas (*Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*).

Tabla 3.- Tratamiento de cuadros diarreicos ocasionados por protozoo

Protozoo	Primera línea	Alternativa
<i>Entamoeba histolytica</i>	-Metronidazol 35–50 mg/kg/día vía oral TID por 10 días (22,25,26) -Tinidazol (mayores de 3 años) 50 mg/kg/día vía oral (max 2 g) una vez al día por 3 días (22)	Los medicamentos de primera línea deben ser seguido por: -Paramomicina (25 mg/kg a 30 mg/kg/día TID dosis por 7 días) -Diyodohidroxiquinoleína: 30-40 mg/kg/día TID durante 20 días, por 20 días) para la eliminación de los quistes (22,25,26)
<i>Giardia lamblia</i>	-Metronidazol 30 mg / kg/día vía oral TID durante 7 a 10 días (2-4,6) Tasa de curación con metronidazol 80 al 95 %	-Tinidazol: 50 mg/kg/día (max 2 g) dosis única (aprobado para mayores de 3 años de edad) (2,22) -Nitazoxanida: vía oral (tomar con comida) 15mg/kg/día (máximo 500mg/dosis) BID por 3 días (22,27) eficacia de la nitazoxanida 78% (21) -En caso de resistencia al metronidazol se recomienda albendazol 10–15 mg/kg/día (max 400 mg/dosis) vía oral por 5 días (3,7,21,22)
<i>Blastocystis spp</i>	Metronidazol 30 mg/kg/día (max 750 mg por dosis) vía oral TID por 5 a 10 días Tinidazol 50 mg/kg (maximo 2 g) una sola dosis (mayores de 3 años) (23,24,28)	-Trimetropim-sulfametoxazol (dosis de 6 mg/kg trimetropim, máxima dosis 320 mg; dar por 7días), Iodoquinolona, Paramomicina (25 mg/kg TID por 10 días), Nitazoxanida. (23,24,28)
<i>Cryptosporidium spp</i>	Nitazoxanida: vía oral (tomar con comida) 5mg/kg/día (máximo 500mg/dosis) BID por 3 días (22,27)	

TID: tres veces al día; BID: dos veces al día

le). Estas especies de helmintos normalmente se tratan como un grupo porque necesitan procedimientos de diagnóstico similares y responden a los mismos medicamentos (29).

Tratamiento: primera línea: albendazol 400 mg vía oral una dosis o mebendazol 100 mg vía oral dos veces al día por 3 días (22). Alternativa: ivermectina 150–200 µg/kg vía oral una sola dosis; nitazoxanida 7,5 mg/kg dosis cada 12 horas por 3 días (22).

Strongyloides stercoralis es un helminto intestinal con características peculiares: el parásito requiere métodos de diagnóstico diferentes a otros helmintos, por lo que con frecuencia no se identifica. Además, el parásito no es sensible al albendazol o mebendazol y, por lo tanto, no se ve afectado por las campañas de tratamiento preventivo a gran escala dirigidas a otras helmintiasis transmitidas por el suelo (29).

Tratamiento: Ivermectina 200 µg/kg vía oral una toma diaria por 1 ó 2 días. Alternativa albendazol 400 mg vía oral en dos dosis por 7 días, es importante destacar que este medicamento es muy inferior a la ivermectina (22).

DIARREA EN INMUNOCOMPROMETIDOS

Los pacientes inmunodeprimidos (Infección por VIH, trasplante de órganos sólidos, trasplante de células madre, neoplasias hematológicas, entre otros) tienen un alto riesgo de infecciones gastrointestinales causadas por virus, bacterias y parásitos, por lo que la diarrea es un problema común en estos casos. Comparado con huéspedes sanos, estas enfermedades infecciosas con frecuencia tienen un curso clínico más grave en pacientes inmunodeprimidos y se asocian con una morbilidad significativa y mortalidad en todo el mundo (30).

Además, las enfermedades graves en pacientes con inmunodeficiencias pueden ser causadas por microorganismos que rara vez causan infección sintomática en niños y adolescentes sanos. El espectro etiológico difiere significativamente de que presentan los pacientes con diarrea que tienen un sistema inmunológico normal. Los patógenos especialmente oportunistas son frecuentes agentes causales. Además, estos pacientes presentan otras causas de diarreas no infecciosas como la enterocolitis neutropénica, entre otras. Para realizar un abordaje adecuado, tanto diagnóstico como terapéutico, es importante estar familiarizado con las diversas condiciones que deben considerarse en la diarrea en un paciente inmunodeprimido (31, 32). Con el objetivo de ofrecer una orientación general, con foco en los microorganismos responsables de la diarrea en inmunocomprometidos, se ofrece el presente resumen:

a.- Diarrea en niños y adolescentes con infección por VIH

La prevalencia de la diarrea en niños y adolescentes con infección VIH es alta, particularmente en los países subdesarrollados donde además de la baja calidad del agua, hay limitaciones al acceso de tratamiento antirretroviral. Estas situaciones condicionan que la diarrea represente entre el 40 a 80% de las enfermedades que complican el curso clínico de los pacientes con infección VIH (33). La diarrea en pacientes infectados por el VIH tiene un espectro amplio de agentes causales. La función deteriorada del sistema inmunológico de las mucosas puede predisponer a un curso clínico más grave de infecciones entéricas con patógenos comunes, como *Salmonella spp*, *Shigella spp* o

Tabla 4.- Etiología infecciosa de las diarreas en pacientes inmunocomprometidos

Bacterias	Micobacterias	Parásitos	Virus	Hongos	Otros
<i>Salmonella spp</i>		<i>Cryptosporidium spp</i>	<i>Cytomegalovirus</i>		
<i>Shigella spp</i>		<i>Cytoisospira belli</i>	<i>Adenovirus spp</i>		
<i>Campylobacter spp</i>	<i>Mycobacterium avium complex</i>	<i>Giardia lamblia</i>	<i>Rotavirus spp</i>	<i>Microsporidium</i>	Enterocolitis neutropénica (diarrea no infecciosa)
<i>Clostridium difficile</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Entamoeba histolytica</i>	<i>Norovirus</i>	<i>Histoplasmosis</i>	
<i>Chlamydia trachomatis</i>		<i>Blastocystis hominis</i>	<i>Herpes simplex</i>	<i>Candida spp</i>	
<i>Escherichia coli</i> enteropatógena		<i>Cyclospora spp</i>	VIH		
		<i>Strongyloides stercoralis</i>			

Campylobacter, sin embargo *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis* (menos común como causa de diarrea) y micobacterias no tuberculosas, se presentan en pacientes con uso prolongado de antibióticos, en el caso del *C difficile*, o en pacientes con inmunosupresión severa en los que las micobacterias deben ser investigadas como agentes etiológicos. El tratamiento de *M avium complex* es complicado e incluye la combinación de claritromicina, etambutol +/- rifabutina (rifampicina si no hay disponibilidad de rifabutina). La diarrea por *Samonella spp* puede tener un curso prolongado y producir infección sistémica en niños con VIH (30,33).

En relación a los virus, el citomegalovirus debe ser contemplado como etiología en pacientes con diarrea e inmunosupresión severa (33). Evaluar la presencia de rotavirus, adenovirus y norovirus los cuales pueden ser causa de diarrea aguda.

Cryptosporidium spp y *Cytoisospira belli* son de los dos parásitos causales de diarrea crónica en niños y adultos con VIH sin tratamiento antirretroviral. El tratamiento específico no difiere del indicado para pacientes inmunocompetentes e incluso se obtiene mejoría notoria luego del inicio del tratamiento antirretroviral. Los parásitos que se describen como más frecuentes en pacientes inmunocompetentes también pueden ser etiología de la diarrea en este grupo, como *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Blastocystis hominis*, y *Strongyloides stercoralis* (33).

Las infecciones por hongos como *Histoplasma capsulatum* cuando producen enfermedad diseminada en pacientes con infección VIH, pueden afectar el tracto gastrointestinal y producir diarrea. Las especies de *Candida* pueden aislarse en cultivos, sin embargo su rol como agentes productores de diarreas aun no es claro.

b.- Diarrea en pacientes post trasplante de órganos sólidos y trasplante de médula ósea

Los síntomas gastrointestinales en estos pacientes son comunes, presentándose en el 20 al 50% de los casos. En más del 50% de los casos la etiología de la

diarrea permanece sin diagnostico etiológico (34). La primera causa de diarrea infecciosa en estos casos es la inducida por medicamentos, donde el *C difficile* representa el principal agente causal, seguido por el norovirus y el citomegalovirus. Bacterias y parásitos son menos frecuentes en estos casos y cuando estos últimos se han identifican, la *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium spp* suelen ser los más frecuentes (35,36).

c.-Diarrea y desnutrición

La desnutrición es la causa más frecuente de inmunosupresión en nuestro medio y la malnutrición predispone a la presencia de diarreas (37). La etiología de la diarrea, principal enfermedad infecciosa en pacientes desnutridos, en este caso, no difiere de la que presenta los niños bien nutridos. Las diferencias radican en la mayor frecuencia de los episodios de diarrea en los pacientes con desnutrición y en la persistencia de los síntomas. Así, el rotavirus y norovirus son causas principales de diarrea en niños con desnutrición. De las bacterias, las más frecuentes son *Shigella spp* y *Salmonella spp* y la *Giardia*, *Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium spp* son los parásitos más frecuentemente detectados (36).

d.-Tratamiento de la diarrea en paciente inmunocomprometidos

El tratamiento específico de los microorganismos que causas diarrea, no difiere del indicado en paciente (ver tratamientos por patógenos). Las diferencias se refieren a la mayor duración del tratamiento antimicrobiano en diarreas bacterianas, en algunos casos, de 7 hasta 10 días (36). En el caso de la diarrea por *Clostridium difficile* el tratamiento fundamental consisten en suspender la causa de la disrupción de la mucosa intestinal como quimioterapias o antibióticos, especialmente clindamicina y betalactámicos e indicación de metronidazol durante 10 a 14 días, vía oral o vía endovenosa según la condición clínica del paciente. La vancomicina en presentación oral tiene indicación, sin embargo se prefiere el metronidazol con tratamiento de primera línea (34,38). La indicación del

Saccharomyces boulardii como probiótico se describe beneficioso sin embargo los estudios controlados en niños son escasos.

Avances en el diagnóstico de las diarreas de importancia en pacientes inmunocomprometidos.

La identificación del microorganismo causante de diarreas en inmunocomprometidos permite eliminar tratamientos innecesarios, evitar eventos adversos asociados a dichos tratamientos y elegir la terapéutica adecuada evitando complicaciones. El coprocultivo, examen en fresco de las heces, coloraciones y métodos de concentración permiten aislar y detectar, respectivamente, la presencia de bacterias y parásitos de tasas de detección mayores, sin embargo existen bacterias cuya recuperación en cultivo es difícil (*Campylobacter* y *E. coli* 0157H7 por ejemplo) y protozoarios cuya detección requieren de un alto nivel de experticia del observador (39). La Reacción de Cadena Polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) ha aumentado la detección de patógenos entéricos en años recientes, la misma es capaz de detectar el material genético de bacterias y toxinas asociadas, virus y parásitos (34). Desafortunadamente cuando se realiza para la detección de un rango amplio de microorganismos (test multiplex), el panel puede incluir patógenos que no necesariamente están clínicamente indicados para pruebas o son poco frecuentes, con el riesgo asociado de resultados falsos positivos o resultados no viables, por lo que la interpretación adecuada de las pruebas es muy importante y requiere de la consulta de un experto (39-41).

El panel de determinación de microorganismos por técnica de biología molecular puede incluir (34,39-41):

- Bacteria:

Campylobacter, *E. coli* Enterogregante, *E. coli* Enteropatógena, *E. coli* Enterotoxigenica, *E. coli* 0157, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*. Toxinas: *Clostridium difficile* toxina A/B, Shiga toxina 1 y 2

- Virus:

Adenovirus, astrovirus, norovirus, rotavirus, sapovirus

- Parasitos:

Cryptosporidium, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia*.

La etiología de la diarrea en niños y adolescentes inmunocomprometidos es amplia, está condicionada por la severidad de la inmunosupresión y las noxas en la mucosa intestinal producto de antibióticos prolongados o de quimioterapia, entre otros factores. En los niños con desnutrición severa la diarrea representa la enfermedad infecciosa más frecuente, que contribuye a perpetuar la desnutrición y los microorganismos involucrados se asemejan a los pacientes sin desnutrición, pero con sintomatología de mayor severidad y persistencia.

REFERENCIAS

1. Mora G, Pierre R, Paz K, Barboza F, Campos I. Tratamiento anti infeccioso de la diarrea aguda. Arch Venez Pueric Pediatr. 2014; 77 (2): 103–110.
2. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. Clin Infect Dis. 2017; 65 (12): e45–80.
3. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, Lo Vecchio A, Shamir R, Szajewska H. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: Update 2014. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 59 (1): 132–152.
4. Aurenty L, Ferraro S, López M, Troncone A, Vancampenhoud M. Tratamiento anti-infeccioso. Arch Venez Pueric Pediatr. 2009;72(4):43–47.
5. Oldfield EC, Wallace MR. The role of antibiotics in the treatment of infectious diarrhea. Gastroenterol Clin North Am. 2001; 30 (3): 817–835.
6. Dennehy PH. Acute diarrheal disease in children: Epidemiology, prevention, and treatment. Infect Dis Clin North Am. 2005;19(3):585–602.
7. Thielman NM, Guerrant RL. Acute Infectious Diarrhea. N Engl J Med. 2004 [consultado 2020 junio 17]; 350 (1): 38–47. Disponible en: <http://www.who.int/child-adolescent-health/>
8. Cohen R, Raymond J, Gendrel D. Antimicrobial treatment of diarrhea/acute gastroenteritis in children. Arch Pediatr. 2017; 24 (12): S26–9. [consultado 2020 junio 17] Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(17\)30515-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(17)30515-8)
9. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de las enfermedades infecciosas. 2020-2022. 8th ed. OPS, editor. Vol. 112, OPS. Washington DC; 2019. 382 p. [consultado 2020 junio 17] Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51695/9789275321133_spa.pdf?sequence=9&isAllow ed=y
10. American Academy of Pediatrics. Shigella Infections. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson M, Long S, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018: 723–727.
11. Bradley J. Antimicrobial therapy according to clinical syndromes. In: Bradley J, Nelson JD, editors. Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy. 26th ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2020: 105–111.
12. American Academy of Pediatrics. Salmonella infections. In: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018: 711–718.
13. American Academy of Pediatrics. Escherichia coli Diarrhea. In: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018: 338–344.
14. American Academy of Pediatrics. Campylobacter infections. In: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018: 260–263.
15. American Academy of Pediatrics. Clostridium difficile. In: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 288–292.
16. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for

- Clostridium difficile* Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Vol. 66, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2018. p. e1–48.
17. McFarland LV, Ozen M, Dinleyici EC, Goh S. Comparison of pediatric and adult antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infections. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3078–104.
 18. American Academy of Pediatrics. *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* Infections. In: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 891–894.
 19. American Academy of Pediatrics. Cholera (*Vibrio cholerae*). In: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editors. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 833–887.
 20. Bourée P, Bisaro F. Parasitic diarrhea. *Press Medicale*. 2007;36:706–716.
 21. Carter ER, Nabarro LE, Hedley L, Chiodini PL. Narrative review Nitroimidazole-refractory giardiasis: a growing problem requiring rational solutions. *Clin Microbiol Infect* 2018 [consultado 2020 enero 22];24:37. Disponible en: <http://dx.doi.org/0.1016/j.cmi.2017.05.028>
 22. Nelson Elizabeth Barnett BD, Cantey JB, Kimberlin DW, Palumbo PE, Sauberman J, Howard Smart PJ, et al. Nelson Pediatric Antimicrobial Therapy. 25th ed. American Academy of Pediatrics, editor. 2019. 331 p.
 23. Zapata J, Rojas C. Una actualización sobre *Blastocystis* spp. *Rev Gastrohnp*. 2012;14(3):94–100.
 24. Coyle CM, Varughese J, Weiss LM, Tanowitz HB. *Blastocystis*: To treat or not to treat. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):105–10.
 25. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2018–2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA LS, editor. Red Book. Itasca: American Academy of Pediatrics; 2018. 1101.
 26. Chou A, Austin R. *Entamoeba histolytica*-StatPearls-NCBI Bookshelf [Internet]. 2020 [consultado 2020 enero 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557718/>
 27. Asociación Española de Pediatría. Nitazoxanida [Internet]. [consultado 2021 enero 23]. Available from: www.uptodate.com
 28. Batista L, Pérez Jove J, Rosinach M, Gonzalo V, Sainz E, Loras C, et al. Escasa eficacia de metronidazol en la erradicación de *Blastocystis hominis* en pacientes sintomáticos: serie de casos y revisión sistemática de la literatura. *Gastroenterol Hepatol*. 2017; 40(6): 381–7.
 29. World Health Organisation (WHO). Soil-transmitted helminth infections [Internet]. 2020 [consultado 2020 enero 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections>
 30. Krones E, Högenauer C. Diarrhea in the Immunocompromised Patient. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41(3):677–701.
 31. Thom K, Forrest G. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22(1):18–23.
 32. Forrest G. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterol*. 2004;20(1):16–21.
 33. Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, Brady MT, Dominguez KL, Handelsman E, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children [Internet]. 2019 [consultado 2021 enero 20]. Available from: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/OI_Guidelines_Pediatrics.pdf
 34. Santoemma PP, Ison MG, Angarone MP. Newer approaches in diagnosis of diarrhea in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(5):461–7.
 35. Echenique IA, Penugonda S, Stosor V, Ison MG, Angarone MP. Diagnostic yields in solid organ transplant recipients admitted with diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):729–37.
 36. Ferdous F, Das SK, Ahmed S, Farzana FD, Latham JR, Chisti MJ, et al. Severity of Diarrhea and Malnutrition among Under Five-Year-Old Children in Rural Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89(2):223–8.
 37. World Health Organisation (WHO). Diarrhoeal disease [Internet]. 2017 [consultado 2021 enero 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
 38. Rodríguez P, Rodríguez José Cofré P. Infectología al Día Diarrea asociada a *Clostridium difficile* en niños *Rev Chil Infectol* 2015; [Internet]. 2015 [consultado 2021 enero 30]; 32 (5): 550–8. Available from: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v32n5/art09.pdf>
 39. Coste J-F, Vuiblet V, Moustapha B, Bouin A, Lavaud S, Toupance O, et al. Microbiological Diagnosis of Severe Diarrhea in Kidney Transplant Recipients by Use of Multiplex PCR Assays. *J Clin Microbiol*. 2013;51(6):1841–9.
 40. Alejo-Cancho I, Avilés FF, Capón A, Rodríguez C, Barrachina J, Salvador P, et al. Evaluation of a multiplex panel for the diagnosis of acute infectious diarrhea in immunocompromised hematologic patients. *PLoS One*. 2017 Nov 1;12(11).
 41. Ahmad W, Nguyen NH, Boland BS, Dulai PS, Pride DT, Boulard D, et al. Comparison of Multiplex Gastrointestinal Pathogen Panel and Conventional Stool Testing for Evaluation of Diarrhea in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2019 Feb 15;64(2):382–90.