

## ARTÍCULO ORIGINAL

Dra. María de Lourdes Patricia Ramírez Sandoval.<sup>1</sup>

Dra. Mercedes Macías Parra.<sup>2</sup>

Dr. Jorge Ramos García.<sup>3</sup>

Esther Georgina Palacios Ramírez.<sup>4</sup>

# Tratamiento de la diarrea aguda en el paciente pediátrico

## RESUMEN

La diarrea aguda en niños es un problema de salud pública en nuestro país, a pesar de las estrategias que se utilizan para disminuir la presencia de casos, como el uso de agua potable, drenaje y leche materna que favorece la alimentación. Tales medidas no son suficientes y los servicios médicos en las áreas de urgencias pediátricas, hospitalizan a niños con diarrea y deshidratación. Los gérmenes que con frecuencia se asocian a diarrea son de origen viral principalmente, seguidos de aquellos de origen bacteriano. Asimismo, el uso de antibióticos se maneja de manera empírica, lo cual trae como resultado un gasto innecesario. En tal contexto, nuevas vacunas se emplean y evalúan para reducir la incidencia tan elevada de la enfermedad y disminuir así la morbilidad y la mortalidad de la población pediátrica.

**Palabras clave:** diarrea, deshidratación, niño.

## ABSTRACT

The acute diarrhea in children is a problem of public health in our country, in spite of the strategies that are used to diminish the presence of cases as it is the potable water use, drainage, maternal milk improvement of the feeding. Such measures are not sufficient and the medical services in the areas of pediatrics urgencies hospitalize to children with diarrhea and dehydration. The germs that frequently are associated to diarrhea are of viral origin mainly, followed by the bacterial ones. However, the antibiotic use is handled empirically, which brings like result an unnecessary cost. In such context new vaccines are used and evaluated to reduce the so high incidence of the disease and to diminish therefore the morbidity and the mortality of the pediatric population.

**Key words:** diarrhea, dehydration, children.

## INTRODUCCIÓN

Aunque la mortalidad por enfermedad diarreica disminuyó en forma significativa en los últimos años, todavía es un problema global de salud pública con mayor impacto en países en vías de desarrollo, donde constituye una de las principales causas de morbilidad infantil.

El número de episodios diarreicos y la gravedad de los mismos, difiere significativamente en los diferentes países, en función del estado socioeconómico. Así, la enfermedad diarreica en países menos industrializados, tiene una mayor incidencia y puede causar hasta 30% de los internamientos pediátricos.<sup>1,2,3</sup>

El número de enteropatógenos capaz de producir gastroenteritis es muy amplio, con variaciones en su frecuencia en diferentes regiones geográficas.

El análisis de estudios longitudinales, realizados en países en vías de desarrollo, evidencia que los patógenos bacterianos juegan un papel importante en la etiología de la diarrea aguda, por lo que se encuentran hasta en 40% de los casos, de los cuales los que se identifican con mayor frecuencia son: *E. Coli* enterotoxigena en 23% de los casos (límites de 1.5 a 38.1%), *Campylobacter jejuni* 7.5% (límites de 1.5 a 12%), *E. Coli* enteropatógena 6% (límites de 3 a 9.7%) y *Shigella spp* 5% (límites de 1.5 a 14.5%), mientras que otros como *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* fueron identificados entre 1 y 4% de los episodios,<sup>4,5</sup> y por último, rotavirus.

En contraste con lo informado en países industrializados, en donde los agentes virales son los implicados de manera más frecuente,<sup>6,7,8</sup> las infecciones gastrointestinales, por lo general, se autolimitan en el niño previamente sano, de tal manera que la reposición de líquidos representa lo más importante en el tratamiento de la enfermedad diarreica aguda de cualquier etiología. En este sentido, la rehidratación oral evidencia ser eficaz en el manejo de la diarrea aguda.<sup>9,10</sup>

Debido a la gran variedad de agentes etiológicos que participan en la producción del cuadro diarreico, se justifica revisar la terapéutica integral de la diarrea aguda.

## AGENTES ETIOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN LA DIARREA EN MÉXICO

La diarrea es la presencia de tres o más evacuaciones anormales para un individuo.<sup>1,6,11</sup> El estudio de la etiología de las infecciones entéricas se ve limitado por múltiples factores, como la carencia de recursos de laboratorio. Sin embargo, los agentes involucrados con mayor frecuencia son virus, bacterias y parásitos. Dentro de los agentes virales están: rotavirus, parvovirus, coronavirus, adenovirus entéricos, agente Norwal, virus redondos, *Echo 11, 14 y 18*, calicivirus, coxsackie, citomegalovirus; mientras que en los agentes bacterianos se encuentran: *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Vibrio cholerae*, *Pseudomonas sp*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter*, *C. difficile* y los agentes parasitarios: *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, helmintos.<sup>12-16</sup>

## 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, se presenta diarrea por rotavirus en todo el año, con mayor frecuencia en invierno

entre septiembre y febrero con predominio en enero. Las infecciones diarreicas en niños menores de cinco años son la segunda causa de morbilidad en nuestro país.<sup>17,18</sup>

En México, en 1998 se notificaron a la Secretaría de Salud, a través de la Dirección General de Epidemiología, 982,111 episodios diarreicos en niños menores de cuatro años, de los cuales 617,509 fueron en menores de un año.<sup>19,20</sup> 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 de guarderías, individuos que viajan de países industrializados a países menos desarrollados; individuos que ingieren agua o comida contaminada; estado nutricional; enfermedades debilitantes como el sarampión; deficiencia en el saneamiento; ausencia de educación higiénica; limitantes al acceso de obras de saneamiento; adquisición de nutrientes y atención médica. Otro grupo lo constituyen los pacientes inmunocomprometidos como aquellos que se encuentran desnutridos. La diarrea prolongada, el número de complicaciones y la excreción prolongada del agente infeccioso se incrementan en proporción directa con la desnutrición grave.<sup>21-25</sup>

## PATOGENIA

La diarrea se puede clasificar por su tiempo de evolución en aguda cuando tiene menos de 14 días de evolución y crónica o de evolución prolongada cuando tiene más de 14 días.<sup>11-26</sup>

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**).

## DIAGNÓSTICO

Un estudio clínico minucioso con un interrogatorio adecuado y una exploración física completa, permite establecer un diagnóstico certero para confirmar la sospecha clínica y determinar, por lo tanto, un tratamiento eficaz y seguro.

Las heces claras con resto de alimentos y poco olorosas, proceden habitualmente del intestino delgado, mientras que la presencia de moco, sangre, pus o mal olor orientan hacia un origen colónico.<sup>6, 11, 27, 28</sup>

El examen microscópico de la materia fecal posibilita la detección del mecanismo de la diarrea; la presencia de leucocitos sugiere un mecanismo exudativo e invasivo. El coprocultivo y el estudio de parásitos en heces se debe realizar en fresco y al menos en tres muestras consecutivas, es especial para amebas y *Giardia lamblia*. El coprocultivo permite el diagnóstico etiológico en los casos de infección por gérmenes enteroinvasivos (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter* o *C. difficile*).<sup>5, 6, 29</sup>

**Cuadro 1. Sitio anatómico afectado según el germen causante**

Agente etiológico	Periodo de Incubación	Sitio de patogenicidad de diarrea	Mecanismo de producción	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 la lactosa, destrucción de enterocitos maduros.	Aparición brusca, vómito, diarrea, dolor abdominal, fiebre.	Osmótica	5 a 7 días
ETEC <i>E. coli</i> entero-toxigenica	6 a 56 hrs	Ileon	Producción de toxinas termolábulas LT-1 y LT-2 y termoestables Sta y Stb.	Vómito, fiebre, evacuaciones líquidas, abundantes, sin sangre.	Secretora Invasiva	11 días
EPEC <i>E. coli</i> entero-patogena	6 a 48 hrs	Ileon	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> entero-hemorrágica	3 a 9 días	Ileon	Producción de verocitoxina.	Fiebre, vómito, evacuaciones con sangre y con moco, dolor abdominal.	Secretora o invasiva	1 a 22 días
EIEC <i>E. coli</i> entero-invasiva	12 a 36 hrs	Ileon	Invasión mucosas.	Fiebre, vómito, evacuaciones con sangre y con moco, dolor abdominal.		
EAEC <i>E. coli</i> entero-agregativa	1 a 3 días	Ileon	Adherencia a mucosas.	Fiebre, vómito, evacuaciones con sangre y moco, dolor abdominal.	Secretora	14 días
Salmonella	8 a 24 hrs	Ileon terminal e intestino grueso	Invasión a tejidos submucosos, producción de enterotoxina.	Fiebre, vómito, evacuaciones sin/con sangre.	Secretora	3-10 días
Shigella	2 a 4 días	Ileon y colon	Invasión de mucosas, lipolisacáridos en la pared celular, producción de toxinas (neurotoxinas, citotoxina, enterotoxina).	Fiebre, vómito, evacuaciones con sangre.	Invasiva	8-15 días
Campylobacter <i>jejuni</i>	12 a 24 horas	Yeyuno	Invasión a mucosas, producción de toxinas, presencia de flagelos.	Fiebre, vómito, evacuaciones con/sin sangre.	Invasiva	3-14 días
<i>V. cholerae</i>	2 a 48 horas		Toxina colérica es una proteína multimérica termolábil que consiste en una subunidad A (holotoxina con y cinco subunidades B).	Vómito, evacuaciones sin sangre y moco.	Secretora	3-7 días
<i>E. histolytica</i>		Colon		Afebril o febril, vómito, evacuaciones con moco y sangre.	Invasiva	5-14 días
<i>G. lamblia</i>		Duodeno	Mecánico, daño de la mucosa y sobrecrecimiento bacteriano.	Afebril, vómito, evacuaciones sin sangre y con moco.		> 14 días
<i>Yersinia enterocolítica</i>	4 a 10 días	Ileon y colon	Producción de enterotoxina termolábil, producción de citotoxinas e invasión de las mucosas.	Fiebre, vómito, dolor abdominal, evacuaciones con/sin sangre.		2-3 semanas

El diagnóstico de rotavirus se realiza a través de la demostración del mismo en las evacuaciones mediante el microscopio electrónico, fijación de complemento, inmunofluorescencia, contrainmunoelectroforesis, ELISA y rotaforesis.<sup>1,30-32</sup>

Finalmente, la detección de parásitos se efectúa a través de coproparasitoscópico y raspado rectal.

## COMPLICACIONES

Se puede considerar a la diarrea aguda como consecuencia de la disminución de la absorción y de una mayor secreción de agua y electrólitos o una combinación de estos dos factores. La disminución de la absorción es resultado de una menor área de super-

ficie, alteración del epitelio, así como alteración en la digestión o en el transporte. También puede deberse a factores intraluminales.

La disminución del área de superficie, puede ser secundaria al daño de la membrana de borde del cepillo, por alguna infeción viral, bacteriana o parasitaria; por otro lado, la atrofia de las vellosidades que pueden ser dispersas o circunscritas, así como alteración en el recambio epitelial, es inducida por el rotavirus, proceso que culmina en proliferación y migración de las células a las criptas. Estas células inmaduras presentan una deficiencia en proteínas en transporte de borde del cepillo, enzimas hidroelectrolíticas y en la actividad de ATP-asa de sodio y de potasio de la membrana basolateral. Dentro de las complicaciones, las más importantes y primeras en presentarse son la deshidratación y la desnutrición.<sup>33-39</sup> (**Cuadro 2**).

**Cuadro 2. Evaluación clínica del paciente con diarrea**

Signos y síntomas	Deshidratación Leve	Deshidratación Moderada	Deshidratación Grave y/o Choque Hipovolémico
<b>Estado general</b>	Alerta, inquietud	Inquietud, irritabilidad	Estupor que puede evolucionar al coma, extremidades frías, húmedas, calambres
<b>Ojos</b>	Normales	Hundidos	Muy hundidos
<b>Mucosas</b>	Ligeramente secas	Secas, saliva filante	Muy secas, ausencia de saliva
<b>Sed</b>	Presente	Intensa	El paciente está tan afectado que no puede beber
<b>"Lienzo húmedo"</b>	Ausente	Presente	El pliegue se deshace en >2 seg.
<b>Manos</b>	Normales	Discretamente arrugadas	"Manos de lavandera"; se puede apreciar acrocirosis
<b>Llenado capilar</b>	< de 2"	De 3 a 5 seg.	>5 seg.
<b>Pulso radial</b>	Presente	Acelerado	Débil, indetectable
<b>Respiración</b>	Normal	Profunda, puede ser rápida	Profunda y rápida (respiración de Kussmaul)
<b>Diuresis</b>	Presente	Oliguria	Anuria
<b>Fontanela anterior</b>	Normal	Ligeramente deprimida	Muy deprimida

## TRATAMIENTO

Las infecciones gastrointestinales con frecuencia se autolimitan en los niños previamente sanos, de tal manera que la reposición de líquidos representa la piedra angular en el tratamiento de la enfermedad diarreica de cualquier etiología. La rehidratación oral evidencia ser eficaz en el manejo de la diarrea aguda tanto viral como bacteriana. En cualquier grupo etario, el uso de rehidratación intravenosa sólo la requieren los niños que presentan deshidratación de grave intensidad o que tengan intolerancia a la vía oral.<sup>40-44</sup>

El uso adecuado de antimicrobianos en el tratamiento de la diarrea bacteriana, representa uno de los mayores retos por varias razones: se ha observado que la susceptibilidad *in vitro* no necesariamente se correlaciona con la eficacia clínica. Esto ha quedado demostrado en ensayos clínicos controlados en pacientes con *Shigellosis*, donde el uso de antibióticos como furazolidona, cefalexina, amoxicilina, neomicina y kanamicina tienen poca eficacia clínica a pesar de las buenas susceptibilidades *in vitro*.<sup>45-50</sup> Otro factor limitante en el uso de antimicrobianos, es el retraso en la identificación de la etiología, ya que para la mayoría de los agentes no existen pruebas de diagnóstico rápido para uso rutinario y la clínica por lo general no es útil para el diagnóstico etiológico, pero en algunas ocasiones puede orientar. Por otro lado, incluso con la confirmación bacteriológica, el patrón de resistencias bacterianas varía ampliamente en las diferentes regiones. Esto dificulta más la selección apropiada de un antibiótico y evidencia la necesidad de contar con información epidemiológica local confiable. Por estas razones, es importante analizar todos los factores para iniciar un tratamiento antimicrobiano específico.<sup>51,52</sup>

### Rehidratación en la diarrea aguda

En la enfermedad diarreica, lo más importante es la oportuna y adecuada reposición de líquidos y electrolítos.<sup>53-55</sup> En términos generales, el grado de deshidratación de los pacientes determinará la forma y la cantidad en que se administrará la SRO.

Para el tratamiento de los pacientes con enfermedad diarreica aguda de cualquier etiología, incluido el cólera, existen tres esquemas de manejo que se detallan a continuación y que se utilizan de acuerdo con el estado de hidratación del enfermo.<sup>1, 40, 53, 56, 57</sup>

#### Plan A (Pacientes sin deshidratación)

1. - El paciente será instruido para que beba líquidos en cantidad abundante. Se puede consumir agua, caldos, tisanas, infusiones, bebidas de consumo local (aguas de coco, de jamaica, etc.).

2. - Se le indicará que continúe con su alimentación normal.

3. - Se le administrará antibiótico específico.

Es muy importante educar al paciente, a sus familiares y al propio equipo de salud para que identifiquen los signos de alarma de la deshidratación (persistencia/intensificación del cuadro diarreico; vómito incoercible; sed intensa, etc.). Si el paciente presenta cualquiera de estos signos de alarma, será necesario pasar al Plan B de tratamiento.

#### Plan B (Pacientes con deshidratación)

1.- Se pesará al paciente y se calculará la cantidad de SRO que se le proporcionará a razón de 100 ml/kg de peso. El volumen calculado se administrará durante un periodo de cuatro horas. Durante este lapso de tiempo, es necesario que el paciente sea monitorizado clínicamente en sus signos vitales (TA, FC, FR, diuresis horaria, balance hídrico, etc.), así como en la intensidad del cuadro digestivo.

2. - Se le indicará alimentación normal y una vez que haya aceptado la vía oral, se le administrará antibiótico específico.

3. - Si el paciente mejora en su estado de hidratación, se puede pasar al Plan A.

4. - En caso contrario, aplicar el Plan C.

#### Plan C (Pacientes con choque)

Este plan se reserva para aquellos pacientes con deshidratación grave o que cursan con franco estado de choque. (**Figura 1**).

El paso inicial en la “reanimación hidroelectrolítica” es la administración por una o dos vías venosas de una carga rápida de solución de Hartmann a razón de 50 cc/kg en una hora. Debe recordarse que los líquidos intravenosos se infunden más rápidamente si se administran a través de un catéter corto y grueso que por uno largo.

Durante esta primera fase de tratamiento, es clave que el equipo de salud vigile constante y cuidadosamente los signos vitales del paciente (TA, FC, FR, llenado capilar, diuresis horaria, gasto fecal y temperatura). Asimismo, es vital que se lleve el balance hídrico de modo que se sepa cuál es el volumen que se ha administrado al paciente y las pérdidas que ha registrado.

Si con esta primera “carga rápida” el paciente mejora en sus constantes fisiológicas, el equipo de salud debe reducir la velocidad de infusión de la solución intravenosa e iniciar la vía oral con la SRO. En caso de no aceptar la vía oral, el paciente seguirá recibiendo solución de Hartmann a razón de 25 cc/kg durante una hora. En términos generales, el enfermo recibirá un volumen de 100 cc/kg de solución de Hartmann en las primeras tres a cuatro horas.

Comúnmente, con este volumen se obtiene la “reanimación hidroelectrolítica” del paciente y es factible pasar al enfermo al Plan B. Sin embargo, si las malas condiciones persisten, el equipo de salud puede infundir una segunda carga rápida de solución de Hartmann y continuar con la evaluación cuidadosa del paciente. Si a pesar de esta segunda “carga rápida”, las condiciones del

paciente no mejoran, es necesario que se evalúe la posibilidad de que curse con alguna falla orgánica añadida.

La clave del manejo del paciente con deshidratación grave y/o choque hipovolémico radica en el cuidadoso monitoreo clínico del paciente y en la administración juiciosa de los líquidos. La hidratación endovenosa deberá ser preferentemente con solución de Hartmann, y como alternativa, con solución salina.

Una vez que el paciente haya sido sacado del estado de choque, es indispensable iniciar la administración de SRO y cuando haya tolerado la vía oral, se procederá a administrarle el tratamiento antibiótico correspondiente, previa toma de muestra fecal con hisopo rectal.

### *Tratamiento en gastroenteritis aguda bacteriana*

En el caso del cólera, se ha añadido el punto tres (uso de antibiótico específico) por las razones que se mencionan a continuación:<sup>6, 12, 13, 17-22, 27, 28, 33, 53, 56</sup>

- Reducen el periodo de excreción del microorganismo.
- Disminuyen rápidamente el volumen de las evacuaciones y reducen la necesidad de infundir grandes volúmenes de soluciones intravenosas.
- Cortan la cadena de transmisión secundaria del padecimiento.

En México, está normado el uso de los siguientes antibacterianos en el tratamiento del cólera, de acuerdo con el **Cuadro 3**.

La doxiciclina se puede utilizar en mujeres embarazadas, ya que pasa en menor grado la barrera placentaria que otras tetraciclinas, además que un “pulso” de dicho medicamento no representa más riesgo para el producto. (**Cuadro 4**).

### **PROFILAXIS**

Actualmente contamos con vacuna para *Vibrio cholerae*, la cual es una vacuna de bacteria viva atenuada elaborada mediante ingeniería genética. Está compuesta como mínimo por  $2 \times 10^{19}$  gérmenes vivos de la cepa atenuada de *Vibrio cholerae* CVD 103-HgR en forma liofilizada.

Excipientes para la vacuna: sacarosa, máximo 300 mg, lactosa, ácido ascórbico, aspartame e hidrolizado de caseína, máximo 2.1 g. Para el tampón: 2.65 g de hidrógeno carbonato sódico, 1.65 g de ácido ascórbico y 0.2 g de lactosa. La presentación en caja doble con una dosis de tampón (A) y de vacuna (B).

A la vacuna se le añade, para la toma, un tampón de hidrógeno carbonato sódico y ácido ascórbico, con el fin de neutralizar el ácido gástrico y de esta manera mantener la capacidad de reproducción de la cepa vacunal. Se administra por vía oral una dosis, y en caso necesario, se recomienda la revacunación a los seis meses de la primera dosis. La vacuna ha demostrado su eficacia contra los dos biotipos (clásico y El Tor). La protección vacunal resulta eficaz aproximadamente ocho días después de tomarla y se mantiene por lo

Uso de los siguientes antibacterianos en el tratamiento del cólera, en México.

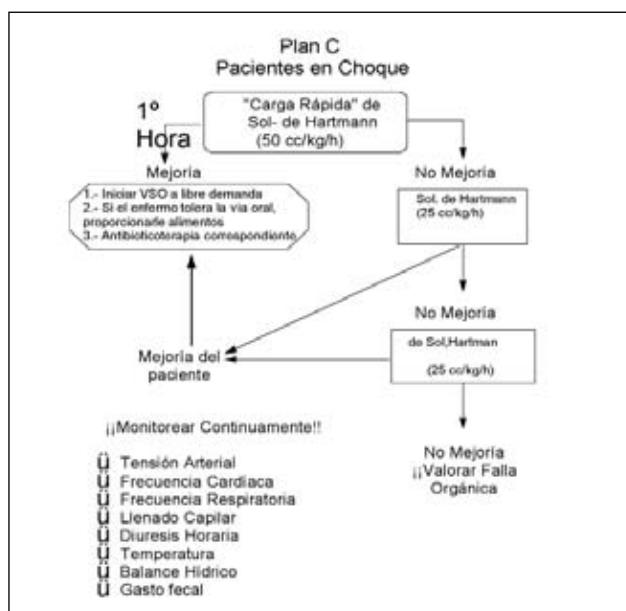
**Cuadro 3. Uso de antibióticos en la diarrea aguda**

Edad	Antibacteriano	Dosis
< de 5 años	Eritromicina, suspensión	30 mg/kg de peso/día durante 3 días
5 - 9 años	Doxiciclina, cápsulas 100 mg	Una cápsula (DOSIS ÚNICA)
10 - 14 años	Doxiciclina, cápsulas 100 mg	Dos cápsulas (DOSIS ÚNICA)
> de 15 años	Doxiciclina, cápsulas 100 mg	Tres cápsulas (DOSIS ÚNICA)

Fuente: NOM-016-SSA2-1994 “Para la vigilancia, prevención, control, manejo y tratamiento del cólera”.

**Cuadro 4. Uso de antibióticos en diarrea condicionada por bacterias**

Germen	Antibiótico de elección	Antibiótico alterno	Administración en días
<i>Shigella</i>	TMP/SMX Ampicilina	Cefixima, cefepime, ceftriaxona, cefamandol, ciprofloxacina	5 días
<i>Salmonella no typhi</i>	TMP/SMX	Cefuroxima, ceftriaxona, cloranfenicol	5 – 7 días
<i>Campylobacter</i>	Eritromicina	Azitromicina, claritromicina furazolidona, cloranfenicol imipenem	5 – 7 días
<i>Yersinia</i>	Cefuroxima, ceftriaxona, ceftazidime	Cefepime, meropenem, imipenem	2 – 6 semanas
ECEP	TMP/SMX Meticilina	Neomicina, colistín, gentamicina.	5 - 7 días
ECET	TMP/SMX	Furazolidona, doxiciclina, ciprofloxacina, norfloxacina, bismuto (viajeros)	5 – 7 días
ECEI	TMP/SMX Ampicilina	Cefuroxima, cefibutene, ceftriaxona, cefotaxima.	5 – 7 días



**Figura 1.** Esquema de manejo en el paciente con deshidratación severa.

menos seis meses. La cepa vacunal es capaz de inducir una respuesta inmune local, tanto intestinal como humoral, contra la bacteria y la toxina del cólera.<sup>51,52</sup>

Hay dos vacunas en este momento en fase III de investigación como profilaxis para rotavirus: una polivalente y una monovalente, homóloga de virus vivo atenuada, de las cuales aún no contamos con datos específicos para determinar cuál sería la vacuna más inmunogénica, segura y eficaz que se podría administrar a niños mexicanos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Manual para la vigilancia Epidemiológica de Diarrea por Rotavirus. 1a edición Enero 2001 ISBN 968-811-925-3.
2. Patricia Ramírez S. J Antonio Rojo P. y col. Morbimortalidad por *Vibrio Cholerae* en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado de 1991 a 1995 en población pediátrica. Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Vol. XI núm. 41 julio-septiembre 1997; pág. 27-30.
3. Lezana FMA. Morbilidad y mortalidad por enfermedades diarréicas en México. En: SSA/UNICEFIOPS: Manejo efectivo de diarreas agudas en niños y cólera. México, 1993.

4. Cravioto, A. El ecosistema microbiano gastrointestinal. *Rev Enf Inf Ped* 1989; II(7):8-12.
5. Black RE. Pathogens that cause traveler's diarrhea in Latin America and Africa. *Rev Inf Dis* 1986;8 (Suppl):131.
6. Gómez BD, Briones LE, Coronell RW, Coria LJ, Giono CS, Díaz GFJ. Gastroenteritis. En: González SN, Torales TN, Gómez BD. Infectología Clínica Pediátrica. Séptima Edición 2004. Editorial McGraw Hill. Pág. 159-187.
7. Boletín epidemiológico SSA México. Semana 30 2004.
8. Victoria C.G, Smith P.G, Vaughan J.P, et al. Infant feeding and deaths due to diarrhea. *Am J Epidemiol* 1989; 129:1032-1041.
9. Claeson M, Merson MH. Global progress in the control of diarrheal diseases. *Pediatric Infect Dis J* 1990;60:605-13.
10. Prado D, Lopez E, Liu H, et al. Ceftibuten and trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of *Shigella* and enteroinvasive *E.coli*. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:644-647.
11. Romero Cabello R, Herrera Benavente I Fco. Síndrome diarreico infeccioso. Primera Edición. Editorial Médica Panamericana 2002. ISBN968-7157-99-2. 84-7903-640-0 pag. 143-8. 122-130.
12. Velasco Castrejón O, Escobar Gutiérrez A, Valdespino JL. Epidemiología de las helmintiasis intestinales en México. Bases para su control. Publicación Técnica del IN- DRE # 24, SSA, México, 1993.
13. Reyes H, Tomé P, Gutiérrez G, et al. La mortalidad por enfermedad diarreica en México: ¿Problema de acceso o de calidad de atención? Salud Pública de México 1998;40:pp.316-323.
14. Jin S, Kilgore PE, Holman RC, et al. Trends in hospitalizations for diarrhea in United States children from 1979 through 1992: estimates of the morbidity associated with rotavirus. *Pediatr Infect Dis J*. 1996;15:397-404.
15. Velázquez F.R, Matson N.O, Calva J.J., et al. Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl Journal Medica* 1996;335:1022-1028.
16. Gordillo Paniagua. Electrolitos en pediatría. Fisiología Clínica, cuarta edición.
17. Kumate J, Isibasi A. Pediatric diarrheal a global perspective. *Ped Infect Dis* 1986;5:521.
18. Cicirello H.G. and Glass R.I. Current concepts of the epidemiology of diarrheal diseases. *Semm Ped Infect Dis* 1994;5:163-167.
19. Anuario de Morbilidad. Secretaría de Salud, DGE, 1998.
20. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI). Defunciones por enfermedad diarreica en menores de 5 años según entidad federativa, 1990-1998. Estadísticas Vitales, México, 1999.
21. Guecrant RL, Kirchhoff LV, Shields DS, et al. Prospective study of diarrheal illnesses in northeastern Brazil: patterns of disease, nutritional impact, etiologies and risk factors. *J Infect Dis* 1983;148:986-97.
22. Bennish ML, Wojtyniak BJ. Mortality due to shigellosis: community and hospital data. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl 14):S245-51.
23. Leon Mizrahi M, Onofre Muñoz H. Infecciones entéricas Fisiopatología y Tratamiento de sus complicaciones. Manual Moderno . Segunda edición.
24. Emmanuel Lebenthal. Clínicas Pediátricas de Norteamérica volumen 2, 1996. Gastroenterología parte I. Editorial Interamericana.
25. Beattie R. M., Vierra M. C., Phillips A. n, et al. Carbohydrate intolerance after rotavirus gastroenteritis: A rare problem in the 1990's. *Archive Diseases Children* 1995;72:446.
26. Velásquez FR, JJ Calva, ML Guerrero D. Mass, RI Glass. LK Pickering an GM. Ruiz Palacios. Protective effect of a natural rotavirus infection against reinfection and diarrhoea. *J. Infect Dis* ;124-235.
27. Tomé P, Reyes H, Rodríguez L, et al. Muerte por diarrea aguda en niños: un estudio de factores pronósticos. *Salud Pública de México* 1996; 38:pp.227 -235.
28. Mata L, Simbom A, Urrutia JJ, et al. Epidemiology of rotavirus in a cohort of 45 Guatemalan Mayan Indian children observed from birth to the age of three years. *J Infect Dis* 1980;148:pp.452-461.
29. Pickering LK, Evans, DG, Dupont HL, et al Diarrhoea caused by Shigella, Rotavirus and Giardia in day care centers: prospectivestudy. *J Pediatr* 1981;99:51-56.
30. Sepúlveda J. Malnutrition and Infectious diseases. A longitudinal study of interaction and risk factor. Perspectivas en Salud Pública No. 9. Instituto Nacional de Salud Pública, México, 1990.
31. Bern C, Martínez J, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten year update. *Bull World Health Organization* 1992;70:pp.705-714.
32. Cama RI, Parashar UD, Taylor DN, et al. Enteropathogens and other factors associated with severe disease in children with acute watery diarrhea in Lima, Perú. *J Infect Dis* 1999;179:1139-1144.
33. Sepúlveda J., Willet W., Muñoz A. Malnutrition and diarrhea, a longitudinal study among urban Mexican children. *Am J Epidemiol* 1988;127:pp.365-376.
34. Johnson PC, Hoy J, Mathewson JS, y col. Ocurrence of Norwalk virus infections among adult in Mexico. *J Inf Dis* 1990;162:389.
35. Mackowiak, PA. The normal microbial flora. *N. Eng. J. Med* 1982; 307:83-93,
36. Krugman Saul. Enfermedades infecciosas, Editorial Interamericana. México 1991. p. 7.
37. Dr. Felipe Mota H. Dra. Claudia Gutiérrez C. Diarrea aguda, PAC P-1. 1996.
38. Cheney CP, Wong CR. Acute infectious diarrhea. *Med Clin North Am* 1993;77:1169-95.
39. Gurwith M.J., Williams T.W. Gastroenteritis in children: A two year review in Manitoba. 1. Etiology. *J Infect Dis* 1977;136:239-247.
40. Ralph D. Feigin, MD. Diarrheal Disease. Seminars in Pediatric Infectious Diseases. Vol. 5. No. 3. July 1994.
41. Velásquez FR, JJ Calva, ML Guerrero D. Mass, RI Glass. LK Pickering an GM. Ruiz Palacios. Cohort study of rotavirus serotype patterns in symptomatic and asymptomatic infections in Mexican Children. *Pediatr Infect Dis J* 12:54-61.
42. Khoshoo V, Bhan M. K, Jayashree S, et al. Rotavirus infection and persistent diarrhea in young children. *Lancet* 1990;2:1314-1315.
43. Yolkeen R.H, Murphy M. Sudent death infant syndrome associated with rotavirus infection. *J Med Vir* 1982; 10:pp.291-296.
44. Hurcho L, Sánchez D, Contreras M, et al. Occult blood and fecal leukocytes as screening tests in childhood infectious diarrhea: An old problem revisited. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:474-477.
45. Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, et al. Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings and etiologies. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl):S41-50.
46. Prado V, O'Ryan ML. Acute gastroenteritis in Latin America. *Infect Dis Clin NorthAm* 1994;8:77-105.
47. Levin MM. Antimicrobial therapy for infectious diarrhea. *Rev Infect Dis* 1986;8(Suppl 2):S207-16.
48. Glandt M, Adachi JA, Mathewson 11, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* as a cause of traveler's diarrhea: clinical response to ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1999;29:35-8.
49. Bradley R, Rahman M, Khan EH. Antimicrobial resistance in

- organism causing diarrheal disease. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl): S102-105.
50. Gutiérrez G, Tapia Conyer R, Kumate J. Impact of oral rehydration and selected public health interventions on reduction of mortality from childhood diarrhoeal diseases in Mexico. *Bull World Health Organization* 1996;74:pp.189-197.
51. NOM-016-SSA2-1994 "Para la vigilancia, prevención, control, manejo y tratamiento del cólera".
52. Valeria Prado Jiménez. Vacuna contra el cólera en Macías Parra Mercedes: Inmunizaciones. 2<sup>a</sup> edición México DF. Mc Graw-Hill Interamericana 2001; 101-117.
53. González N, Saltigera P. Córera. Conceptos Actuales. Libro editorial Interamericana: McGRAW-Hill, 1992.
54. Mota HF, Gómez UJ, Garrido MT, Gibovich G. Percepción del manejo de caso de diarrea en establecimientos de salud. *Bol Med Hosp Infant* 1994;51:1.
55. Ryder RW, Oquist Ca. Greenberg H, y col. Traveler's diarrhea in Panamanian tourists in Mexico. *J Infect Dis* 144:442,1981.
56. Dirección General de Epidemiología de la SSA, Programa Nacional de Vigilancia y Control del Córera 1999.
57. Richards L, Claeson M, Pierce N. Management of acute diarrhea in children: lessons learned. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:5-9.