

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



**BIODIAGNOSTICO DE GASTROENTERITIS EN UN HOSPITAL
DEL 3ER NIVEL DE ATENCION**

PRESENTA:

DR. MIGUEL ANGEL FIGUEROA CAMACHO

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA CLÍNICA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**RESIDENCIA DE PATOLOGIA CLÍNICA
DEPARTAMENTO DE LABORATORIO CLÍNICO
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL
HEROES DE PADIERNA 10700, CAMINO A SANTA TERESA 1055.**

10 DE OCTUBRE DEL 2021

**TUTOR: DRA. NANCY GERÓNIMO GUEVARA
CO ASESORES: DRA. CORALIA GABRIELA RIOS CORSO**



**CD DE MÉXICO.
AGOSTO 2021**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE:

1. AGRADECIMIENTOS -----	pag4
2. DEDICATORIA -----	pag5
3. RESUMEN -----	pag6
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION E INTRODUCCION -----	pag9
5. ANTECEDENTES -----	pag12
6. INDICADORES DE CALIDAD Y DEFINICIONES -----	pag15
- OBTENCION DEL ESPECIMEN	
- PGI FILMARRAY	
7. RESUMEN DE ORGANISMOS DETECTADOS: BACTERIAS, PARASITOS, VIRUS -----	pag17
8. JUSTIFICACION -----	pag29
9. PREGUNTA DE INVESTIGACION, HIPOTESIS Y METODOLOGIA -----	pag30
- UNIVERSO	
- CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	
- METODOLOGIA / MATERIAL Y METODOS	
- PROCESO DE LA MUESTRA	
- TECNICA EMPLEADA PARA LA PCR MULTIPLEX	
10. RESULTADOS -----	pag33
11. CONCLUSIONES -----	pag48
12. LIMITACIONES -----	pag51
13. REFERENCIA BIBLIOGRAFICA -----	pag52

ESTA TESIS SE LLEVO A CABO EN EL HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL EN EL AREA DE LABORATORIO DE REFERENCIA.

AGRADECIMIENTOS

Al personal de laboratorio de clínico en específico el área de referencia donde se llevan a cabo los estudios de Biología Molecular (PCR) por su enseñanza y apoyo.

Al personal de Laboratorio Clínico, A la Dra. Nancy Gerónimo Guevara y a la Dra. Coralia Gabriela Ríos Corso por proporcionar los datos para este estudio.

Al departamento de enseñanza medica por su ayuda en mi formación, incluyendo al equipo de Medicina interna, al Dr. Enrique Juan Diaz Greene, al Equipo de Pediatría al Dr. Ramon Peñaloza Aguilar y a la Maestra en dirección de organizaciones de la salud Nataly Ramírez García por fomentar las ganas de brindar casos clínicos a sus residentes de dicha especialidad y acercarlos al santuario de la medicina que yo considero es el laboratorio.

Al Dr. Jesús Simón Domínguez, nuestro profesor titular del curso de especialización en Patología Clínica por su tiempo, paciencia e incondicional disposición como uno de los adjuntos asesores de esta tesis.

DEDICATORIA:

A mis padres por formar a un ser humano independiente, por su ejemplo, apoyo incondicional y encaminarme en el mundo de la ciencia y la medicina.

A la mujer que tanto amo, que me llena de dicha y me motiva a ser el mejor. No hay palabras suficientes que describan el cómo su amor me brinda las ganas de estudiar y saber mas día a día y dar lo mejor de mí en mi especialidad; gracias por tu infinita paciencia y amor Lidia Flores Velázquez.

A mi hija Jannelle Sofia Figueroa, lo mejor que Dios me ha podido brindar, pues es la razón para estar en esta especialidad y brindarle un futuro mejor, a sabiendas del sacrificio que uno realiza por que los hijos valen todo el esfuerzo del mundo.

A mis contados amigos y hermanos, quienes siempre fueron una razón más para sonreír. Ellos me enseñaron sobre esa “delgada línea” la cual es fácil de atravesar y hay que cuidar no rebasarla.

Resumen:

Objetivo: Determinar la frecuencia de los patógenos entéricos detectados con el uso de estudios de biología molecular, en este caso por PCR, Panel Gastrointestinal (PGI) FilmArray en un hospital del 3er nivel de atención. **Métodos:** se realizó un estudio retrospectivo, observacional y transversal de los resultados del panel FilmArray Gastrointestinal en pacientes, tanto internos como externos, que se hayan sometido a dicha prueba con impresión diagnóstica de gastroenteritis/enfermedad diarreica aguda en el Hospital Ángeles del Pedregal en el periodo comprendido de agosto 2018 hasta agosto 2021. **Resultados:** Se realizaron un total de 1,704 estudios de Biología molecular con el aparato FilmArray, PCR multiplexado PGI en este periodo de 3 años, desglosando por grupos de edad los resultados; Un total de 31 pacientes menores de 1 año de edad fueron estudiados con el PGI FilmArray, encontrando una prevalencia por Norovirus GI/GII (10 casos 32.25%), seguida de E. coli enteropatógena (19.35%) y posteriormente Clostridium Difficile (16.12%). Las parasitosis solo incluyeron 1 caso de Cryptosporidiosis (3.22%) y 1 Ciclosporiasis (3.22%). Se aprecia solo 1 caso de Adenovirus (3.22%). Sapovirus, Rotavirus y Astrovirus (3 casos c/u, 9.67% c/u), en conjunto con Norovirus GI/GII y Adenovirus representan el 64% de los casos totales de infecciones gastrointestinales en este rubro, predominando las infecciones virales en menores de 1 año. En los lactantes de 1-2 años de edad resaltan las infecciones por patotipos de Escherichia coli (54.83% sin contar con Shigella/E. coli enteroinvasiva), predominando la E. coli enteropatógena (20.96%). Sin embargo, Norovirus GI/GII (12 casos, 19.35%) continúa siendo un importante agente etiológico en el extremo de la vida como causante de infecciones gastrointestinales de origen viral, seguido de Sapovirus (10 casos, 16.12%). Clostridium Difficile (11 casos, 17.74%) sigue siendo también un importante agente etiológico en este rubro. 38 infecciones virales se reportaron en este rubro de lactantes (61.29%), de nueva cuenta predominando en los extremos de la vida. 110 patógenos fueron detectados en estos pacientes. En preescolares de 3-5 años de edad predominó la detección de Shigella y Salmonella con 5 casos c/u, 22.72% c/u. Clostridioides (Clostridium) difficile (9.09%) fue detectado en este rubro durante el periodo comprendido de agosto 2018- agosto 2021 en los preescolares empatado con Campylobacter (4 casos, 9.09%). Los patotipos de E. coli (22.72%) aparecen como 1/5 de los causantes de gastroenteritis/ enfermedad diarreica aguda en los preescolares. 1/5 de los casos fue debido a infecciones virales (9 detecciones, 20.45%) predominando rotavirus con 3 detecciones (6.81%). Se estudiaron un total de 27 preescolares de entre 3 y 5 años de edad y 38 patógenos fueron detectados en este rubro. 31 escolares de entre 6 y 10 años fueron estudiados en el periodo comprendido de agosto 2018- agosto 2021; Los patotipos

de *E. coli* (30 casos sin contar *Shigella/E. coli* enteroinvasiva, 52.63%) parecen ser los agentes etiológicos más relevantes en la edad pediátrica escolar. 8 infecciones virales fueron reportadas (*Astrovirus* 1.75%, *Sapovirus* 3.50%, *Rotavirus* 7% y *Norovirus GI/II* 1.75% con un total del 14% para infecciones virales en este rubro) y aparece *Giardiasis* en 2 de los pacientes (3.50%). 51 patógenos fueron detectados en este rubro. Se estudiaron 86 preadolescentes y adolescentes en total. 116 patógenos fueron detectados en este rubro. Los patotipos de *E. coli* (37.03% sin contar con *Shigella/E. coli* enteroinvasiva) son los agentes etiológicos que más se detectan en el panel gastrointestinal FilmArray en este rubro; En nuestro país, en mayores de 12 años de edad se pueden considerar como parte de la microbiota normal intestinal. Se aprecian 11 casos de *Shigella* (8.14%), 10 de *Clostridioides difficile* (7.40%), 10 de *Salmonella* (7.40%) y 9 de *Campylobacter* (6.66%). *GI/GII Norovirus* con 11 casos (8.14%) y un total de 17 casos de infección con agente viral implicado (12.59%). Se aprecian 7 casos de parasitosis en total en los adolescentes (5.18% de los casos). 1038 adultos de entre 19 y 64 años de edad fueron estudiados con el panel gastrointestinal FilmArray; Se detecta *E. coli* enteroagregativa (16.10%, y todos los patotipos excepto *Shigella* dan un total de 42.73%) seguida de *Cyclospora cayetanensis* con 7.51% de los casos. La combinación de *Cyclospora* con *Giardia lamblia* (16 casos= 1%) y *Cryptosporidium* (14 casos 0.87%) suman un total de 150 casos de parasitosis en este rango de edad (equivalente al 9.39% de los casos en los adultos). *Clostridioides (Clostridium) difficile* (5.88%) es el siguiente patógeno en la lista cuyo impacto hospitalario conlleva a costes ya descritos en la bibliografía presente. *Norovirus GI/GII* (5.38%) también se detectó en los adultos. *Salmonella* y *Rotavirus* presentan el 3.50% y 3.44% de los casos en edad adulta de gastroenteritis. Se detectaron 4 casos de *Vibrio cholerae* (0.25%) y 10 casos de *Vibrio spp.* (0.62%) en el tiempo comprendido de agosto 2018-2021. Se detectaron 1,302 patógenos en el PGI en este rubro. En la población geriátrica de entre 65-89 años de edad, 457 patógenos detectados en este extremo de la vida, pertenecientes a 423 pacientes que fueron estudiados, donde se aprecian los patotipos de *E. coli* (41.08% sin contar con *Shigella/E. coli* enteroinvasiva) con la mayor prevalencia en este periodo de estudio en pacientes geriátricos. *Clostridioides (Clostridium) difficile* se detectó en 52 de los PGI (8.5%). *Cyclospora cayetanensis* (5.07%) sigue apareciendo debido a un brote encontrado en el verano del 2019 y este verano del 2021. Se aprecian 2 casos de *Vibrio cholerae* y 9 casos de *Vibrio spp.*, un total de 1.8% de los casos en la edad geriátrica. Las infecciones virales detectadas incluyeron *Rotavirus* predominantemente con 24 casos (3.92% de los casos) como agente diarreogénico, seguido de *GI/GII Norovirus* con 13 casos (2.12%). Pacientes geriátricos mayores de 90 años de edad incluyen a 6 pacientes detectando 2 *E. coli* enteropatógena (33.33%).

Contamos con pocos pacientes que se realizaron PGI en este extremo de la vida en nuestro estudio. Es importante destacar que identificamos 6 casos de *Vibrio cholerae*, los cuales no se aprecian en el reporte SINAVE.

Conclusiones: Los estudios de biología molecular son una herramienta útil para el diagnóstico etiológico de las enfermedades diarreicas agudas, pues la rápida disposición de resultados encamina a un manejo oportuno y dirigido. Se aprecia que en nuestro hospital privado que, los agentes etiológicos de la enfermedad diarreica aguda, no difieren de lo que la bibliografía de antaño menciona acerca de las infecciones virales como el principal agente etiológico para gastroenteritis en general, destacando Norovirus GI/GII y Rotavirus como los principales. Los patotipos de *E. coli*, *Clostridium difficile*, *Shigella* y *Salmonella* en ese orden son los patógenos entéricos bacterianos más prevalentes en este estudio, seguidos por *Cyclospora cayentanensis* como patógeno parasitario con 156 casos en total. Esto da la pauta para comparar a futuro otras publicaciones de otros hospitales los agentes etiológicos para enfermedad diarreica aguda, y así, con una base de datos diferente a la nuestra podríamos descubrir si efectivamente existe una correlación entre el tipo de población de nuestro medio, los agentes etiológicos encontrados en brotes, la prevalencia de infecciones por patotipos de *E. coli* y su asociación en enfermedad diarreica aguda.

Biodiagnóstico en gastroenteritis en un hospital de 3er nivel

¿Cuál es la frecuencia de patógenos entéricos detectados con el uso del Panel FilmArray GI en el lapso del 20 de agosto del 2019 al 20 de agosto del 2021 en un hospital de tercer nivel de atención?

Introducción

La gastroenteritis de origen infeccioso es la disfunción y la inflamación intestinal provocada por un microorganismo de origen bacteriano, viral y parasitario o sus toxinas. Cursa con diarrea, acompañada o no de fiebre, vómitos y dolor abdominal. Representa una causa importante de morbilidad mundial y una de las primeras de mortalidad en los países en vías de desarrollo. En el pasado, la deshidratación grave y la pérdida de líquidos eran las principales causas de muerte por diarrea. En la actualidad, es probable que otras causas, como las infecciones bacterianas septicémicas, sean responsables de una proporción cada vez mayor de muertes relacionadas con la diarrea. Los pacientes malnutridos o inmunodeprimidos son los que presentan mayor riesgo de enfermedades diarreicas potencialmente mortales. Debido a la transición epidemiológica en México antes de 1980, las principales causas de mortalidad eran infectocontagiosas. Sin embargo, a pesar de que las enfermedades diarreicas agudas (EDAS) poseen una tendencia secular descendente, las que han disminuido en 55.7% de 1988 a 2011, para este último año aparecen todavía dentro de las 20 principales causas de mortalidad general en nuestro país, ocupan el lugar 18 y la mayor parte de las defunciones por este padecimiento. Se reportan para el año 2014, de acuerdo con las guías de práctica clínica y la Secretaría de Salud, más de cinco millones y medio de casos de diarrea de origen infeccioso. En 2017, según datos del INEGI, de los 569 decesos por enfermedades diarreicas agudas en menores de cinco años, la causa principal de muerte fue la clasificada como diarrea y gastroenteritis de presunto origen infeccioso, ya que representó 96.3% (548 casos). Como segunda causa, aparecen las infecciones intestinales debidas a microorganismos especificados con sólo 1.4% (ocho casos) (1,2,66).

Las infecciones gastrointestinales continúan siendo un problema de salud pública en países en vías de desarrollo e industrializados. A pesar de los avances en las políticas públicas de sanidad, las regulaciones en la seguridad de los alimentos y las inmunizaciones, estas enfermedades siguen afectando a millones de personas cada año, siendo la población pediátrica la más vulnerable. Esta situación se ve agravada con la aparición de brotes de diarrea que modifican dramáticamente el escenario epidemiológico. En este sentido, el diagnóstico rápido y preciso, ha demostrado un gran impacto en el manejo y en la vigilancia epidemiológica de estas infecciones. Uno de los mayores

obstáculos en el diagnóstico de las infecciones gastrointestinales es el amplio número de patógenos virales, bacterianos y parasitarios asociados, que dificultan tanto el cultivo como la identificación de los agentes etiológicos involucrados (1). El cultivo microbiológico "clásico" se ha enfocado principalmente en el cultivo de patógenos como *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp.; y pruebas rápidas para la detección de rotavirus. Sin embargo, estos patógenos dan cuenta aproximadamente de 25% de los agentes etiológicos de diarrea. (1)(2)(6)

Su duración es inferior a 14 días si su inicio es agudo, pero si se mantiene de dos a cuatro semanas, se denomina diarrea persistente. Suele ir acompañada de otros síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal e incluso fiebre, esta última puede entenderse como una respuesta protectora frente a agresiones intestinales. Por su origen, podemos clasificarla en dos rubros: infecciosa, que constituye 80% de los casos de diarrea aguda y su forma de adquisición más habitual es el contagio de persona a persona o por la ingesta de alimentos y agua contaminada. No infecciosa, que puede venir provocada por distintas causas incluyendo fármacos, alergia o intolerancia a los alimentos, estrés psicológico y patologías crónicas (1,66).

El diagnóstico de las diarreas agudas bacterianas se realiza mediante la prescripción de coprocultivos típicos u orientados, realizados después del interrogatorio. Después del examen macroscópico y microscópico de las heces (diagnóstico de orientación), el cultivo puede poner en evidencia *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* o *Yersinia*, que serán siempre considerados como patógenos, mientras que, salvo excepción notable, la presencia de *E. coli* forma parte de la flora cólica comensal. (1)

Sin embargo, los estudios de basados en amplificación de ácidos nucleicos han revolucionado el diagnóstico y manejo de pacientes con sospecha de gastroenteritis los cuales, en relación con los cultivos de materia fecal, han empezado a reemplazarlo por su alta sensibilidad, especificidad y rapidez para el diagnóstico etiológico. (2)

La Gastroenteritis es una gran causa de morbimortalidad a nivel mundial donde la CDC estima un aproximado de 48 millones de casos anuales en Estados Unidos (2), mientras que en México las últimas cifras según la vigilancia epidemiológica semanal de la secretaria de salud (Semana 26, 2020) arroja un total de 1,403,059 de casos de enfermedades infecciosas y parasitarias del aparato digestivo; 1,022 shigelosis; 22,641 salmonelosis; 0 casos de cólera; 8,963 casos de fiebre tifoidea; 2,807 de casos de Paratifoidea; 9,340 casos de Intoxicación alimentaria bacteriana; 61,455 casos de Amebiasis intestinal; 292 casos de Absceso Hepático Amebiano; 24,668 de otras infecciones

intestinales debidas a protozoarios; 3,096 casos de Giardiasis; 33,257 reportes de otras Helmintiasis; 12,861 casos de Ascariasis; 3,441 acumulados de Enterobiasis y 1,539,259 acumulados de Enfermedades Infecciosas Intestinales por la CIE-10 (3,126,161 infecciones gastrointestinales) (3).

La enfermedad diarreica aguda puede ocurrir por infección de etiología parasitaria, bacteriana o viral, típicamente resultando en un síndrome diarreico asociado a síntomas entéricos como dolor abdominal, fiebre, malestar general, evacuaciones sanguinolentas, nausea y vomito que generalmente duran menos de 14 días. Aunque la gran mayoría de las infecciones gastrointestinales son autolimitadas, pueden resultar en hospitalización por enfermedad más severa, incluyendo complicaciones o secuelas como Síndrome de Guillan-Barre, Artritis reactiva, Síndrome de intestino irritable postinfeccion, Síndrome de malabsorción postinfeccion o Síndrome Urémico Hemolítico. (2,5)

Antecedentes:

Con el advenimiento del PCR y sus modalidades multiplex para el diagnóstico mediante extracción de DNA de enfermedades infecciosas, particularmente las gastrointestinales, se ha incrementado la sensibilidad y especificidad de esta modalidad diagnóstica y múltiples estudios han demostrado la utilidad de este desde Platts-Mills y colab. (2012) y Raich/Powell (2014). (4)

En general, el diagnóstico mediante técnicas de biología molecular ha tenido un fuerte impacto en la detección de patógenos. En el estudio de las infecciones gastrointestinales, estas técnicas han ampliado el número de patógenos detectados, sobre todo con el uso de técnicas de reacciones de la polimerasa en cadena múltiple. Sin embargo, estas técnicas son costosas, requieren de personal entrenado y están limitadas a ciertos patógenos, careciendo además de validaciones y certificaciones que entreguen seguridad al equipo clínico para la indicación del tratamiento adecuado. Recientemente, la Food and Drugs Administration (FDA) ha liberado para su uso en clínica el panel FilmArray GI®, que permite, en una sola reacción, la detección de 22 patógenos entéricos (4,7,66).

El FilmArray Gastrointestinal (GI) Panel es una prueba diagnóstica cualitativa multiplexada basada en ácidos nucleicos in vitro prevista para ser utilizada con el instrumento FilmArray. El FilmArray GI Panel puede detectar e identificar simultáneamente ácidos nucleicos procedentes de múltiples bacterias, virus y parásitos directamente en muestras de heces en medio de transporte Cary Blair obtenidos de individuos con indicios y/o síntomas de infección gastrointestinal. (7)

El Panel Gastrointestinal (PGI) FilmArray (Biofire Diagnostic) permite, en una sola reacción, la detección de 22 patógenos entéricos: virales (adenovirus F40/41, astro virus, noro virus GI/GII, rotavirus A, sapovirus I, II, IV and V), bacterianos (*Campylobacter* spp., *Clostridium difficile*, *Plesiomonas shigelloides*, *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolítica*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio cholerae*, *Shigella* spp., *Escherichia coli* (*E. coli*) enteroagregativa (EAEC), *E. coli* enteropatógena (EPEC), *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC) y *E. coli* enteroinvasora (EIEC), y parasitarios (*Cryptosporidium*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*). Esta técnica integra la extracción y purificación de ácidos nucleicos directamente de la muestra, la RPC y la detección de las regiones génicas amplificadas. El proceso completo entrega resultados en alrededor de una hora. (6,7)

En México, La vigilancia Epidemiológica Semanal (SINAVE/SALUD 2020) reporta a la fecha los casos por entidad federativa de enfermedades infecciosas y parasitarias del aparato digestivo (Salmonelosis, Shigelosis, Infecciones gastrointestinales por otros organismos y las mal definidas, Tifoidea y Paratifoidea, Cólera, Intoxicación Alimenticia, Amebiasis, Absceso Hepático amebiano, infecciones por protozoos, Giardiasis y Helminthos), las cuales nos abren un panorama acerca de las afecciones gastrointestinales más comunes en nuestro país y no orientan por entidad federativa la incidencia y prevalencia de esas afecciones. En el 2019, la Cd de México reporto en todo el año un total de 459 casos de Salmonelosis, 11 casos de Shigelosis y 231,915 infecciones intestinales sin una etiología definida; ningún caso de cólera documentada, 68 casos de fiebre tifoidea, 21 casos de fiebre paratifoidea, 1224 intoxicaciones alimenticias bacterianas, 2727 amebiasis intestinales y 37 abscesos hepáticos amebianos; 1678 infecciones por protozoos intestinales, 220 Giardiasis y 3152 helmintiasis. Destaca la gran cantidad de afecciones sin etiología definida, puesto que la enfermedad diarreaica aguda se maneja en la gran mayoría de las veces como sintomática (plan y esquemas A, B, C de hidratación); el conocer la etiología de dicha afección orienta hacia un manejo dirigido y evita complicaciones que pueden llegar a condicionar grandes costos por hospitalizaciones y hasta ser fatales. (3)

Según el boletín epidemiológico, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de información (SINAVE), cuya publicación actual es la del 2 de agosto 2021 (Semana Epidemiológica numero 29), reportan los siguientes casos a la fecha de las siguientes condiciones y enfermedades relacionadas con enfermedad diarreaica aguda y gastroenteritis como se describe a continuación en la tabla 1 y 2 (3):

ENFERMEDAD	CIE-10ª REV	En la semana epidemiológica numero 39-2021	Acumulado 2020
Cólera	A00	0	0
Enfermedades infecciosas intestinales	A01-A03, A04, A05, A06.0-A06.3, A06.9, A07.0-A07.2, A07.9, A08-A09	50,186	2, 235, 596
Intoxicación alimentaria bacteriana	A05	423	14,084

Tabla 1

ENFERMEDAD	CIE-10ª REV	Semana 26 Epidemiológica a 2021	Acumulado hasta el 2020
Enteritis debida a Rotavirus	A08.0	13	246
Cólera	A00	0	0
Salmonelosis	A02	1,065	25,676
Shigelosis	A03	44	1,108
Infecciones Intestinales por otros organismos y mal definidos	A04, A08-A09 excepto A08.0	68,050	1,556,439
Intoxicación Alimentaria Bacteriana	A05	507	10,313
Amebiasis intestinal	A06.0-A06.3, A06.9	2,695	67,685
Otras infecciones intestinales debida a protozoarios	A07.0, A07.2, A07.9	919	27,079
Giardiasis	A07.1	141	3,373
Enfermedades infecciosas intestinales	A01-A03, A04, A05, A06.0-A06.3, A06.9, A07.0-A07.2, A07.9, A08- A09	73,926	1,704,928
Ascariasis	B77	526	14,281
Enterobiasis	B80	116	3,821

Tabla 2

Indicadores de Calidad y definiciones

Obtención del espécimen

Se considera la obtención de materia fecal de una deposición en un frasco estéril como la muestra ideal para su estudio. El vial utilizado en un momento dado incluye el “Fecal Swab” Cary Blair Medium con Isopo Flocado tanto para colección, transporte y preservación de bacterias entéricas.

Panel Gastrointestinal PCR

Estudio de la materia fecal con el método de Reacción Cadena Polimerasa en tiempo real a partir del aparato FilmArray, el cual detecta a los 22 patógenos previamente mencionados en muestras de pacientes que acudieron a un hospital de tercer nivel de atención, manejado por el químico/técnico o Residente de Patología Clínica previamente capacitado para su manejo e interpretación de los resultados.

El FilmArray Gastrointestinal (GI) Panel es una prueba de diagnóstico in vitro multiplexada y cualitativa de ácido nucleico prevista para su uso con los sistemas FilmArray. El FilmArray GI Panel puede detectar e identificar simultáneamente ácidos nucleicos procedentes de múltiples bacterias, virus y parásitos directamente en muestras de heces en medio de transporte Cary Blair obtenidos de individuos con indicios y/o síntomas de infección gastrointestinal. Mediante el FilmArray GI Panel se identifican las siguientes bacterias (incluyendo varios patotipos diarrogénicos de *E. coli*/Shigella), parásitos y virus:

- *Campylobacter* (*C. jejuni*/*C. coli*/*C. upsaliensis*)
- *Clostridium difficile* (*C. difficile*) toxina A/B
- *Plesiomonas shigelloides*
- *Salmonella*
- *Vibrio* (*V. parahaemolyticus*/*V. vulnificus*/*V. cholerae*), incluida la identificación específica de *Vibrio cholerae*
- *Yersinia enterocolitica*
- *Escherichia coli* enteroagregativa (EAEC)
- *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC)
- *Escherichia coli* enterotoxigénica lt/st
- *Escherichia coli* productora de toxina tipo Shiga (STEC) stx1/stx2 (incluida la identificación específica del serogrupo O157 de *E. coli* dentro de STEC)

- Shigella/Escherichia coli enteroinvasiva (EIEC)
- Cryptosporidium
- Cyclospora cayetanensis
- Entamoeba histolytica
- Giardia lamblia (también conocida como G. intestinalis y G. duodenalis)
- Adenovirus F 40/41
- Astrovirus
- Norovirus GI/GII
- Rotavirus A
- Sapovirus (Genogrupos I, II, IV, y V)

FilmArray GI Panel se indica como una ayuda en el diagnóstico de agentes específicos de enfermedades gastrointestinales y se entiende que los resultados se deben usar en conjunto con otros datos clínicos, de laboratorios y epidemiológicos. Los resultados positivos no descartan la infección simultánea con organismos no incluidos en el FilmArray GI Panel. El agente detectado puede que no sea la causa definitiva de la enfermedad. Es necesario un cultivo paralelo para recuperar el organismo y tipificar adicionalmente los agentes bacterianos.

Los resultados negativos de FilmArray GI Panel en el marco de una enfermedad clínica compatible con gastroenteritis pueden deberse a una infección por patógenos no detectados por esta prueba, o por causas no infecciosas como colitis ulcerosa, síndrome del colon irritable, o enfermedad de Crohn.

A pesar de los avances en seguridad alimentaria, desinfección y tratamiento médico, las infecciones gastrointestinales siguen siendo un problema importante en los países industrializados para todos los grupos de edad. En Estados Unidos, se estima que cada año se producen aproximadamente 76 millones de casos de enfermedades transmitidas por alimentos que dan como resultado 325.000 hospitalizaciones y 5000 fallecimientos (7,8,9). Adicionalmente, cada año se realizan más de 300.000 diagnósticos de C. difficile en EE. UU. (10) dando como resultado un coste estimado de al menos mil millones de dólares (11). A nivel mundial, las enfermedades diarreicas infecciosas son una causa significativa de mortalidad entre los niños pequeños, dando como resultado una estimación de 800.000 fallecimientos anuales en niños menores de 5 años (12). Además de esta morbilidad y mortalidad significativas, la diarrea en niños contribuye a la desnutrición, mayor susceptibilidad a otras infecciones, y puede ocasionar retrasos en el crecimiento y en el desarrollo

intelectual (13,14). El FilmArray GI Panel ensaya simultáneamente 22 patógenos a partir de especímenes de heces recogidos en medio de transporte Cary Blair. Los resultados de los análisis realizados con el FilmArray GI Panel están disponibles en aproximadamente una hora.

Resumen de organismos detectados:

Bacterias

Campylobacter (*C. jejuni*/*C. coli*/*C. upsaliensis*). Campylobacter son bacterias Gram negativas, no formadora de esporas, en forma de S o espiral que habitualmente son móviles. La mayoría de las infecciones esporádicas se adquieren por ingestión de aves de corral poco cocinadas o por contaminación cruzada con otros alimentos. Se han asociado brotes con lácteos no pasteurizados, agua contaminada, aves de corral y productos de granja. También se ha documentado la transmisión desde las heces de mascotas domésticas (15). *C. jejuni* y *C. coli* son las especies asociadas con mayor frecuencia a enfermedades diarreicas, seguidas a distancia por *C. upsaliensis*. Otras especies tales como *C. lari* y *C. fetus* son menos frecuentes (16). La infección por especies de Campylobacter es habitual en todo el mundo, representando una importante carga sanitaria quizás poco reconocida (17). Campylobacter es la causa principal de enteritis bacteriana en EE. UU. (se estiman 845.000 infecciones al año con casi 8500 hospitalizaciones) (18) y la causa más común de enfermedades transmitidas por alimentos en la UE (más de 220.000 casos confirmados notificados por los estados miembros de la UE en 2011) (19). Las infecciones entéricas por Campylobacter van de asintomáticas a infecciones graves caracterizadas por diarrea sanguinolenta o no sanguinolenta, fiebre, y calambres abdominales. Las infecciones también pueden causar problemas sanitarios a largo plazo tal como el síndrome de Guillain-Barré (GBS) y la artritis reactiva. Las infecciones por Campylobacter son una enfermedad que se debe notificar en EE. UU. y se rastrea en el Sistema europeo de vigilancia (TESSy) (17).

Clostridium difficile son bacilos Gram positivos anaerobios estrictos capaces de formar esporas duras y que están ampliamente diseminados en la naturaleza. Estas bacterias se adquieren a través del ambiente o se transmiten mediante la ruta fecal-oral. Algunas cepas de *C. difficile* producen dos enterotoxinas, la toxina A y la toxina B, que dañan el intestino grueso del individuo afectado. La infección por *C. difficile* (CDI) es la causa principal de diarrea intrahospitalaria y es responsable de más de 300.000 casos de enfermedad diarreica y 14.000 fallecimientos anuales en EE. UU. dando lugar a más de mil millones de dólares en costes de atención sanitaria. (20) CDI presenta una carga sanitaria similar en la UE. (21) El tratamiento con antibióticos, que perturba gravemente la flora

gastrointestinal normal, es el factor de riesgo principal para el desarrollo de CDI. La CDI extrahospitalaria, que tiene una asociación quizá algo menor con la exposición a antibióticos, también ha aparecido en los últimos años. (22) Las manifestaciones clínicas de la infección por *C. difficile* van desde portadores asintomáticos (que se estima que se produce en un 3-5% de adultos sanos y hasta un 30% de neonatos sanos) (23) a colitis pseudomembranosa, que implica diarrea sanguinolenta, dolor abdominal grave, y fiebre. Debido a la elevada tasa de portadores asintomáticos, especialmente entre niños pequeños, la relevancia clínica de la detección de *C. difficile* toxigénica en heces debe tenerse en cuenta en el contexto de otros hallazgos clínicos, edad del paciente, y factores de riesgo incluida la hospitalización y exposición a antibióticos (24,25).

Plesiomonas shigelloides. *Plesiomonas shigelloides* son bacterias Gram negativas en forma de bacilo y miembros de la familia Enterobacteriaceae que se aíslan de un amplio grupo de fuentes ambientales incluidos el agua dulce y muchos animales, tanto salvajes como domésticos. Las gastroenteritis producidas por *P. shigelloides* frecuentemente siguen al consumo de marisco, así como de agua contaminada usada para beber o utilizada en la preparación de alimentos no cocinados. Los síntomas generalmente incluyen diarrea acuosa, aunque se puede producir diarrea disintérica, y las infecciones pueden ser prolongadas (>2 semanas de duración) pero en general son autolimitadas (26). La mayoría de los casos notificados en EE. UU. se dan en individuos con problemas de salud ya existentes que ocasionan un brote de la enfermedad más grave. (27) La incidencia de infección por *Plesiomonas* en EE. UU., la UE o en otras regiones es desconocida en gran medida.

Salmonella. *Salmonella* entérica y *S. bongori* son los únicos miembros del género *Salmonella*. Se han reconocido más de 2500 serotipos diferentes de *Salmonella*, perteneciendo la mayoría de los serotipos patógenos a la especie *S. entérica* (28). Estas bacterias en forma de bacilo, Gram negativas, facultativas y móviles se reconocen comúnmente como contaminante alimentario asociado a carne, aves de corral, productos de granja y productos manufacturados. La *Salmonella* se puede clasificar en tifoidea y no tifoidea en función de la enfermedad que causan. La *Salmonella* no tifoidea está asociada con enfermedades intestinales que dan como resultado una diarrea aguda y acuosa, a menudo con fiebre, y es una causa principal de enfermedades transmitidas por alimentos en EE. UU. y la UE. La *Salmonella* tifoidea provoca una enfermedad sistémica grave (fiebre tifoidea) que incluye enfermedades GI. Aunque rara en países desarrollados, es habitual de países en desarrollo (>el 70% de los casos estadounidenses están relacionados con viajes al extranjero) (8). Por el contrario, la

infección por *Salmonella* no tifoidea es uno de los casos más frecuentes de enfermedades transmitidas por alimentos en EE. UU. y en la UE, representando más de un millón de casos anuales (18,19). Aunque se producen brotes importantes, la mayoría de los casos son esporádicos, con un máximo de su incidencia a finales del verano / principios del otoño. La mayor incidencia se produce en niños menores de 5 años. (29) En general, la gastroenteritis relacionada con *Salmonella* es autolimitada, salvo en los casos de enfermedad grave o de tipo tifoideo. La salmonelosis es una enfermedad a notificar en EE. UU. y se rastrea mediante el sistema TESSy en la UE.

Vibrio (*V. parahaemolyticus*/*V. vulnificus*/*V. cholerae*). *Vibrio* son bacterias Gram negativas en forma de coma y móviles que se encuentra habitualmente en ambientes marinos. Varias especies pueden causar enfermedades en seres humanos, tanto extraintestinales (infección de tejidos blandos, septicemia, infecciones de ojos y oídos) como intestinales. La enfermedad gastrointestinal está más frecuentemente asociada con *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*, *V. fluvialis*, *V. mimicus* o *V. alginolyticus*, y las infecciones están asociadas al consumo de alimentos contaminados, especialmente en regiones costeras. (30)

V. cholerae es la única especie de *Vibrio* que produce cólera endémica, epidémica y pandémica. Existen tres subgrupos principales de *V. cholerae*: *V. cholerae* O1, *V. cholerae* O139, y *V. cholerae* no O1/no O139. El cólera clásico se caracteriza por ocasionar grandes cantidades de diarrea acuosa que conduce a una deshidratación importante y la muerte. La enfermedad grave está mediada por la presencia de la toxina del cólera (CTX). El cólera es endémico en muchas partes del mundo y aparecen brotes nuevos después de desastres naturales o en época de gran agitación social. Así, el cólera sigue siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad en muchas partes del mundo. En EE. UU. y en la UE se observan casos ocasionales de cólera en viajeros procedentes de ultramar. La vibriosis y el cólera son enfermedades a notificar en EE. UU. y se rastrean mediante la Red de supervisión del cólera y otras enfermedades producidas por *Vibrio* (COVIS). Aunque las infecciones por *V. cholerae* son extraordinariamente raras en EE. UU., se estima que otras especies de *Vibrio* ocasionan aproximadamente 50.000 infecciones transmitidas por alimentos anualmente (18,19) aunque solamente ~400 aislados recuperados de heces se notificaron a COVIS en 2009 (la mayoría de los cuales eran *V. parahaemolyticus*) (30). Esta discrepancia entre la previamente estimada y las detecciones reales se debe a las pruebas especializadas necesarias para recuperar los organismos *Vibrio* de las heces, dejando sin diagnosticar la mayoría de los casos. Se cree que el riesgo de una infección por *Vibrio* en Europa es muy bajo y no se rastrea en el sistema TESSy (31).

Yersinia enterocolitica son bacilos pequeños Gram negativos que por lo general aparecen como células individuales o cadenas cortas. Y. enterocolitica se transmite mediante la ingestión de agua o alimentos contaminados, a menudo carnes crudas poco cocinadas (especialmente cerdo), y se estima que ocasiona casi 100.000 enfermedades transmitidas por alimentos anualmente en EE. UU. (aunque solamente cerca de 1000 casos se han confirmado en el laboratorio; posiblemente porque Y. enterocolitica no se puede identificar en las pruebas rutinarias para patógenos entéricos). (18) Se ha observado una mayor incidencia de yersiniosis en los países europeos, especialmente en Europa continental (32) con cerca de 7000 casos confirmados notificados en 2011 (19). La gravedad de la enfermedad se basa en el serotipo de la cepa que causa la infección, y va de gastroenteritis autolimitada a ileítis terminal y linfadenitis mesentérica. Los síntomas de la enfermedad se parecen a la apendicitis, y pueden dar lugar a una intervención quirúrgica innecesaria, destacando la importancia de identificar correctamente este organismo cuando está presente en especímenes de heces. La yersiniosis es una enfermedad a notificar en EE. UU. y se rastrea mediante el sistema TESSy en la UE.

Escherichia coli/Shigella diarrogénica: Las bacterias E. coli/Shigella patógenas son una causa significativa de enfermedad diarreica en todo el mundo. Existen diferentes patotipos de E. coli/Shigella diarrogénicas que se diferencian por los mecanismos y la ubicación de la colonización, así como por las manifestaciones clínicas, progresión y gravedad de las enfermedades que ocasionan. Algunas de estas diferencias se pueden atribuir a la producción de factores específicos de virulencia incluido adhesinas, invasinas, y toxinas. Los genes que codifican estos factores de virulencia, o sus reguladores, son marcadores genéticos a los que se dirigen ensayos moleculares para detectar y diferenciar estos patógenos. (33) Los cinco patotipos principales de E. coli/Shigella diarrogénicas son E. coli enteroagregativa (EAEC), E. coli enteropatógena (EPEC), E. coli enterotoxigénica (ETEC), E. coli productora de toxina tipo Shiga (STEC), y Shigella/E. coli enteroinvasiva (EIEC). Cada patotipo y sus marcadores genéticos característicos se describen a continuación. Debe indicarse que se ha demostrado que estos marcadores genéticos se transfieren horizontalmente entre cepas durante la evolución de estos patotipos y, más recientemente, durante la aparición de nuevos patotipos que contienen varios de estos marcadores genéticos (por ejemplo, E. coli O104:H4 epidémica de 2011 que contenía marcadores genéticos característicos tanto de STEC como de EAEC).

E. coli enteroagregativa (EAEC) se define por su modelo de adherencia agregativa de tipo “ladrillos apilados” cuando se observan en células cultivadas. Esta descripción fenotípica del patotipo da como resultado un grupo heterogéneo y muy divergente de *E. coli*. Aunque muestran una amplia variedad de factores de virulencia que no se conservan para todas las cepas, la mayoría de EAEC contienen el plásmido de adherencia agregativa (pAA) (aunque la composición genética de este plásmido es variable) (34). Las cepas que contienen *aggR* en el plásmido pAA (que codifica un regulador de varios factores de virulencia) se clasifican como EAEC típicas, mientras que las que no contienen este marcador se consideran EAEC atípicas. El marcador *aataA* (una proteína del exterior de la membrana) también se transporta en el plásmido pAA de muchas cepas de EAEC, tanto típicas como atípicas. La transmisión de EAEC se realiza por lo general por la ruta fecal-oral a través de agua y alimentos contaminados. EAEC causa una enfermedad diarreica inflamatoria que se caracteriza por heces acuosas y a veces sanguinolentas acompañadas de fiebre baja, vómitos y dolor abdominal. Las infecciones por EAEC también pueden ser asintomáticas. Los datos relativos a la incidencia de EAEC son limitados debido a la falta de pruebas realizadas ampliamente; sin embargo, basándose en varios estudios, se sugiere que EAEC es una de las causas más frecuentes de enfermedades diarreicas en EE. UU. y en la UE para todos los grupos de edad, es una causa de diarrea persistente en niños y en individuos afectados por VIH, es la segunda causa más común de la diarrea del viajero, y se ha identificado como la causa de importantes brotes en todo el mundo (35-39).

E. coli enteropatogénica (EPEC) no produce enterotoxinas o toxinas de tipo Shiga. En su lugar, EPEC contiene factores de virulencia adicionales, incluidos aquellos que están codificados por el locus cromosómico de la isla de patogenicidad de barrido del enterocito (LEE). La proteína de adhesión, la intimina, está codificada por el gen *eae* dentro de la isla de patogenicidad LEE y se considera un marcador definitivo para EPEC. Las cepas se pueden clasificar como típicas o atípicas en función de la presencia de un plásmido que codifica pili que forman haces (*bfpA*; se encuentra en EPEC típica). A nivel mundial, se estima que EPEC tiene una prevalencia del 8,8% en el escenario extrahospitalario, del 9,1% en el escenario de pacientes ambulatorios, y del 15,6% en los pacientes hospitalizados. Aunque la EPEC típica sigue siendo un patógeno significativo en niños pequeños de los países en desarrollo, la EPEC atípica es más prevalente tanto en los países en desarrollo como en los países desarrollados (33). La EPEC típica, sin embargo, se ha asociado con varios brotes mortales en unidades de neonatología en países desarrollados en el pasado. Los brotes parecen tener un máximo en los meses más calientes del verano y a principios del otoño. La enfermedad causada por la EPEC típica se asocia con la diarrea aguda mientras que la EPEC atípica produce una diarrea

prolongada no sanguinolenta y vómitos con fiebre. Cuando no se trata en niños, la enfermedad causada por EPEC puede llevar a la desnutrición y a defectos del crecimiento asociados. También se ha documentado el transporte asintomático de EPEC en varios estudios que notifican tasas similares a las de los individuos sintomáticos (40).

E. coli enterotoxigénica (ETEC). La presencia de enterotoxinas termolábiles (lt) y/o termoestables (st) define E. coli enterotoxigénica (ETEC). Estas toxinas (que se pueden encontrar juntas o separadas en las cepas ETEC) se unen a las células del epitelio intestinal desencadenando una pérdida de electrolitos que da como resultado una diarrea acuosa. ETEC es una causa importante de diarrea en los países en desarrollo, especialmente entre los niños, y son la causa bacteriana principal de la diarrea acuosa en viajeros que regresan a EE. UU y a la UE desde el extranjero (lo que se denomina comúnmente como la diarrea del viajero).^{9,29} Se produjeron 33 brotes documentados de ETEC en EE. UU. entre 1975 y 1999.³⁵ ETEC se transmite por la ruta fecal-oral y cada vez se está haciendo más común como patógeno transmitido por alimentos (33). Sin embargo, la infección por ETEC sigue estando significativamente infradiagnosticada y poco notificada debido a la dificultad en su identificación y porque es posible que los adultos afectados no busquen tratamiento, ya que las infecciones se resuelven en pocos días con cuidados sintomáticos (rehidratación). ETEC también se puede portar de forma asintomática (33).

E. coli productora de toxina tipo Shiga (STEC), incluida E. coli O157. Existen dos tipos principales de toxinas de tipo Shiga, toxina tipo Shiga 1 (Stx1) y toxina tipo Shiga 2 (Stx2) (también conocida como verotoxinas). E. coli productora de toxina tipo Shiga (STEC) puede contener uno o ambos genes stx. STEC es una causa principal de diarrea sanguinolenta (40) y puede evolucionar a una dolencia posiblemente mortal conocida como síndrome urémico hemolítico (HUS; causado por la destrucción de los glóbulos rojos que origina la toxina tipo Shiga que da lugar a una insuficiencia renal), especialmente en personas muy jóvenes o ancianos. STEC son patógenos transmitidos por alimentos importantes. Las infecciones también se pueden transmitir por el agua, de persona a persona, o a través del contacto con animales (especialmente ganado, que es un reservorio para STEC). El tratamiento antibiótico para STEC puede producir un aumento en el riesgo de HUS, especialmente en cepas resistentes a antibióticos, sobre regulando posiblemente su producción e incrementando de esta manera la cantidad de la toxina tipo Shiga disponible para su absorción. Por tanto, la identificación de los genes de la toxina tipo Shiga en un paciente con enfermedad gastrointestinal puede ayudar a tomar la decisión de si recetar o no antibióticos para el cuidado del paciente.

Un subconjunto de STEC contiene el antígeno O157 (y el antígeno H7 flagelar). E. coli O157:H7 es en la actualidad la E. coli diarrogénica identificada con mayor frecuencia en América del Norte. Se producen más de 170.000 infecciones por STEC en EE. UU. cada año, con una estimación de 73.000 enfermedades y 60 muertes anuales que se pueden atribuir específicamente a E. coli O157. (8,18) Se observan tasas de infección similares en la UE.¹³ La presentación de la enfermedad va de diarrea no sanguinolenta leve a colitis hemorrágica y HUS. Se estima que un 4% de las infecciones de O157:H7 conducen a HUS y este serotipo de E. coli es responsable de hasta un 80% de todas las enfermedades de HUS. (33) La dosis infecciosa es baja, facilitando la transmisión entre personas, pero la mayoría de los casos están causados por la ingestión de carne picada de ternera contaminada, ya que la leche y el ganado vacuno frecuentemente están colonizados por esta bacteria. Aunque STEC O157:H7 sigue siendo el serotipo más identificado de STEC asociado a enfermedades humanas en todo el mundo, STEC no O157 está aumentando en importancia tanto en diarrea esporádica como en brotes. (23) STEC no O157 está probablemente infradiagnosticada ya que los métodos de prueba se centran por lo general en la detección de E. coli O157. Las infecciones por STEC (incluida E. coli O157) son enfermedades a notificar en EE. UU. y que se rastrean mediante el sistema TESSy en la UE. (8,18)

Shigella/E. coli enteroinvasiva (EIEC). Existen cuatro subgrupos de especies de Shigella: subgrupo A (*S. dysenteriae*), subgrupo B (*S. flexneri*), subgrupo C (*S. boydii*), y subgrupo D (*S. sonnei*). Todos los tipos de Shigella son bacilos Gram negativos no móviles que se transfieren de forma habitual por contacto entre personas o por ingestión de agua o alimentos contaminados (los seres humanos y otros primates son los únicos reservorios animales conocidos). Las infecciones son más frecuentes cuando hay poca higiene, por ejemplo, en establecimientos institucionales (guarderías, residencias de ancianos) y puede convertirse en endémica en las sociedades en desarrollo que carecen de agua corriente y de conducciones de aguas residuales en sus casas. (16) Shigella es responsable de múltiples enfermedades incluidas shigelosis y disentería bacilar que puede dar como resultado diarrea sanguinolenta o no sanguinolenta. E. coli enteroinvasiva (EIEC), a diferencia de la mayoría de E. coli no descarboxila la lisina y no fermenta la lactosa. Las cepas de EIEC contienen factores de virulencia codificados en plásmidos (tal como el antígeno plásmido de invasión ipaH) que permite a la bacteria invadir el colon y producir un síndrome de diarrea acuosa que es idéntico al causado por Shigella. EIEC es rara en EE. UU. y en la UE y también es menos frecuente mundialmente que ETEC y EPEC. (16) Las infecciones por Shigella y EIEC se tratan por lo general de la misma forma. Están presentes múltiples copias del gen ipaH en las cuatro especies de Shigella (*S. dysenteriae*, *S. flexneri*,

S. boydii, y S. sonnei) así como el plásmido de la virulencia de E. coli enteroinvasiva (EIEC). (41,42) IpaH, junto con otros factores codificados por el plásmido de invasión, media la entrada de Shigella y EIEC en células hospedadoras. Se trata de una diana habitual en pruebas moleculares desarrolladas para laboratorio (42,43) . Cada año se estiman unas 130.000 infecciones por Shigella asociadas a enfermedades transmitidas por alimentos en EE. UU., (18) sin embargo, no existen datos para EIEC. La shigelosis es una enfermedad a notificar en EE. UU. y se rastrea mediante el sistema TESSy en la UE.

Parásitos

Cryptosporidium es un género de protozoos que pueden ocasionar infecciones en el estómago, intestinos y conductos biliares humanos tras la ingestión de oocitos resistentes al cloro que se han sembrado en la materia fecal y que pueden contaminar el agua potable, la utilizada para usos recreativos, o los alimentos. Cryptosporidium se encuentra entre las causas parasíticas más frecuentes de diarrea en naciones desarrolladas (43). Se estima que se producen 60.000 casos cada año en EE. UU. causados por infección por Cryptosporidium (18) dándose las tasas más elevadas en los meses de verano.²³ Al menos 10 especies infectan a los seres humanos, siendo las más habituales C. hominis y C. parvum. (16) La enfermedad se caracteriza por lo general por una gastroenteritis de corta duración que se resuelve sin tratamiento. Sin embargo, es posible la enfermedad grave en personas inmunocomprometidas, especialmente las que padecen SIDA, cuya enfermedad se resuelve con lentitud, o no se resuelve y puede ser mortal. La criptosporidiosis es una enfermedad a notificar en EE. UU. y se rastrea mediante el sistema TESSy en la UE. (44)

Cyclospora cayetanensis son protozoos parasíticos que producen gastroenteritis en seres humanos, que son los únicos hospedadores conocidos. Los oocitos no esporulados se diseminan en las heces. Tras un periodo de maduración (de días a semanas), los oocitos se vuelven infecciosos y pueden ocasionar enfermedades si se ingieren mediante agua o alimentos contaminados. Las infecciones son más habituales en regiones tropicales, subtropicales, o de temperatura cálida. En EE. UU. y en la UE, las infecciones están asociadas a la diarrea del viajero en personas que regresan de zonas endémicas. Adicionalmente, los brotes se han asociado con el consumo de alimentos contaminados procedentes de otros países. (44) Se estima que se producen 11.000 enfermedades transmitidas por alimentos debido a infecciones por C. cayetanensis anualmente en EE. UU.¹² pero la verdadera incidencia puede estar infraestimada debido a los problemas para identificar la infección. (45) La enfermedad se presenta como una diarrea no sanguinolenta que puede durar varios meses. La

ciclosporosis es una enfermedad a notificar en EE. UU. pero que no se rastrea mediante el sistema TESSy en la UE.

Entamoeba histolytica son protozoos patógenos que se encuentran en todo el mundo con una prevalencia especialmente elevada en regiones tropicales y subtropicales. Los quistes de E. histolytica generalmente se ingieren de materiales contaminados con heces, tales como alimentos y agua, pero la infección también se puede transmitir por vía sexual (16). Los seres humanos son el reservorio principal. La mayoría de las infecciones debidas a E. histolytica parecen ser asintomáticas pero algunas infecciones pueden ocasionar amebiasis invasiva que da como resultado colitis o enfermedades de tipo disentérico que pueden ser graves e incluir abscesos hepáticos con amebas. La epidemiología de E. histolytica no es bien conocida porque no se puede distinguir de E. dispar no patógena mediante el estándar clínico de referencia actual (microscopio) (46). En regiones endémicas, la prevalencia de Entamoeba en heces puede ser incluso de un 50% de la población general. Se estima que 500 millones de personas en todo el mundo se infectan cada año con Entamoeba. Como se cree que E. dispar tiene una incidencia diez veces superior a la indicada, esto se traduce en una estimación de 50 millones de infecciones por E. histolytica, que dan como resultado más de 100.000 muertes (47). El ensayo E. histolytica del FilmArray GI Panel muestra reactividad cruzada con niveles elevados de E. dispar.

Giardia lamblia (también denominada como G. duodenalis y G. intestinalis) son parásitos flagelados intestinales que se encuentran en todo el mundo. Giardia son los parásitos intestinales más frecuentes aislados en EE. UU. y en la UE y son una causa principal de parasitosis en todo el mundo (18,19,43). Las poblaciones con el mayor riesgo de infecciones por G. lamblia incluyen niños en guarderías, senderistas y personas inmunocomprometidas. La prevalencia de G. lamblia es de aproximadamente 1-7% en países desarrollados, e incluso de hasta un 50% en países en desarrollo (18). La transmisión se produce mediante la ingestión de agua o alimentos contaminados, con aproximadamente 77.000 casos transmitidos por alimentos en EE. UU. anualmente. (29) Las tasas de infección son más elevadas durante los meses de verano.²³ La mayoría de las infecciones por G. lamblia son asintomáticas, pero los que desarrollan la enfermedad experimentan náuseas, fiebre, y diarrea acuosa (48). Las infecciones son por lo general autolimitadas; aunque los síntomas son duraderos, y algunos pacientes continúan hasta desarrollar la enfermedad crónica, que puede ocasionar complicaciones. La giardiasis es una enfermedad a notificar en EE. UU. y se rastrea mediante el sistema TESSy en la UE.

Virus

Adenovirus F 40/41. Los adenovirus son virus de ADN bicatenario de la familia Adenoviridae que pueden causar una variedad de enfermedades, incluyendo enfermedades respiratorias y enfermedades gastrointestinales. Son resistentes al daño químico y físico y por tanto son persistentes en el medio ambiente, facilitando la transmisión. Existen siete especies de adenovirus (A-G) que se clasifican adicionalmente en aproximadamente 57 serotipos, sin embargo, la enfermedad GI está asociada principalmente a especies F (que comprende los serotipos 40 y 41). El adenovirus F 40/41 es responsable del 5 al 15% de todas las enfermedades diarreicas agudas en niños (especialmente los que tienen menos de dos años de edad). (18) La transmisión se produce principalmente por diseminación fecal-oral y se han notificado brotes en hospitales y guarderías. Aunque las infecciones por adenovirus se producen principalmente en niños, los adultos también pueden verse afectados. (18) La enfermedad es por lo general leve, pero tiene una duración prolongada (5-12 días). Las personas inmunocomprometidas pueden padecer enfermedad diarreica crónica prolongada y otras complicaciones. El virus puede permanecer sembrado en las heces durante semanas e incluso meses después de una enfermedad aguda; por tanto, la identificación de individuos afectados puede ser importante para el aislamiento del paciente y el control de la diseminación de la enfermedad.

Astrovirus. Los astrovirus (virus de ARN de la familia Astroviridae) reciben su nombre de su característica estructura en forma de estrella y se encuentran en una variedad de animales, incluidos aves y mamíferos. Existen ocho serotipos del astrovirus humano (HAstv 1-8) asociados con gastroenteritis tanto en niños como en adultos. La ruta de infección es fecal-oral y las poblaciones en riesgo incluyen niños, personas inmunocomprometidas adultas, cuidadores de niños enfermos, personal militar y las personas en residencias de ancianos. Se estima que existen más de 15.000 casos transmitidos por alimentos debidos a astrovirus en EE. UU. anualmente, pero las pruebas diagnósticas son limitadas y se desconoce la verdadera incidencia. Se ha notificado que los síntomas son más leves que para otros virus entéricos, e incluyen diarrea, vómitos, dolor abdominal y fiebre que dura 72 horas. Existe una seroprevalencia del 70-90% de anticuerpos contra astrovirus en niños de edad escolar, lo que indica una exposición casi universal en la infancia, pero la presencia de anticuerpos y su papel en la inmunidad no se entiende bien (49,50).

Norovirus GI/GII. Los norovirus son miembros muy contagiosos de la familia Caliciviridae de virus de ARN y se pueden dividir en cinco genogrupos (GI – GV). GI, GII, y GIV son los que se encuentran con

mayor frecuencia en seres humanos (aunque GIV es muy raro) donde causan gastroenteritis que va de moderada a grave y que consiste principalmente en náuseas, vómitos y diarrea acompañada de fiebre. La transmisión se produce mediante la ruta fecal-oral o mediante vómito aerosolizado, y la dosis infecciosa puede ser tan baja como de 18 partículas (50). Los síntomas de la infección duran por lo general 24-48 horas (51) y la enfermedad está autolimitada; aunque las personas inmunocomprometidas pueden padecer diarrea crónica, y se ha notificado que algunos niños desarrollan colitis necrosante. Los brotes son frecuentes en comunidades cerradas como cruceros, hospitales, residencia de ancianos, colegios, e instalaciones militares. Las infecciones por norovirus son la causa principal de gastroenteritis transmitida por alimentos en EE. UU., causando casi 5,4 millones de casos (y más de 14.000 hospitalizaciones) anualmente (18) y son también una fuente significativa de casos en la UE.¹³ Las tasas máximas de infección se producen en los meses de invierno (53). La inmunidad tras un caso de norovirus es de corta duración, y la reinfección es posible en los siguientes 6 meses, incluso en presencia de títulos séricos de anticuerpo elevados (54).

Rotavirus A. Los rotavirus son virus de ARN bicatenarios de la familia Reoviridae y son los agentes etiológicos únicos más importantes de los casos de diarrea grave en bebés y niños en todo el mundo (55,56). De los siete grupos de rotavirus (A hasta G), los rotavirus A, B, y C infectan a seres humanos, siendo el rotavirus A el responsable de la mayoría de las infecciones. Los síntomas de la infección pueden ser leves y durar unos pocos días, pero la enfermedad prolongada puede ocasionar deshidratación grave en niños menores de 2 años de edad, y las infecciones por rotavirus A son una causa considerable de mortalidad infantil en las regiones en desarrollo.⁹ Los rotavirus se siembran antes y después de la enfermedad aguda, y son resistentes a factores ambientales, lo que les permite sobrevivir sobre superficies y resistir la inactivación. El máximo de casos se produce durante el verano/primavera en climas templados y puede representar hasta un tercio de los casos de diarrea observados en urgencias y en ambulatorios en esa época en EE. UU. y en la UE. (57,58). Se estima que 2,7 millones de enfermedades diarreicas cada año en EE. UU. están producidas por una infección por rotavirus (59). Se cree que la inmunidad tiene una duración prolongada tras la infección. Existen dos vacunas para el rotavirus, Rotarix (RV1) y RotaTeq (RV5), que se han autorizado en todo el mundo y ofrecen protección contra el rotavirus A. RotaTeq se implementó en el programa de vacunación en EE. UU. en 2006 (55) y ha dado como resultado una disminución de las infecciones por rotavirus A (60).

Sapovirus (Genogrupos I, II, IV, y V). es un miembro de la familia Calciviridae que es similar a norovirus tanto genéticamente como en su presentación de la enfermedad. Existen cinco genogrupos (GI–GV); se sabe que los grupos GI, GII, GIV, y GV infectan a seres humanos, mientras que GIII causa enfermedad diarreica en cerdos. El sapovirus ocasiona enfermedades principalmente en los niños, aunque los adultos son también susceptibles. Se han notificado brotes en instalaciones sanitarias con enfermos de estancia prolongada, prisiones, cruceros y hospitales en EE. UU. y en la UE. (61,62). Al igual que el norovirus, el sapovirus se disemina por la ruta fecal-oral y las infecciones son mayores en los meses de verano. Los síntomas incluyen principalmente vómitos y diarrea con náuseas y fiebre que dura de 5 a 10 días (63,64). Por lo general, la enfermedad es autolimitada, y el tratamiento es sintomático. Se le atribuyen infecciones con una estimación de 15.000 casos transmitidos por alimentos en EE. UU. anualmente, (18) sin embargo, la verdadera incidencia podría ser muy superior ya que hay pocas pruebas disponibles.

Justificación

El motivo a realizar un estudio de PCR de materia fecal incluye la presencia de síntomas que orientan a un proceso de gastroenteritis (Dolor abdominal, Náusea, Vómito, cambios en el patrón evacuativo, fiebre y malestar general).

Se cuenta con una amplia gama de estudios microbiológicos para la detección de los microorganismos causantes de Gastroenteritis los cuales son el apoyo para el clínico para así tomar un manejo encaminado y dirigido a la etiología correspondiente. La premura de encontrar el agente etiológico se ve marcado en los extremos de la vida, donde los pacientes son más susceptibles a desenlaces que ponen en riesgo la vida de ellos, por poner un ejemplo infecciones nosocomiales como gastroenteritis por Clostridioides, así como descartar los procesos que no requieren uso de antibióticos, per se infecciones virales o parasitarias.

Pregunta de investigación, Hipótesis y Metodología:

¿Cuál es la frecuencia de patógenos de enfermedad gastrointestinal con el uso de FilmArray desde agosto del 2018 hasta agosto del 2021 en un hospital privado de tercer nivel?

Hipótesis: Los estudios de Biología molecular por PCR son útiles para conocer las frecuencias de los patógenos entéricos que condicionan enfermedades gastrointestinales, incluso por grupos de edad.

Objetivo: recopilar la información de 3 años para definir la frecuencia de los agentes causales de enfermedad diarreica aguda/gastroenteritis por grupos de edad.

Los que se hallan hecho la prueba y un cuadro clínico compatible con enfermedad diarreica aguda.

Universo y Criterios de inclusión/exclusión

Se incluyeron pacientes con edad mínima desde recién nacidos y máxima de 96 años, tanto hospitalizados, de urgencia como externos, a los cuales se les solicito la realización de prueba Panel Gastrointestinal FilmArray PCR, no hubo distinción de género ni horario para su atención en el periodo de agosto 2018 – agosto 2021. Como criterios de exclusión, pacientes con prueba molecular PCR múltiplex invalidada o cancelada.

Metodología, Material y métodos

Es un trabajo retrospectivo, transversal mediante la recopilación de datos de los pacientes sometidos a la realización del panel gastrointestinal PCR FilmArray en una base de datos de Excel. Se recopilo los resultados de los patógenos entéricos, la edad de los pacientes, género de los pacientes, si fueron pacientes internados o externos y el folio de cada uno de ellos, así como el mes y año de realización.

Se recopilaron un total de 1,704 estudios de PCR panel Gastrointestinal FilmArray.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación, este estudio se clasifica como sin riesgo. El protocolo se autorizó por el Departamento de Enseñanza y el Departamento de Laboratorio Clínico del Hospital Ángeles del Pedregal.

Proceso de la muestra. Una muestra biológica de heces, de preferencia con características diarreicas, contenida en un recipiente de boca ancha, limpio sin contaminación ambiental o de orina y recolectada no más de dos horas de su emisión directa, se somete a purificación de ácidos nucleicos, transcripción inversa y una reacción combinada de anidamiento y multiplicación de 50 a

60 ciclos de reacción en cadena de polimerasa, junto con análisis de una curva de fusión del ADN o ARN para detectar y distinguir múltiples patógenos de forma simultánea. Las reacciones bioquímicas están encerradas en un kit con bolsa desechable, lo que minimiza el riesgo de contaminación y la capacidad de detectar más de 100 dianas de ácido nucleico diferentes a la vez. Cada kit se compone de un depósito de inyección de polipropileno, con medidas aproximadas de 120 × 10 × 25 mm de ancho, largo y alto, el cual se encuentra soldado a dos hojas en una película de poliéster que contiene un polímero con capa adhesiva, posee dos canales que comprenden las estaciones de procesamiento de la muestra y una matriz con 120 pocillos, además de contener 12 depósitos de agua que purificarán la muestra. En los extremos del kit se insertan las ampollas con muestra y diluyente, además de agente a base de tripsina que descompone las uniones proteicas de los ácidos nucleicos (7).

Técnica empleada para la PCR múltiplex.

De manera resumida, se explican los pasos que realiza el equipo de marca Biofire:

1. Purificación del ácido nucleico: ésta tiene lugar en las tres primeras ampollas de la bolsa. La muestra se lisa mediante una combinación de mecanismos químicos y mecánicos (batido de perlas) y el ácido nucleico liberado se captura, lava y eluye mediante la tecnología de perlas magnéticas. Estas etapas requieren aproximadamente 10 minutos, y el ruido del equipo homogeneizador de perlas se percibe como un chirrido agudo durante los primeros minutos de funcionamiento.

2. Transcripción inversa y 1a etapa de la PCR múltiple: puesto que el panel gastrointestinal incluye virus de ARN, se realiza una etapa de transcripción inversa (RT) para convertir el ARN vírico en ADNc antes de la amplificación. La solución de ácido nucleico purificada se combina con una mezcla maestra precalentada para iniciar la etapa de RT y el termociclado posterior para la PCR múltiple. El efecto de la primera etapa de la PCR es enriquecer los ácidos nucleicos diana presentes en la muestra.

3. Segunda etapa de la PCR: los productos de la primera etapa de la PCR se diluyen y mezclan con reactivos de PCR nuevos que contienen un colorante intercalador fluorescente del ADN. Esta solución se distribuye en la matriz de la segunda etapa de la PCR. Los depósitos individuales de la matriz contienen los cebadores de los diferentes ensayos (cada uno por triplicado), dirigidos a las secuencias específicas de ácido nucleico de cada uno de los patógenos detectados, así como para el control del material de la plantilla. Estos cebadores están «anidados» o internalizados en los

productos específicos de la primera etapa de la reacción múltiple, que potencia tanto la sensibilidad como la especificidad de las reacciones.

4. Análisis de fusión del ADN: después de la segunda etapa de la PCR, la temperatura aumenta lentamente y se controla la fluorescencia de cada depósito de la matriz, que se analiza para generar una curva de fusión. La temperatura a la que funde cada producto de la PCR específico (temperatura de fusión o T_m) es consistente y predecible, y el software evalúa automáticamente los datos de los depósitos replicados de cada ensayo para notificar los resultados (7).

RESULTADOS

En un corte desde agosto 2018 hasta agosto 2021 (3 años) se incluyeron un total de 1,704 paneles gastrointestinales. Se desglosa en la siguiente tabla numero 3 los resultados de patógenos entéricos detectados:

Patógeno detectado en PGI	Primer patógeno	2do patógeno	3er patógeno	4to patógeno
Adenovirus	5	4	2	
Astrovirus	8	10	2	
Campylobacter	68	10	2	
Clostridium difficile	176			
Cryptosporidium	18	4	1	
Cyclospora cayetanensis	126	26	4	
EPEC	148	109	57	14
EPEC	159	160	68	11
EPEC	46	91	93	28
Shiga like E. coli	44	33	16	
GI/GII Norovirus	94	29	12	
Giardia lamblia	14	7		
No detectado	500			
Plesiomonas shigelloides	23	5		
Rotavirus A	63	33	6	
Salmonella	91	13		
Sapovirus	12	15	5	
Shigella/ E. coli enteroinvasiva	87	31	4	3
Vibrio spp	15	4	1	
Vibrio cholerae	5	1		
Yersinia enterocolitica	2			
Totales	1704	585	273	56
	100%	34.33%	16.02%	3.20%

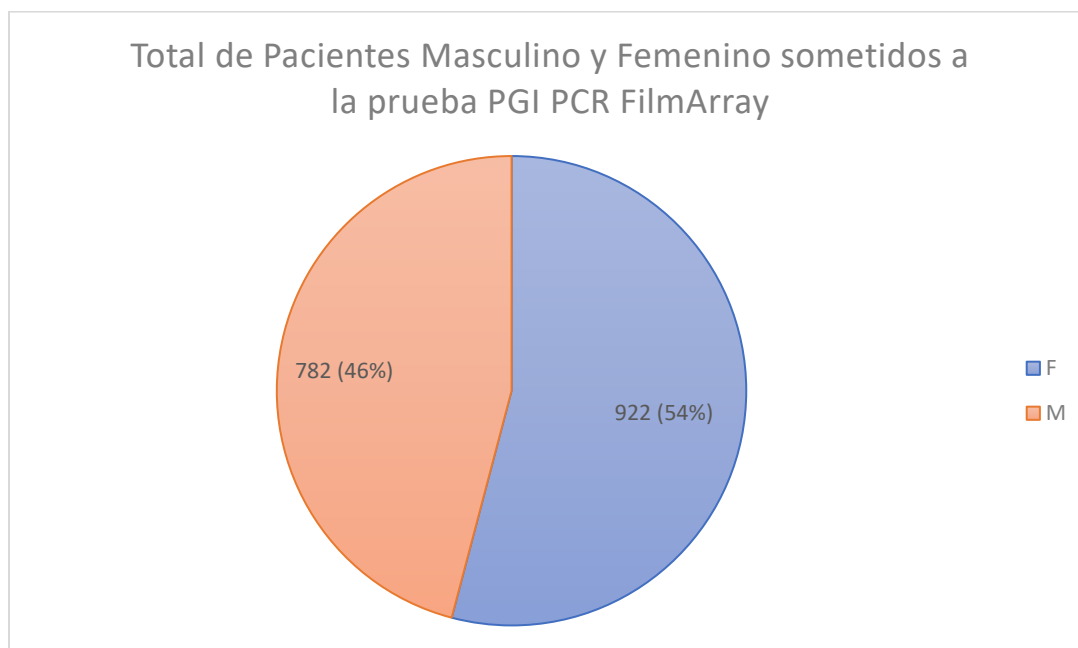
Tabla num.3: Total de Patógenos entéricos detectados por PGI FilmArray en el periodo comprendido de agosto 2018-agosto 2021.

El 100% de nuestro universo estudiado (1,704 PGI) presentó un total de 500 paneles sin detectar microorganismo (29.34%). De los 1,704 pacientes estudiados, el 34.33% (585 pacientes) presentó 2 patógenos detectados a la vez, el 16.02% (273 pacientes) 3 patógenos detectados a la vez y el 3.20% (56 pacientes) 4 patógenos detectados a la vez.

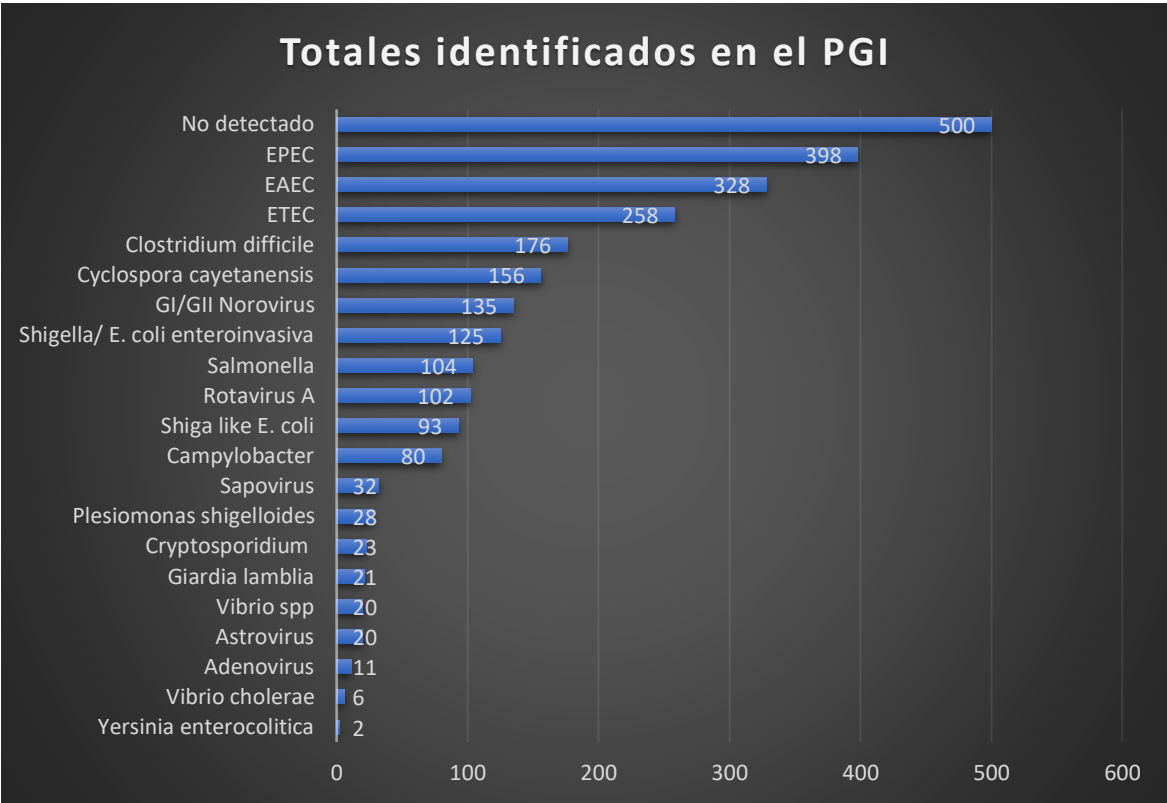
El desglose de los PGI no detectados es el siguiente:

2018 (agosto en adelante)	36 paneles no detectados
2019	181 paneles no detectados
2020	153 paneles no detectados
2021	130 paneles no detectados

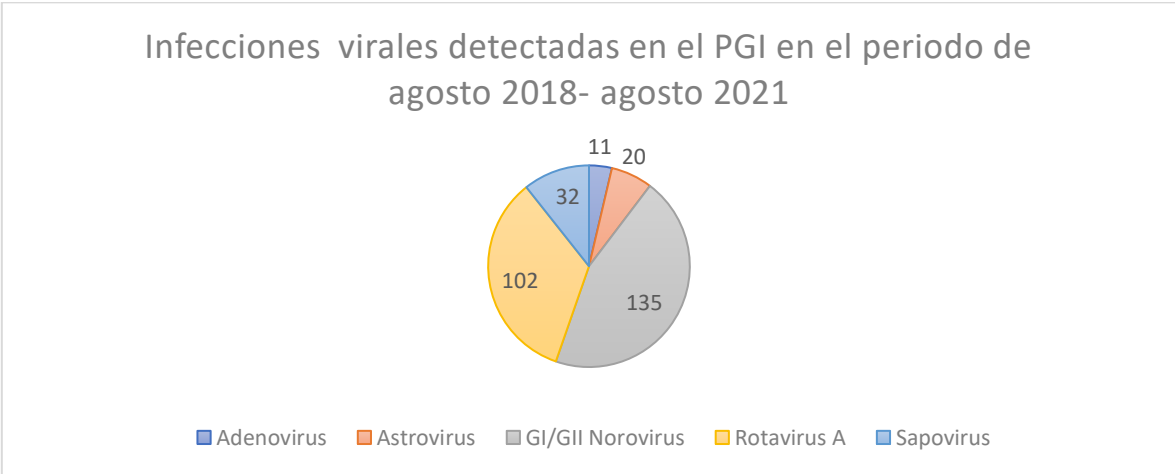
Brindando un total de 500 paneles gastrointestinales no detectados (29.34%).



Se desglosan los pacientes por género, predominando los pacientes femeninos en nuestro estudio.

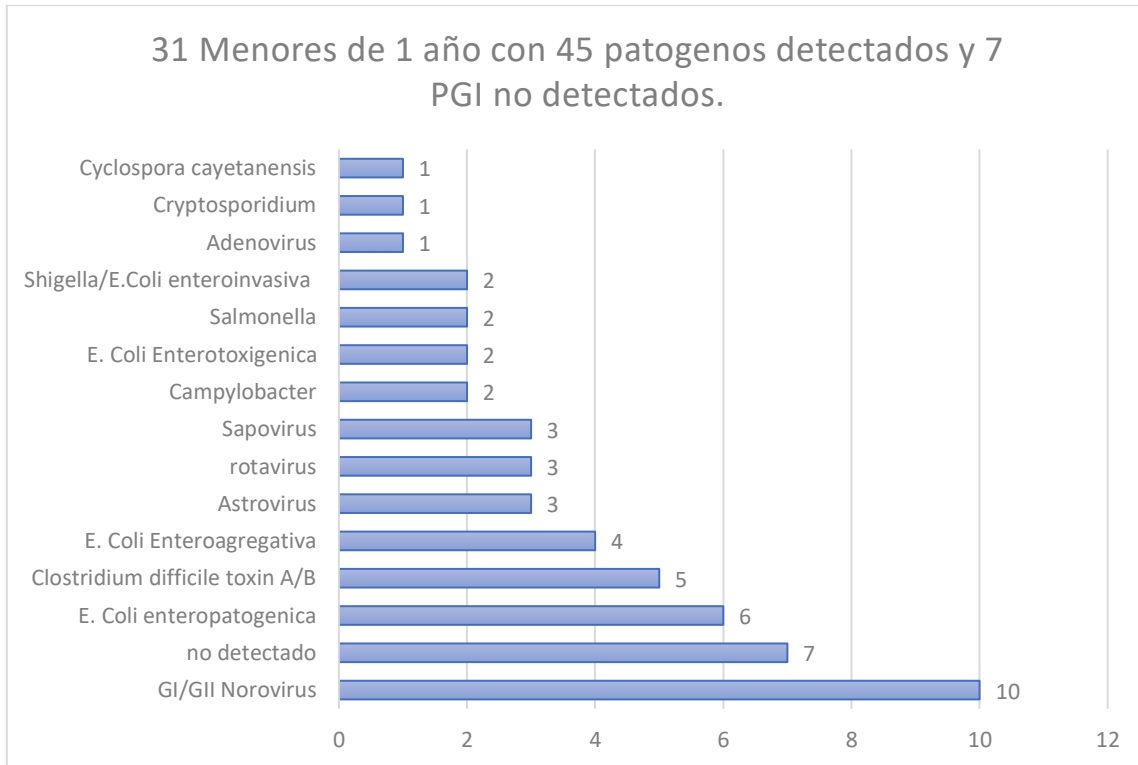


EPEC: Escherichia coli enteropatogénica, EAEC: E. coli enteroagregativa, ETEC: E. coli enterotoxigénica, Shiga Like E. coli: Escherichia coli productora de toxina tipo Shiga. Se desglosan los totales identificados en el periodo comprendido de nuestro estudio, predominando los patotipos de E. coli diarrogénicos.

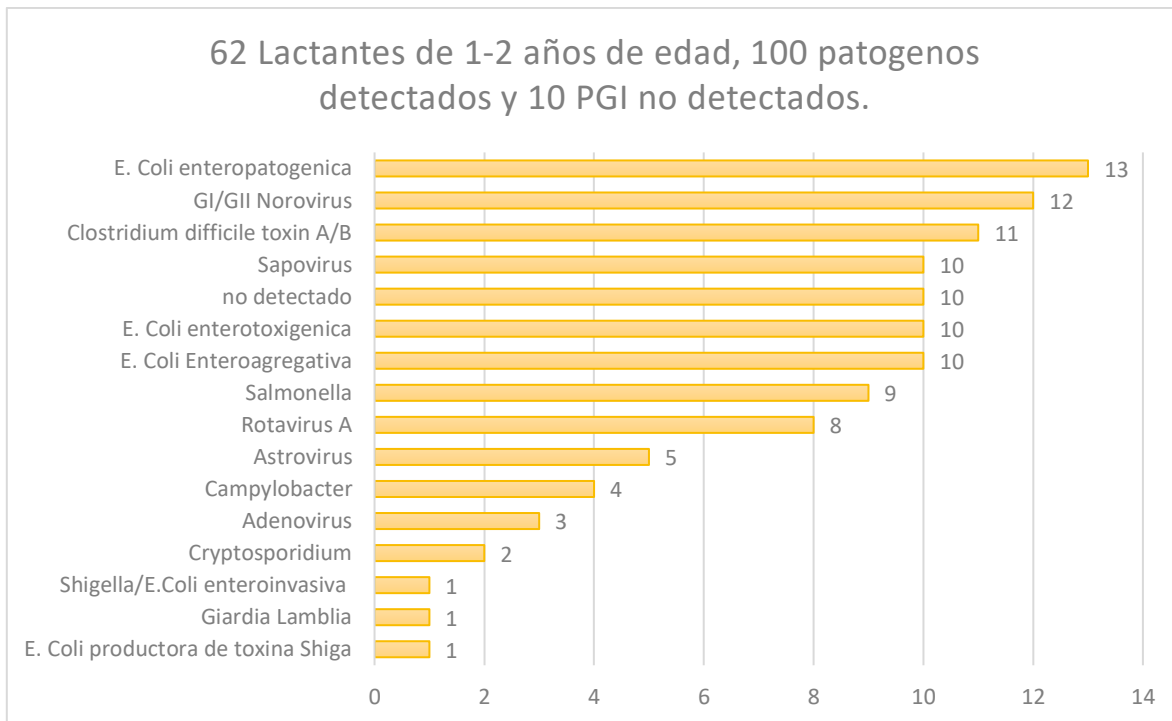


300 infecciones virales fueron detectadas en el PGI FilmArray durante el periodo de nuestro estudio, un promedio de 17.60% de los casos totales. Destaca la presencia de GI/GII Norovirus como el principal agente viral etiológico en enfermedad diarreica aguda, seguida de Rotavirus A.

Resultados del PGI por grupos de edad:

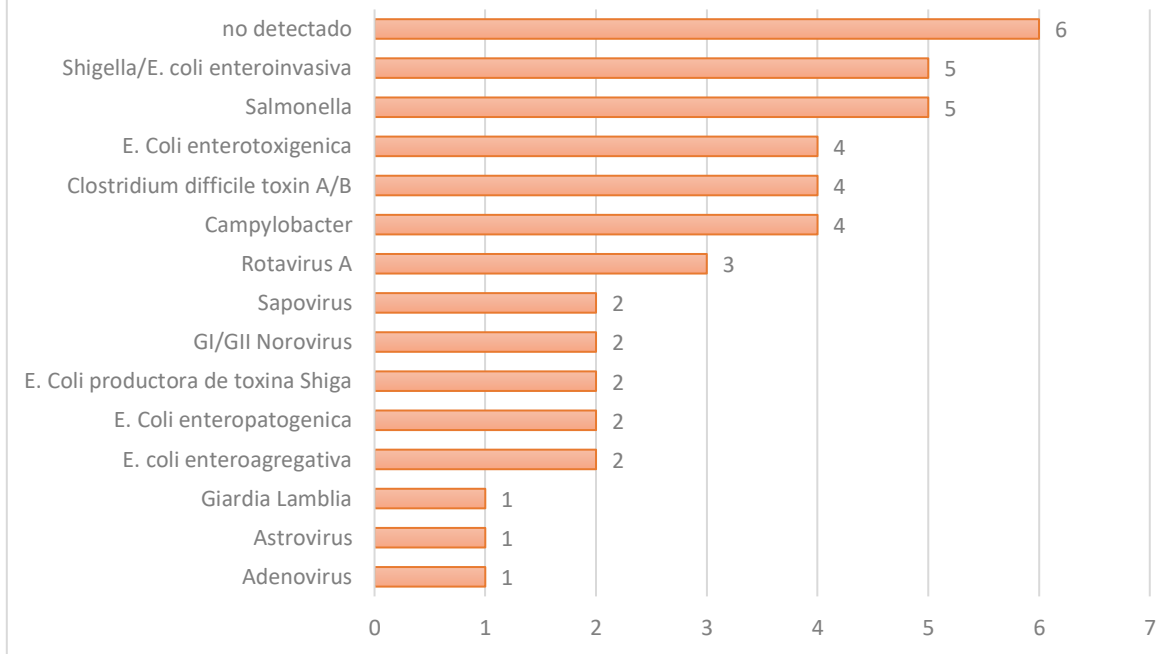


Un total de 31 pacientes menores de 1 año de edad fueron estudiados con el PGI FilmArray durante estos 3 años, encontrando una prevalencia por Norovirus GI/GII (10 casos 32.25%), seguida de E. coli enteropatógena (19.35%) y posteriormente Clostridium Difficile (16.12%). Las parasitosis solo incluyeron 1 caso de Cryptosporidiosis (3.22%) y 1 Ciclosporosis (3.22%). Se aprecia solo 1 caso de Adenovirus (3.22%). Sapovirus, Rotavirus y Astrovirus (3 casos c/u, 9.67% c/u), en conjunto con Norovirus GI/GII y Adenovirus representan el 64% de los casos totales de infecciones gastrointestinales en este rubro, predominando las infecciones virales en menores de 1 año. 52 patógenos fueron detectados es este grupo de edad.

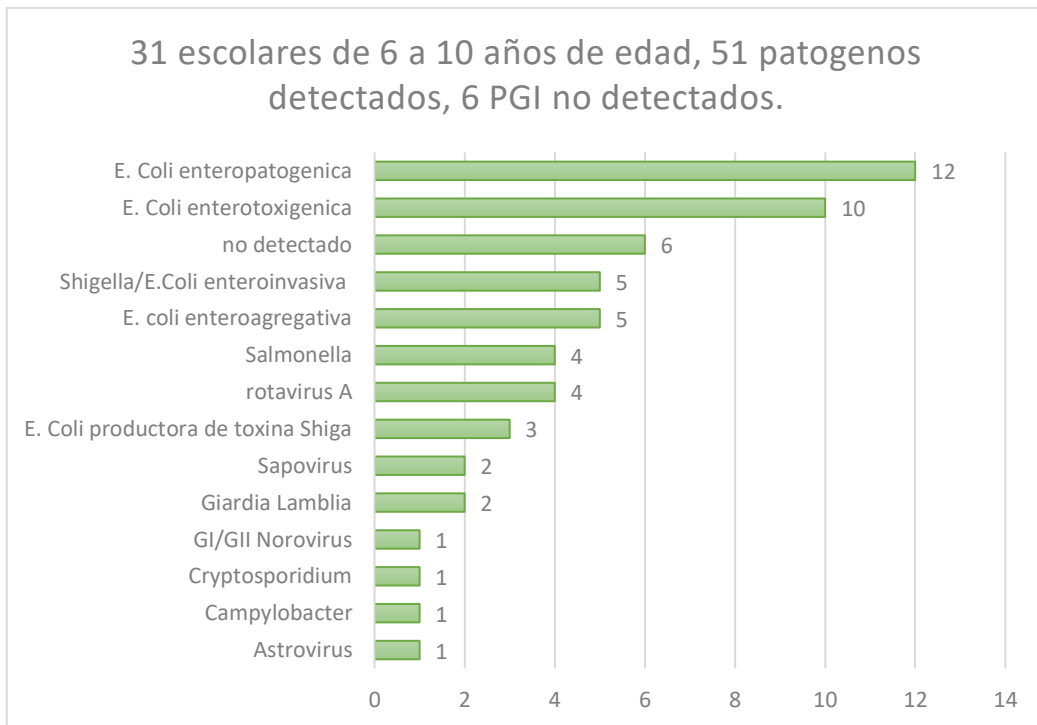


Resaltan las infecciones por patotipos de Escherichia coli (54.83% sin contar con Shigella/E. coli enteroinvasiva), predominando la E. coli enteropatógena (20.96%). Sin embargo, Norovirus GI/GII (12 casos, 19.35%) continúa siendo un importante agente etiológico en el extremo de la vida como causante de infecciones gastrointestinales de origen viral, seguido de Sapovirus (10 casos, 16.12%). Clostridium Difficile (11 casos, 17.74%) sigue siendo también un importante agente etiológico es este rubro. 38 infecciones virales se reportaron en este rubro (61.29%), de nueva cuenta predominando en los extremos de la vida. 110 patógenos fueron detectados en estos pacientes.

27 Preescolares de 3 a 5 años de edad, 38 patógenos detectados y 6 PGI no detectados.

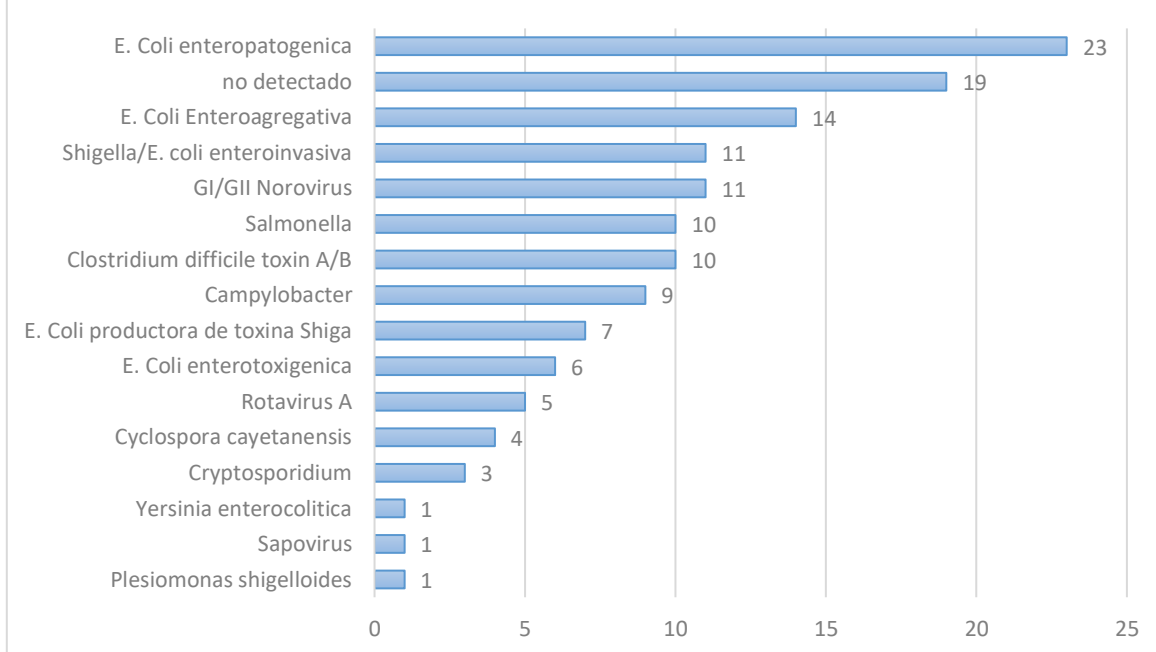


El predominio de Shigella y Salmonella en este rubro (5 casos c/u, 22.72% c/u) en estas edad se apreciaron en nuestro estudio. Clostridioides (Clostridium) difficile (9.09%) fue detectado en este rubro durante el periodo comprendido de agosto 2018- agosto 2021 en los preescolares empatado con Campylobacter (4 casos, 9.09%). Los patotipos de E. coli (22.72%) aparecen como 1/5 de los causantes de gastroenteritis/ enfermedad diarreica aguda en los preescolares. 1/5 de los casos fue debido a infecciones virales (9 detecciones, 20.45%) predominando rotavirus con 3 detecciones (6.81%). Se estudiaron un total de 27 preescolares de entre 3 y 5 años de edad y 38 patógenos fueron detectados en este rubro.



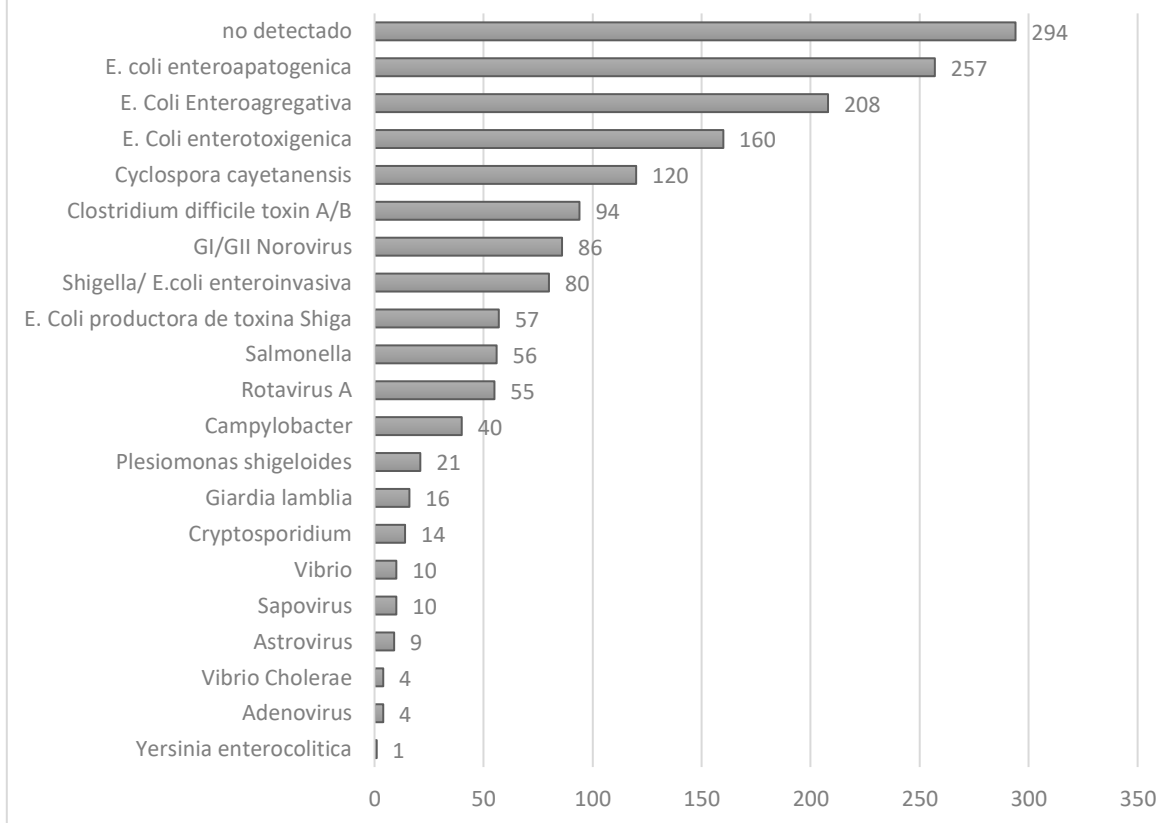
31 escolares de entre 6 y 10 años fueron estudiados en el periodo comprendido de agosto 2018-agosto 2021; Los patotipos de E. coli (30 casos sin contar Shigella/E. coli enteroinvasiva, 52.63%) parecen ser los agentes etiológicos más relevantes en la edad pediátrica escolar. 8 infecciones virales fueron reportadas (Astrovirus 1.75%, Sapovirus 3.50%, Rotavirus 7% y Norovirus GI/II 1.75% con un total del 14% para infecciones virales en este rubro) y aparece Giardiasis en 2 de los pacientes (3.50%). 51 patógenos fueron detectados en este rubro.

86 preadolescentes y adolescentes de 11 a 18 años de edad, 116 patógenos detectados, 19 PGI no detectados

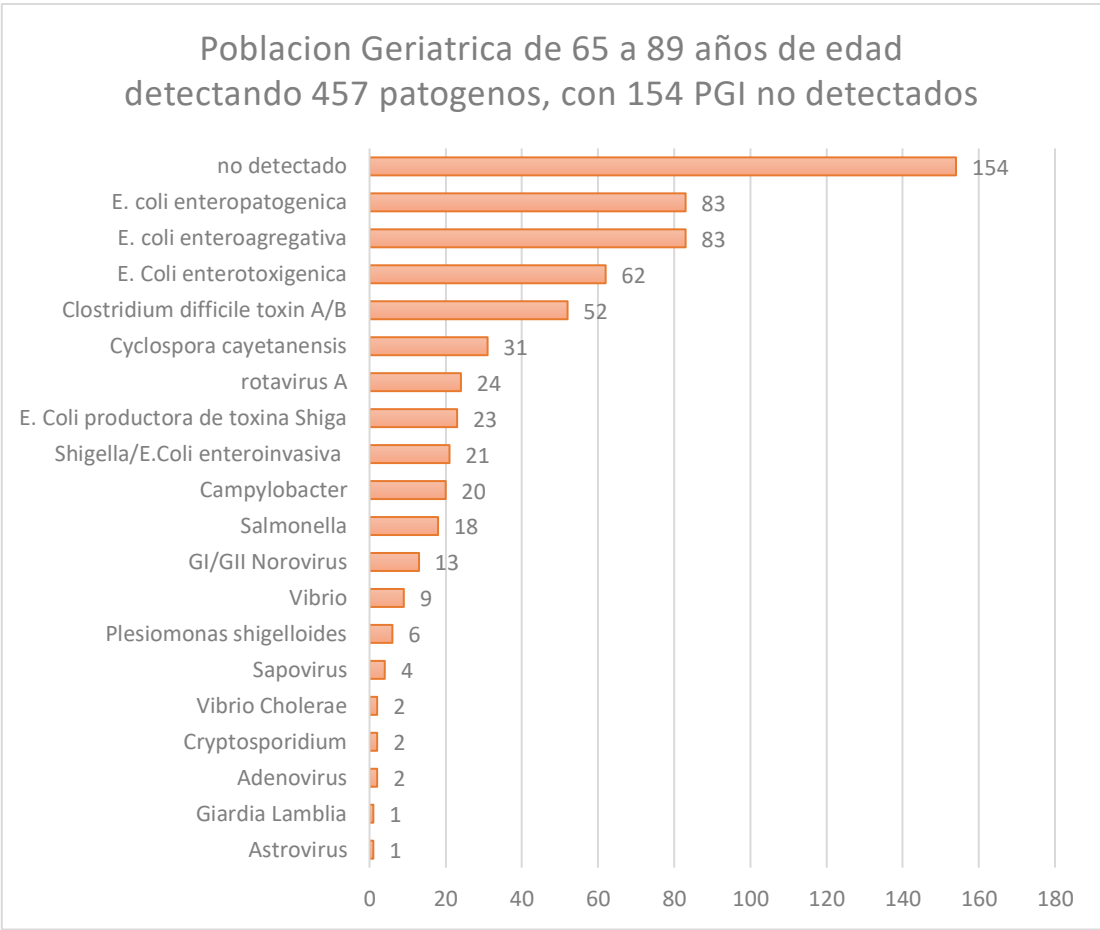


Los patotipos de E. coli (37.03% sin contar con Shigella/E. coli enteroinvasiva) son los agentes etiológicos que más se detectan en el panel gastrointestinal FilmArray en este rubro; En nuestro país, en mayores de 12 años de edad se pueden considerar como parte de la microbiota normal intestinal. Se aprecian 11 casos de Shigella (8.14%), 10 de Clostridioides difficile (7.40%), 10 de Salmonella (7.40%) y 9 de Campylobacter (6.66%). GI/GII Norovirus con 11 casos (8.14%) y un total de 17 casos de infección con agente viral implicado (12.59%). Apenas si se aprecian 7 casos de parasitosis en total en los adolescentes (5.18% de los casos). Se estudiaron 86 preadolescentes y adolescentes en total. 116 patógenos fueron detectados en este rubro.

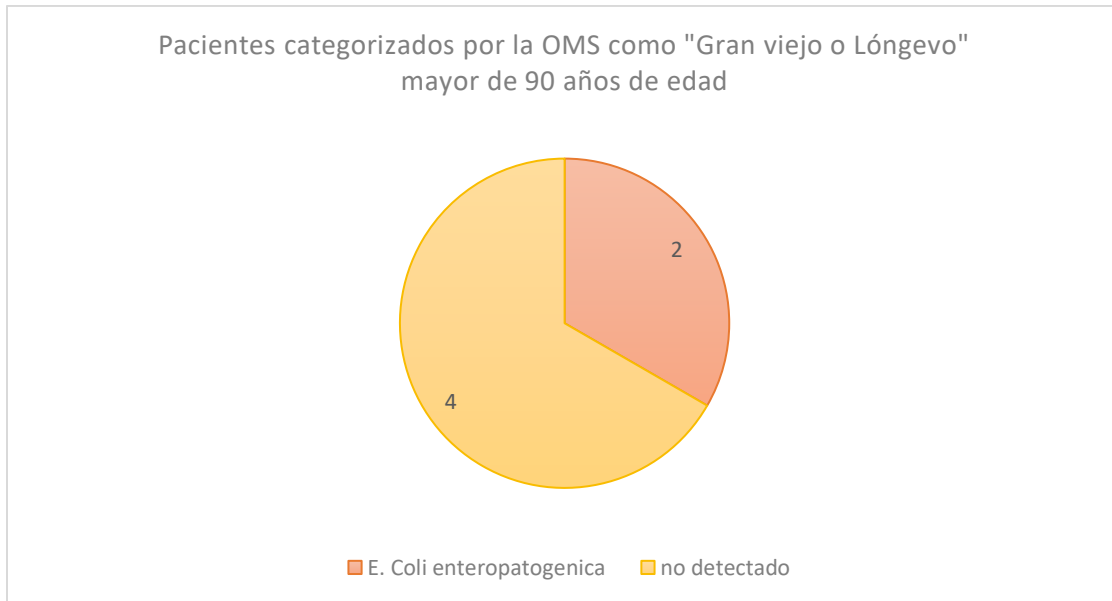
1,038 Adultos de 19 a 64 años de edad, detectando 1,302 patógenos y 294 PGI no detectados.



1038 adultos fueron estudiados con el panel gastrointestinal FilmArray; En la población adulta siguen destacando igual que en la pediátrica los patotipos de E. coli con predominio de la E. coli enteroagregativa (16.10%, y todos los patotipos excepto Shigella dan un total de 42.73%) seguidas, con la sorpresa, de una parasitosis que se aprecia en brotes de verano a otoño (Ciclosporiasis) lo cual es un dato significativo para un hospital del 3er nivel de atención (Cyclospora cayetanensis 7.51%). Las parasitosis son la etiología menos prevalente según se apreciaba, sin embargo, con combinación con Giardia lamblia (16 casos= 1%) y Cryptosporidium (14 casos 0.87%), se aprecian un total de 150 casos de parasitosis en este rango de edad (equivalente al 9.39% de los casos). Clostridioides (Clostridium) difficile (5.88%) es el siguiente patógeno en la lista cuyo impacto hospitalario conlleva a costes ya descritos en la bibliografía presente. Norovirus GI/GII (5.38%) es un virus diarreogénico muy prevalente en nuestro medio en todos los grupos de edad. Salmonella y Rotavirus presentan el 3.50% y 3.44% de los casos en edad adulta de gastroenteritis. Se detectaron 4 casos de Vibrio cholerae (0.25%) y 10 casos de Vibrio spp. (0.62%) en el tiempo comprendido de Agosto 2018-2021. Se detectaron 1,302 patógenos en el PGI en este rubro.

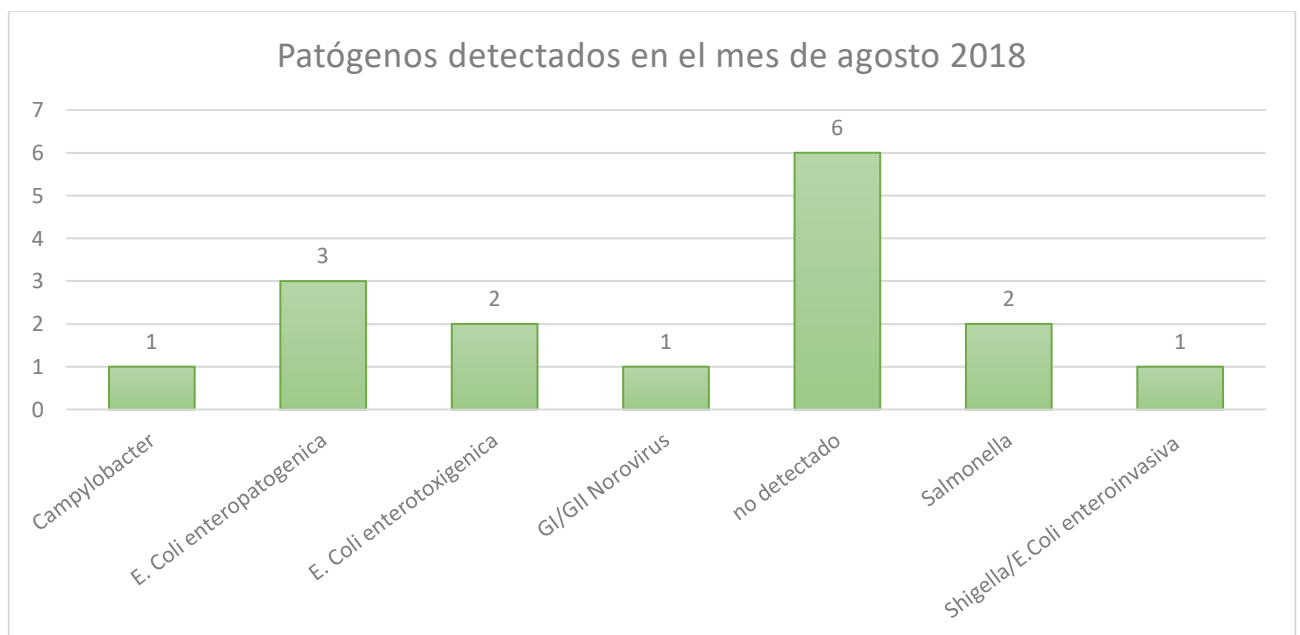


457 patógenos detectados en este extremo de la vida, pertenecientes a 423 pacientes que fueron estudiados, donde se aprecian los patotipos de E. coli (41.08% sin contar con Shigella/E. coli enteroinvasiva) con la mayor prevalencia en este periodo de estudio en pacientes geriátricos. Clostridioides (Clostridium) difficile se detectó en 52 de los PGI (8.5%). Interesantemente Cyclospora cayetanensis (5.07%) sigue apareciendo debido a un brote encontrado en el verano del 2019 y este verano del 2021. Se aprecian 2 casos de Vibrio cholerae y 9 casos de Vibrio spp, un total de 1.8% de los casos en la edad geriátrica. Las infecciones virales detectadas incluyeron Rotavirus predominantemente con 24 casos (3.92% de los casos) como agente diarreogénico, seguido de GI/GII Norovirus con 13 casos (2.12%).

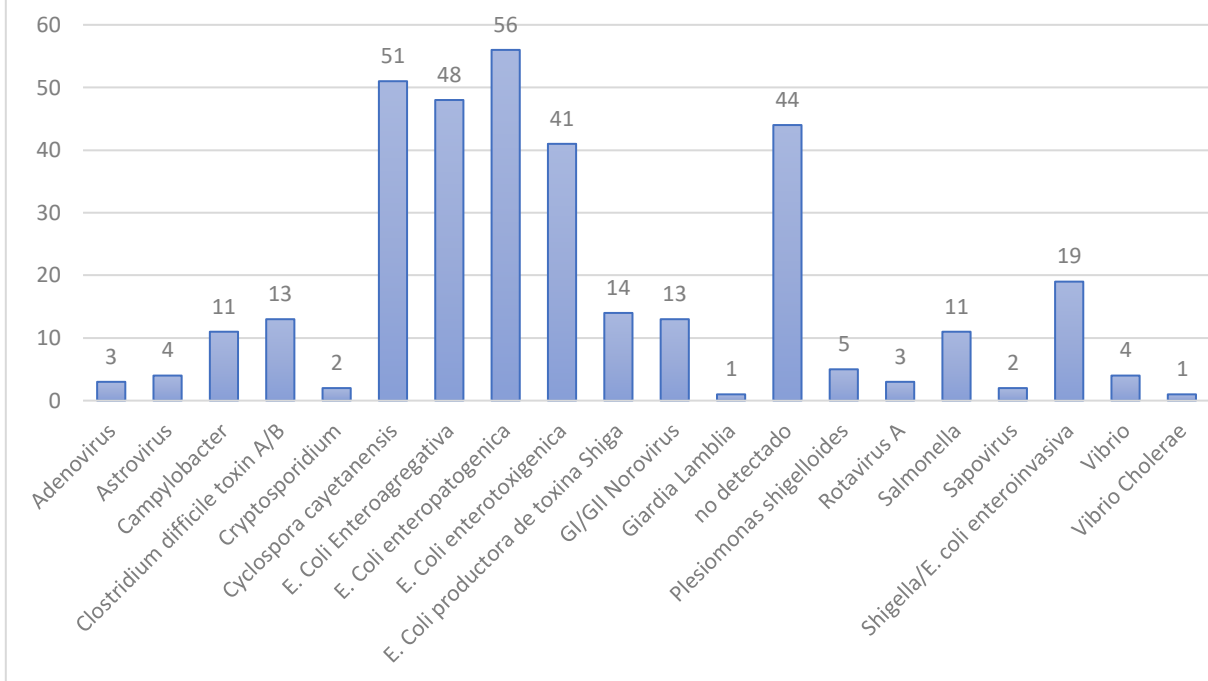


Con solo 6 pacientes mayores de 90 años, detectamos en el PGI FilmArray a 2 E. coli enteropatogénica (33.33%). Contamos con pocos pacientes que se realizaron PGI en este extremo de la vida en nuestro estudio.

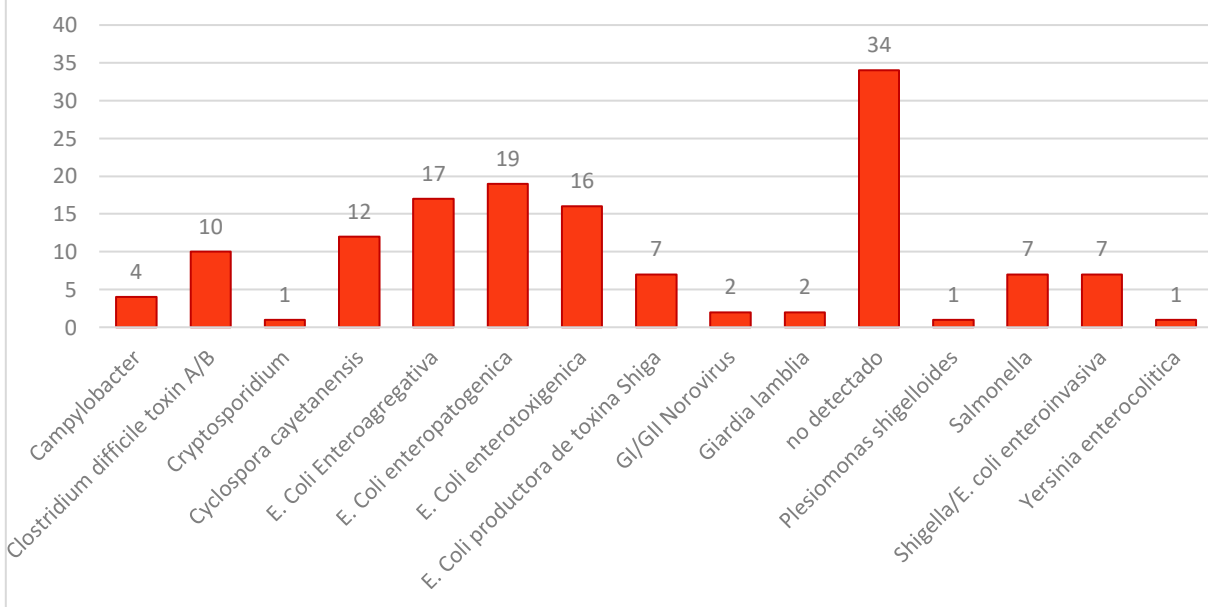
Por temporada de verano en el 2018-2021 realizamos un registro comparativo de los patógenos encontrados en el PGI FilmArray encontrando un brote de Ciclosporiasis en el 2019 y en el año presente; desglosamos las siguientes tablas:

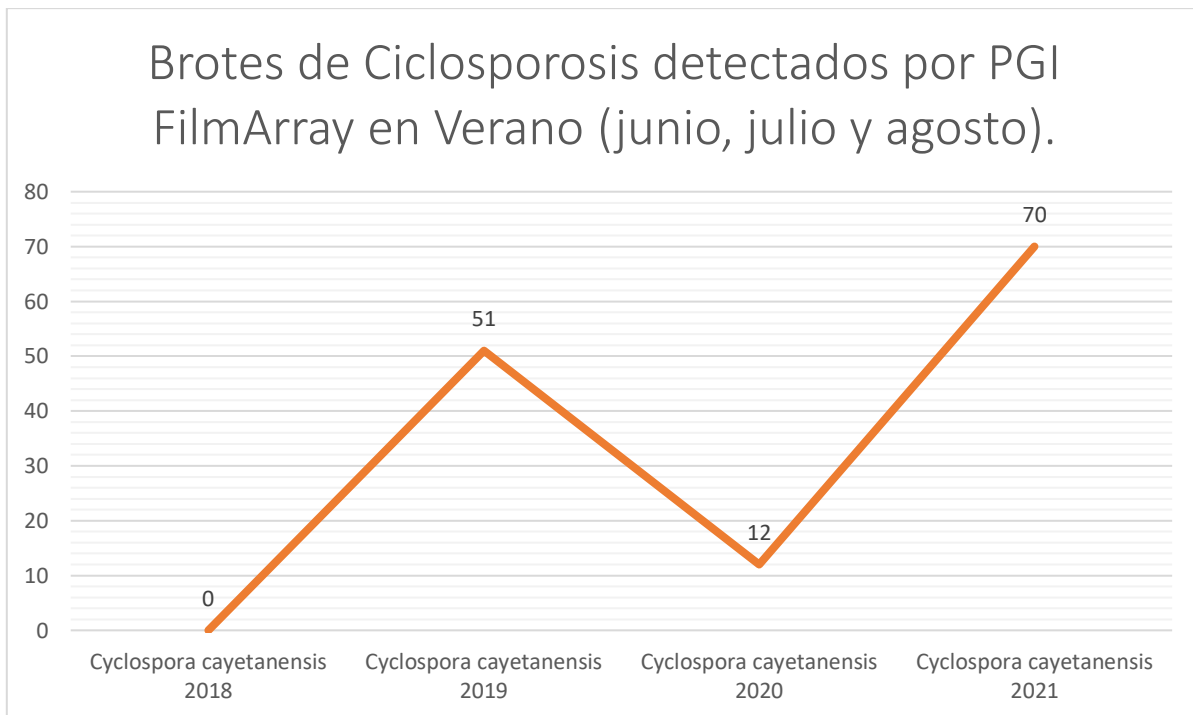
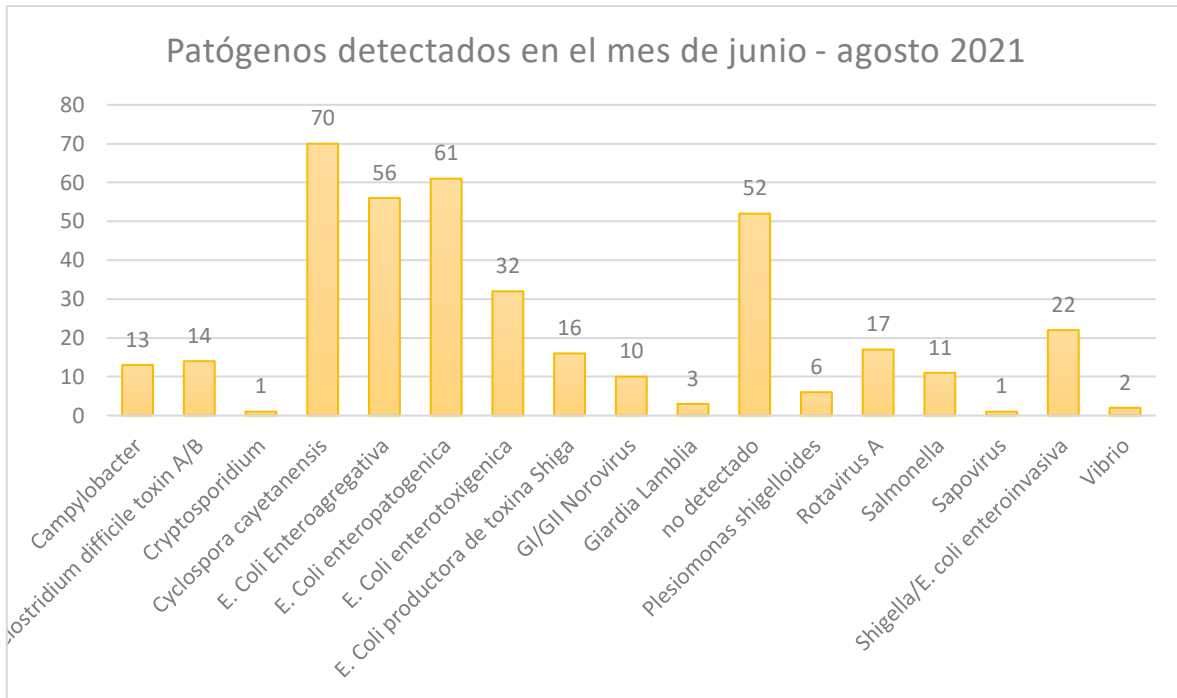


Patógenos detectados en el mes de Junio-Agosto 2019



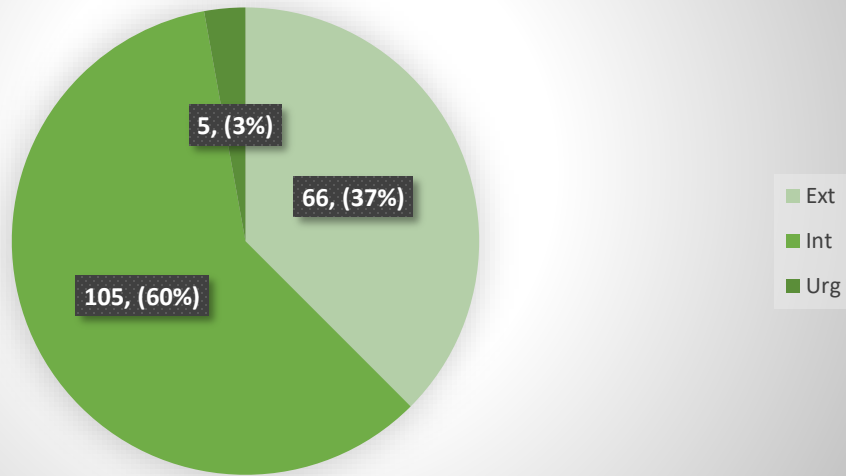
Patógenos detectados en el mes de junio - agosto 2020





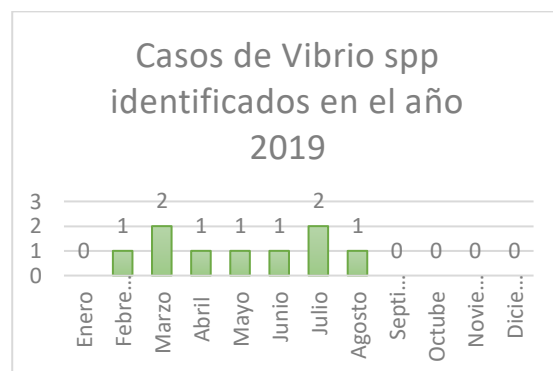
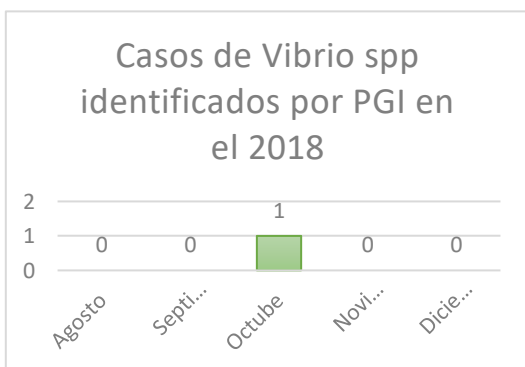
Se aprecia en la gráfica vertical el número de casos detectados por PGI FilmArray, encontrando 1 brote en el verano del 2019 y un segundo brote en este verano de este año 2021.

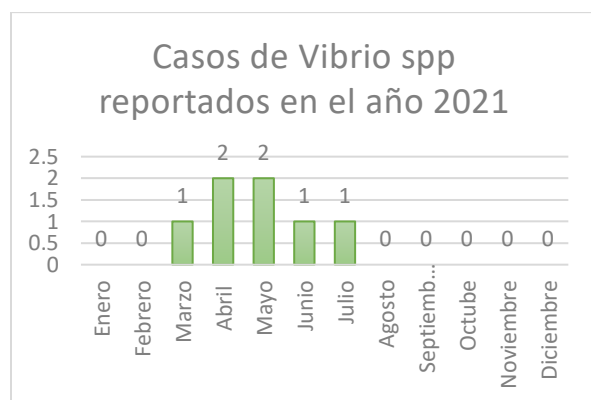
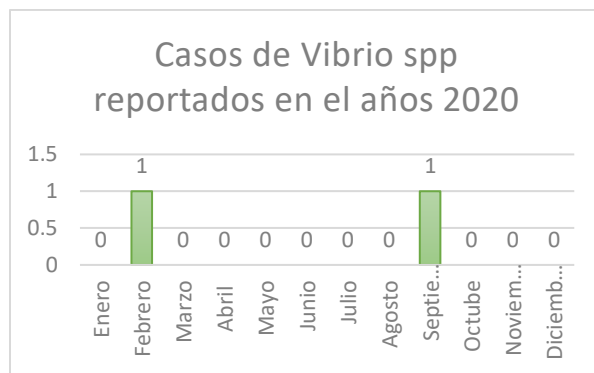
Pacientes sometidos a PGI detectando Clostridioides difficile.



Se aprecian el total de pacientes con diagnóstico por PGI de Clostridioides difficile y se desglosan en pacientes internados dentro de la institución, pacientes con toma de muestra externa o ambulatoria y pacientes que se diagnosticaron a su ingreso en urgencias.

A continuación, se desglosan los casos de Vibrio spp. Y Vibrio cholerae en los 3 años de registros de los paneles gastrointestinales:





Apreciamos un total de 6 casos de Vibrio cholerae, 4 de ellos en el 2019 y 2 de ellos en el presente año.

Conclusiones:

Los estudios de biología molecular en muestras de materia fecal nos abren un panorama gigantesco para hacer una comparación acerca de lo que se conocía anteriormente, y podemos observar como la bibliografía de antaño durante nuestra formación como médicos generales nos enseña sobre la prevalencia de infecciones virales como causa numero 1 de enfermedad diarreica aguda de etiología infecciosa y hacer una comparación con de esta etiología en un hospital privado. En este trabajo de investigación realizado en un hospital privado, por el tipo de población tenemos un panorama enriquecedor sobre los agentes etiológicos principales en pacientes con enfermedad diarreica aguda, encontrando una enorme prevalencia por infecciones asociadas a patotipos de E. coli. Es sabido que en nuestra población mexicana estos patotipos pueden ser considerados como biota normal dependiendo de los rangos de edad; sin embargo, el estudio que mostramos es descriptivo y al incluir pacientes que presentaron características de enfermedad diarreica, sin contar con otro dato clínico significativo como comorbilidades o diagnóstico de ingreso, nos limitamos a describir solo los hallazgos de los resultados del panel FilmArray. En los menores de 1 año predominó la infección viral por Norovirus GI/GII, lo cual correlaciona con lo antes mencionado acerca del predominio de las infecciones virales causantes de gastroenteritis y enfermedad diarreica como principal agente etiológico; sin embargo, en los pacientes preadolescentes en adelante, este dato cambia para poner en primer lugar a los patotipos diarrogénicos de E. coli. Es importante destacar que las infecciones parasitarias también cobran un peso importante en el diagnostico de la enfermedad diarreica, pues encontramos 2 brotes en el transcurso de nuestro estudio en el 2019 y en el 2021 de Cyclospora cayetanensis, datos relevante por la necesidad de brindar manejo encaminado a dicha etiología. En la población adulta de entre 19 y 64 años de edad, de un total de 1038 adultos sometidos a PGI FilmArray (el rubro de edad con mayor cantidad de pacientes sometidos a estudios de biología molecular de materia fecal), las infecciones por Clostridioides difficile se identificaron en 5.88% de los casos (1 de c/20), un agente etiológica de trascendental relevancia por considerarse una infección nosocomial (grupo etario con mas casos). Se identifico en nuestra base de datos que 105 pacientes del universo total detectados con C. difficile (176 PGI de FilmArray detectando Clostridioides difficile en total) los cuales equivalen al 60% de los casos, eran pacientes hospitalizados e internados. Seria interesante conocer las características clínicas como diagnóstico de ingreso, días de estancia hospitalaria hasta el diagnostico por biología molecular de C. difficile, antibioticoterapia previa y resolución del caso de estos pacientes, así como seguimiento de estos para conocer si efectivamente fueron pacientes con infección intrahospitalaria de

Clostridioides difficile. En nuestro estudio también apreciamos la detección de *Vibrios* en especial de *Vibrio cholerae*. Como se menciono anteriormente, la SINAVE es responsable de dar a conocer a nivel nacional los casos de dichos agentes etiológicos y destaca que, a pesar de nuestros hallazgos de 6 casos desde mayo del 2019 hasta agosto 2021, estos no están descritos en su plataforma. Podemos presuponer que el diagnostico de cólera en nuestro país es infradiagnosticado, cuyo tratamiento debe ser dirigido a este agente etiológico por las complicaciones y mortalidad que puede conllevar no manejarlo adecuadamente.

Es importante destacar que, en nuestra población, tuvimos la oportunidad de observar que en los PGI de FilmArray se detectó mas de un solo agente etiológico en varios de nuestros pacientes, en especial patotipos de *E. coli*. En varios artículos como se comento anteriormente, se desconoce aun si estos patotipos de *E. coli* condicionan algún tipo de sinergia para provocar enfermedad diarreica aguda, pues, aunque se consideran parte de la microbiota habitual en pacientes mayores de 5 años y menores de 65 años, muchas de nuestras muestras diarreicas no mostraban algún otro agente etiológico diferente a patotipos de *E. coli*.

Destaca también que no identificamos ningún PGI con la presencia de *Entamoeba histolytica*. Probablemente debido al tipo de población en nuestro hospital del 3er nivel de atención. Como un extra, podemos mencionar que si han existido casos diagnosticados por métodos coproparasitológicos en el área correspondiente en este periodo de tiempo, que sin embargo a dicha materia fecal no se le sometió a PGI PCR.

Durante el periodo comprendido de este estudio, no apreciamos detección por parte del panel gastrointestinal FilmArray de ninguna *Entamoeba hystolitica*. Otro planteamiento que podríamos hacer con nuestra base de datos es correlacionar los hallazgos en el área de parasitología con los hallazgos en el panel multiplexado para los 4 parásitos que incluye el FilmArray; *Cryptosporidium*, *Cyclospora cayetanensis*, *Giardia lamblia* y *Entamoeba hystolitica*. Esto con el objetivo de apreciar sensibilidad y especificidad en la detección de estos microorganismos comparado con el procedimiento habitual coproparasitológico el cual es operador dependiente.

La practicidad de realizar estudios de Biología Molecular en paneles multiplexados como el FilmArray, el tiempo tan corto a diferencia de un estudio de coprocultivo para proporcionarnos uno o varios agentes etiológicos que encamina a un tratamiento o manejo dirigido, el ahorro de tiempo, insumos, así como de medicación o procedimientos innecesarios a los pacientes sometidos al PGI son algunas de las ventajas que ofrecen los estudios de biología molecular, sin contar con que

algunos agentes etiológicos como se vio en este estudio, necesitan de una más amplia gamma de estudio como el coproparasitoscópico el cual es operador dependiente, estudios serológicos de coproantígenos los cuales son muy variados con sensibilidades y especificidades menores al de un estudio de biología molecular, búsqueda de enzima GDH o Toxina AB de *C. difficile*, cultivos en medios enriquecedores o patógenos bacterianos de difícil aislamiento, entre otras cuestiones y estudios los cuales pueden no llegar a superar las bondades del campo de la biología molecular.

Limitaciones:

Estas incluyen la ausencia de otros datos clínicos como comorbilidades, uso previo de antibioticoterapia o manejo previo, así como diagnóstico final por parte del clínico. Consideramos que estos datos aportarían de una manera más enriquecedora el conocimiento del comportamiento de algunos patógenos como por ejemplo infecciones intrahospitalarias que condicionan enfermedad diarreica aguda por *C. difficile*, entre otras.

Referencias Bibliográficas:

1. **Biodiagnóstico de las diarreas agudas bacterianas y virales** I. Poilane¹, A. Collignon¹. Laboratoire de Microbiologie, Hôpital JeanVerdier, AP-HP, Bondy Asociación Española de Farmacéuticos Analistas Modesto Lafuente, 3 - 28010 Madrid SSN 0325-2957 Acta Bioquím Clín Latinoam 2006; 40 (3): 419-24
2. **Impact of Gastrointestinal Panel Implementation on Health Care Utilization and Outcomes.** Jordan E. Axelrad, Daniel E. Freedberg, Susan Whittier, William Greendyke. Journal of Clinical Microbiology, March 2019, Volume 57, Issue 3, e01775-18.
3. **Boletín Epidemiológico; Sistema Nacional de Vigilancia epidemiológica Sistema Único de Información. Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología (DGE). Número 29 | Volumen 38 | Semana 29 | Del 18 al 24 de julio del 2021**
<https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/658960/sem29.pdf>
Responsable de la última actualización, Dr. Christian A. Zaragoza Jiménez.
4. **Multiplex PCR testing for traveles' diarrhea-friend or foe?** Bradley A. Connor, International Journal of Infectious Diseases; 13 November 2017, Weill Cornell Medical College and the New York Center for Travel and Tropical Medicine, New York, USA.
5. **Use and Interpretation of Enteropathogen Multiplex Nucleic Acid Amplification Tests in Patients With Suspected Infectious Diarrhea.** HARika Yalamanchili, DO, Dima Dandachi, MD, and Pablo C. Okhuysen, MD. Revista de Gastroenterology and Hepatology Volume 14, Issue 11, November 2018, University of Texas Health Science Center in Houston, Texas.
6. **Filmarray GI™ panel for detection of enteric pathogens in stool samples: preliminary experience.** Mauricio Farfán, Paula Piemonte, Yohanna Labra, Juan Henríquez, Enzo Candía y J. Pablo Torres. Rev. chil. infectol. vol.33 no.1 Santiago feb. 2016 **Clínica Las Condes.** Laboratorio de Biología Molecular.
7. **Manual de instrucciones de FilmArray GI Panel CE=IVD**
https://filmarray.files.wordpress.com/2017/05/rfit-prt-0239_fa_gi_ivd_reag_info_esp.pdf
.BioFire Diagnostics, LLC|390 Wakara Way, Salt Lake City, Utah 84108, USA|1-801-736-6354
Copyright 2007–2014, BioFire Diagnostics, LLC. Todos los derechos reservados.
8. Herikstad, H. et al. A population-based estimate of the burden of diarrhoeal illness in the United States: FoodNet, 1996–7. *Epidemiology and Infection* 129, 9–17 (2002).
9. Mead, P. S. et al. Food-related illness and death in the United States. *Emerging infectious diseases* 5, 607 (1999).
10. Kimata, K. et al. Rapid categorization of pathogenic *Escherichia coli* by multiplex PCR. *Microbiol. Immunol.* 49, 485–492 (2005)

11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: preventing *Clostridium difficile* infections. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 61, 157–162 (2012)
12. Dubberke, E. R., Reske, K. A., Olsen, M. A., McDonald, L. C. & Fraser, V. J. Short- and long-term attributable costs of *Clostridium difficile*-associated disease in nonsurgical inpatients. *Clin. Infect. Dis.* 46, 497–504 (2008)
13. Liu, L. et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 379, 2151–2161 (2012).
14. Marcus, R. New information about pediatric foodborne infections: The view from FoodNet. *Current opinion in pediatrics* 20, 79 (2008).
15. Vidal, M. et al. Single multiplex PCR assay to identify simultaneously the six categories of diarrheagenic *Escherichia coli* associated with enteric infections. *J. Clin. Microbiol.* 43, 5362–5365 (2005).
16. Versalovic, J. & American Society for Microbiology. *Manual of clinical microbiology.* (ASM Press, 2011).
17. Moore, J. E. et al. *Campylobacter.* *Veterinary Research* 36, 351–382 (2005).
18. Nachamkin, I., Szymanski, C. M. & Blaser, M. J. *Campylobacter.* (ASM Press, 2008).
19. Scallan, E. Foodborne Illness Acquired in the United States—Major Pathogens. *Emerging Infectious Diseases* 17, (2011).
20. Eurosurveillance editorial team. The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2011. *Euro Surveill.* 11, (2013)
21. Kyne, L., Hamel, M. B., Polavaram, R. & Kelly, C. P. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clinical Infectious Diseases* 34, 346 (2002).
22. Bauer, M. P. et al. *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey. *Lancet* 377, 63–73 (2011)
23. Khanna, S. et al. The Epidemiology of Community-Acquired *Clostridium difficile* Infection: A Population-Based Study. *The American Journal of Gastroenterology* 107, 89–95 (2011).
24. Sunenshine, R. H. & McDonald, L. C. *Clostridium difficile*-associated disease: new challenges from an established pathogen. *Cleveland Clinic journal of medicine* 73, 187 (2006).

25. Schutze, G. E., Willoughby, R. E., Committee on Infectious Diseases & American Academy of Pediatrics. Clostridium difficile infection in infants and children. *Pediatrics* 131, 196–200 (2013).
26. Cohen, S. H. et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infection Control and Hospital Epidemiology* 31, 431–455 (2010).
27. Wong, T. Y. et al. Plesiomonas shigelloides infection in Hong Kong: retrospective study of 167 laboratory-confirmed cases. *Hong Kong Med J* 6, 375–380 (2000).
28. Center for Food Safety and Applied Nutrition (U.S.). The bad bug book: foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. (International Medical Pub., 2004).
29. Crum-Cianflone, N. F. Salmonellosis and the gastrointestinal tract: more than just peanut butter. *Curr Gastroenterol Rep* 10, 424–431 (2008).
30. Adams, D. A. et al. Summary of Notifiable Diseases - United States, 2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 60, 1– 117 (2013)
31. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). COVIS Annual Summary, 2009. US Department of Health and Human Services (2011).
32. European Commission. Opinion of the Scientific Committee on Veterinary measures relating to public health on Vibrio vulnificus and Vibrio parahaemolyticus. (2001).
33. Schmitz AM, T., RV. in *Bacterial Infections of Humans* 939 (Springer, 2009).
34. Croxen, M. A. et al. Recent Advances in Understanding Enteric Pathogenic Escherichia coli. *Clinical Microbiology Reviews* 26, 822–880 (2013).
35. Kaur, P., Chakraborti, A. & Asea, A. Enteroaggregative Escherichia coli: An Emerging Enteric Food Borne Pathogen. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* 2010, 1–10 (2010).
36. DuPont, H. L. Bacterial diarrhea. *New England Journal of Medicine* 361, 1560–1569 (2009).
37. Nataro, J. P. et al. Diarrheagenic Escherichia coli infection in Baltimore, Maryland, and New Haven, Connecticut. *Clinical infectious diseases* 43, 402 (2006). BioFire Diagnostics, LLC Manual de instrucciones de FilmArray GI Panel CE IVD 71
38. Roche, J. K., Cabel, A., Sevilleja, J., Nataro, J. & Guerrant, R. L. Enteroaggregative Escherichia coli (EAEC) Impairs Growth while Malnutrition Worsens EAEC Infection: A Novel Murine

- Model of the Infection Malnutrition Cycle. *The Journal of Infectious Diseases* 202, 506–514 (2010).
39. Zamboni, A., Fabbriotti, S. H., Fagundes-Neto, U. & Scaletsky, I. C. A. Enteroaggregative *Escherichia coli* virulence factors are found to be associated with infantile diarrhea in Brazil. *Journal of clinical microbiology* 42, 1058–1063 (2004)
 40. Huang, D. B. A review of an emerging enteric pathogen: enteroaggregative *Escherichia coli*. *Journal of Medical Microbiology* 55, 1303–1311 (2006).
 41. Center for Food Safety and Applied Nutrition. Bacteriological Analytical Manual (BAM). At
 42. Sethabutr, O. et al. Detection of PCR products of the *ipaH* gene from *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli* by enzyme linked immunosorbent assay. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 37, 11–16 (2000).
 43. Thiem, V. D. et al. Detection of *Shigella* by a PCR Assay Targeting the *ipaH* Gene Suggests Increased Prevalence of Shigellosis in Nha Trang, Vietnam. *Journal of Clinical Microbiology* 42, 2031–2035 (2004).
 44. Pawlowski, S. W., Warren, C. A. & Guerrant, R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology* 136, 1874–1886 (2009)
 45. Legua, P. & Seas, C. *Cystoisospora* and *cyclospora*. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 26, 479–483 (2013).
 46. Buss, S. N., Alter, R., Iwen, P. C. & Fey, P. D. Implications of Culture-Independent Panel-Based Detection of *Cyclospora cayentanensis*. *Journal of Clinical Microbiology* 51, 3909–3909 (2013).
 47. Fotedar, R. et al. Laboratory diagnostic techniques for *Entamoeba* species. *Clin. Microbiol. Rev.* 20, 511–532, table of contents (2007)
 48. Amoebiasis. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 72, 97–99 (1997).
 49. DuPont, H. L. *Giardia*: both a harmless commensal and a devastating pathogen. *J. Clin. Invest.* 123, 2352–2354 (2013)
 50. Utagawa, E. T. et al. Astrovirus as a cause of gastroenteritis in Japan. *J. Clin. Microbiol.* 32, 1841–1845 (1994).
 51. Koci, M. D. Immunity and resistance to astrovirus infection. *Viral Immunol.* 18, 11–16 (2005)
 52. Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines. *MMWR Recomm Rep* 60, 1–18 (2011).

53. Kaplan, J. E. et al. Epidemiology of Norwalk gastroenteritis and the role of Norwalk virus in outbreaks of acute nonbacterial gastroenteritis. *Ann. Intern. Med.* 96, 756–761 (1982).
54. Ahmed, S. M., Lopman, B. A. & Levy, K. A systematic review and meta-analysis of the global seasonality of norovirus. *PLoS ONE* 8, e75922 (2013).
55. Johnson, P. C., Mathewson, J. J., DuPont, H. L. & Greenberg, H. B. Multiple-challenge study of host susceptibility to Norwalk gastroenteritis in US adults. *J. Infect. Dis.* 161, 18–21 (1990).
56. Cortese, M. M. & Parashar, U. D. Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 58, 1–25 (2009).
57. Parashar, U. D., Bresee, J. S., Gentsch, J. R. & Glass, R. I. Rotavirus. *Emerging infectious diseases* 4, 561 (1998).
58. Pediatric ROTavirus European CommitTee (PROTECT). The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol. Infect.* 134, 908–916 (2006).
59. Schlenker, C. & Surawicz, C. M. Emerging infections of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23, 89–99 (2009).
60. Fischer, T. K. et al. Hospitalizations and deaths from diarrhea and rotavirus among children
61. Rha, B. et al. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in the United States - 2006-2012. *Expert Rev Vaccines* (2014). doi:10.1586/14760584.2014.877846
62. Lee, L. E. et al. Sapovirus outbreaks in long-term care facilities, Oregon and Minnesota, USA, 2002-2009. *Emerging Infect. Dis.* 18, 873–876 (2012).
63. Svraka, S. et al. Epidemiology and genotype analysis of emerging sapovirus-associated infections across Europe. *J. Clin. Microbiol.* 48, 2191–2198 (2010).
64. Rockx, B. et al. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 35, 246–253 (2002).
65. Johansson, P. J. H. et al. A nosocomial sapovirus-associated outbreak of gastroenteritis in adults. *Scand. J. Infect. Dis.* 37, 200–204 (2005).
66. : Hernández RJ, Morales AC, Núñez MM. Impacto de una PCR múltiple en el diagnóstico y tratamiento en pacientes con gastroenteritis infecciosa. *Rev Mex Patol Clin Med Lab.* 2020; 67 (3): 129-141. <https://dx.doi.org/10.35366/96676>