

Infecciones enterales en el niño con VIH

Enteral infections in the child with HIV

Ana Berenice Aguilar-Román¹

Adolfo Pineda-Gordillo¹

Ulises Reyes-Gómez^{2,3}

Armando Quero-Hernández³

Gerardo López-Cruz³

Katy Lizeth Reyes-Hernández²

Arturo Perea-Martínez²

Manuel Ulises Reyes-Hernández²

Lucía Leonor Cuevas-López²

Sandra Faviola Aguilar-García²

Luis Antonio Vázquez-Paredes³

Jesús de Lara-Huerta³

Efrén González-Arenas³

Juan Pablo Yalaupari-Mejía³

1 Centro de Referencia Estatal para la Atención del Niño y de la Niña con Cáncer (ONCOCREAN Tapachula), HGZ1 Nueva Frontera, Tapachula, Chiapas, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

2 Unidad de Investigación Pediátrica, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.

3 Grupo de Investigación Pediátrica, A. C. (GIIP).

Responsable de correspondencia: Dr. Adolfo Pineda Gordillo, Hospital General de Zona No. 1, Nueva Frontera Costera, Huixtla, S/N, Col. Framboyanes, CP 30767, Tapachula, Chiapas. Correo electrónico: dradolopingo@gmail.com

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses, ni financiamiento alguno.

RESUMEN

A nivel mundial, la diarrea es la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años. Los niños infectados por VIH, así como los niños expuestos a VIH no infectados tienen un alto riesgo de mortalidad por diarrea y pueden ser susceptibles a patógenos de mayor riesgo. El VIH tiene un alto impacto en el intestino durante todos los estadios de la infección. Se ha descrito al intestino como el sitio donde existe mayor depleción de linfocitos CD4, además de que la replicación viral causa cambios en la interfase celular existente en las mucosas y altera la fisiología de la microbiota residente. De acuerdo con el conteo de CD4, es posible predecir el riesgo para determinados patógenos. Por arriba de 200 células se reporta *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica* con mayor frecuencia. Entre 50 a 200 células se han reportado *Salmonella* invasiva/sistémica, enteritis bacteriana invasiva así como *Clostridium difficile*. En aquellos pacientes con cuentas por debajo de 50 células, se han aislado más frecuentemente *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidium*, *Isospora belli*, *Cyclospora* y MAC (*Mycobacterium avium complex*). Estos tres últimos son prácticamente exclusivos de pacientes seropositivos para VIH. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que todos los pacientes con infección confirmada por VIH inicien profilaxis con trimetoprim-sulfametoaxazol.

MAC (*Mycobacterium avium complex*); estos tres últimos son prácticamente exclusivos de pacientes seropositivos para VIH. Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que todos los pacientes con infección confirmada por VIH inicien profilaxis con trimetoprim-sulfametoaxazol.

Palabras clave: depleción linfocitaria, diarrea, microbiota alterada, infección VIH, interfase celular.

Fecha de recepción: 18 de junio 2022

Primera revisión: 4 de julio 2022

Fecha de aceptación: 28 de Agosto 2022

ABSTRACT

Worldwide, diarrhea is the second leading cause of death in children under 5 years of age. HIV-infected children as well as uninfected HIV-exposed children are at high risk of mortality from diarrhea and may be susceptible to higher-risk pathogens. HIV has a high impact on the intestine at all stages of infection. The intestine has been described as the site where there is greater depletion of CD4 lymphocytes, in addition to the fact that viral replication causes changes in the cellular interface existing in the mucosa, altering the physiology of the resident microbiota. According to the CD4 count, it is possible to predict the risk for certain pathogens. *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica* are reported more frequently above 200 cells. Invasive / systemic *Salmonella*, invasive bacterial enteritis as well as *Clostridium difficile* have been reported between 50 to 200 cells. In those patients with counts below 50 cells, *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidium*, *Isospora belli*, *Cyclospora* and MAC (*Mycobacterium avium complex*) have been isolated more frequently, the latter three being practically exclusive from HIV-positive patients. Currently, WHO recommends that all patients with confirmed HIV infection initiate prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole.

Keywords: lymphocyte depletion, diarrhea, altered microbiota, HIV infection, cell interface.

ANTECEDENTES

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), es el causante de la enfermedad conocida como el SIDA (Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida). Se

trata de una de las enfermedades más extendidas en el ser humano durante las últimas décadas. En 2016, un millón de personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus. A finales de 2016 había aproximadamente 36.7 millones de personas infectadas por el VIH en el mundo, y en ese año se produjeron 1.8 millones de nuevas infecciones.¹

El análisis del genoma humano reportó que cerca de 8% de nuestro ADN tuvo su origen en retrovirus que infectaron a nuestra especie (o, en algunos casos, a los ancestros que compartimos con otros primates) y que continúa en nuestro genoma desde hace centenas de miles o millones de años sin causar daño. El ancestro del VIH-2, un retrovirus menos agresivo que las variantes del VIH-1 que se encuentra sobre todo en África occidental, es un descendiente directo de un retrovirus llamado SIVsm que brincó a nuestra especie a partir del llamado mono verde o *Cercopithecus aethiops* (conocido como "sooty mangabey"), sin provocar ninguna enfermedad, y que también pasó a otros simios e infectó a los macacos asiáticos. Como lo demuestran los trabajos recientes de Nathan Wolfe, el tráfico viral aún sigue: se detectaron recién en cazadores de Camerún tres tipos de retrovirus del tipo HTLV-1, asociados a ciertos tipos de leucemia.²

Los primeros casos conocidos de SIDA fueron detectados en 1981 en Estados Unidos, cuando se reportaron los primeros casos de inmunosupresión grave con la ocurrencia de neumonía por *Pneumocystis carinii* (actualmente *Pneumocystis jiroveci*) en pacientes jóvenes sin factores de riesgo identificados en ese momento. Ese mismo año, se informó de casos de sarcoma de Kaposi en hombres jóvenes, y se comenzó a reconocer un patrón de inmunosupresión en varones homosexuales jóvenes.³ A partir de ese año inició el registro de estos pacientes y en 1983 la OMS informó de más de 250 casos en 15 países de Europa y para 1984 se habían registrado más de doce mil casos a nivel mundial.⁴

Los primeros casos en México se registraron a partir de 1984; se cree que llegó procedente de Estados Unidos, pero a diferencia de los primeros casos, el dato clínico más frecuente fue la diarrea. Se identificaron las transfusiones sanguíneas sin estándares de calidad adecuados como uno de los principales factores de riesgo para adquirir la infección. Desde 1986 hasta fines de los noventa, la epidemia creció en número y se extendió a nuevas poblaciones.⁵

Los últimos reportes del Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH/SIDA (CENSIDA) en nuestro país, fueron 205,352 casos notificados de SIDA en el periodo de 1983-2019 (primer trimestre); los estados con mayor número de casos son Campeche,

Quintana Roo, Morelos, Yucatán y Colima. El modelo Spectrum (versión 5.757 Beta 14), utilizado por el Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA), logró estimar que para fines del año 2018 en México se tuvo una prevalencia nacional en adultos de alrededor de 0.2 casos por cada 100 personas de 15 a 49 años; 2.3% correspondió a la población pediátrica y la transmisión perinatal fue de 1.9% del total.⁶

A nivel global, entre 2000 y 2016, el número de nuevas infecciones por el VIH se redujo en 39% y las defunciones asociadas al virus disminuyeron en una tercera parte. Esto significa que se salvaron 13.1 millones de vidas gracias al tratamiento antirretroviral en ese periodo. Este logro fue fruto de enormes esfuerzos realizados en el marco de programas internacionales de lucha contra el VIH, con la ayuda de la sociedad civil y un conjunto de asociados para el desarrollo.¹ Sin embargo, en la actualidad, con la excepción de la Antártida, el SIDA se encuentra en todos los continentes, en todas las naciones y todas las ciudades del planeta.

El objetivo del trabajo es presentar una revisión actualizada de la infección por VIH y manifestaciones diarréicas en la población pediátrica, para ello, nos documentamos en base de datos en medios electrónicos, seleccionando artículos originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis cuyo texto estuviera escrito en español y/o inglés con las palabras clave: depleción linfocitaria, diarrea, microbiota alterada, infección VIH, interfase celular.

Virus del VIH

El VIH se ubica taxonómicamente en la subfamilia *Lentiviridae*, perteneciente a la Familia *Retroviridae*, con genoma RNA, caracterizados por tener un periodo de incubación largo.⁷ El virus del VIH tiene tropismo celular por los receptores de linfocitos T-CD4. Este muestra afinidad por el coreceptor CCR5. En la imagen 1 se aprecia cómo el virus se une a la célula a través de estos receptores y permite al RNA viral entrar en la célula. Una vez internalizado, es convertido en DNA a través de la transcriptasa inversa. El DNA viral es transportado al núcleo, donde se insertará en el DNA del linfocito gracias a la acción del enzima integrasa. Tras la inserción del DNA viral, éste utiliza la propia maquinaria del linfocito para transcribirse. Este RNA viral es leído por los ribosomas del linfocito, traduciéndolo en largos péptidos que serán cortados a través de una proteasa del propio virus para producir las proteínas virales. Tanto el RNA transcritto como las proteínas traducidas se desplazan hacia la membrana celular, donde serán empaquetadas en nuevas partículas virales, liberando nuevos virus que

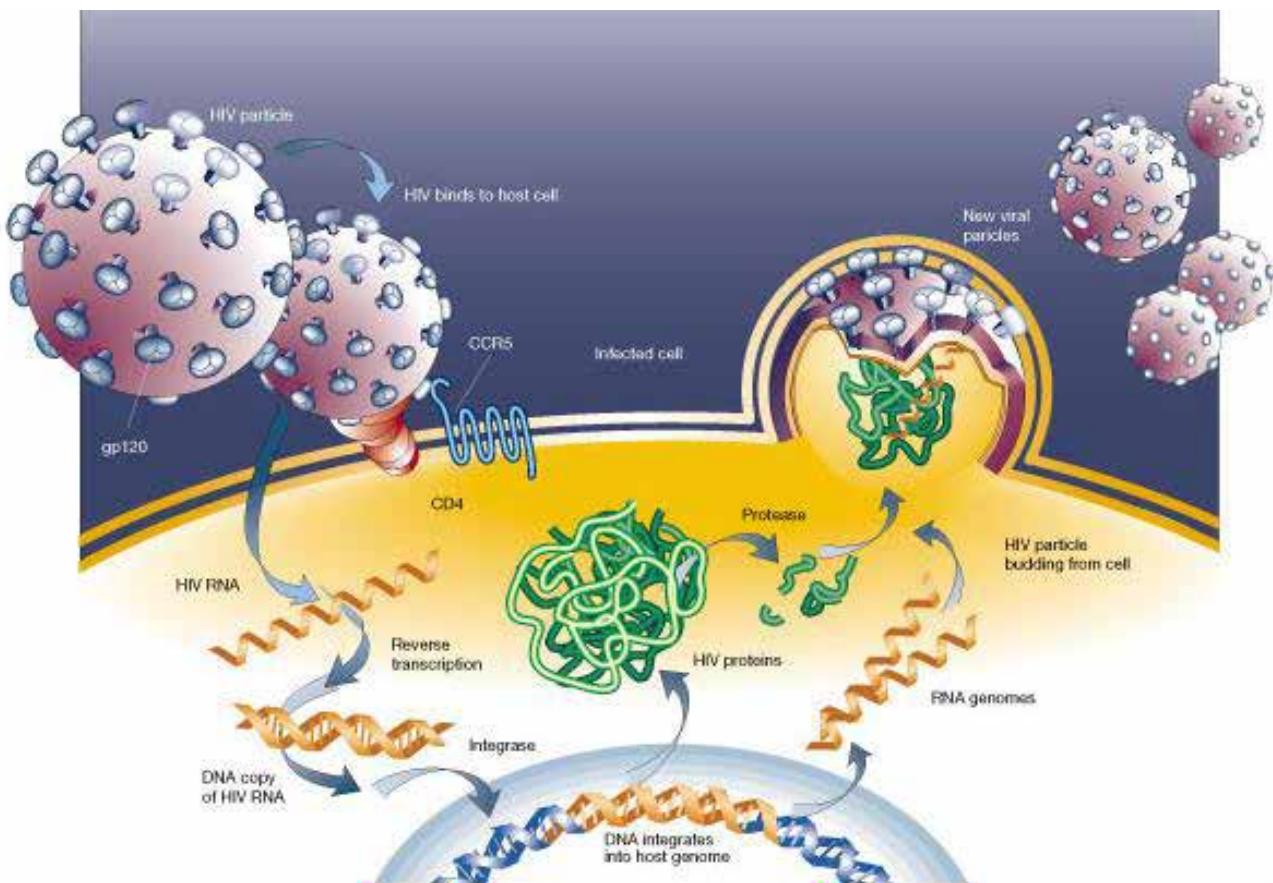


Figura 1. Esquema del ciclo replicativo del VIH.

infectarán a otros linfocitos.

La vía de infección de la enfermedad, en general, continúa siendo la sexual. En la población pediátrica, los pacientes pueden adquirir el VIH de sus madres en tres periodos: en la vida intrauterina, en el parto y durante la lactancia. Otras vías de transmisión son la nosocomial y el abuso sexual. El riesgo de transmisión durante la lactancia es aproximadamente de 10% a 16%, mientras que la transmisión intrauterina y perinatal representa 25-40% y 60-75% de las infecciones, respectivamente.⁸ La OMS recomienda el uso de tratamiento antirretroviral en los hijos de madres infectadas durante el periodo de lactancia para disminuir el riesgo de infección.⁹

Diarrea y VIH

Se considera diarrea infecciosa cuando es originada por microorganismo, ya sea bacteria, protozoario, virus u hongo; suelen acompañarse de náusea, vómito, fiebre y/o espasmos abdominales. Se puede identificar el agente causal hasta en 80% de los casos; el conocimiento de los principales agentes etiológicos ayuda a reducir la morbilidad y mortalidad de la infección.

Los niños infectados por VIH, así como los niños expuestos a VIH no infectados tienen un alto riesgo de mortalidad por diarrea, además de tener mayor sus-

ceptibilidad a patógenos de mayor riesgo.¹⁰ La frecuencia de la diarrea es mayor en los países en vías de desarrollo (90%), a diferencia de Europa y Estados Unidos, donde es de 30 a 60% en pacientes con VIH sin tratamiento.

El VIH tiene un alto impacto en el intestino en todos los estadios de la infección, dada la mayor depleción de linfocitos CD4, además de que la replicación viral causa cambios en la interfase celular de las mucosas, alterando la fisiología de la microbiota residente. La disfunción intestinal contribuye a la falla del crecimiento y a un mayor trastorno inmunológico, lo que lleva al desgaste, la etapa terminal del SIDA. El manejo nutricional es crucial en los niños infectados por el VIH y se basa en una rehabilitación nutricional agresiva a través de vías enterales o parenterales y la suplementación con micronutrientes.¹¹

La enteropatía secundaria se caracteriza histológicamente por atrofia y aplanamiento de las vellosidades intestinales, hiperplasia de criptas e infiltrados inflamatorios de linfocitos en la lámina propia intestinal. Se ha demostrado que algunas proteínas virales como Tat y Gp120 pueden alterar la secreción del cloro y otros aniones, así como activar algunas vías de estrés oxidativo, lo cual deriva en apoptosis y modificación del citoesqueleto.¹² Otro mecanismo responsable de la enteropatía del SIDA, podría consistir

Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2022; 39 (2); 43-51

en los efectos del VIH entérico sobre los nervios autónomos. En algunos pacientes infectados por VIH, se demostró una degeneración de los axones nerviosos con la destrucción de células endoteliales, lo cual implica que los pacientes están más propensos a desarrollar trastornos de la motilidad y aumento del péptido intestinal vasoactivo plasmático.¹³⁻¹⁶

Actualmente, la OMS recomienda que todos los pacientes con infección confirmada por VIH inicien profilaxis con cotrimoxazol.¹⁷ En los niños expuestos y en no amamantados también, se recomienda la profilaxis hasta descartar la infección por VIH. El cotrimoxazol tiene actividad contra muchos patógenos bacterianos entéricos, incluidos *Shigella* y *E. coli enteropatógena*; se ha demostrado que reduce la mortalidad por estos agentes y, así mismo, la enfermedad diarrea en niños infectados y en expuestos al VIH, sin embargo, esto pudiera condicionar a resistencia bacteriana o colonización de patógenos no bacterianos. De esta forma, el amplio uso del cotrimoxazol puede alterar el riesgo de adquirir cepas resistentes de *E.coli* y *Cryptosporidium*.¹⁸

En cuanto a la etiología infecciosa de la diarrea, se reporta algún germe patógeno en aproximadamente 60% de los pacientes, y en el resto no es posible determinarla; la enteropatía propia de la enfermedad es la probable causa subyacente. A partir del inicio de la pandemia del VIH se han aislado patógenos que previo a esto era excepcional aislar. De acuerdo al conteo de CD4, es posible predecir el riesgo para determinados patógenos. Por arriba de 200 células se reporta *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica* con mayor frecuencia. Entre 50 a 200 células se han reportado *Salmonela Invasiva/sistémica*, enteritis bacteriana invasiva, así como *Clostridium difficile*. En aquellos pacientes con cuentas por debajo de 50 células, se han aislado más frecuentemente *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidium*, *Isospora belli*, *Cyclospora* y MAC (*Mycobacterium avium complex*); estos tres últimos prácticamente exclusivos de pacientes seropositivos para VIH. En cambio las infecciones por *Clostridium Difficile*, *Shigella*, *E. coli* y *Campylobacter* ocurren independientemente de la condición del paciente.¹⁹

En el reporte del Global Enteric Multicenter Study (GEMS, por sus siglas en inglés), identificaron tres patógenos de alto riesgo asociados con la muerte en niños: *Escherichia coli enteropatógena típica* y *Escherichia coli enterotoxigénica* en lactantes de 0 a 11 meses, y *Cryptosporidium* en niños de 12 a 23 meses. Se encontró que los sitios con una mortalidad más elevada corresponden a los sitios de mayor prevalencia de VIH en adultos, se cree que generan mayor diseminación de patógenos, además, la exposición

al TMP/SMX puede alterar el perfil infeccioso.²⁰

Cryptosporidium parvum. En 10 a 30% de los pacientes con SIDA, este patógeno ocasiona diarrea, en países industrializados, y el porcentaje se eleva hasta 50% en países en vías de desarrollo. La criptosporidiosis se transmite por consumo de agua y alimentos contaminados. La forma infectante es el ooquiste que ingresa por la vía oral y libera en el tubo digestivo a los esporozoitos, quienes infectan las células intestinales en las microvellosidades, al formar una vacuola intracelular, pero extracitoplásrica. Ésta se multiplica mediante un ciclo asexual y sexual, dando lugar a un ooquiste que se libera por las heces. La infección da lugar a rotura de las microvellosidades intestinales, hiperplasia de criptas e infiltración inflamatoria de la lámina propia, dando lugar a un incremento en la secreción. La infección afecta con mayor frecuencia al intestino delgado, hasta 93% en duodeno, aunque también es posible aislar este patógeno en todo el tracto gastrointestinal, 40% en estómago y colon en 74%, así como en epitelios biliar y respiratorio. Ésta induce aumento de la permeabilidad intestinal y secreción de cloruro.^{21,22} Respecto a la criptosporidiosis en pacientes con SIDA, la gravedad de los síntomas depende del recuento de CD4. Se reconocen cuatro síndromes clínicos: 1) infección asintomática, en la cual no hay cambios en la peristalsis intestinal y los pacientes presentan menos de 4 deposiciones/día; 2) infección transitoria, la diarrea dura menos de 2 meses y es seguida por remisión completa; 3) diarrea crónica, es 2 meses o más, con persistencia de parásitos en muestras de heces y biopsias; y 4) enfermedad fulminante similar al cólera, en la que los pacientes pasan 2 litros de heces por día, y ocurre en pacientes con SIDA con CD4 menores de 50/mm³. En los pacientes con SIDA, la frecuencia de las deposiciones suele ser de 10 por día, y los pacientes sufren malabsorción grave y pérdida de peso.²³

El diagnóstico de *Cryptosporidium* se basa, principalmente, en la identificación de los ooquistes en las heces, utilizando las propiedades ácido resistentes del ooquiste y la tinción de Ziehl-Neelsen, modificada por Kinyoun. Sin embargo, la sensibilidad puede ser pobre en infecciones leves, por consiguiente, es preferible el muestreo seriado. Los ooquistes también pueden detectarse mediante ensayos de inmunofluorescencia directa, inmunoabsorbentes ligados a enzima o biopsia de intestino delgado.^{24,25}

El tratamiento sigue siendo controvertido.²⁶ Recientes estudios reportan que la nitazoxanida durante al menos 60 días obtiene una remisión sostenida de la sintomatología en alrededor de 60% de los pacientes tratados, así como la negativización de la búsqueda

de *C.parvum* en las heces en 60%, aproximadamente. Esta respuesta se asocia de manera directa con el incremento de CD4.²⁷

Otros agentes son paromicina, macrólidos como espiramicina, azitromicina y claritromicina con resultados variables. Para los pacientes con SIDA avanzado e infección crónica, el aspecto más importante de la terapia es el tratamiento con una terapia antirretroviral eficaz.

Microsporidium

Los microsporidios fueron identificados inicialmente como protozoos, actualmente son clasificados como hongos, con 1,200 especies conocidas; sólo 15 se reconocen como patógenas para el humano. Durante los últimos 150 años han sido conocidos por su impacto patógeno en los animales de granja y mascotas, sin embargo, cobraron relevancia clínica a partir de la epidemia de VIH.

La forma infectante es la espora, se transmite por vía fecal oral, aunque también se han descrito trauma ocular, discontinuidad de la piel y en menor frecuencia por transmisión sexual.²⁸ En el caso específico de los microsporidios intestinales, se reconoce que después de la ingestión, las esporas pasan al duodeno, en donde el esporoplasma es injectado a las células adyacentes en el intestino delgado. Una vez en el interior de la célula huésped, los microsporidios se multiplican numerosamente dentro de una vacuola parasitófaga o de forma libre dentro del citoplasma. La multiplicación intracelular incluye una fase de divisiones repetidas mediante fisión binaria (merogonia) o fisión múltiple (esquizogonia) y una fase que culmina en la formación de esporas (esporogonia). Los parásitos se diseminan de célula en célula, y provocan la muerte celular, la inflamación local (aumento de radicales libres) y el daño al DNA celular con aumento del riesgo de mutagénesis en la célula huésped. La replicación de organismos en el epitelio de las vellosidades del intestino delgado parece contribuir a la mala absorción que conduce a la diarrea. Posterior a la esporulación (esporogonia), las esporas maduras que contienen el esporoplasma infeccioso pueden ser arrojadas al exterior del organismo, junto con la materia fecal, contaminando a otros individuos y continuando de este modo el ciclo.²⁹

Los signos y síntomas clínicos de la microsporidiosis son variables (oculares, renales, gastrointestinales, pulmonares, senos paranasales). La infección intestinal se caracteriza por diarrea persistente, crónica, malestar general, fiebre y pérdida de peso en el paciente inmunocomprometido, así como por una diarrea aguda y auto-limitada en pacientes inmuno-

competentes. En pacientes SIDA y diarrea crónica secundaria a *E. bieneusi*, se ha descrito la presencia en materia fecal en concentraciones relativamente altas del Factor de Necrosis Tumoral-alfa, citocina proinflamatoria, implicada en el síndrome devastador de estos pacientes.³⁰

El diagnóstico de las microsporidiosis con las técnicas convencionales, quedan descartadas debido a que por el tamaño de las esporas, no pueden ser identificados en un simple y sencillo examen directo, además de por su carácter de parasitismo obligado. A partir de citologías o cortes de tejido, se pueden teñir con hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff, azul de toluidina o azul tricromo, Gram (Brown-Brenn, Brown-Hopps), Giemsa o el uso de la tricrómica de Gomori (cromotropo), esta última frecuentemente usada en la identificación de esporas de *E. bieneusi* y *E. Intestinalis* en heces y líquido duodenal. Estos métodos, junto con la microscopía electrónica (no disponible con facilidad), se consideran el "estándar de oro" para el diagnóstico confirmatorio de la microsporidiosis.

Se han descrito diversos métodos inmunológicos: contrainmunolectroforesis, Western blot, ensayos inmunoenzimáticos e inmunofluorescentes. Hoy por hoy, se utilizan algunos métodos genómicos como la amplificación de ADN del microsporidio, mediante PCR, en muestras de heces y tejidos.

En la actualidad no existe un tratamiento estandarizado para estos pacientes. Se han utilizado diversos fármacos con resultados variables. El albendazol administrado dos veces al día (400mg/dosis) durante varias semanas ha mostrado mejoría clínica del cuadro posterior a 7 días iniciado el tratamiento, sin embargo, hay un número significativo de pacientes que presentan recaída de la enfermedad. La mayoría de los pacientes mejoran con el adecuado tratamiento antirretroviral y la reconstitución inmunológica secundaria.³¹

Virus entéricos

La identificación del papel de la infección viral como causante de diarrea en pacientes con infección por VIH no ha sido sencilla. En pacientes adultos se reporta al CMV como uno de los principales patógenos, con altas tasas de morbilidad, adenovirus con menor frecuencia 6.6% y coronavirus 11.3%.^{32,33}

En pacientes pediátricos, el virus predominante es el rotavirus hasta en un 11%, probablemente secundario a una primoinfección durante la infancia. Otros estudios han reportado una elevada frecuencia de aislamiento de coronavirus en pacientes pediátricos, pero sin relación con un estadio tardío de la infección por VIH o con un conteo bajo de CD4.³⁴

Micobacterias

Las infecciones por micobacterias son frecuentes entre los pacientes inmunosuprimidos. La tuberculosis (producida por *Mycobacterium tuberculosis*) es la causa más frecuente de muerte en pacientes con infección VIH en estadio SIDA.³⁵ Las infecciones por otras micobacterias, especialmente las debidas al complejo *Mycobacterium avium* (MAC) son frecuentes en pacientes VIH /SIDA que presentan un recuento de linfocitos CD4+ menor de 50 cel/ul, usualmente se produce enfermedad diseminada que compromete huesos, articulaciones, pulmones, hígado, sistema nervioso central, tubo digestivo o cualquier otro órgano.³⁶

Se considera que la vía de entrada es el tubo digestivo o el tracto respiratorio, pero no es claro aún el mecanismo del cual depende el paso de una colonización a una invasión tisular. El cuadro gastrointestinal se presenta usualmente como parte de la afección sistémica a diversos órganos como hígado, bazo, médula ósea, etc., por consiguiente, las manifestaciones son diversas y pueden variar desde diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómito, que pueden estar acompañados de pérdida de peso, hepatoesplenomegalia y adenomegalias.³⁷

Existen pocas descripciones de hallazgos endoscópicos relacionados a infección intestinal por MAC. No existe un patrón endoscópico característico; se han descrito lesiones ulcerativas, nodulares, inflamatorias e infiltrativas. Sólo el 10% de todos los casos reportados de afectación gastrointestinal corresponde a íleon y colon, siendo el tracto gastrointestinal alto el más frecuentemente comprometido.³⁸ El tratamiento para MAC se basa en la combinación de drogas (macrólidos más rifampicina y etambutol) con el objetivo de disminuir la resistencia y negativizar con celeridad los hemocultivos. La terapia con macrólidos (azitromicina o claritromicina) es de primera línea, empero, claritromicina es la más usada en pacientes con VIH SIDA, según se confirma en ensayos clínicos que sustentan su uso en este grupo de pacientes.³⁹

Salmonella y otras enterobacterias

Los pacientes con infección por VIH tienen alto riesgo de desarrollar diarreas bacterianas, predominantemente por *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter sp.*, sobre todo, mayor riesgo de infecciones prolongadas y enfermedades invasivas por *Salmonella* no *tifoidea* y *Campylobacter jejuni*. La enfermedad avanzada por VIH está asociada a un aumento de riesgo entre 198 y 304 veces de una infección invasiva y en diversos sitios por *Salmonella*. El caso de *C. jejuni* representa una causa importante de enfermedad in-

vasiva y de morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH, con una incidencia promedio 39 veces más alta que en pacientes sin VIH. En pacientes con VIH es más probable que se tenga una enfermedad grave y se requieran periodos prolongados con antimicrobianos, con una mortalidad reportada por enfermedad invasiva de 33%.⁴⁰

El espectro clínico de estos patógenos incluye fiebre, diarrea, acompañada de afección a nivel articular, cardiaco y del endotelio vascular. Es común en estadios avanzados de la enfermedad, pero también puede presentarse en pacientes sin inmunodeficiencia. Se ha reportado en pacientes con conteo de CD4 menor a 200 una recurrencia de la enfermedad, con hasta 15 a 20% de los pacientes. El tratamiento de elección en estas infecciones son las quinolonas, por 14 días o, incluso, hasta dos semanas, o de forma indefinida. Otras alternativas son ceftriaxona, ampicilina y amoxicilina.⁴¹

Diarrea asociada a tratamiento antirretroviral combinado (TARc)

Se ha reportado la diarrea como efecto secundario al tratamiento con TARc, de intensidad variable, pero que puede poner en peligro la vida del paciente. Los inhibidores de la proteasa son los agentes con mayor asociación. Ritonavir es uno de los más reportados (hasta en 10%-15% de pacientes), en combinación con lopinavir y fosamprenavir, a saber, existen algunas combinaciones con menores tasas de diarrea como atazanavir-ritonavir, darunavir-ritonavir y saquinavir-ritonavir.⁴²

Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos que explican la diarrea asociada con la TARc. Se encontró que el nefinavir podría estimular las vías de señalización Cabb en las células epiteliales, que causa pérdida de cloro a través de las membranas epiteliales. Lopinavir se ha relacionado con apoptosis celular y disruptión de la barrera intestinal, lo que inclusive causa erosiones de la mucosa en duodeno e íleon. Las alteraciones funcionales y estructurales de los enterocitos en pacientes con inhibidores de proteasas producen un aumento en la concentración de electrolitos y del pH fecal, con un cambio en el Gap osmótico y, por consiguiente, diarrea secretora.⁴³

Crofelemer es el primer fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés), de EE. UU. Para el alivio sintomático en personas infectadas por el VIH en tratamiento antirretroviral (TARc) que tienen diarrea no infecciosa. Se ha reportado un aumento de la supervivencia y una menor incidencia de infecciones oportunistas gastrointestinales. El mecanismo de

acción consiste en la inhibición de la secreción de iones de cloruro mediante el bloqueo de los canales de cloruro en la luz gastrointestinal. Esto reduce el flujo de sodio y agua, que a su vez reduce la frecuencia y la consistencia de la diarrea. Se espera que con la introducción de estos nuevos agentes se mejore la calidad de vida de los pacientes y se logre un mejor apego al tratamiento antirretroviral.⁴⁴

Tratamiento, generalidades

El tratamiento de la diarrea debe incluir el reemplazo de líquidos, la reducción de la motilidad intestinal, el tratamiento dirigido hacia el microorganismo causante y la reposición de micronutrientes. No se recomiendan líquidos con osmolaridad alta, ya que esto puede agravar los cuadros diarreicos y la deshidratación. Se ha demostrado que la reducción de la osmolaridad a 245 mOsm/L evita estos efectos adversos o mejora la eficacia de la hidratación. Remplazar los micronutrientes como el zinc, tiene un impacto preventivo y duradero al reducir el número de episodios de diarrea en los siguientes tres meses de la administración.⁴⁵

La revisión sistemática de Cochrane (2010), encontró que los probióticos junto con la terapia de rehidratación reducen la duración y la gravedad de la diarrea infecciosa aguda, ya que se ha demostrado que éstos actúan contra los patógenos entéricos al competir por los nutrientes disponibles y los sitios de unión, haciendo que el contenido intestinal sea ácido y produciendo así una variedad de productos químicos, aumentando la respuesta inmune.⁴⁶

Existen consideraciones especiales para los pacientes que viven con VIH, ya que existe la posibilidad de interacciones farmacológicas con la terapia antirretroviral, menor aporte de leche materna, además de una amplia variedad de patógenos. Esto puede agravarse con la desnutrición, manifestaciones gastrointestinales, como manifestación primaria del VIH, así como otras infecciones concomitantes en los niños infectados por VIH.⁴⁷ La lactancia materna exclusiva durante los primeros seis meses de vida reduce el riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con la diarrea entre los niños infectados con VIH y los niños expuestos no infectados.⁴⁸

Actualmente, la OMS recomienda la lactancia materna en los seis primeros meses de vida, aun en hijos de madres infectadas, ya que el riesgo de transmisión de VIH por esta vía se ve opacado por el riesgo de morir de diarrea, desnutrición y otras enfermedades infecciosas no relacionadas con el VIH. Motaze y colaboradores⁴⁵ realizaron una revisión sistemática en 2018 acerca de las intervenciones en el tratamiento de la diarrea en niños infectados con VIH y los expuestos al virus, encontrando que el tratamien-

to con terapia antirretroviral reduce las infecciones oportunistas, incluyendo las causantes de la diarrea. Sin embargo, no se encontró ninguna ventaja en el uso de nitazoxanida en los pacientes con diarrea secundaria a *Cryptosporidium*, ni en el uso de micronutrientes en este grupo de pacientes.

La reducción de la mortalidad por diarrea en entornos de alta prevalencia del VIH requerirá del fortalecimiento de las pruebas de VIH y los programas de tratamiento; mejoras en las intervenciones de agua, saneamiento e higiene dirigidas a hogares afectados por el VIH; y la reconsideración del uso del tratamiento antimicrobiano empírico de patógenos que se sabe infectan a los niños infectados por VIH y a aquellos expuestos al virus. Algunas herramientas preventivas como uso de filtros de agua para el hogar reducen la diarrea y retrasan la progresión de la enfermedad entre los adultos infectados por VIH.⁴⁹

REFERENCIAS

1. Datos obtenidos de la Organización Mundial de la Salud. Disponible en: www.who.int
2. Kalish ML, Wolfe ND, Ndongmo CB, McNicholl J, Robbins KE, Aidoo M, et al. Central African hunters exposed to simian immunodeficiency virus. Emerg Infect Dis. 2005; 11(12): 1920-8.
3. Shors T. Virus. Estudio molecular con orientación clínica. México: Editorial Médica Panamericana; 2009: 440-6.
4. Grmek M. Historia del SIDA. México, DF: Siglo XXI. Salud Pública Mex. 1992; 34: 697-701.
5. Alarcón D, Ponce de León S. El SIDA en México, veinte años de la epidemia. El Colegio Nacional; 2003: 245-9.
6. Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México. Registro Nacional de Casos de SIDA. Actualización al 1er. trimestre del 2019. CENSIDA. DGE. Secretaría de Salud. SUIVE/DGE/SS. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de VIH/SIDA.
7. Madingan M, Martinko J, Parker J. Brock Biología de los microorganismos. [10^a edición]. USA: Pearson Prentice Hall; 2003: 350-3.
8. Bartlett J, Gallant J, Conradie F. Medical Management of HIV Infection. South African. USA: TherSim; 2008: 90-92.
9. World Health Organization. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2013: 61-64.
10. Pavlinac PB, Tickell KD, Walson JL. Management of diarrhea in HIV-affected infants and children. Expert Rev Anti Infect Ther. 2015; 13(1): 5-8.

Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2022; 39 (2); 43-51

11. Guarino A, Bruzzese E, De Marco G, Buccigrossi V. Management of gastrointestinal disorders in children with HIV infection. *Paediatr Drugs.* 2004; 6(6): 347-62.
12. Veitch AM, Kelly P, Zulu I, MacDonald TT, Farthing MJ. Lack of evidence for small intestinal mucosal T-cell activation as a pathogenic mechanism in African HIV-associated enteropathy. *Dig Dis Sci.* 2001; 46(5): 1133-8.
13. Chow D, Nakamoto BK, Sullivan K, Sletten DM, Fujii S, Umekawa S, et al. Symptoms of Autonomic Dysfunction in Human Immunodeficiency Virus. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2(3): e103.
14. Manfredi R, Vezzadini P, Costigliola P, Ricchi E, Fanti MP, Chiodo F. Elevated plasma levels of vasoactive intestinal peptide in AIDS patients with refractory idiopathic diarrhoea. Effects of treatment with octreotide. *AIDS.* 1993; 7(2): 223-6.
15. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet.* 2004; 364(9441): 1236-43.
16. Rollins NC, Ndirangu J, Bland RM, Coutsoudis A, Coovadia HM, Newell ML. Exclusive breastfeeding, diarrhoeal morbidity and all-cause mortality in infants of HIV-infected and HIV uninfected mothers: an intervention cohort study in KwaZulu Natal, South Africa. *PLoS One.* 2013; 8(12): e81307.
17. World Health Organization. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach. Geneva. WHO Department of HIV/AIDS; 2006: 8-9.
18. Gill CJ, Sabin LL, Tham J, Hamer DH. Reconsidering empirical cotrimoxazole prophylaxis for infants exposed to HIV infection. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(4): 290-7.
19. Tuli L, Singh DK, Gulati AK, Sundar S, Mohapatra TM. A multiattribute utility evaluation of different methods for the detection of enteric protozoa causing diarrhea in AIDS patients. *BMC Microbiol.* 2010; 10(1): 11.
20. Kotloff KL, Nataro JP, Blackwelder WC, Nasrin D, Farag TH, Panchalingam S, et al. Burden and etiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *Lancet.* 2013; 382(9888): 209-222.
21. Laurent F, McCole D, Eckmann L, Kagnoff MF. Pathogenesis of Cryptosporidium parvum infection. *Microbes Infect.* 1999; 1: 141-8.
22. White AC, Robinson P, Okhuysen PC, Lewis DE, Shahab I, Lahoti S, et al. Interferon-gamma Expression in Jejunal Biopsies in Experimental Human Cryptosporidiosis Correlates with Prior Sensitization and Control of Oocyst Excretion. *J Infect Dis.* 2000; 181: 701-9.
23. Farthing MJ. Clinical aspects of human cryptosporidiosis. *Contrib Microbiol.* 2000; 6: 50-74.
24. Weber R, Bryan R, Bishop H, Wahlquist SP, Sullivan JJ, Juraneck DD. Threshold of detection of Cryptosporidium oocysts in human stool specimens: evidence for low sensitivity of current diagnostic methods. *J Clin Microbiol* 1991; 29:1323-7.
25. Garcia LS, Shimizu RY. Evaluation of nine immunoassay kits (enzyme immunoassay and direct fluorescence) for detection of Giardia lamblia and Cryptosporidium parvum in human fecal specimens. *J Clin Microbiol.* 1997; 35: 1526-9.
26. Griffiths JK, Balakrishnan R, Widmer G, Tzipori S. Paromomycin and geneticin inhibit intracellular Cryptosporidium parvum without trafficking through the host cell cytoplasm: implications for drug delivery. *Infect Immun.* 1998; 66: 3874-83.
27. Sears CL, Kirkpatrick BD. Is nitazoxanide an effective treatment for patients with acquired immune deficiency syndrome-related cryptosporidiosis?. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007; 4(3): 136-7.
28. Garg P. Microsporidia infection of the cornea-a unique and challenging disease. *Cornea.* 2013; 32(1): 33-8.
29. Field AS, Milner DA Jr. Intestinal microsporidiosis. *Clin Lab Med.* 2015; 35(2): 445-59.
30. Cegielski JP, Ortega YR, McKee S, Madden JF, Gaido L, Schwartz DA, et al. Cryptosporidium, enteroctyozoon, and cyclospora infections in pediatric and adult patients with diarrhea in Tanzania. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(2): 314-21.
31. Anane S, Attouchi H. Microsporidiosis: epidemiology, clinical data and therapy. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010; 34(8-9): 450-64.
32. Lawlor G, Moss AC. Cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: pathogen or innocent bystander?. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16(9): 1620-7.
33. Schmidt W, Schneider T, Heise W, Weinke T, pple HJ, Stöffler-Meilicke M, et al. Stool viruses, coinfections and diarrhea in HIV- infected patients. Berlin Diarrhea/ Wasting Syndrome Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996; 13(1): 33-8.
34. Kotloff KL, Johnson JP, Nair P, Hickman D, Lippincott P, Wilson PD, et al. Diarrheal morbidity during the first 2 years of life among HIV-infected infants. *JAMA* 1994; 271(6): 448-52.
35. Bartlett JG. Tuberculosis and HIV infection: part-

- ners in human tragedy. *J Infect Dis.* 2007; 196(1): 124-5.
36. Karakousis PC, Moore RD, Chaisson RE. *Mycobacterium avium* complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(9): 557-65.
37. Corti M, Palmero D. *Mycobacterium avium* complex infection in HIV/AIDS patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2008; 6(3): 351-63.
38. SunHY, Chen MY, Wu MS, Hsieh SM, Fang CT, Humg CC, et al. Endoscopic appearance of GI mycobacteriosis caused by *Mycobacteium avium* complex in a patient with AIDS: case report and review. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61(6): 775-9.
39. Kaplan JE, Benson C, Holmes KH, Brooks JT, Pau A, Masur H, et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58: 1-207.
40. Feasey NA, Healey P, Gordon MA. Review article: the aetiology investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34(6): 587-603.
41. Barbut F, Meynard JL, Guiguet M, Avesani V, Bochet MV, Meyohas MC, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in HIV-infected patients: epidemiology and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1997; 16: 176-81.
42. Wu X, Sun L, Zha W, Studer E, Gurley E, Chen L, et al. HIV protease inhibitors induce endoplasmic reticulum stress and disrupt barrier integrity in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology.* 2010; 138(1): 197-209.
43. MacArthur RD, DuPont HL. Etiology and pharmacologic management of noninfectious diarrhea in HIV-infected individuals in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(6): 860-7.
44. Chordia P, MacArthur RD. Crofelemer, a novel agent for treatment of non-infectious diarrhea in HIV-infected persons. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 7(7): 591-600.
45. Motaze NV, Nwachukwu C, Humphreys E. Treatment interventions for diarrhoea in HIV-infected and HIV-exposed children: a systematic review. *Pan Afr Med J.* 2018; 29: 208.
46. Allen SJ, Martínez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 11: 2-6.
47. Thom K, Forrest G. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroen-* terol. 2006; 22(1): 13-23.
48. World Health Organization. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. *Guidelines on HIV and infant feeding.* Geneva, Switzerland: WHO; 2010: 134-9.
49. Walson JL, Sangaré LR, Singa BO, Naulikha JM, Piper BK, Yuhas K, et al. Evaluation of impact of long-lasting insecticide-treated bed nets and point-of-use water filters on HIV-1 disease progression in Kenya. *Aids.* 2013; 27(9): 1493-501.