

DIALOGOS EN PEDIATRIA XIV

JULIO MENEGHELLO R.



MEDITERRANEO

Afectuosamente y agradecidamente por su colaboración

J. Meneghello

1998

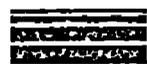
DIALOGOS EN PEDIATRIA

Volumen XIV

J. MENEGHELLO R.

Profesor de Pediatría
Universidad de Chile

MEDITERRANEO



**Inscripción en el Registro
de Propiedad Intelectual N° 102 503
Julio Meneghello Rivera**

Prohibida la reproducción total o parcial de este libro, mediante cualquier medio, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, sin el permiso escrito de los editores

**© 1997. Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda
Avda. Elodoro Yáñez 2541, Santiago, Chile
ISBN Vol XIV· 956-220-148-1
ISBN Obra completa· 956-220-058-1
Diseño portada· Paulina Aguilar Hess
Impreso en Chile por Arancibia Hnos. y Cía Ltda**

Autores

Dr. Yehuda Benguigui

Asesor Regional, Infecciones Respiratorias Agudas y Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia, Programa de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud OPS/OMS. Washington DC, EEUU

Dra. María Antonieta Blanco

Médico Pediatra. Fisiatra Docente de Fisiatría, Facultad de Medicina Universidad de Chile Directora Académica del Instituto de Rehabilitación Infantil de Santiago, Sociedad Pro Ayuda al Niño Lisiado Santiago, Chile.

Dr. Mario Cerda

Jefe de Departamento de Pediatría, Clínica Alemana de Santiago Santiago, Chile

Dr. Alfonso Delgado

Catedrático Numerario de Pediatría y Puericultura Director del Departamento de Pediatría Universidad del País Vasco, Hospital de Basurto Bilbao, España

Dr. Miguel García

Catedrático de Pediatría, Universidad de Cantabria España

Dr. Jaime Inostroza

Jefe Laboratorio de Inmunología Hospital Regional Temuco Profesor Asistente Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco Chile

Dr. Eduardo Mazzi

Profesor Titular de Pediatría Facultad de Medicina, Universidad de San Andrés (UMSA) Académico de Número de la Academia Boliviana de Medicina La Paz, Bolivia

Dr. Ernesto Núñez

Profesor Asistente de Pediatría, Universidad de Concepción Jefe del Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant B de Concepción Concepción, Chile

Dr. Fernando Pesse

Hematólogo-Oncólogo Profesor Asociado de Pediatría Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera. Temuco, Chile

Dr. Juan Quintana

Profesor Asistente de Pediatría Oncólogo Hospital Luis Calvo Mackenna, Clínica Las Condes Secretario General Soc Latinoamericana Oncología Pediátrica

Dr. Roger Rolón

Profesor Adjunto de la Cátedra de Pediatría del Departamento de Infectología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción Paraguay

Dr. Raúl Ruvinsky

Profesor Titular de Pediatría, Universidad Nacional de Buenos Aires Especialista en Infectología Pediátrica, Sociedad Argentina de Pediatría. Jefe del Departamento Materno-Infanto-Juvenil del Hospital Municipal Carlos G Durand de Buenos Aires Profesor Titular del Departamento de Microbiología e Infectología, Universidad Privada Maimónides, Buenos Aires

Dr. Ricardo Soerensen

Profesor de Pediatría Jefe División de Alergia e Inmunología, Departamento de Pediatría Universidad Estatal de Louisiana New Orleans, EEUU

Dr. Manuel Soto-Quiroz

Jefe Clínica, Servicio Neumología, Hospital Nacional de Niños San José, Costa Rica

Dr. Alvaro Téllez

Profesor Auxiliar Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile Santiago, Chile

Dr. Miguel Tregnaghi

Jefe del Departamento de Pediatría. Jefe del Servicio de Infectología, Hospital Infantil de Córdoba, Argentina Presidente de Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica Argentina

Dr. Juan Urrutia

Asesor de Control de Enfermedades Diarreicas, INCAP Guatemala

Dr. Renato Valenzuela

Pediatra Infectólogo Jefe del Departamento de Pediatría Ex Vicedecano Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras Honduras

Dra. María Cristina Verocay

Jefe Departamento de Pediatría Hospital Central de las Fuerzas Armadas Co Directora, Servicios de Nefrología de Niños y Adolescentes, Instituto de Medicina Altamente Especializada Hospital Español Montevideo, Uruguay

Prólogo

La idea de enseñar conversando como un método de aprendizaje, nos pareció no sólo atractiva, sino que también adecuada para incorporar mensajes instructivos en profundidad. Decidimos proponer el proyecto de realizar esta obra a un selecto grupo de distinguidos médicos pediatras de habla hispana de reconocida trayectoria, con quienes a lo largo de nuestra vida profesional, en una u otra forma hemos mantenido cordiales lazos científicos y de amistad.

La respuesta unánime de aceptación, estimando el proyecto como un modelo académico novedoso e interesante, nos alentó a desarrollarlo. El resultado es este libro que reúne la opinión de destacados pediatras especialistas en cada tema, el cual es el DECIMO CUARTO de una serie de volúmenes semejantes denominada Diálogos en Pediatría.

A través de amenas conversaciones, se revisan los temas de la pediatría, preferentemente aquéllos relacionados con la atención primaria y ambulatoria. Cada autor es entrevistado sobre un aspecto específico relacionado con su propia experiencia o afinidad.

Pretendemos así obtener una comunicación franca y fluida que permita transmitir los avances en pediatría, sumados a la experiencia y opinión personal de quienes hacen habitualmente "escuela" en la especialidad en Hispanoamérica. A todos ellos agradezco su aporte al entregar tan generosamente su colaboración.

En este volumen como en los trece anteriores de esta colección, se ha evitado deliberadamente agrupar los temas por sistemas o aparatos, prefiriéndose, en cambio, una mezcla de variados tópicos con el objeto de hacer más ágil y amena su lectura.

El apoyo de Publicaciones Técnicas Mediterráneo y muy en especial de su Gerente General, señor Ramón Álvarez M, como asimismo de la Directora Editorial, señora Ana Cecilia Saavedra, comprometen mi gratitud.

Desco destacar en forma muy particular la labor de mis secretarias, señora M. Edith Molina T y señorita Rosa Olivares A, sin cuya eficiente y desinteresada ayuda no habría sido posible llevar a cabo esta tarea.

Dr. JULIO MENEGHELLO RIVERA
Profesor de Pediatría, Universidad de Chile



Disentería en niños

JUAN URRUTIA

Guatemala

Publicación INCAP PCE/052

Este diálogo, titulado disentería en niños, representa un exhaustivo análisis de una clase de diarrea que para el médico, en la práctica pediátrica, es sinónimo de deposición comúnmente mucosanguinolenta, asumiendo que la causa más frecuente es la infección bacteriana (Shigella) o parasitaria (Entamoeba histolytica).

Para conocer en detalle este importante y frecuente problema, el Dr. Urrutia, un experto en la materia, nos entrega conocimientos de mucho valor, profundizando aspectos etiológicos, patogénicos y clínicos que son indispensables para el manejo preventivo y terapéutico en la atención de esta clase de pacientes.

*J. Meneghello
Editor Médico*

Dr. Urrutia, como introducción a este capítulo, ¿podría dar una definición de disentería que oriente a su manejo en forma práctica?

R: Disentería es la diarrea con sangre visible en las heces fecales. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la clasifica, junto con la diarrea líquida, como diarrea aguda y denomina diarrea persistente a aquella que se inicia en forma aguda, pero no se resuelve y "persiste" después de 14 días o más de evolución. Esta clasificación facilita su manejo y permite visualizar mejor el problema que representan las enfermedades diarreicas y los avances logrados en su control. Se estima que la diarrea líquida aguda, incluyendo el cólera, representa el 80% del total de diarreas que ocurren globalmente. Aunque es la más común, causa aproximadamente el 40% de las muertes asociadas a diarrea, gracias a la reducción lograda con su tratamiento basado principalmente en la terapia de rehidratación oral (TRO). La incidencia de disentería y diarrea persistente es baja, alrededor de 10% para cada una, sin embargo, su mortalidad es proporcionalmente mayor. Alrededor del 25% de muertes por diarrea es por disentería y un 35%, por diarrea persistente, hecho que indica que aún no se ha logrado avanzar significativamente en su manejo y prevención.

El término disentería se usa indistintamente con "diarrea con sangre o sanguinolenta". ¿Cuál es la diferencia?

R: Ambos términos se usan como sinónimos. Desde el punto de vista práctico, en especial al no contar con facilidades de diagnóstico etiológico adecuadas, se recomienda considerar la presencia de sangre visible como evidencia de disentería, asumir la etiología por *Shigella* e iniciar el tratamiento antimicrobiano contra este agente. Sin embargo, pueden distinguirse tres formas clínicas, las

cuales se resumen en la Tabla I. Varían en su epidemiología y etiopatogenia y algunas de ellas pueden manejarse sin antibióticos.

La forma disentérica se clasifica en bacilar y parasitaria. Dentro de las bacterias, el agente etiológico más importante es *Shigella*. La *Escherichia coli* enteroinvasora (EIEC) produce disenterías semejantes a las causadas por *Shigella*, aunque son menos graves y menos frecuentes. Entre los parásitos están el *Entamoeba histolytica*, que causa una forma grave, pero con incidencia muy baja, y el *Balantidium coli*, que se identifica muy infrecuentemente. *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* y *Yersinia enterocolitica*, producen diarreas líquidas en que puede presentarse sangre mezclada con las heces, son menos graves y su mortalidad es mínima. *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC) causa brotes de colitis hemorrágica y se asocia con el síndrome urémico hemolítico (SUH) y con una alta mortalidad.

Doctor Urrutia, explíquenos, ¿cómo va a desarrollar el tema?

R: En primer término, describiré los tipos clínicos incluidos en la Tabla I, luego resumiré los aspectos microbiológicos y epidemiológicos de las diarreas causadas por bacterias, presentaré su patogenia conjuntamente por tener algunos aspectos en común, ampliando información sobre *Shigella* y EHEC. Indicaré sus manifestaciones clínicas y complicaciones. Describiré la disentería protozoaria separadamente. Finalmente presentaré los lineamientos para diagnóstico y tratamiento de las diarreas con sangre.

¿Cuáles son las bacterias que producen las diarreas líquidas con sangre?

R: Son las causadas por *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolitica*. Usualmente son diarreas líquidas, pero pueden presentar sangre, y no llegar a causar el cuadro típico de disentería. El germen más frecuente es *Campylobacter*, seguido por *Salmonella*, el *Yersinia* es poco común.

La *Salmonella enteritidis* es una de las tres especies en que se divide el género *Salmonella*. Contiene cerca de 2 000 serotipos. Algunos son patógenos específicos para un hospedero particular, pero la mayoría de los que infectan a los humanos, también afectan a varios animales. Las más frecuentes son *S. infantis*, *S. hadar*, *S. choleraesuis* y *S. typhimurium*. Me referiré a ellas con el término genérico de *S. enteritidis*. Junto con la *Salmonella choleraesuis* (otra especie de *Salmonella* y primariamente un patógeno de cerdos), son responsables de la mayoría de las infecciones intestinales transmitidas por alimentos. Se les conoce como salmonelosis no tifoidicas.

Tabla I

TIPOS CLINICOS DE DIARREA CON SANGRE

<i>Tipos clínicos</i>	<i>Agentes causales</i>
Diarrea líquida con sangre	<i>Salmonella enteritidis</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>
Disentería bacilar – Epidémica – Endémica	<i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1 Otras especies y serotipos de <i>Shigella</i> <i>E. coli</i> enteroinvasora (EIEC)
Disentería parasitaria	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Balantidium coli</i>
Colitis hemorrágica	<i>E. coli</i> enterohemorrágica (EHEC)

Dentro del género *Campylobacter* se reconocen actualmente ocho especies. La *C. jejuni* es la que más causa diarrea, mientras que *C. fetus* es responsable principalmente de infecciones extra-intestinales. Ocasionalmente, *C. laridis*, *C. coli* y *C. fetus* producen diarrea.

Yersinia enterocolitica y *Yersinia pseudotuberculosis* son las especies de este género que causan diarrea. Los serotipos 3, 8 y 9 de la primera y el serotipo 1 de la segunda son más frecuentes en los humanos.

¿Cuál es el período de incubación de estas bacterias y cómo se transmiten?

R: Su incidencia es mayor durante los meses cálidos y de mayor precipitación pluvial. El período de incubación varía entre 6 y 72 horas en salmonelosis; 2 a 7 días para *Campylobacter* y 1 a 3 semanas, para *Yersinia*. Se consideran como zoonosis por infectar el intestino de varios animales salvajes, domésticos y de granja.

La *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolitica* se transmiten por alimentos, principalmente leche y productos lácteos, carne, pollos, huevos y sus derivados, así como por agua contaminada. Muchos animales de granja son portadores. En los mataderos y plantas procesadoras de alimentos para humanos y de concentrados para animales, se contamina la carne por contacto directo con heces de los animales, o indirectamente por medio de los equipos utilizados, o por las manos de procesadores de alimentos. Las bacterias están en la superficie de los huevos y las gallinas pueden pasarlas a su interior transovariamente. La leche se contamina durante el ordeño, aunque la pasteurización las elimina, puede recontaminarse durante el envasado, transporte, venta o almacenamiento indebido. La transmisión cruzada en el hogar, ocurre por preparar antihigiénicamente los alimentos, incluyendo la utilización de superficies y cuchillos empleados previamente para cortar pollos y otros alimentos contaminados. Los animales portadores usados como mascotas, pueden causar brotes o casos aislados en el hogar.

¿Cómo se produce la infección en los humanos?

R: Se produce como resultado de la ingestión de alimentos contaminados o inadecuadamente cocinados. En salmonelosis, ocurren brotes epidémicos de corta duración durante fiestas o días de campo. También se ha observado la diseminación persona a persona por el círculo ano-manos-boca, y directamente, en el hogar, por heces fecales de animales domésticos. Los enfermos eliminan gérmenes en grandes cantidades (10^6 - 10^9), siendo fuente de infección. Entre el 70 y 90% de los infectados los eliminan durante 2 semanas, el 50%, por 4 semanas y entre el 10 y 25%, por 10 semanas. Se trata de una excreción prolongada, diferente a la del portador crónico, que elimina gérmenes por un año o más. La duración del período de excreción es igual tanto en asintomáticos como en casos de diarrea; es mayor en infantes que en niños mayores y en los que reciben antibióticos.

La diarrea por *Campylobacter jejuni* es mucho más común en niños menores de seis meses. Después de esa edad, la frecuencia de aislamiento es semejante en casos de diarrea y de niños sanos, pero el portador asintomático es raro.

Los portadores asintomáticos de *Yersinia* tienen poca importancia y la transmisión de persona a persona es muy poco frecuente. Los animales, particularmente los cerdos, sirven de reservorio. La *Yersinia enterocolitica* se ha encontrado en varios animales salvajes y domésticos, leche no pasteurizada, ostras y fuentes de agua.

Pasemos ahora a la disentería. ¿Podría resumir lo principal de la microbiología de *Shigella*?

R: El género *Shigella* consta de cuatro especies, teniendo cada una varios serotipos: *S. dysenteriae* (10 serotipos), *S. flexneri* (6 serotipos), *S. boydii* (15 serotipos) y *S. sonnei* (con un solo serotipo). La primera identificación de *Shigella*, la hizo el doctor Kioshi Shiga, en Japón en 1896, al aislar

el agente causal de una epidemia de disentería que causó más de 90 000 casos. La bacteria que aisló se conoce actualmente como *Shigella dysenteriae* tipo 1, en su honor se dio su nombre al género *Shigella*. La clasificación de todos los serotipos se completó el año 1938 gracias al trabajo de los doctores Flexner, Boyd y Sonne, cuyos nombres fueron dados a las otras tres especies

¿Cuál es la importancia de estos agentes como causantes de diarrea y disentería?

R: Las diferentes especies de *Shigella* causan alrededor del 60% de las disenterías, incluyendo las más graves y de mayor mortalidad. Junto con *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC) y *Campylobacter*, son la causa bacteriana más común de diarrea en niños y una causa frecuente de hospitalización. Pueden causar solamente diarrea sin sangre, o la disentería es precedida durante pocos días por diarrea líquida. Se recomienda usar el término shigelosis para describir las diferentes manifestaciones clínicas, y disentería por *Shigella* cuando produce la disentería típica

¿Cuál es la prevalencia de la disentería?

R: Es mundial. Es mucho más común en países, o áreas de países, con malas condiciones sanitarias. A nivel de comunidad, su prevalencia aumenta progresivamente desde los primeros meses hasta los 3 años de vida, cuando puede alcanzar un 20%. La duración de la infección intestinal es mayor para *S. flexneri* y *S. dysenteriae*, y menor para *S. sonnei*. Alrededor del 20% de las infecciones pueden tardar más de dos meses. En países más desarrollados, pueden prevalecer en instituciones con hacinamiento y mala higiene personal, por ejemplo, cárceles o asilos. Los brotes epidémicos son comunes cuando las condiciones ambientales favorecen su diseminación, siguiendo el patrón epidemiológico general de las otras enfermedades diarreicas. Son comunes durante los meses cálidos y la temporada de lluvias. También pueden presentarse en épocas sin lluvia, por la escasez de agua que limita el lavado de manos y la higiene personal, así como cuando las condiciones higiénicas se deterioran, como en campamentos de refugiados o después de desastres naturales.

Doctor, ¿existe algún patrón epidemiológico característico de shigelosis?

R: Se reconocen dos patrones epidemiológicos. El primero es shigelosis epidémica, dado por *Shigella dysenteriae* tipo 1, que causa la forma clínica más grave de disentería, con alta mortalidad y puede asociarse con el síndrome urémico hemolítico (SUH) y otras complicaciones. Puede desaparecer de un país o región, para aparecer varios años después, infectando a un número alto de susceptibles. Durante epidemias, se estima que infecta a una de cada 10 personas y que puede morir entre el 10 y 15% de los infectados, en ausencia del tratamiento correcto. Como ya se mencionó, causó la gran epidemia del Japón en 1896. Entre 1900 y 1920 fue la causa de varios brotes, con alta mortalidad en diferentes partes del mundo; inexplicablemente disminuyó después de 1920. Entre 1969 y 1970, reapareció en Centro América como la *Shigella* predominante, después de haber tenido un papel etiológico mínimo. Produjo una epidemia de gran magnitud en cinco países con numerosos casos sumamente graves, afectó a todos los grupos de población, con mayor gravedad y letalidad en niños y ancianos. Se diseminó rápidamente, siendo el caso índice un adulto usualmente. Su mortalidad fue muy alta. En 18 comunidades de Guatemala, la tasa registrada de mortalidad por disentería aumentó de 39/100 000 en 1968 a 170/100 000 en 1969, a nivel de todo el país, la tasa estimada fue de 250/100 000, oscilando entre 190/100 000 en el altiplano y 334/100 000 en las costas. La letalidad específica varió entre 8,4% a nivel de comunidad y 10-15% en pacientes hospitalizados. Se calculó que murieron alrededor de 10 000 personas, cifra mucho mayor que la de todas las muertes por cólera en América Latina desde 1991. Un factor importante que contribuyó, a éste fue el hecho que inicialmente, su etiología se confundió con *Entamoeba histolytica*, habiendo

recibido el tratamiento equivocado numerosos pacientes. Además, el germen causal era resistente a los antimicrobianos, siendo sensible a ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol que eran de reciente aparición. Esta cepa resistente a antibióticos, ha causado serios brotes epidémicos en otras regiones del mundo, como Bangladesh (1971-1974), África Central (1980-1983) y está presente en Asia del Sur desde 1984. Periódicamente produjo brotes aislados en varios países como México y de nuevo en Guatemala en 1991. Actualmente la *Shigella* es resistente a ampicilina y poco sensible a trimetoprim-sulfametoxazol. Cada vez es más necesario usar ácido nalidíxico y otras quinolonas para su tratamiento.

¿Cuál es el otro patrón epidemiológico?

R: Es el de shigelosis endémica, que es el más común. Se caracteriza por la endemidad de varios serotipos prevalentes que producen casos clínicos frecuentemente. Sobre esa base endémica, se presentan brotes de corta duración, iniciados ya sea por el incremento de un serotipo ya presente o por la introducción de uno nuevo. En los países subdesarrollados predominan los serotipos de *S. flexneri* y los otros serotipos de *S. dysenteriae* diferentes del tipo 1. Estos causan la mayoría de disenterías graves o moderadamente graves. La *S. sonnei* es la más común en los países desarrollados y la más benigna, la *S. boydii*, es intermedia entre las anteriores y la menos común, excepto en el sub-continente indio. Son poco sensibles a ampicilina, pero la mayoría responde a trimetoprim-sulfametoxazol y ácido nalidíxico.

¿Cuáles son los grupos de edad más afectados?

R: Los casos más graves y de mayor incidencia ocurren en menores de 5 años. La gravedad y letalidad es mayor en menores de un año, en especial en los niños sin lactancia materna, los desnutridos y los inmunodeprimidos (casos de SIDA y convalescientes de sarampión). En brotes epidémicos por serotipos que hubieran estado ausentes por algún tiempo, todos los grupos de edad pueden ser afectados. Dentro de los adultos, las mujeres se infectan más, por su mayor contacto con niños y por cuidar a los enfermos en el hogar.

La disentería por *Shigella*, ¿cómo afecta el estado nutricional?

R: La disentería por *Shigella* es la diarrea que más daña el estado nutricional y afecta el crecimiento normal, debido al proceso infeccioso *per se*, la profunda anorexia y la pérdida directa de nutrientes y sangre a través de la mucosa colónica alterada. Es una verdadera enteropatía perdedora de nutrientes. Además, los episodios de disentería tienen una posibilidad mayor de convertirse en diarrea persistente y agravar aún más el estado nutricional. Esto puede evitarse o disminuirse, con el tratamiento correcto, que debe incluir la alimentación adecuada.

¿Cómo se transmiten las cepas de *Shigella*?

R: La *Shigella* infecta solamente a los humanos y rara vez a ciertas especies de primates superiores. La dosis infectante es pequeña, bastando ingerir 100 a 200 organismos viables para producir una infección intestinal. Para *Shigella dysenteriae* tipo 1, puede ser de tan sólo 10 a 100 bacterias. Los pacientes excretan entre 10^5 a 10^7 bacterias por gramo de heces fecales durante la fase aguda. Por esta razón la forma común de transmisión es de persona a persona, a través del círculo oro-manos-boca, y ocurren altas tasas de ataque intradomiciliarias: 30 a 40% en niños y 15 a 20% en adultos. Se ha documentado la transmisión entre homosexuales directamente por las prácticas de sexo anal-oral. También se diseminan a través del agua y alimentos, causando brotes de fuente común. En los países subdesarrollados, se combinan ambas formas de diseminación, lo que contribuye a que tarden más.

Doctor, describanos ahora el papel de las cepas de Escherichia coli en la etiología de las diarreas con sangre.

R: De acuerdo a sus factores de virulencia las *E. coli* diarreogénicas se clasifican en cinco grupos. *E. coli* enteropatógeno (EPEC), *E. coli* enterotoxigénico (ETEC), *E. coli* enteroinvasor (EIEC), *E. coli* enterohemorrágico (EHEC) y *E. coli* enteroagregativo (EAaggEC) Cada uno contiene un número propio de serotipos EIEC y EHEC producen disentería y colitis hemorrágica respectivamente.

¿Cuáles son las características epidemiológicas de EIEC?

R: Los serotipos de *E. coli* asociados con EIEC son: 28, 112, 115, 124, 136, 143, 144, 147, 152, 164 y 167. Su distribución es mundial, con incidencia baja. En México, Cravioto *et al*, lo identificaron como un agente poco común de diarrea después del sexto mes de vida. Aun en casos de disentería, se aísla poco. El inóculo necesario para producir infección es pequeño, de 100-200 bacterias por gramo de heces. Su forma de transmisión más frecuente es de persona a persona, pero también se asocia con el consumo de alimentos contaminados fecalmente.

Doctor Urrutia, ¿qué nos puede decir de la colitis hemorrágica causada por EHEC?

R: Las cepas EHEC se reconocieron recientemente asociadas con colitis hemorrágica e insuficiencia renal aguda por el SUH. La mayoría de casos se han informado en países desarrollados, especialmente Canadá y Estados Unidos. Esto puede dar la falsa impresión de que no existe en otros países. Sin embargo, la información disponible indica que su distribución probablemente es mundial.

¿Cómo está constituido el grupo EHEC?

R: El término EHEC, acuñado por Levine, incluye las cepas que tienen las características clínicas, epidemiológicas y patogénicas asociadas con *E. coli* O157 H7, que es el prototipo de este grupo. Levine clasificó dos serotipos O157 H7 y O26.H11. Se han identificado varias cepas de *E. coli* que producen verotoxinas (VT), que inducen efecto citopático en cultivos de células vero. Según sus características antigénicas y su actividad sobre histocultivos, las VT son iguales a las toxinas semejantes a Shiga (TSS), por lo que se usan ambos términos como sinónimos. Se conocen tres tipos: VT1 o TSS-1 y VT2 o TSS-2 en humanos, y VT2 específica para animales. A las *E. coli* que las producen se les conoce como productoras de verotoxina (VTEC) y son capaces de producir diarrea o colitis hemorrágica. Basándose en esto, se ha sugerido agregar otros criterios a EHEC, como asociación con colitis hemorrágica y el SUH, producción de una o más verotoxinas, posesión de un plásmido grande de 50-70 MDa e inducir lesiones por adherencia y esfacelamiento en la mucosa del colon de cerdos gnotobióticos. Se propone agregar los serotipos O111: H-, O145 H-, O45 H2 y O4 H-. Para clarificar esta situación, se prefiere usar EHEC al referirse al serotipo O157 H7, que es el más prevalente, al referirse a los otros serotipos es mejor llamarlos VTEC.

¿Puede explicar, entonces, lo esencial de la epidemiología del serotipo O157:H7?

R: El serotipo O157 H7 de EHEC, y parece ser que también las VTEC, tienen algunas características especiales diferentes de otras *E. coli*. Causa colitis hemorrágica tanto en niños como en ancianos. Coloniza el tracto intestinal de ganado vacuno y otros animales criados en granja, por lo que se le considera como una zoonosis. La carne se contamina al matar a los animales y al molerla para preparar hamburguesas, que hasta ahora han sido el vehículo principal para su diseminación.

Cuando se preparan en un lugar central de donde se distribuyen a varios restaurantes de "comida rápida" y no se cocinan suficientemente, pueden provocar brotes epidémicos. Tal situación se documentó durante el brote de colitis hemorrágica e insuficiencia renal, ocurrido en enero de 1993 en los Estados de Washington, Nevada, Idaho y California en Estados Unidos, en donde los casos se originaron por el consumo de hamburguesas de una cadena de restaurantes. Sin embargo, también han ocurrido brotes por ingestión de leche no pasteurizada, sidra de manzana y agua. Como el inóculo necesario para producir una infección por O157 H7 es pequeño, al igual que en shigelosis, también se transmite de persona a persona. Se han informado brotes intrafamiliares e institucionales en salas cuna y hogares de ancianos. Es difícil detectarlo en pequeñas cantidades de alimentos, dificultando la inspección sanitaria. Por ello, las carnes deben cocinarse bien para eliminarlo en el interior del alimento.

¿Cuál es el conocimiento actual del mecanismo patogénico de los grupos de agentes descritos?

R: Para poder colonizar el intestino, las bacterias aquí descritas poseen factores de virulencia que les permiten sobrepasar la barrera del jugo gástrico, resistir la acción de las sales biliares y adherirse a la superficie de la mucosa, para evitar ser barridas por los movimientos peristálticos. Las que invaden el colon deben sobreponerse a la acción de la flora residente, con la que compiten por los nutrientes y sitios para adherirse. Tales factores se conocen bastante bien. A continuación, presentaré el proceso de invasión intestinal y de producción de diarrea, que en los últimos años se ha dilucidado parcialmente gracias a investigaciones realizadas en modelos animales y en histocultivos. Antes de entrar en materia, me parece necesario recordar los elementos de la mucosa intestinal relacionados con la invasión de estas bacterias.

¿Cuáles serían éstos?

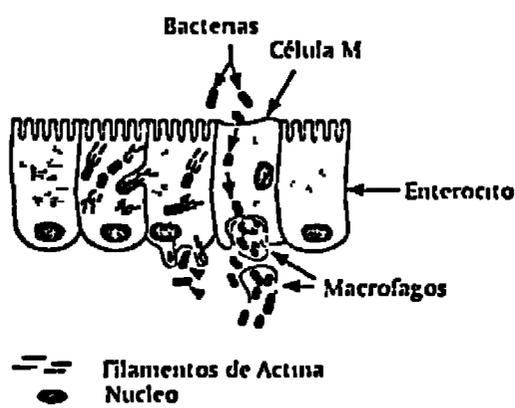
R: Son los enterocitos y las células M del sistema linfático asociado al tracto intestinal (SLAI), que consta de células especializadas, incluyendo las células M, macrófagos y células linfoides B y T. Forman los folículos de Peyer. Las células M son parte de la mucosa intestinal, están situadas en la vecindad de los enterocitos y tienen un borde luminal. Su función principal es alertar al SLAI de la presencia de bacterias en la mucosa y originar la producción de IgA secretoria. Normalmente engolfan a las bacterias y las pasan a los fagocitos para ser eliminadas. Aunque su función es protectora, constituyen un punto vulnerable potencial, porque pueden servir de paso a través de la mucosa a bacterias que han adquirido la habilidad de evitar la fagocitosis en los folículos. Luego, las bacterias pueden pasar a los enterocitos a través de la membrana basolateral.

Ahora, doctor, refiérase al proceso de invasión intestinal.

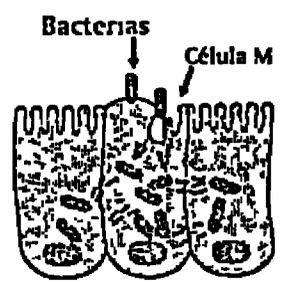
R: Describiré detalladamente la invasión por *Shigella* por ser el germen que daña más la mucosa. Parece ser que la *Yersinia*, EIEC, la *Salmonella* y *Campylobacter*, usan un mecanismo semejante, por lo que al cubrir estos agentes, únicamente agregaré aspectos especiales. En la Figura 1 se presenta un esquema del proceso patogénico por *Shigella*, EIEC, *Yersinia* y EHEC.

La *Shigella* es la enterobacteria más virulenta que afecta a los humanos, probablemente por infectar solamente al hombre. Sus factores de virulencia se resumen en la Tabla II. Sobreviven a la acción del jugo gástrico y pasan al intestino para invadir los enterocitos. Son inmóviles y probablemente es por esto que invaden el colon y no el intestino delgado. Las cepas de *Shigella* poseen plásmidos grandes de 120-140 megadaltones, responsables de la síntesis de los polipéptidos necesarios para invasión, diseminación intercelular y muerte celular. Al perderlos no actúan como patógenos. También poseen factores codificados por cromosomas necesarios para mostrar su virulencia total. Algunos existen en todas las especies, como el factor que sintetiza el lipopolisacárido, mientras que los responsables de producir toxina de Shiga (TS) o toxina semejante a Shiga (TSS), lo poseen sólo algunos serotipos.

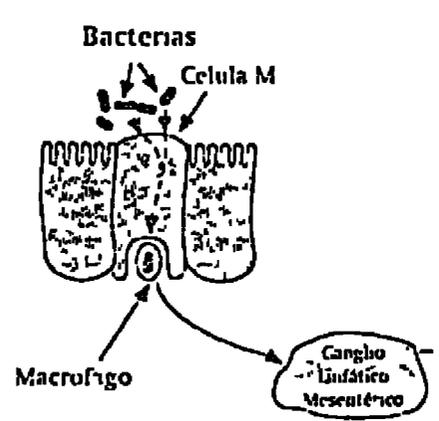
INVASIÓN POR SHIGELLA



INVASIÓN POR EIEC



INVASIÓN POR YERSINIA



PATOGENIA DE EHEC

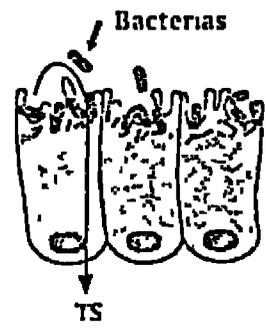


Figura 1. Mecanismos patogénicos de enterobacterias

Tabla II
FACTORES DE VIRULENCIA CONOCIDOS DE SHIGELLA

Factores	Posible papel patogénico
IpaD	Adherencia
IpaB, C	Invasión, escape de vesícula fagocítica
Proteínas Mxi	Excreción de Ipa, A-D
IcsA	Diseminación intercelular (Polimerización de actina?)
IcsB	Diseminación intercelular
Olm	Movimiento por filamentos de actina
Toxina de Shiga	Daño endotelial, SUH?
Antígeno o LPS	Inflamación
VacC	Regula expresión de gen ipa
VacB	Control postranscripcional de la expresión de ipa e ics
KcpA	Regula expresión de icsA
Fur	Regula expresión de stxA/stxB y de gen de adquisición de hierro
VirF	Regulación de expresión de virB
VirR	Regulación de expresión de virF

Su virulencia esencial es su capacidad de invadir las células de la mucosa del colon, multiplicarse en su interior, diseminarse a las células vecinas y destruirlas. No se ha mostrado que colonicen el intestino delgado. Adicionalmente, *S. dysenteriae* tipo 1 produce la TS que afecta el endotelio vascular y está relacionada con la patogenia del SUH. Los otros serotipos producen TSS, cuyo efecto patogénico no se ha podido dilucidar totalmente.

¿Cuál es el conocimiento actual sobre el mecanismo de invasión de la *Shigella*?

R: El mecanismo que describiré es la hipótesis más reciente. Produce los antígenos Ipa (*invasion plasmid antigens*) de los cuales se han identificado IpaD para adherencia, IpaB e IpaC para invasión y para poder escapar del interior de la vesícula fagocítica antes de que se funda con el lisosoma y se forme el fagolisosoma que las destruiría. Los Ipa necesitan adherirse a unos receptores celulares llamados integrinas, que en los enterocitos del colon están localizados en la membrana basolateral. Esto sugiere que la penetración inicial a la mucosa ocurre por las células M de los folículos, ya que no puede penetrar por el borde luminal enterocitario por la ausencia de receptores.

Al adherirse la bacteria a la superficie celular, provoca un reordenamiento de la actina celular en la vecindad del sitio de adherencia, induciendo la formación de pseudópodos que engolfan a las bacterias dentro de una vesícula fagocítica. La reorganización de los filamentos de actina continúa alrededor de la vesícula. No se multiplican en su interior, pero rompen su pared antes de formarse el fagolisosoma y se descargan al citoplasma, donde se multiplican rápidamente. Esto les permite escapar de los macrófagos y otros mecanismos de defensa mientras atraviesan las células M. Se movilizan por los filamentos de actina, diseminándose hacia las células adyacentes (diseminación intercelular). Luego invaden los enterocitos a través de la superficie basal, donde los Ipa se adhieren a las integrinas. Para forzar su ingestión por las células de la mucosa, las bacterias forman protrusiones hacia las células vecinas, por las que escapan. Una vez dentro del epitelio intestinal, quedan protegidas de la fagocitosis y pueden moverse fácilmente de célula a célula.

¿Cómo se produce la muerte de las células invadidas? ¿Cómo se origina la respuesta inflamatoria? y ¿qué lesiones ocurren en el colon?

R: Aunque usualmente la invasión por *Shigella* no sobrepasa la *lamina propria*, causa la muerte de numerosas células fagocíticas con descarga subsecuente de enzimas lisosómicas, lo que contribuye a la respuesta inflamatoria. El rápido crecimiento intracelular mata a las células invadidas, probablemente por la depleción de moléculas esenciales o por interrupción del metabolismo energético celular. Otro probable mecanismo es la inducción de apoptosis o muerte celular programada. Este es el proceso normal de muerte celular caracterizado por la condensación de cromatina alrededor del núcleo celular y ruptura de ADN, pero manteniendo la estructura de organelas. Es diferente de la causada por necrosis o muerte celular accidental. La apoptosis podría explicar el daño celular y su habilidad para resistir la fagocitosis.

Los eventos descritos provocan el desarrollo de colitis inflamatoria. La sección más afectada del colon es el recto, que muestra inflamación del epitelio con infiltración de leucocitos polimorfonucleares y muerte y desprendimiento celular con ulceración. Esto lleva a la formación de úlceras y la presencia de un exudado de células inflamatorias en la luz intestinal. El daño a la mucosa provoca la pérdida de sangre y la presencia de moco y pus en las heces disintéricas. Por microscopía electrónica se observa invasión del epitelio por *Shigella*, su migración a través de las paredes celulares y daño a las organelas con destrucción de las mitocondrias. En las criptas se detecta depleción de moco y aumento de la actividad mitótica, para reemplazar las células intestinales absorbedoras que se destruyen por la invasión bacteriana. En la *lamina propria* hay congestión, edema y hemorragias aisladas con incremento de polimorfonucleares y células plasmáticas. También se observa daño a los vasos sanguíneos, sugiriendo daño causado por la toxina de Shiga.

¿Qué factores patogénicos le permiten a la *Shigella* resistir la fagocitosis?

R: Durante su tránsito por las células M y antes de penetrar a las células intestinales, donde quedan protegidas, la *Shigella* puede resistir la fagocitosis e incluso matar algunos macrófagos. También los elimina por apoptosis, pero no resisten el ataque continuo de los fagocitos y complemento. El hecho de que rara vez pasan más allá de la *lamina propria*, indica que las defensas normales evitan la diseminación sistémica en la mayoría de los casos.

Doctor Urrutia, ¿podría informarnos sobre la patogenia de EHEC?

R: Se adhieren a los enterocitos de la mucosa del colon e íleon terminal y los esfacelan. Aunque *in vitro* pueden invadir las células de algunas líneas celulares, esto no se ha confirmado *in vivo*, por lo que a la EHEC no se le reconoce capacidad invasora, a pesar de producir diarrea sanguinolenta. Se piensa que la TSS producida por EHEC serotipo O157 H7, puede tener un papel patogénico en la reacción inflamatoria y contribuir a causar hemorragia, además del SUH (Figura 1)

¿Cuál es la principal acción patogénica de la TS?

R: Se ha comprobado la patogenicidad de la TS y se sabe que la *Shigella dysenteriae* tipo 1 y algunas EHEC, cuyo prototipo es *E. coli* O157 H7, poseen los genes necesarios para producirla. Además las toxinas de ambas son idénticas en su composición de aminoácidos. Por ello se piensa que las dos producen el SUH por el mismo mecanismo. Por el momento, no puede atribuirse a las VTEC, un papel patogénico similar al del serotipo O157 H7, aunque se sabe que producen diarrea o colitis hemorrágica y también se les ha encontrado en casos de SUH.

El SUH es una forma de insuficiencia renal aguda, inducido probablemente por el daño al endotelio vascular. Puede desarrollarse en niños, pocos días después de un ataque de disentería o colitis hemorrágica y causar la muerte. La relación entre TS y SUH puede explicarse por los siguientes hechos.

– Las cepas de *S. dysenteriae* tipo 1 y de *Escherichia coli* O157 H7 que causan el SUH, producen altos niveles de TS.

– La TS provoca la descarga de citocinas mediadas por el lipopolisacárido (LPS), tal como IL-1 y TNF α , la TS actúa sinérgicamente con TNF α o LPS matando células endoteliales en histocultivos, semejante al daño vascular que causa insuficiencia renal.

Por otro lado, se ha avanzado en dilucidar el papel que la TS producida por *S. dysenteriae* tipo 1, tiene en la causa de los siguientes efectos que produce *in vitro* y observados desde hace tiempo:

– En asas ligadas de intestino de conejo, actúa como una enterotoxina, provocando pérdida de líquido intestinal.

– Al inyectarla a ratones y conejos, tiene efecto de neurotoxina, causando parálisis.

– Al agregarla a histocultivos, tiene un efecto citotóxico general y también causa apoptosis en asas ligadas de intestino de conejo.

Aunque es probable que contribuya a causar algún daño a la mucosa, se sabe que no es esencial para la invasión celular en shigelosis. La producción de diarrea líquida que antecede a la disentería, no se debe a un efecto enterotóxico de la TS a través de la secreción de agua; más bien, se piensa que resulta del daño a la mucosa que altera la absorción. Las alteraciones en el endotelio vascular, podrían explicar algunos de los cambios histológicos en la mucosa, la parálisis en animales inyectados con TS, y las complicaciones neurológicas que ocurren en humanos con disentería.

¿Qué semejanzas existen entre el mecanismo patogénico de Shigella y EIEC?

R: La patogenicidad de EIEC es similar a la de *Shigella*. Posee un plásmido de 140 megadaltones (MDa) y genes cromosómicos que le confieren el fenotipo invasor, invade y se disemina intercelularmente, destruyendo las células, produce lesiones anatómicas y un cuadro clínico indistinguible del causado por *Shigella* (ver Figura 1). La diferencia principal es que no se ha probado que produzca la TS, ni que cause el SUH.

¿Cómo invaden la mucosa las bacterias de los géneros Salmonella enteritidis, Campylobacter y Yersinia? ¿Cómo provocan la diarrea?

R: La *Salmonella enteritidis* invade la mucosa del íleon y colon, se piensa que pasan a través de las células M para movilizarse hacia la *lamina propria*. Se dividen dentro de las vesículas fagocíticas,

pudiendo coalescer varias de ellas y formar vesículas mayores, pero no escapan de la vesícula, no invaden el citoplasma, ni matan a las células. No se conocen los factores que les permiten sobrevivir a la fagocitosis, ni tampoco si sobreviven intra o extracelularmente, así como cuál es el mecanismo exacto que origina la diarrea. Aunque se ha informado que producen enterotoxinas y citotoxinas, no se ha confirmado su virulencia. Parece ser que los síntomas los origina la invasión celular y la reacción inflamatoria en la *lamina propria*. En la mucosa del colon se observa edema, inflamación, erosiones y microabscesos, que explican la presencia de moco, pus y ocasionalmente sangre en las heces fecales. La infección por *S. enteritidis* es autolimitada, pero ocasionalmente causa infección sistémica en pacientes inmunocomprometidos y ancianos. La infección sistémica es más común con *S. choleraesuis*.

Campylobacter jejuni afecta la mucosa del intestino delgado y colon. Produce edema y ulceraciones hemorrágicas desde el yeyuno al recto, con presencia de moco, pus y sangre en la luz intestinal. Aunque no está totalmente clarificado, la diarrea se atribuye al daño causado por la invasión. No se han identificado enterotoxinas que contribuyan a causarla. Usualmente la infección es autolimitada y tarda menos de 7 días, pero 20% de pacientes pueden tener relapsos o enfermedad más intensa y prolongada, que puede simular enfermedad intestinal inflamatoria aguda. *Campylobacter* puede persistir en las heces hasta por 7 semanas, al tratarlos con eritromicina, desaparece en 48 horas. La infección sistémica con bacteremia y manifestaciones de sepsis, ocurre en aproximadamente 1% de infecciones por *C. jejuni*, pero *C. fetus*, causa bacteremia más frecuentemente.

Yersinia enterocolitica y *Y. pseudotuberculosis* invaden solamente el ileon a través de las células M y probablemente penetran a los enterocitos por la membrana basolateral. Causan diarrea por efecto de la invasión y reacción inflamatoria, ulceran la mucosa del ileon, lo que explica la presencia de sangre en las heces. Produce una enterotoxina semejante a la toxina estable de *E. coli* llamada Yst, que contribuye a producir diarrea. Tiene afinidad por los folículos de Peyer y alcanza los ganglios linfáticos mesentéricos donde se multiplican (ver Figura 1), provocando el dolor abdominal característico de la enfermedad, que puede simular apendicitis. Usualmente, la infección intestinal por *Y. enterocolitica* es autolimitada. La *Y. pseudotuberculosis* causa menos diarrea, pero produce infecciones sistémicas más frecuentemente.

Doctor, ¿podría indicarnos las manifestaciones clínicas de la diarrea líquida con sangre según su agente causal?

R La diarrea por *S. enteritidis*, varía desde cuadros leves sin fiebre, hasta casos con fiebre alta, cefalea, confusión, meningismo y convulsiones. Comúnmente se inicia con náuseas, vómitos y dolor abdominal tipo cólico, seguido por la eliminación de heces líquidas o semilíquidas, que pueden mostrar moco y sangre mezclada con las heces. Los vómitos son poco intensos y de corta duración. Las diarreas más intensas pueden causar deshidratación. Alrededor del 70% de casos presenta fiebre de poca intensidad sin calofríos. Los síntomas desaparecen en 1 a 5 días; tardan más en ancianos debilitados, niños desnutridos o convalecientes de otras enfermedades debilitantes o anergizantes, y en personas que reciben antibióticos o corticoesteroides. La septicemia es más común en menores de 3 meses, pudiendo presentar signos de fiebre entérica de corta duración. Al haber bacteremia, la *S. enteritidis*, puede localizarse en cualquier órgano o tejido y dar síntomas propios de esa complicación. La letalidad es menor de 1%.

Campylobacter jejuni causa diarrea líquida, profusa, fétida, alrededor de un 30% de casos presenta heces sanguinolentas, que aparecen entre los 2 y los 4 días de evolución. Se acompañan con fiebre, malestar, mialgias y dolor tipo cólico periumbilical, que antecede a la diarrea o persiste después que termina, puede simular apendicitis o invaginación intestinal. Los casos leves tardan 1 ó 2 días, la mayoría se resuelve en menos de una semana, alrededor del 20% de casos, puede relapsar, o ser más grave o prolongarse, simulando enfermedad intestinal inflamatoria aguda. Rara vez ocurren infecciones sistémicas que cursan como bacteremias con fiebre intermitente, cefalea, malestar general, letargia y confusión, sin signos de infección localizada.

La diarrea por *Yersinia* en menores de 5 años es líquida y mucosa, y puede tardar 1 a 2 semanas, en un 15-25% de casos contiene sangre, cuando la diarrea es intensa causa deshidratación,

la fiebre es común. En niños mayores y adolescentes, es más frecuente el cuadro de fiebre, dolor abdominal y leucocitosis, presentándose como adenitis mesentérica o ileítis regional, que simula apendicitis o enfermedad intestinal inflamatoria.

¿Cómo se manifiesta la disentería por Shigella?

R: Dependiendo de la inmunidad previa y el tamaño del inóculo, las manifestaciones varían desde diarrea líquida leve o moderada sin moco ni sangre en aproximadamente un tercio de casos, hasta la disentería grave. Cuando la primera infección ocurre después del destete, causa diarrea siempre. Se inicia con fiebre alta, dolor abdominal, anorexia, vómitos y diarrea líquida de intensidad variable. Pueden presentarse evacuaciones abundantes, pudiendo causar deshidratación, aunque no es común. En esta etapa, la diarrea es indistinguible de cualquier otra infección intestinal. Cuando evoluciona a la fase colónica, las evacuaciones intestinales se tornan de menor volumen y aparece sangre y/o moco, hasta llegar a ser pequeñas y frecuentes. En los casos graves están formadas casi sólo por sangre, moco y pus, sin olor fecal. Estos cuadros se acompañan de fiebre alta, signos de toxicidad generalizada, intenso dolor abdominal, pujo y tenesmo. Es característico el deseo de defecar frecuentemente, lo que lleva a extenuar a los enfermos. La disentería por EIEC, es semejante, pero no llega a causar cuadros muy graves.

¿Cómo es la transición entre diarrea líquida y disentería?

R: No existe una clara distinción entre la fase de diarrea líquida y la disentérica. Mientras más virulento es el germen causal, mayor es la posibilidad del apareamiento de disentería y menor la duración de la diarrea líquida. En los casos más graves es común no observar diarrea líquida. *S. dysenteriae* tipo 1 produce los casos más graves, seguida por los serotipos de *S. flexneri* y los otros de *S. dysenteriae*. En niños bien nutridos, la diarrea líquida es autolimitada, pero la forma disentérica es más grave y requiere de antibióticos, resolviéndose en 7-10 días con mínima mortalidad. En desnutridos y pacientes inmunodeprimidos, puede tardar más y evolucionar a diarrea persistente, cuando no se aplica el tratamiento correcto, la mortalidad es mayor.

¿Qué complicaciones produce la shigelosis?

R: Ocurren varias complicaciones potencialmente mortales. El daño a la mucosa intestinal puede causar perforación intestinal, megacolon tóxico o colitis pseudomembranosa, y prolapso rectal. Es muy frecuente la pérdida de peso y deterioro rápido del estado nutricional, pudiendo llegar a desnutrición grave tipo kwashiorkor. Ocurren manifestaciones neurológicas en hasta el 40% de pacientes, incluyendo convulsiones, rigidez de nuca, meningismo, cefalea, letargia, confusión y delirio. Es probable que sean producidos por el daño al endotelio vascular causado por la TS. Fiebre o hiponatremia pueden explicar las convulsiones.

¿Cuáles son las complicaciones extraintestinales?

R: Ocurren en pocos casos, porque la infección usualmente queda confinada a la *lamina propria*. Incluyen sepsis y coagulación intravascular diseminada. Son un riesgo en desnutridos e inmunodeprimidos, su mortalidad puede variar entre un 20 y 50%, especialmente en casos de *Shigella dysenteriae* tipo 1. Si se contaminan los ojos, se presenta conjuntivitis, iritis y úlcera de la córnea, llegando a causar ceguera, ya que la *Shigella* penetra fácilmente los epitelios. Otras complicaciones menos frecuentes incluyen cistitis y vaginitis. Pocos días después de un ataque por *Shigella dysenteriae* tipo 1, puede ocurrir el SUH, (ver colitis hemorrágica). Después que ha pasado la enfermedad inicial, puede presentarse el síndrome de Reiter, causado probablemente por una respuesta autoinmune desencadenada por antígenos bacterianos, que afectan las articulaciones, al igual como puede suceder con otras bacterias intestinales invasoras.

¿Cómo se manifiesta clínicamente la enfermedad diarreica por EHEC?

R: Varía entre diarrea inespecífica o colitis hemorrágica. Se inicia con dolor abdominal y diarrea líquida, que en pocos días se vuelve sanguinolenta, con aspecto de sangrado reciente proveniente del colon. Puede ser difícil distinguirla de la disentería por *Shigella*. El diagnóstico diferencial, se hace por la ausencia de las manifestaciones típicas de disentería, tales como fiebre, pujo, tenesmo y el estado tóxico. Las heces no contienen moco ni pus. Microscópicamente no se encuentran picos ni leucocitos polimorfonucleares. Cuando la causa es *E. coli* O157 H7, hay una alta posibilidad de complicarse con el SUH, que ocurre aproximadamente 7 días después de la diarrea. Por el contrario, al no ocurrir esta complicación, cursa como una enfermedad autolimitada.

El SUH es la causa más común de insuficiencia renal aguda en niños. No es sólo un desorden renal con manifestaciones hematológicas; se le considera una enfermedad sistémica. Se asocia con varias entidades, pero especialmente con infecciones por bacterias (*Shigella*, *E. coli*, *Salmonella*, *S. pneumoniae*), *Bartonella*, virus (coxsackie, ÉCHO, influenza, varicella, Epstein-Barr) y con endotoxemia, siendo precedida de una de esas enfermedades. Produce engrosamiento de las paredes capilares del glomérulo con estrechamiento de su luz y ensanchamiento del mesangio, pudiendo evolucionar a esclerosis parcial o total. Su patogenia está relacionada con daño a las células endoteliales, (en el caso de *S. dysenteriae* 1 y *E. coli* O157 H7 el daño endotelial es por la TS). La anemia microangiopática resulta por el daño mecánico a los eritrocitos al pasar por los vasos alterados, los cuales son removidos por el bazo y el hígado.

Doctor Urrutia, ¿revisemos ahora qué información sobre disentería por protozoos nos puede entregar?

R: La disentería por protozoos es la menos común. La causan *Entamoeba histolytica* y *Balantidium coli*. El segundo es poco importante, por lo que no será descrito. *E. histolytica* es responsable del 1 a 3% de los casos de colitis y disentería en niños. Sin embargo, su prevalencia y papel patogénico han sido sobreestimados debido a errores diagnósticos al confundir sus quistes con leucocitos polimorfonucleares y sus trofozoítos con macrófagos presentes en la materia fecal. Además otras especies de *Entamoeba* pueden confundirse con *E. histolytica*. Muchos médicos y público en general, le han atribuido equivocadamente un papel importante en la etiología de diarrea y disentería.

¿Por qué se llegó a esa situación?

R: Los humanos pueden ser infectados por seis amebas parasitarias: *E. histolytica*, *E. polecki*, *E. coli*, *E. gingivalis*, *E. hartmanni*, *E. moshkovskii*. La *Entamoeba histolytica* fue descrita en 1875 por Losch, pero fue hasta 1891, cuando Councilman y Laflour establecieron un criterio patológico para el diagnóstico de colitis amebiana. A causa del alto número de portadores asintomáticos de *E. histolytica*, siempre fue difícil definir su rol patogénico y se procuró distinguir entre una forma virulenta y otra avirulenta. Se propuso diferenciarlas entre "raza grande" (patógena) y "raza pequeña" (no patógena). Posteriormente, Burrows renombró a la "raza pequeña" como *E. hartmanni*.

¿Cuánto se ha avanzado en la definición de su patogenia?

R: Resumo el conocimiento actual. En los últimos 20 años se mejoró la metodología del cultivo axénico de *E. histolytica* y se mostró que las amebas aisladas de portadores asintomáticos, poseen patrones de isoenzima distintos de las no patógenas. Esto permitió identificar 23 zimodemos distintos, 9 de ellos patógenos obtenidos de casos comprobados de amebiasis. (Un zimodemo es un grupo de amebas cuya movilidad electroforética de enzimas específicas, difiere de la que muestran otros grupos). Se determina observando el patrón de migración de bandas de isoenzima usando electroforesis de capa delgada de gel o poliácramida.

¿Cuál fue el resultado de estos estudios?

R: Gracias a este método se pudo mostrar que, aunque ambas son morfológicamente iguales, existen dos especies diferentes de este protozoo. Una patógena, a la que se ha propuesto continuar llamando *E. histolytica*, y otra no patógena, que se propone llamarla *E. dispar*. Se han identificado varios genes que contienen secuencias de ADN que difieren entre las dos. Los estudios genéticos no apoyan la teoría de la interconversión entre genotipos, sino que indican que existen dos genotipos diferentes que son estables. Esta afirmación es muy importante, pues descarta el concepto que la especie no patógena podría virar a la patógena. Es totalmente diferente de lo aceptado actualmente por la mayoría de los médicos, que consideran que basta la identificación de quistes de *E. histolytica* para iniciar su tratamiento. Desde el punto de vista práctico, apoya la recomendación de no tratar a los portadores asintomáticos, lo que frecuentemente se hace, pensando en eliminar las amebas que potencialmente podrían causar amebiasis invasora.

Actualmente se piensa que de 100 personas en que se demuestran quistes de este protozoo, un 90% es portador de la forma no patógena. El 10% restante podrían desarrollar síntomas intestinales por estar infectados con la especie invasora. Esto podría permitir descartar el concepto de "amebiasis asintomática", que correspondería a la infección intestinal asintomática por *E. dispar*, y por consiguiente no sería amebiasis.

¿Qué lesiones causa la *E. histolytica* patógena y cómo es su patogenia?

R: *E. histolytica* patógena coloniza el colon. Debe descartarse la idea de que causa diarrea líquida profusa, pues no coloniza el intestino delgado. Buscar la etiología amebiana en este tipo de diarreas, significa desperdicio de recursos. La invasión de la mucosa colónica produce ulceración segmentaria del colon, siendo más frecuente en el ciego, seguido en orden de frecuencia por el colon ascendente, colon sigmoide, apéndice, colon descendente y colon transversal. La invasión comienza en el epitelio interglandular, donde la capa de la mucosa es más delgada. Inicialmente las úlceras son superficiales y separadas por mucosa sana. La necrosis e infiltración celular se limitan al sitio de invasión. El centro de las úlceras está compuesto por restos de eosinófilos, células inflamatorias y trofozoítos de *E. histolytica*. La respuesta inflamatoria a la invasión ocurre por la lisis celular producida por *E. histolytica*, pero es mínima porque la acción citolítica puede evitar la acumulación de leucocitos, e inhibir su inicio. En esta etapa los trofozoítos se encuentran en los bordes de las úlceras y no en el centro necrótico. No se produce un exudado inflamatorio como ocurre en shigelosis. Al progresar, las úlceras pueden extenderse a la submucosa y coalescer ocasionando necrosis y desprendimiento de la mucosa, pudiendo existir infección bacteriana secundaria. La confluencia total de las ulceraciones y necrosis constituye el "megacolon tóxico", asociado a una muy alta mortalidad. En esta condición, el 20% de los casos puede sufrir perforación del colon, principalmente en el ciego, resultando en peritonitis y absceso hepático. Los amebomas resultan de la ulceración crónica; son más frecuentes en el ciego, sigmoide y recto. Tienen aspecto de tumores y pueden confundirse con cáncer.

No se ha podido dilucidar totalmente su patogenia, a pesar de que se la ha estudiado por más de 100 años. Se han explorado dos posibles mecanismos, pero no se han confirmado. Uno postula la producción de toxinas solubles que forman poros en la superficie luminal de las células intestinales, o que por medio de productos tóxicos, causan el efecto citotóxico inicial en las células meta. El otro mecanismo considera que el efecto patogénico depende del contacto con la superficie celular, por medio de un receptor específico aún no identificado totalmente.

¿Cómo se manifiesta clínicamente la *E. histolytica*?

R: La infección sintomática puede presentarse en aproximadamente un 10% del total de personas que muestran *E. histolytica* en sus heces, que corresponde a los infectados por la especie patógena. Sin embargo, no todas ellas desarrollan síntomas de amebiasis típica, pues únicamente entre un 2 y 20% puede tener evidencia de amebiasis invasora. Esta se inicia gradualmente con dolor abdo-

minal, diarrea, disentería y pérdida de peso. Dependiendo de la intensidad de la enfermedad, pueden llegar a manifestar megacolon tóxico. El resto (alrededor de 80%), puede tener síntomas intestinales no específicos, incluyendo dolor abdominal bajo tipo cólico y aumento de la frecuencia de defecación, que ocasionalmente puede ser diarrea sin sangre tipo colitis. Se confunde con otras manifestaciones de irritación colónica.

¿Cuáles son las complicaciones extraintestinales?

R: Ocurren cuando los trofozoítos presentes en la *Muscularis mucosa* digieren las paredes de las venas mesentéricas, entran a la circulación porta y alcanzan el hígado, ocasionando absceso hepático. Es muy poco frecuente; al perforarse puede causar peritonitis, y por extensión producir absceso pleural, o pericárdico o cerebral, que son aún menos frecuentes.

Doctor, de acuerdo a las explicaciones anteriores, ¿cuáles son las implicaciones prácticas recomendadas para el diagnóstico y evaluación de los pacientes?

R: El diagnóstico inicial se hace en base a las manifestaciones clínicas y algunos datos epidemiológicos, como procedencia del enfermo, la presencia de otros casos de disentería y el período de incubación. Las infecciones por amebas siguen un curso crónico y su período de incubación es de 2-4 semanas. Por consiguiente, es difícil que ocurran brotes epidémicos de esta enfermedad, así como casos secundarios en el hogar. Por otro lado, las infecciones bacterianas tienen períodos de incubación más cortos, en especial las que causan disentería bacilar y colitis hemorrágica, además que basta un inóculo pequeño para iniciar la infección. Ante varios enfermos con disentería y casos secundarios en el hogar, debe pensarse en shigelosis. La ingestión de un alimento o bebida común, orienta a sospechar salmonellosis o diarrea por *Campylobacter* o *Yersinia*, el consumo de alimentos a base de carne preparados en un lugar central, haría sospechar colitis hemorrágica.

En la Tabla III se presentan algunos aspectos que orientan al diagnóstico diferencial de las diarreas con sangre.

¿Qué métodos de laboratorio ayudan a definir la etiología?

R: La mayoría de las diarreas pueden tratarse exitosamente, sin necesidad de establecer la etiología. Por sus manifestaciones claras, la disentería por *Shigella*, permite iniciar el tratamiento específico con bastante seguridad. Cuando sea necesario esclarecer la etiología, deben emplearse métodos de laboratorio, ya que es imposible hacerlo basándose en las manifestaciones clínicas. Las bacterias se identifican con coprocultivos, seguido de la tipificación de los diferentes serotipos. Esto

Tabla III
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE DISENTERIA

	ETIOLOGÍA			
	<i>Shigella</i>	<i>EIEC</i>	<i>E. histolytica</i>	<i>EHEC</i>
Tipo diarrea	Disentería Sangre, moco, pus	Disentería Sangre, moco, pus	Disentería Heces, sangre, moco	Colitis hemorrágica Heces, sangre
Leucocitos fecales	+++	+++	+	+
Fiebre	Común	Común	Rara	Rara
Tenesmo	Intenso	Intenso	Poco	Ausente
Toxemia	Sí	No	No	Sí
SUH	Sí	No	No	Sí

es indispensable en los estudios epidemiológicos y para conocer la sensibilidad a antimicrobianos. Usualmente los resultados están disponibles a las 48 horas. En la investigación de colitis hemorrágica, puede determinarse, junto con coprocultivo, la presencia de VT fecal como diagnóstico inicial. No deben usarse métodos alternos, como la determinación de leucocitos polimorfonucleares en un frote de heces fecales, para diagnosticar "diarrea invasora". Este método puede ser útil para diferenciar entre shigelosis, amebiasis y colitis hemorrágica, de acuerdo a los criterios de la Tabla III. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que su aplicación correcta requiere de personal técnico adecuadamente adiestrado y una interpretación de acuerdo a la sintomatología. Su uso indebido lleva frecuentemente a abusar de los antimicrobianos, lo que no es una buena práctica pediátrica.

Es muy importante racionalizar el uso de los laboratorios y dejar de desperdiciar los pocos recursos disponibles en técnicas de rutina. El médico debe conocer lo esencial de los aspectos microbiológicos, saber cuándo es indispensable hacer un coprocultivo y cómo interpretarlo. Así mismo, es necesario dejar de hacer las técnicas cuyo resultado no orienta adecuadamente al manejo de los casos y puede confundir más que ayudar. Los laboratorios de referencia deben fortalecerse con el fin de mantener sistemas de vigilancia microbiológica y de sensibilidad a antimicrobianos, agregando progresivamente, cuando estén disponibles, las nuevas técnicas en desarrollo. Estas están basadas en sondas ADN o ARN y PCR (reacción en cadena de polimerasa). Ofrecen la posibilidad de identificar por métodos más rápidos y exactos a las cepas de EHEC y *E. histolytica* patógena.

Doctor Urrutia, ¿cómo puede diagnosticarse amebiasis invasora, si ambas especies de Entamoeba histolytica son similares morfológicamente?

R: La observación microscópica de una muestra fresca de heces, o de biopsias o material de lesiones colónicas, obtenidas por colonoscopia, es, por el momento, la mejor forma de diagnosticar la disentería amebiana. Puede hacerse en fresco o usando la coloración tricrómica. Su aplicación correcta necesita de técnicos bien adiestrados, para evitar sobrediagnosticarla. En amebiasis invasora se observan abundantes trofozoítos hematófagos; la presencia de eritrocitos en su interior indica que proceden de una lesión activa. En amebiasis no invasora, predominan los quistes con pocos trofozoítos no hematófagos. Existe una prueba de PCR, la cual comparada con el diagnóstico microscópico, tiene una sensibilidad de 96% y especificidad de 98%, pero aún no está disponible comercialmente.

¿Y cuáles son las recomendaciones terapéuticas?

R: Prácticamente todas las diarreas con sangre de origen bacteriano, son autolimitadas. En la mayoría de los casos, la lesión queda confinada a la *lamina propria*; la bacteremia es una eventualidad que ocurre preferentemente en niños con desnutrición grave o procesos de inmunosupresión. La curación ocurre por la reacción inflamatoria, junto con la intervención de los otros elementos de defensa y la rápida renovación del epitelio intestinal. Los síntomas desaparecen usualmente entre los 5 a 7 días. Aunque las bacterias pueden persistir, los portadores crónicos no son comunes. Esto nos indica que el tratamiento debe ser lo más conservador posible y usar los antimicrobianos sólo al estar claramente indicados. Todos los pacientes deben ser evaluados detenidamente y mantener la hidratación y alimentación normal.

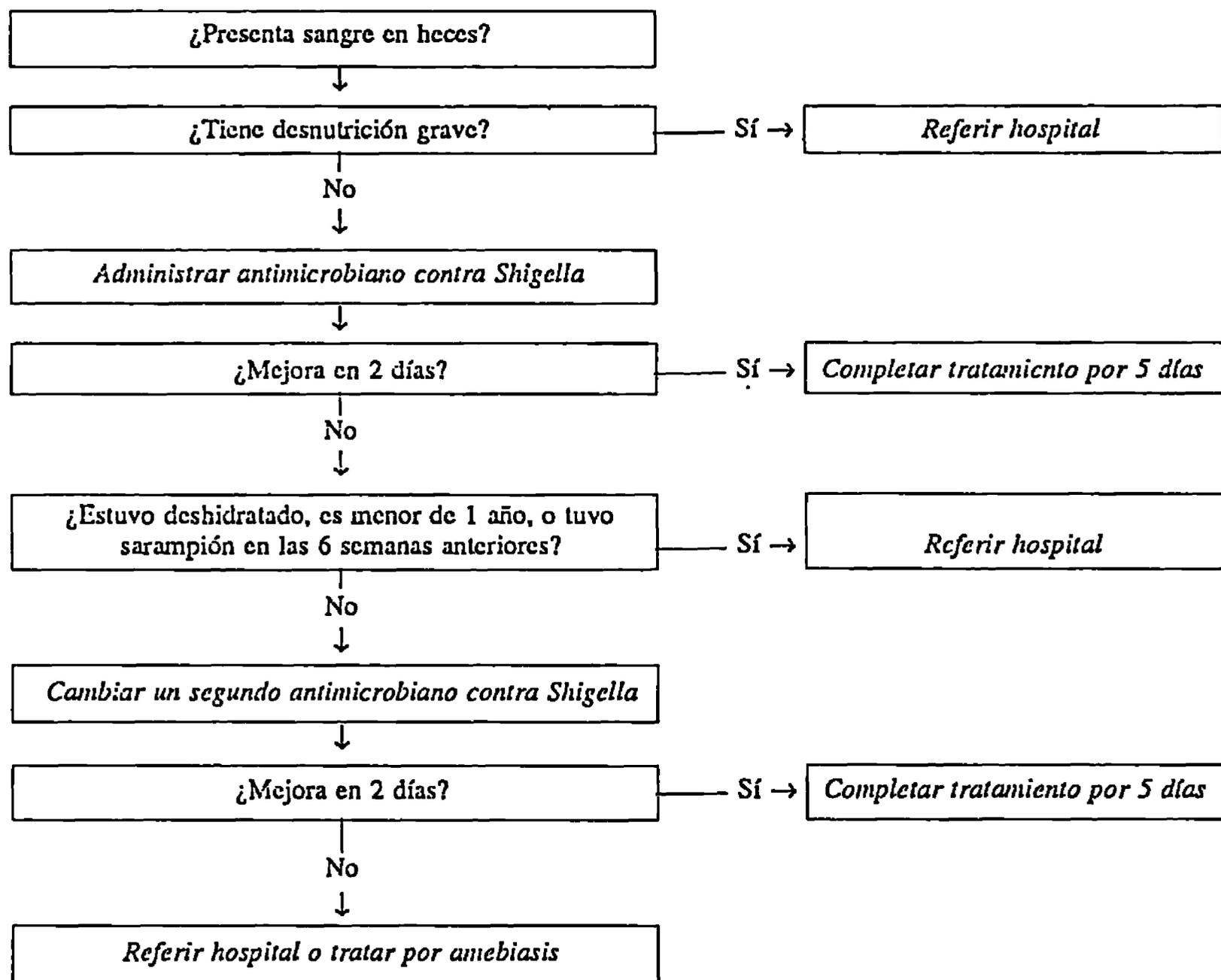
Las diarreas líquidas por *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* y *Yersinia*, son de menor gravedad y no siempre presentan sangre en las heces, por lo que requieren principalmente de hidratación y alimentación. Los antibióticos pueden administrarse a los casos francos de diarrea con sangre, pacientes inmunodeprimidos y en presencia de infección extraintestinal. Su uso rutinario prolonga el período de excreción de los agentes causales y no disminuye la duración de la enfermedad. En campylobacteriosis, el tratamiento dentro de los primeros tres días de enfermedad, con eritromicina o uno de los nuevos macrólidos, acorta la duración de los síntomas y del período de excreción del agente.

Los casos de shigelosis autolimitados pueden resolverse sin antibióticos. Sin embargo, debe reconocerse la importancia de la disentería por *Shigella*, especialmente la forma epidémica, y de la

colitis hemorrágica, por *E. coli* 0157:H7, por su mayor gravedad, posibilidad de evolucionar a formas más graves y su asociación con el SUII y grave daño al estado nutricional. Ante los signos típicos de disentería, debe sospecharse shigelosis. La OMS recomienda no atrasar el tratamiento en espera de la confirmación etiológica, siguiendo el esquema de la Figura 2. La selección del antimicrobiano debe basarse en el patrón de sensibilidad a los antibióticos de las cepas locales. Cuando esto no es posible, pueden usarse los indicados en el esquema, ya que la mayoría de las cepas no epidémicas son sensibles a ellos. Al presentarse casos de mayor gravedad, debe sospecharse *S. dysenteriae* tipo 1, siendo indispensable confirmar la etiología y determinar la sensibilidad a antimicrobianos. Esta cepa es, en general, poco sensible al trimetoprim-sulfametoxazol e incluso al ácido nalidíxico. Por esta razón ha sido necesario usar fluoroquinolonas, especialmente ciprofloxacina, en los últimos brotes causados por este agente.

Doctor, ¿cuál es el manejo de la colitis hemorrágica?

R: El uso de los antimicrobianos es controversial, pues se piensa que su uso, especialmente sulfonamidas, puede contribuir a agravar el cuadro. Al comparar casos tratados con o sin antibióticos,



El tratamiento debe incluir: (i) TRO para tratar o prevenir deshidratación, (ii) mantenimiento de alimentación, incluyendo lactancia materna.

Seleccionar antimicrobiano, según sensibilidad local contra *Shigella*. Darlo durante 5 días.

Si se identifican correctamente trofozoítos hematófagos de *E. histolytica*, debe iniciarse tratamiento para amebiasis.

Figura 2. Manejo de disentería en niños menores de 5 años.

no se encontraron diferencias en la duración de síntomas, posibilidad de desarrollar SUH o del período de excreción del agente. Usualmente el tratamiento se inicia hasta que se confirma la etiología, cuando puede ser muy tarde para evitar el SUH. Por otro lado, se piensa que los antibióticos pueden inducir al bacteriófago portador del gen TS a entrar en un ciclo lítico. Esto produciría copias múltiples del gen en las bacterias, aumentando la posibilidad de inducir el SUH. El tratamiento debe basarse en el manejo adecuado de las complicaciones fisiológicas de la infección: deshidratación, anemia, insuficiencia renal e hipertensión.

¿Cómo deben manejarse los casos de amebiasis?

R: Los casos confirmados de amebiasis invasora se tratan durante 5 días con metronidazol, que es un amebicida tisular. Los que presentan quistes o trofozoítos no hematófagos, no necesitan tratamiento, porque probablemente son portadores de cepas no invasoras. Si fuera necesario, se administra un amebicida luminal, como furuato de diloxanida, evitando utilizar los productos yodados por su asociación con complicaciones neurológicas.

Doctor Urrutia, Ud. ya nos ha dado a conocer las medidas generales de prevención contra las diarreas, ahora ¿cuáles son las medidas específicas contra disentería?

R: Dentro de las medidas generales se destacan la lactancia materna, la purificación del agua, la seguridad de los alimentos y el lavado de manos. Esta última es muy importante para prevenir las infecciones que requieren de un inóculo pequeño y se transmiten de persona a persona. Los alimentos deben prepararse y servirse higiénicamente, así como consumirse bien cocinados y recalentarse suficientemente, cuando se guardan entre comidas. Hay que reforzar el control sanitario de los alimentos, incluyendo la aplicación de métodos de laboratorio para detectar las concentraciones bajas de microorganismos. Se recomiendan la técnica ELISA, o las pruebas basadas en PCR o luciferasa. Por el momento no hay vacunas disponibles, aunque se han venido preparando contra *Shigella* y *E. coli*. Por su asociación con el SUH, se ha sugerido incluirles un componente contra la TS.

BIBLIOGRAFIA

1. OPS/OMS. Enfermedades diarreicas, prevención y tratamiento. Fortaleciendo la enseñanza de enfermedades diarreicas en Escuelas de Medicina. Washington DC, USA, 1994
2. WHO/PAHO. Informal consultation on intestinal protozoal infections. Final report. Document WHO=/CDS/IPI/92.2. Washington DC, USA, 1992
3. Bruckner DA. Amebiasis. American Society for Microbiology. Clin Microbiol Rev 1992; 5(4): 356-69
4. Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis. A molecular approach. *Escherichia coli* gastrointestinal infections. Washington DC: ASM Press, 1994; 16: 190-204
5. Snyderman DR, Gorbach SL. Salmonellosis: Nontyphoidal. En: Evans AS, Feldman HA. Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and Control. New York, London: Plenum Med Book & Co, 1982; 26: 463-85
6. Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis. A molecular approach. *Yersinia* infections. Washington DC: ASM Press, 1994; 18: 213-28
7. Fagundes-Neto U, Penna FJ. Diarrea aguda. En: Fagundes-Neto U, Wehba J, Penna FJ. Gastroenterología Pediátrica. Río de Janeiro: Editora Médica e Científica Ltda, 1991; 18: 163-78
8. Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis. A molecular approach. *Salmonella* Infections. Washington DC: ASM Press 1994; 19: 229-43
9. Urrutia JJ. Etiopatogenia de la diarrea aguda en niños y enfoque diagnóstico para orientar el manejo del cuadro. En: Meneghello J. Diálogos en Pediatría II. Santiago, Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo, 1990; 1: 11-30
10. Cruz JR, Cano F, Bartlett AV, Méndez H. Infection, diarrhea and dysentery caused by *Shigella* species and *Campylobacter jejuni* Among Guatemalan Rural Children. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 216-23

11. Keush GT, Bennish ML. Shigelosis: recent progress, persisting problems and research issues. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 713-19
12. Salyers AA, Whitt DD. Bacterial pathogenesis. A molecular approach. Dysentery caused by *Shigella* species. Washington DC: ASM Press, 1994; 14: 169-81
13. Mata LJ. The children of Santa María Cauqué. A prospective field study of health and growth. Cambridge: MIT Press, 1978; 11, 12: 228-92
14. Urrutia JJ, Mazariegos de Fernández A. Actualización en control de enfermedades diarreicas y cólera. Curso Profesional para Médicos y Enfermeras. Publicación MDE/067. Guatemala: INCAP 1994
15. Mata LJ, Castro F. Epidemiology, diagnosis and impact of shiga dysentery in Central America. *Ind Trop Health*, 1974; 8: 30-37
16. CDC. International Notes: *Shigella dysenteriae* type 1, Guatemala: 1991. *MMWR* 1990; 40: 421-28
17. Levine MM. *Escherichia coli* that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic and enteroadherent. *J Infect Dis* 1987; 155: 377-89
18. Cravioto A, Reyes RE, Trujillo F, Uribe F, Navarro A, De la Roca JM *et al*. Risk of diarrhea during the first year of life associated with initial and subsequent colonization by specific enteropathogens. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 886-904
19. Cohen MB, Gianella RA. Hemorrhagic colitis associated with *Escherichia coli* 0157:H7. *Adv Intern Med* 1992; 37: 173-95
20. Tzipori S, Wachsmuth K, Smithers J, Jackson C. Studies in gnotobiotic piglets on non-0157:H7 *Escherichia coli* serotypes isolated from patients with hemorrhagic colitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 590-97
21. Louise C, Obrig T. Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome: Combined cytotoxic effects of shiga toxin and LPS on human vascular endothelial cells *in vitro*. *Infect Immunol* 1992; 60: 1536-43
22. Salyers AA, Witt DD. Bacterial pathogenesis. A molecular approach. Host defenses against bacterial pathogens: Defenses of body surfaces. Washington DC: ASM Press, 1994; 1: 3-15
23. Karmali MA. Infection verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2(1): 15-38
24. Bergstein JM. Hemolytic-uremic syndrome. En: Behrman RE. (Ed) Nelson, Textbook of Pediatrics. 14th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: WB Saunderson & Co, 1992; 1335-36
25. Weiss JB. DNA probes and PCR for diagnosis of parasitic infections. *Clin Microbiol Rev*, 1995; 8(1): 113-30
26. Sargeant PG. Zymodemes of *Entamoeba histolytica*. *Parasitol Today* 1987; 3: 158