

DIARREA Y DISENTERIA POR GERMENES INVASORES

Dr. LEONARDO MATA

Los principales gérmenes invasores de la mucosa intestinal del hombre son las Shigella, Salmonella (comprendiendo las de la fiebre tifoidea y paratifoideas), Campylobacter y Yersinia. Además, ciertas cepas de Escherichia coli también invaden la mucosa, mientras que algunas fuscispiroquetas invasoras pueden causar lesiones rectales "en fresa" en el ser humano. Además, ciertos protozoarios como Entamoeba histolytica, Giardia lamblia, Dientamoeba fragilis, Balantidium coli, y algunos coccidios, tienen o pueden manifestar capacidad invasora desencadenando diarreas y en ocasiones disenterias de mucha gravedad.

SHIGELLA

Entre las bacterias, las Shigellas son las más importantes en países en vías de desarrollo. De los serotipos de Shigella, más de veinte, son parásitos obligatorios del hombre, media docena pueden detectarse en cualquier momento en comunidades pobres que sufren de mala higiene ambiental y personal. Las shigellas son altamente infecciosas requiriéndose de unos pocos bacilos virulentos para inducir infección en personas susceptibles. La transmisión es fundamentalmente de persona a persona por contaminación de la boca con las manos o los alimentos portadores del agente. De tal manera se desarrollan brotes epidémicos a nivel familiar que propenden a extenderse a la comunidad. Las shigellas son agentes de diarrea de carácter explosivo con una alta tasa de ataque principalmente en niños. Cuando no existe exposición previa a un serotipo particular, como ocurrió con la S. dysenteriae tipo I en Centro América en 1969-71, la enfermedad afecta a todos los grupos etarios con igual severidad.

Las shigellas llegan a las pequeñas comunidades acarreadas por sujetos enfermos o portadores asintomáticos que las adquieren en los grandes centros urbanos. En la comunidad, el nuevo o nuevos serotipos ocasionan brotes familiares o comunitarios que suelen perdurar por varias semanas, meses o años, al cabo de los cuales la mayor parte de la población resulta inmune.

El cuadro clínico de la shigellosis es bastante característico ya que los pacientes frecuentemente tienen un aspecto tóxico. La diarrea es de inicio súbito y violento, después de un corto período de incubación, y se presenta con fiebre, vómitos y prostración. Existe tenesmo leve o moderado, excepto en la disentería Shiga en que es intenso. Las heces presentan moco y a menudo sangre y pus. El examen microscópico de las heces revela abundancia de células inflamatorias, eritrocitos frescos, y pocas bacterias, la mayoría inmóviles. El cuadro clínico varía con el subgrupo de *Shigelia* en tanto la sonnie es más benigna y predomina en áreas urbanas, mientras que flexneri y dysenteriae tienden a producir cuadros más serios, y son más frecuentes (en especial la flexneri) en el área rural.

Se ha suscitado bastante confusión en el pasado con respecto al diagnóstico diferencial de la shigellosis dado que ha sido confundida con la amebiasis. El Cuadro 1 resume las diferencias fundamentales en la epidemiología y hallazgos clínicos de ambas entidades, aunándose el que la disentería bacilar responde fácilmente al tratamiento con antibióticos. No obstante, se presentaron serios problemas en el pasado al haberse dado tratamiento sin una adecuada identificación del agente causal. Durante la epidemia de disentería en Centro América a que se hizo referencia, el Bacilo de Shiga portaba el superplásmido de la resistencia múltiple hereditaria (resistencia a cloramfenicol, tetraciclina, estreptomycinina y sulfonamidas). Tal evento complicó el manejo de los pacientes al abocarse el cuerpo médico al empleo de emetina creyéndose que la disentería era causada por *Entamoeba histolytica* complicada con un "virus" desconocido. El error fue coadyuvado por haberse confundido en diversos laboratorios el exudado inflamatorio de las heces con trofozoitos de *Entamoeba histolytica*. Establecido el diagnóstico correcto después de que habían ocurrido más de nueve mil muertes en Guatemala, fue factible frenar la epidemia y disminuir la letalidad no sólo en ese país, sino en el resto del istmo.

La invasividad y virulencia en las shigellas están altamente correlacionadas según se ha determinado en modelos experimentales con animales. Después de la internacionalización del agente en la célula, ocurre multiplicación bacteriana intracelular y diseminación célula a célula después de la liberación de bacterias por muerte celular. Eventualmente se forman úlceras microscópicas en la superficie de la mucosa, suscitándose una extensa reacción inflamatoria. Si la lesión continúa, ocurre fusión de microúlceras, para formar úlceras confluentes serpiginosas que se extienden transversalmente al eje del intestino. Las lesiones se presentan generalmente en el colon, recto y sigmoideo, aunque en la disentería Shiga pueden extenderse a la región terminal del ileón, e incluso a otras porciones del intestino delgado.

Existe una gama de bacterias aparentemente no patógenas pertenecientes fundamentalmente al grupo *Escherichia coli*, que tienen la propiedad de invadir la mucosa intestinal y causar inflamación y ulceración. Los grupos antigénicos de la *E. coli* enteroinvasiva son diferentes de los de las *E. coli* enteropatógena y enterotoxigénica. La patogenia, cuadro clínico y consecuencias de la invasión son similares al de la shigellosis.

CUADRO N° 1

DISENTERIA: DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

	Amebiana	Bacilar
Brotos epidémicos	raros	frecuentes
Casos familiares	generalmente uno	varios
Inicio	insidioso	súbito
Aspecto	no-tóxico	tóxico
Fiebre	poco frecuente	frecuente
Deshidratación	rara	frecuente
Vómitos	raros	frecuentes
Tenesmo	intenso	leve o moderado*
Hepatomegalia	frecuente	rara
Heces	semiformadas	no formada
Sangre y moco	necrosados	frescos
Leucocitos	raros	frecuentes
Macrófagos	raros	frecuentes
Úlceras	discretas, ciego	difusas, recto*

* Excepto en disentería Shiga.

INISA - 09 - 81

SALMONELLA

Las salmonellas contrastan con las shigelas en que pueden formar parte de la flora intestinal indígena del hombre y de los animales, en concentración relativamente baja. La infección en el hombre requiere de dosis de hasta 10^5 bacilos, siendo que la administración de antibióticos, particularmente en nosocomios, facilita la infección y prolonga el estado de portador al alterarse la microflora indígena.

Las salmonellas son fundamentalmente invasoras, y pasan rápidamente al sistema linfático y al torrente sanguíneo (translocación). En efecto, es fácil aislar la bacteria de la sangre en la fase aguda de las enterocolitis por Salmonella. Si la dosis infectante es baja, la bacteria no suele aislarse fácilmente y la activación de macrófagos por mecanismos de inmunidad celular del timocito sensibilizado puede ser efectiva en controlar la infección. El efecto opuesto se obtiene cuando la dosis infectante es alta. De donde se colige la importancia que tiene el ambiente sanitario en que el niño vive, en adición a los aspectos nutricionales.

Contrastando con las shigelas, el sitio de acción de las salmonellas es el ileon, aunque también invaden el ciego y el resto del colon. Se cree que la infección en el humano sigue un curso similar al descrito en el modelo experimental (cobayo), en que las salmonellas entran en contacto con las microvellosidades del borde del cepillo, aparentemente disolviéndose y penetrando en la célula dentro de vesículas limitadas por membra-

nas. La patogenia de la salmonellosis se refleja en la sintomatología de tipo sistemático en que la fiebre y el malestar general son hallazgos adicionales a la diarrea y la deshidratación.

CAMPYLOBACTER FETUS JEJUNI

Esta bacteria fue recientemente reconocida como agente causal de diarreas en niños de países en desarrollo. Se acompaña de un período prodromico con náusea, malestar general, fiebre, cefalea, mialgia y dolor abdominal. En los adultos el cuadro es más severo. Después de uno o dos días aparecen cólicos y dolor abdominal acompañados de diarrea acuosa, a menudo con moco y sangre. Como con las salmonellas, la translocación es frecuente, siendo factible aislarlo de la sangre durante la fase aguda de la diarrea. A pesar de que se ha descrito inflamación difusa del intestino y adenitis mesentérica, no se ha confirmado el carácter invasor del *Campylobacter*, aunque ello se da por un hecho dada la naturaleza de las lesiones y síntomas. Las alteraciones colónicas pueden ser tan severas como para dar origen a dilatación tóxica, observándose edema, granularidad, sangramiento y exudación, esto es, el cuadro característico de la colitis.

YERSINIA ENTEROCOLITICA

Aunque no se ha demostrado definitivamente su carácter invasor para el ser humano, el estudio del modelo experimental (ratón) y el cuadro clínico en el hombre, permiten adelantar que sí lo es. La bacteria penetra células de las placas de Peyer a nivel de ileon produciendo una infiltración neutrofílica. Hay diseminación a los nódulos mesentéricos vecinos provocando abscesos intramedulares. Eventualmente se generan lesiones supurativas del hígado, bazo y pulmón, y ulceraciones en el intestino, compatibles con ileitis terminal y adenopatía mesentérica produciendo un cuadro parecido a la apendicitis.

En los niños la diarrea varía desde los cuadros muy leves hasta la enteritis ulcerativa fulminante que compromete todo el tracto gastrointestinal. Se observa sangre y en ocasiones pus en las heces.

FRECUENCIA RELATIVA DE GERMENES INVASORES

Se han hecho pocos estudios de campo sobre la frecuencia relativa de los gérmenes invasores en la diarrea de niños de países en desarrollo. Además, no es sino hasta recientemente que las técnicas para trabajar el *Campylobacter* han sido generalizadas y colocadas al alcance de los laboratorios de países pobres. Observaciones en Etiopía, Bangladesh y Costa Rica, permiten concluir que las shigellas son los agentes más frecuentes e importantes en cuanto a severidad de la infección y letalidad asociada.

En segundo término se encuentran los *Campylobacter* que pueden incluso ser tan frecuentes o más que las shigellas. No obstante, la severidad y consecuencia nutricional de la infección por *Campylobacter* es menor que la ocasionada por la *Shigella*.

La Salmonella aparece es tercer lugar, en una proporción de 2 a 5 con respecto a la Shigella. Aunque la salmonellosis puede ser muy grave en el hospital, su curso en poblaciones en su ecosistema natural no es tan serio como el de la shigellosis. La Yersinia es una entidad rara como causa de diarrea en la población rural, probablemente representando menos del 2% de todos los casos de la comunidad.

EFFECTO DE LA DESNUTRICION SOBRE EL CURSO DE LA INFECCION

Poco se sabe sobre el efecto de la desnutrición sobre la evolución de la diarrea específica por microorganismos invasores. Parece evidente, sin embargo, que el niño desnutrido está en desventaja con respecto al bien nutrido en cuanto al manejo de esas infecciones. En efecto, el estado de portador en shigellosis es exageradamente prolongado en niños con desnutrición. En un estudio prospectivo a largo plazo en una población indígena de Guatemala se comprobó que el 10% de las infecciones por *S. dysenteriae* se prolongaron por más de cuatro meses, mientras que el 12% de las causadas por *S. flexneri* continuaban eliminando bacilos en las heces después de tres meses de iniciada la infección. La tendencia a la cronicidad en pacientes que no recibieron tratamiento antimicrobiano correlacionó con la recurrencia de la diarrea. Parece entonces evidente que el niño desnutrido posee una deficiencia para responder inmunológicamente (en especial con mecanismos de amplificación) a la infección entérica por gérmenes invasores. No debe perderse de vista que los niños estudiados continuaron viviendo en un ambiente sumamente hostil, en donde no puede descartarse el efecto que las mismas infecciones han tenido, a través del crecimiento del niño, en determinar la desnutrición prevaeciente. Además, es factible que la cronicidad de los portadores se deba en parte a reinfecciones a partir de focos persistentes en la comunidad.

EFFECTO DE LA INFECCION SOBRE EL ESTADO NUTRICIONAL

Ha costado mucho que los nutricionistas comprendan y acepten la importancia de las infecciones entéricas en la génesis de la desnutrición. Observaciones clásicas en Guatemala demostraron que niños desnutridos que habían sido recuperados, mostraban balances negativos de nitrógeno al sufrir de shigellosis. Más recientemente se comprobó en Bangladesh que existe una pérdida de proteínas en la shigellosis y otras diarreas específicas, a juzgar por una razón de alfa, antitripsina heces/suero mayor e 1,0. Así, el 87% de 15 niños con shigellosis mostró una enteropatía perdedora de proteínas, (cuadro N° 2) por otro lado, otros estudios en Bangladesh revelaron una disminución de hasta el 36% en el consumo calórico de niños con shigellosis (cuadro N° 3).

Asimismo, el coeficiente de absorción de nitrógeno en la shigellosis disminuye en 41% durante la fase aguda, y se mantiene deprimido aún 8 semanas después del inicio de la enfermedad. Finalmente, el estudio cuidadoso de las curvas de crecimiento de niños en el área rural de Guatemala

y Costa Rica mostró que la shigellosis y otros procesos entéricos inciden sobre el crecimiento. Debe concluirse que la shigellosis y otras diarreas son una causa importante de desnutrición en países en desarrollo.

CUADRO N° 2

ENTEROPATIA PERDEDORA DE PROTEINA (EPP)
EN INFECCIONES ENTERICAS

Infección	Número casos	% con EPP*
Shigella	15	87
E. coli ET	11	63
Rotavirus	14	42

* Razón α , antitripsina heces/suero = > 1.0
Según Wahed et al. (1981). ICDDR, B. INISA - 09 - 81

CUADRO N° 3

CONSUMO CALORICO (g/Kg/día),
NIÑOS BANGLADESHI CON DIARREA AGUDA

Agente	Fase aguda	Recuperación	% Diferencia
Shigella	73.2	114.3	36
V. cholerae	82.0	110.4	26
E. coli	82.4	106.0	22
Rotavirus	87.0	102.7	15

Según M. Molla et al. (1981)

INISA - 09 - 81

SESION DE PREGUNTAS CORRESPONDIENTES A LAS CONFERENCIAS

Diarreas bacterianas producidas por toxinas

Dr. MYRON M. LEVINE, D.T.P.H.

Diarreas y disentería por gérmenes invasivos

Dr. LEONARDO MATA D. SC

¿Qué diferencia clínica existe entre una Shigellosis y una infección por Campylobacter?

Leonardo Mata: Posteriormente hablaré sobre dos estudios en marcha, uno en el Hospital Nacional de Niños de casos severos con deshidratación en los cuales hemos encontrado 18% de campylobacter fetus jejuni, y otro estudio en el área rural de Puriscal en el cual se encontró 15% de diarreas habitualmente leves asociadas a Campylobacter. Cuando se analizan los casos del campo no encontramos diferencias clínicas con otras etiologías, aunque la shigellosis tiende a ser más tóxica y el exudado tiende a tener más células inflamatorias; en las heces se pueden visualizar los campylobacter sin dificultad.

Myron Levine: Creo que es difícil de diferenciar por cuadros diarreicos. Los serotipos de Shigella pueden causar diarrea líquida o disentería con cuadro tóxico y mucha fiebre. Es difícil diferenciarlo con el Campylobacter. Sin embargo si el niño presenta convulsiones hay que pensar en Shigella, ya que estas no se han descrito en niños con infecciones por Campylobacter.

¿Es cierto que la E. coli puede pasar de toxigénica a invasiva y viceversa?

Myron Levine: No. Las cepas de E. coli que son invasivas no producen enterotoxinas L.T. ó S.T. Pueden producir otras toxinas que se semejan a la toxina de Shigella pero estas cepas no producen enterotoxinas L.T. y S.T. La clasificación de las cepas de E. coli invasoras, como E. coli, no tiene una base muy firme, muchas cepas son lactosa negativa se parecen mucho a las Shigeilas. Las E. coli toxigénicas son también completamente diferentes, no pueden desarrollar la capacidad de invadir la mucosa como la E. coli invasora.

¿Qué relación hay entre la clasificación por serotipos de E. coli enteropatógena y no enteropatógena con la clasificación actual toxigénica, invasora y enteropatógena y no enteropatógena?

Myron Levine: Hay tres clases de E. coli muy diferentes que causan diarrea. Son diferentes en sus mecanismos patogénicos y en su clínica, así como en los antígenos que poseen. La primera clase, E. coli enteropatóge-

na, causaron la diarrea infantil de verano en Inglaterra y U.S.A. entre 1940-1960, y fueron identificados en esa época por la aglutinación de antisueros en niños con diarrea en contraste con niños sin diarrea. Durante años identificábamos estas E. coli solo por aglutinación, las E. coli enteropatógenas ocurren en los serogrupos O 111 55 127 142 114. Sabemos que estas cepas no producen L.T. ó S.T. Sin embargo, parece que producen una enteroxina diferente y nueva. Cuando estas cepas con ingeridas por voluntarios, éstos desarrollan diarrea.

La E. coli toxigénica se encuentra en serogrupos "O" muy diferentes de las E. coli enteropatógenas.

Las formas invasoras también ocurren en otros serogrupos "O". Antiguamente toda E. Coli capaz de producir una diarrea era llamada E. Coli enteropatógena, pero actualmente se reserva para un grupo muy distinto.

Leonardo Mata: Creo que el origen de la pregunta, proviene de alguien que trabaja en el laboratorio, y se debe a la discusión que se suscitó entre el Dr. Gangarosa y el Dr. Rowe, cuando se descubrieron las enterotoxinas y se dispuso de pruebas de laboratorio relativamente fáciles como el ELISA para la antitoxina lábil, o al bioensayo en el ratón lactante para enterotoxina estable. Así, se tendió a decir que ya no se debía investigar más la E. coli enteropatógena clásica. Sin embargo, recientemente se han descrito epidemias por este organismo de nuevo, en salas de neonatos en países industrializados, y es muy probable que en países del tercer mundo ocurran epidemias todavía en neonatos asociadas a los serotipos clásicos de E. coli enteropatógena. Entonces la tendencia hoy día, como dijo el Dr. Levine, es a diferenciar muy bien estos tres grupos de E. coli dentro de los cuales hay tendencia a que ocurran ciertos serotipos o ciertos grupos, y desde luego la responsabilidad nuestra en el laboratorio es buscar el máximo número de etiologías posibles. En otras palabras, además de investigar Shigella, Salmonella, etc., uno debe investigar los E. coli que producen enterotoxinas y además continuar investigando los grupos "O" clásicos de la E. coli enteropatógena tomando en cuenta que esto tiene importancia fundamentalmente para niños muy pequeños, mientras que la E. coli enterotoxigénica va a tener importancia en niños durante el primer y segundo año de la vida.

Del Público: He leído de una llamada E. coli microinvasiva que solamente puede estar a nivel de la submucosa o mucosa y no puede pasar más allá, esa E. coli, en qué grupo estaría en esa clasificación, y la otra pregunta es que hemos leído y se nos ha dicho varias veces que una E. coli que en un momento dado se comporta como toxigénica por su mecanismo de plasmidio puede transferirle una formación de plasmidios de enterotoxigenicidad a otra patógena. ¿Qué opinan Uds. de eso?

Myron Levine: Sabemos que existe una clase de E. coli que causa la diarrea que llamamos enteropatógenas pero no sabemos bien el mecanismo. Algunos investigadores han escrito que el mecanismo es microinvasivo que quiere decir que estos organismos se adhieren a la mucosa y causan cambios en las vellosidades pero no penetran.

Los organismos que fueron identificados en este reporte, fueron una cepa clásica, un *E. coli* enteropatógeno pero el niño fue un niño con una desnutrición severa. (en los Estados Unidos un caso muy raro). Yo personalmente no creo que ese es el mecanismo patogénico de esta cepa; yo creo que ellos se adhieren y producen una enterotoxina. Necesitamos más investigaciones para saber exactamente cual es la patogenicidad y mucho trabajo en este campo.

Las enterotoxinas LT y ST, fue su segunda pregunta, pueden ellos ser pasados a otros? Sí, en el tubo de ensayo es muy fácil hibridizar, hacer una conjugación y pasar los plásmidos que codigan la producción de las enterotoxinas de una bacteria a otra *E. coli* receptora, pero no sabemos con que frecuencia eso ocurra en el intestino del hombre. Por ejemplo, sabemos que las *E. coli* necesitan muchos factores más que enterotoxina para ser patógenas. Podemos administrar a voluntarios cepas que causan una diarrea severa en cerdos y estos hombres no desarrollan ni una sola evacuación diarreica. Eso demuestra que son necesarios otros mecanismos o propiedades de virulencia. Son cepas que producen ambas LT y ST sabemos que hay un grupo muy pequeño de serogrupos donde estos plásmidos serán estables. Con ST, probablemente con mucha frecuencia el plásmido está transmitido. Pero aún en estas cepas, creemos que deben de existir otras propiedades de virulencia para hacer una cepa virulenta.

Dr. Mata, yo no sé si se tratará mañana en la parte de tratamiento el uso de antibióticos, pero este problema puede ser favorecido por el mal uso de antibióticos.

Leonardo Mata: Claro, eso ha sido postulado por lo menos en Inglaterra y en otros países, casualmente por la presión tan grande que hay en el uso de antibióticos, tanto en alimentos para animales (gallinas, cerdos y vacas) como para el tratamiento en hospitales. Tanto así, que se ha tenido que restringir el uso de antibióticos, en hospitales de Inglaterra por ejemplo, a sólo 4 ó 5 para todo el hospital. Aún la preparación de antibióticos en las salas producen aerosoles que ha calculado aportan galones de antibióticos a lo largo del tiempo contaminando el aire que uno respira. La exposición de las poblaciones de bacterias a estos antibióticos que se inhalan y se tragan, va seleccionando las bacterias que tienen superplásmidos o plásmidos de múltiple resistencia en el intestino del personal médico y paramédico. Con frecuencia aparecen las famosas "Cepas de Andrómeda" con resistencia a 8, 9 ó 10 antibióticos de amplio espectro. En Costa Rica, hemos trabajado sobre esto y hemos identificado 2 ó 3 brotes de bacterias que van cambiando en secuencia pero cuyos plásmidos siguen siendo los mismos. Así, las primeras multirresistentes fueron de *Klebsiella*, luego aparecieron las de *Hemophilus* y ahora son de *E. coli*, todas promiscuas en su conjugación bacteriana pasándose así los plásmidos inclusive a través de especies y muchas veces a través de géneros. De esta manera los plásmidos que codifican la resistencia de hasta 7, 8 y 9 antibióticos van pasando de una bacteria a la otra creando fenómenos de morbilidad y mortalidad en niños de alto riesgo, por ejemplo en niños con intubaciones o casos de cirugía especial o bajo control con drogas inmunosupresoras. Desde luego, el uso de antibióticos es una de las razones fundamentales para que se transmitan estos plásmidos en el ambiente hospitalario. Sin

embargo, muchas veces aparecen cepas con plásmidos multi-resistentes en condiciones en que no es posible explicar su aparición. Por ejemplo, estudios en el Amazonas, en Nueva Guinea y en Guatemala, demostraron que en ausencia de antibióticos de amplio espectro, existe cierto porcentaje de cepas con cierta resistencia mediada por plásmidos a esos antibióticos, cuya explicación todavía no se conoce.

¿Que opina sobre las investigaciones sobre la rehidratación oral en donde se corrige la anorexia por la aplicación de la rehidratación oral misma, tendría esto que ver con la pérdida de micronutrientes como son oligoelementos en especial el zinc, el cual se ha relacionado recientemente con problemas de anorexia?

Leonardo Mata: Me hace una pregunta que yo le hago a usted. No sé pero creo que el zinc, que está de moda ahora, hay que empezar a investigarlo como usted dice.