

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Agentes bacterianos y virales de Diarrea Aguda

* P. Vial C.

La proporción de las diarreas agudas en las cuales se reconoce un agente infeccioso ha aumentado significativamente en los últimos decenios. En gran medida este fenómeno se ha debido a la identificación y reconocimiento como patógenos entéricos de diversas bacterias, virus y parásitos. Es frecuente encontrar en la literatura revisiones de, por un lado, los agentes clásicos de diarrea como *Escherichia coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* y, por otro lado, los "agentes nuevos" como rotavirus, adenovirus entéricos, virus Norwalk, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Cryptosporidium*, espiroquetas intestinales y otros. Es muy probable que estos agentes no sean nuevos. Por ejemplo, la descripción, en 1972, de rotavirus y del virus Norwalk fue precedida por 50 años de investigación de agentes infecciosos no cultivables asociados con epidemias o aumentos estacionales de diarrea en poblaciones infantiles y de adultos. Hay, sin embargo, algunas circunstancias en las que se ha reconocido la aparición de nuevas etiologías. El caso más dramático es la asociación de Herpes virus, citomegalovirus, *criptosporidium* y micobacterias atípicas con la diarrea de los pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.

Desde un punto de vista epidemiológico, la diarrea aguda de origen infeccioso representa un problema importante, tanto en países desarrollados como en desarrollo. Los agentes causales

identificados son los mismos en todas partes del mundo. Su importancia individual varía significativamente con la localización geográfica y con el nivel socioeconómico de las poblaciones. Casos de diarrea por *Vibrio Cholera* se diagnostican en los cinco continentes pero realmente significan un problema mayor de salud pública en Asia y África. Infecciones por *E. coli*, *Shigella flexneri* y *Shigella dysenteriae* son frecuentes en poblaciones con malas condiciones sanitarias. Agentes como rotavirus, adenovirus entéricos y otros no presentan diferencias sustanciales en su incidencia en diferentes localizaciones geográficas o niveles socioeconómicos.

Presentaremos aquí los agentes bacterianos y virales de diarrea aguda destacando los avances en el conocimiento de cada uno de ellos.

MECANISMOS DE VIRULENCIA

El metabolismo básico de agentes patógenos y no patógenos es esencialmente el mismo. Los microorganismos que causan enfermedad deben poseer características muy especializadas que favorezcan la producción de una lesión funcional o anatómica en tejidos de animales de una especie determinada. Estas características constituyen los mecanismos de virulencia de un agente infeccioso. Al estudiar una patología infecciosa determinada, debe considerarse también la variable susceptibilidad de los huéspedes infectados. De las especiales características del microorganismo y del huésped en el momento de la interacción, dependerán las manifestaciones clínicas. Variaciones en la indemnidad estructural de las células intestinales,

* Centro de Desarrollo de Vacunas, División de Medicina Interna y División de Pediatría, Universidad de Maryland.

en las funciones de defensa mecánicas e inmunológicas y en la composición de la flora intestinal pueden resultar en diarrea causada por microorganismos que no tienen factores de virulencia específicos para infectar el tracto gastrointestinal.

Al describir los agentes infecciosos causantes de diarrea se destacarán sus factores de virulencia individuales. En general deben considerarse 1) las características genéticas y organización de sus ácidos nucleicos, 2) las estructuras externas tales como proteínas de membrana celular, cápsula, fimbria y, 3) la producción de sustancias tóxicas.

En relación a la composición genética, en bacterias se ha establecido que muchos factores de virulencia son codificados por plasmidios y en algunos casos por fagos. Los plasmidios son segmentos de ADN circular cuya replicación es independiente al resto del material genético. Algunas propiedades que pueden ser codificadas por plasmidios son: resistencia a antibióticos y otros agentes químicos y físicos, producción de toxinas, elaboración de factores de colonización, especificidad por huésped o tejido, etc. De ahí la importancia de determinar su presencia y su caracterización.

Las estructuras de superficie son de gran importancia en la colonización del tracto gastrointestinal y en el desarrollo de una respuesta inmunitaria que por lo general controla la infección. La neutralización de factores de colonización limita la permanencia del organismo en el tracto gastrointestinal. Mencionaremos aquí que la capacidad de adhesión e invasión de *Shigella* en células epiteliales intestinales depende de proteínas de membrana específicas; que la adhesión al epitelio intestinal por *E. coli* depende de proteínas fimbriales (figura 1) y que la unión a receptores celulares por parte de rotavirus depende de una proteína de su cápsula externa.

Finalmente, numerosas bacterias enteropatógenas producen toxinas. Entre ellas, podemos distinguir toxinas que actúan sobre receptores de la membrana celular y producen activación de la enzima adenilciclase (toxina termoestable de *E. coli*); toxinas que atraviesan la membrana celular y tienen un efecto citotóxico específico a través de alteraciones de la síntesis de proteínas (toxina de *Shigella*, Verotoxina de *E. coli* enterohemorrágica); toxinas que atraviesan la membrana celular, activan la enzima adenilciclase y produ-

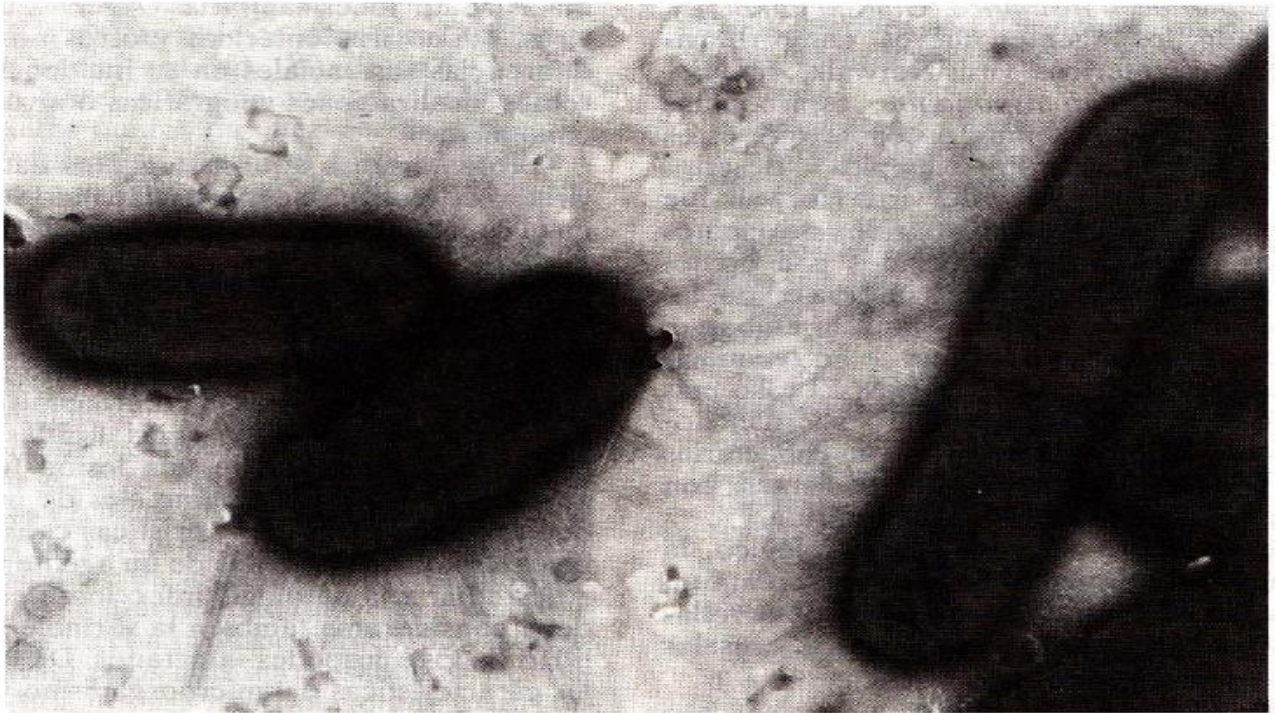


FIGURA 1. Electromicrofotografía de lesión producida por *E. coli* en intestino delgado. Las microvellosidades son destruidas y las bacterias se adhieren a la membrana celular de los enterocitos.

cen una grave alteración del transporte de iones con producción de diarrea secretora (*Vibrio cholera*, toxina termolábil de *E. coli*); toxinas con acciones aún no bien definidas que producen efectos secretorios y estructurales combinados (toxina de *Stafilococcus aureus* y *Bacillus cereus*- intoxicación alimentaria) o graves daños anatómicos (toxina de *Clostridium difficile*- diarrea asociada a antibióticos). Algunas toxinas producidas por enteropatógenos pueden tener efectos a distancia, ya sea como resultado de daño vascular en órganos ajenos al tracto gastrointestinal (toxina de *Shigella* y *E. coli* enterohemorrágica- asociadas a síndrome hemolítico urémico) o por mecanismos aún no aclarados (compromiso de conciencia y convulsiones por toxina de *Shigella*).

Mediada por factores invasores, citotóxicos o alteraciones de la permeabilidad de la membrana celular de las células intestinales, la infección resulta frecuentemente en diarrea como manifestación clínica. La resolución de los síntomas depen-

de del control de la infección y del restablecimiento de la integridad del epitelio intestinal. El compromiso de las células germinativas de las criptas intestinales y la consecuente incapacidad de restablecer la estructura normal; la multiplicación excesiva de bacterias que degradan ácidos biliares y la depleción de disacaridasas, pueden resultar en prologación de la diarrea, sin persistencia del organismo patógeno original.

AGENTES BACTERIANOS DE LA DIARREA AGUDA

Escherichia coli. Se distinguen cinco categorías de *E. coli* que producen diarrea; enteropatógena, enterotoxigénica, enteroinvasora, enterohemorrágica y enteroadherente-agregante. Estas cinco categorías se diferencian por su epidemiología, mecanismos patogénicos, presentación clínica y por sus antígenos O (somático) y antígenos H (flagelar).

TABLA 1
AGENTES BACTERIANOS DE DIARREA Y SU MECANISMO PATOGENICO

AGENTE	MECANISMO
<i>Escherichia coli</i>	
enteropatógena	Destrucción microvellosidades
enterotoxigénica	Toxinas inductoras de secreción
enteroinvasiva	Invasión mucosa intestinal
enterohemorrágica	Toxinas citotóxicas
enteroadherente-agregante	Necrosis vellosidades (¿toxina?)
<i>Shigella</i>	Invasión mucosa intestinal
	Toxinas citotóxicas
<i>Salmonella</i>	Invasión mucosa intestinal
	Enterotoxinas
Espiroquetas - <i>Borrelia</i>	Ahesión a epitelio intestinal
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Invasión mucosa intestinal
	Enterotoxina
<i>Aeromonas hydrophila</i>	No conocido
<i>Plesiomona shigelloides</i>	No conocido
<i>Campilobacter jejuni</i>	Invasión mucosa intestinal
	Endo y exotoxinas
<i>Clostridium perfringens</i>	Toxina inductora de secreción
<i>Clostridium difficile</i>	Toxinas A y B citotóxicas
<i>Stafilococcus aureus</i>	Enterotoxinas preformadas
<i>Bacillus cereus</i>	Enterotoxinas preformadas
<i>Vibrio parahemolyticus</i>	Invasión mucosa intestinal
	Enterotoxina

- *E. coli* enteropatógena. Este tipo de *E. coli* ha sido reconocido tradicionalmente por sus serotipos. Estudios recientes han demostrado que las cepas clasificadas en esta categoría producen una lesión histopatológica característica, con destrucción de las microvellosidades y adhesión a la membrana celular de las células epiteliales intestinales, formando una imagen de copa (figura 2). Al mismo tiempo, utilizando la prueba de adhesión a las células HEp-2 (Human Epitelial-2) desarrollada por A. Craviotto en México, se ha demostrado que la *E. coli* enteropatógena se adhiere en una forma característica a las células en cultivo de tejido, llamada adherencia localizada. En los últimos dos años, J. Nataro en la Universidad de Maryland ha desarrollado una sonda de ADN que permite la detección de las cepas que contienen los genes que modifican su capacidad de adherencia. De esta forma, si una cepa presenta un serotipo enteropatógeno clásico, se adhiere en forma localizada en la prueba con células HEp-2 y es positiva por esta sonda ADN, se le denomina *E. coli* enteropatógena clase I; al mismo tiempo, a las cepas

que son de un serogrupo clásico pero son negativas en la prueba de adherencia y con la sonda genética, se les ha llamado *E. coli* enteropatógena clase II. El mecanismo a través del cual producen diarrea no está bien definido. Recientemente se han descrito estructuras fimbriales que actuarían como factores de colonización.

Si bien algunos investigadores han concluido que estas cepas producen toxinas, éstas aún no han sido purificadas y su rol en la infección no es conocido. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, vómitos, deposiciones líquidas sin sangre; se presenta con mayor frecuencia durante los meses de verano y en numerosos casos tiende a producir diarrea prolongada.

- *E. coli* enterotoxigénica. Es causa importante de diarrea en poblaciones de bajo nivel socioeconómico y representa la causa más frecuente de diarrea del turista. Estas cepas producen dos tipos de toxinas que se conocen como enterotoxinas termolábil (TL) y termoestable (TE). Ambas actúan mediante la activación de la enzima adenilciclase, pero esta acción es

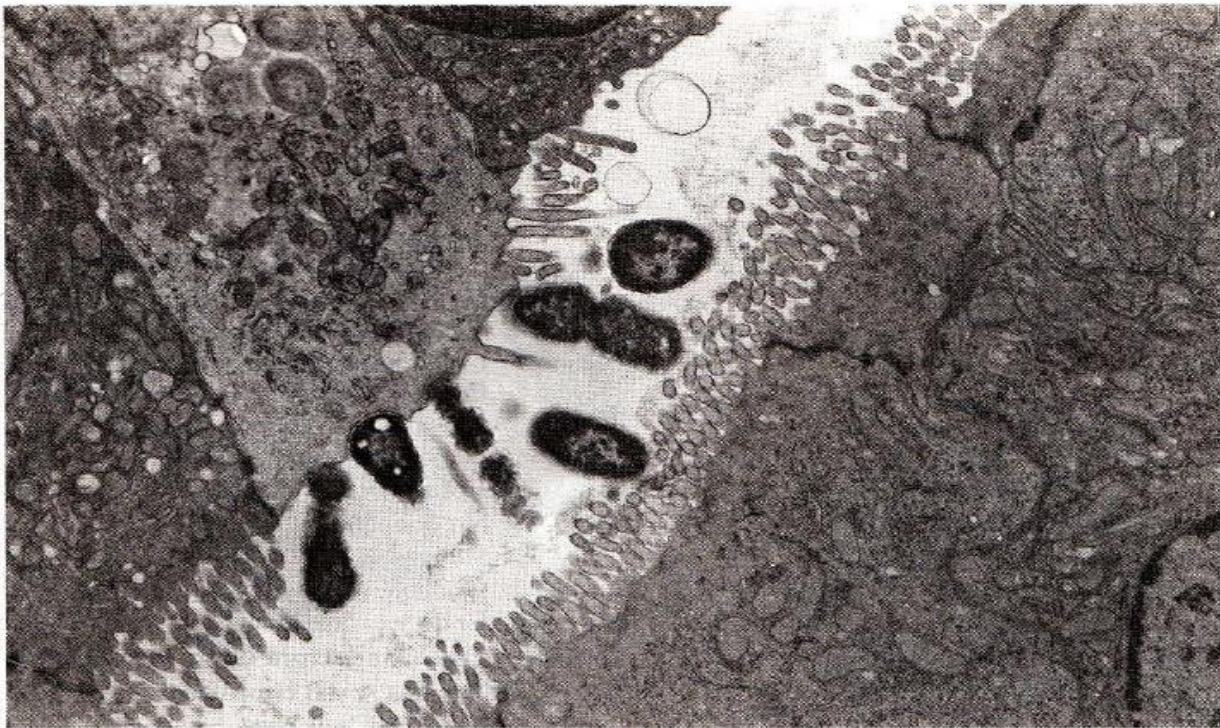


FIGURA 2. Electromicrofotografía de *E. coli* en la que se pueden observar estructuras fimbriales proyectándose desde la superficie bacteriana.

producida a diferentes niveles celulares. Estas cepas de *E. coli* tienen diversos factores de colonización de tipo fimbriar que no han sido bien caracterizados y ofrecen una buena posibilidad para producción de vacunas (figura 1). En el laboratorio estas cepas se distinguen por sus antígenos O, por el efecto citopático que producen en cultivo de tejidos, más recientemente por ELISA para detectar TL o TE y, por sondas ADN que identifican los genes asociados con la producción de toxina. El cuadro clínico generalmente está limitado a molestias digestivas: deposiciones líquidas abundantes, náuseas y cólicos, sin síntomas de compromiso del estado general.

- *E. coli* enteroinvasora. Estas cepas son biológicamente muy parecidas a *Shigella*. Tienen la capacidad de invadir la mucosa intestinal y proliferar en el interior de las células epiteliales. Está bien establecido que sus propiedades invasoras son codificadas en un plasmidio de 140 Md cuya expresión se manifiesta en la producción de proteínas de membrana específicas. Al estudiarse su histopatología se ha observado que la invasión de células epiteliales es más prominente en la mucosa colónica. Su capacidad invasora puede ser estudiada y reproducida experimentalmente en conjuntiva ocular de cobayo (prueba de Sereny) en la que *E. coli* enteroinvasora produce conjuntivitis. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre, malestar general, mialgias, cólicos intestinales, náuseas y deposiciones líquidas con mucus y sangre (disentería). Si bien este tipo de *E. coli* ocurre entre un número limitado de serotipos, su diagnóstico requiere del uso del test de Sereny, o de ELISA para detectar las proteínas de membrana que se le confieren la capacidad invasora, o de sonda ADN que identifica los genes que la codifican.
- *E. coli* enterohemorrágica. Esta categoría fue descrita a partir de un brote de colitis hemorrágica ocurrido en Estados Unidos. Ha adquirido especial importancia por su asociación a síndrome hemolítico-urémico en niños y púrpura trombótico trombocitopénico en adultos. El serotipo más frecuentemente aislado es 0157: H11; evidencias epidemiológicas indican que los serotipos 026 y 0111 podrían ser también causa de este cuadro clínico. Estas cepas producen dos potentes citotoxinas que

se han denominado verotoxinas 1 y 2 (también SLT- *Shigella* like toxin-1 y 2). El daño anatómopatológico es evidente en forma predominante en colon y se caracteriza por extensa destrucción de las microvellosidades, con escasos signos inflamatorios y sin invasión de las células epiteliales. A diferencia de la disentería causada por *Shigella* y *E. coli* enteroinvasora, las infecciones por *E. coli* enterohemorrágica producen abundantes deposiciones con sangre en las que no se suelen encontrar leucocitos cuando las deposiciones son teñidas con azul de metileno. Este hecho refleja la falta de reacción inflamatoria. El cuadro clínico no es severo; el paciente está generalmente afebril, con escasos síntomas generales y abundantes deposiciones líquidas con sangre. Un número no determinado de estas infecciones puede ser seguido, en un plazo variable de hasta tres semanas, por el desarrollo de síndrome hemolítico-urémico. En los últimos dos años se han descrito factores de colonización fimbriales y se han desarrollado sondas genéticas para su diagnóstico.

- *E. coli* enteroadherente agregante. Este nuevo grupo de patógenos entéricos fue descrito inicialmente en los Estados Unidos y Chile, determinándose que representa una causa importante de diarrea del turista y a la vez, que es endémica en México y Chile. La característica que los identifica es la formación de agregados que se asemejan a una pared de ladrillos en la prueba de células de HEp-2, diferente de otros patrones de adherencia observados con *E. coli*. Estudios actualmente en curso han mostrado que poseen factores de colonización tipo fimbriar y producen lesiones necrótico-hemorrágicas en las vellosidades intestinales, sugerentes de ser producidas por una potente toxina. Sus factores de virulencia serían codificados por un plasmidio de 55-65 Md. Por el momento no se dispone de otra prueba de diagnóstico que el cultivo de células HEp-2.

Shigella. Se distinguen cuatro grupos o especies: *Shigella dysenteriae*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydi* y *Sh. sonnei*. Si bien son antigénicamente diferentes, comparten los mismos mecanismos de virulencia. Entre ellos, los más importantes son la producción de liposacáridos y proteínas de mem-

brana, que son indispensables en los procesos de adherencia y en la estimulación de la endocitosis mediante la cual estos patógenos invaden las células intestinales. Una vez en el interior de las células, la bacteria se reproduce y libera toxinas que inhiben la síntesis proteica. Estas propiedades están codificadas por múltiples genes presentes tanto en ADN cromosómico como en un plasmidio. Asimismo, la producción de toxina parece estar supeditada a la infección de la bacteria por un fago. La dosis infectante de *Shigella* puede ser tan baja como 10 microorganismos. Afecta principalmente a niños preescolares, siendo más frecuente durante el verano. También puede presentarse en forma de epidemias, especialmente en jardines infantiles y asilos de ancianos. En América Central y Asia se aíslan con mayor frecuencia *Sh. flexneri* y *Sh. dysenteriae*, mientras que en Estados Unidos y Canadá, *Sh. sonnei* representa la especie aislada con mayor frecuencia. El cuadro clínico clásico es lo que se ha denominado disentería, que se caracteriza por fiebre alta, importante compromiso del estado general, mialgias y deposiciones líquidas, a las que se agregan posteriormente tenesmo, sangre y mucus. Muy raramente se asocia a bacteremia y cuando ocurre, el patógeno que se aísla con mayor frecuencia de la sangre es una *E. coli*. En estos casos el mecanismo probable es extenso daño de la parte intestinal, lo que favorece la entrada de organismos presentes en lumen intestinal al torrente sanguíneo. La infección por *Shigella* puede acompañarse de importante neurotoxicidad y convulsiones, especialmente en niños. El rango de manifestaciones clínicas con esta infección es muy variable y no son infrecuentes las infecciones asintomáticas. Se han descrito estados de portador crónico de *Shigella*.

Salmonella. Este género es diferenciado en tres especies: *S. choleraesuis*, *S. typhi* y *S. enteritidis*.

- *S. typhi* y dos serotipos de *S. enteritidis* (*S. paratyphi A* y *S. paratyphi B*) son los agentes causales del cuadro clínico conocido como fiebre entérica o fiebre tifoidea, con bacteremia y colonización del sistema reticuloendotelial.
- *S. choleraesuis* causa también frecuentemente bacteremia y focos metastásicos que pueden manifestarse como artritis séptica, osteomielitis, meningitis, empiema, etc.
- *S. enteritidis* puede causar infección intestinal con diarrea aguda, transmitiéndose por ali-

mentos contaminados. Ocurre con mayor frecuencia en países desarrollados, en forma de epidemias. Generalmente se ha identificado una fuente común: leche, huevos o productos del pollo. La incorporación de antibióticos en alimentos para aves, ha producido serotipos de *Salmonella enteritidis* que son resistentes a múltiples antibióticos. Clínicamente la presentación no tiene caracteres distintivos, pudiendo ser desde asintomática hasta un cuadro disentérico indistinguible de infección por *Shigella*. *S. enteritidis* puede producir bacteremia con mayor frecuencia en niños menores de 3 años y en pacientes inmunodeprimidos. Los mecanismos de virulencia incluyen capacidad de invasión de las células intestinales y producción de toxina. La infección es generalmente autolimitada y no requiere necesariamente tratamiento antibiótico. Sin embargo, numerosos estudios han informado de una inusual severidad en pacientes inmunodeprimidos, a los que se recomienda tratar tan pronto se hace el diagnóstico.

Espiroquetas. El significado clínico y la importancia de la infección por espiroquetas como causa de patología intestinal aún no está bien definida. Espiroquetas del género *Borrelia* han sido identificadas en biopsias de colon y recto, como también en deposiciones de pacientes asintomáticos, con diarrea aguda y con diarrea crónica. La dificultad en el cultivo de estas bacterias ha impedido la realización de estudios prospectivos que permitan evaluar su real significación como patógenos intestinales. En la actualidad, mediante el uso de medios selectivos y cultivo en ambiente con alta concentración de nitrógeno, se están realizando activas evaluaciones del rol de estos organismos en diarrea aguda y crónica, pero aún no se dispone de resultados definitivos. Las espiroquetas se adhieren de preferencia a la mucosa del colon y el recto, sin causar reacción inflamatoria. El grado de colonización es muy variable entre individuos y se postula que en aquellos pacientes en que las espiroquetas proliferan en una extensa área del colon, éstas actúan como una barrera mecánica de la reabsorción de agua. La virulencia de estos organismos parece entonces depender de la extensión de la superficie intestinal infectada.

Yersinia enterocolitica. El género *Yersinia* incluye numerosos patógenos y animales. La especie de

mayor importancia en salud pública es *Yersinia enterocolitica* cuya asociación con gastroenteritis fue descrita inicialmente en 1933. En la actualidad, esta bacteria se asocia a diversos cuadros clínicos, dependiendo de la edad, sexo y patología asociada del huésped. En niños, el cuadro más frecuente es la diarrea aguda, que se acompaña de fiebre y cólicos intestinales, con una duración entre 1 y 3 semanas. En niños mayores y adolescentes puede presentarse como adenitis mesentérica, como un cuadro clínico similar a la apendicitis aguda. En mujeres es frecuente la asociación de la infección por este patógeno con fenómenos autoinmunes (artritis, eritema nodoso), que pueden ser precedidos o no por diarrea. Este organismo es altamente dependiente de hierro y las infecciones más severas se observan en pacientes con sobrecarga de hierro (hemocromatosis, cirrosis hepática), especialmente si el paciente está en tratamiento con el agente quelante desferroxamina, droga que es utilizada por la bacteria como fuente de hierro.

Desde el punto de vista microbiológico, *Yersinia enterocolitica* es un organismo muy interesante, especialmente por la presencia de un plasmidio que codifica numerosos mecanismos de virulencia: capacidad de adherirse a células intestinales (mediante expresión de proteínas de membrana que hacen a la bacteria hidrofóbica), capacidad invasora y resistencia a los efectos bactericidas del plasma. Estas propiedades se expresan exclusivamente cuando la bacteria crece a 37°C. Este microorganismo produce también una toxina muy similar a la enterotoxina termoestable de *E. coli*; su producción es codificada por genes cromosómicos y se expresa cuando la bacteria crece entre 20 y 30°C, siendo inhibida su producción a temperaturas superiores a 30°C.

Las infecciones por *Yersinia enterocolitica* se han descrito en todas partes del mundo y no parecen tener una mayor incidencia en poblaciones de condiciones higiénicas deficientes. La transmisión es principalmente a través de alimentos contaminados y, si bien la infección parece tener bajos niveles de endemicidad, se han producido numerosas epidemias por contaminación de diversos tipos de alimentos. De los 50 serotipos conocidos, los serotipos 03, 08 y 09 se asocian más frecuentemente a infección humana. Si bien *Y. enterocolitica* es patógeno para diversos animales, se desconoce qué relación tienen esas infecciones con las de los humanos y si constituyen una zoonosis.

***Aeromona hydrophila* y *Plesiomona shigelloides*.** Estos organismos pertenecen a la familia *Vibrionaceae*. Su papel como patógenos intestinales es controvertido. Estudios epidemiológicos en diversas áreas del mundo han mostrado resultados contradictorios; algunos han identificado *Aeromonas* y *Plesiomonas* con mayor frecuencia en pacientes que en controles, otros, sin embargo, no han encontrado ninguna diferencia significativa. Estudios en voluntarios humanos adultos a los cuales se les ha dado a ingerir altas dosis de *Aeromonas*, no han encontrado asociación de este organismo con diarrea. Epidemiológicamente estos agentes se consideran habitantes naturales del agua dulce y salada: en consecuencia su transmisión se produce generalmente por alimentos provenientes de estas fuentes. Se han descrito brotes de diarrea por *Aeromonas* asociados a la ingesta de ostras.

Es posible que los resultados contradictorios en estudios epidemiológicos se deba a diferencia en susceptibilidad al organismo en diversas comunidades. Actualmente se considera que la población infantil sin exposición previa a estos patógenos sería el grupo más susceptible a desarrollar diarrea. En comunidades con exposición frecuente a estos agentes, ya sea por consumo de productos del mar o aguas contaminadas, sería infrecuente la presentación de manifestaciones clínicas con la infección.

***Campilobacter*.** Se han reconocido siete especies de estos bacilos gram negativos con forma de "coma": *C. fetus*, *C. jejuni*, *C. coli*, *C. larides*, *C. faecalis*, *C. sputorum* y *C. pilori*. El patógeno de mayor importancia en humanos parece ser *C. jejuni*, que causa un cuadro de diarrea aguda. *C. fetus* raramente produce diarrea y generalmente se presenta como un cuadro bacterémico. Recientemente se ha asociado la infección por *C. pilori* con úlcera péptica y gastritis primaria.

Las infecciones por *Campilobacter* son zoonosis de amplia distribución. Estos organismos pueden ser aislados tanto de animales domésticos como salvajes. La mayoría de las infecciones humanas son producidas por la ingesta de alimentos o agua contaminados, aunque el contacto directo con animales infectados también puede resultar en infección. La transmisión oral-fecal, persona a persona, si bien es posible, es infrecuente. El aislamiento de *C. jejuni* en deposiciones es frecuente en niños sanos que viven en áreas de bajas condi-

ciones sanitarias. En áreas de mayor desarrollo, la infección es más frecuente en adultos. Esta infección representa también una causa importante de diarrea del turista.

Se estima que la dosis infectante necesaria para producir diarrea es de aproximadamente 10⁴ organismos. El periodo de incubación varía de 1 a 7 días. *C. jejuni* tiene como principales mecanismos de virulencia a) su capacidad de invadir las células intestinales, b) la presencia en su membrana externa de lipopolisacáridos con capacidad endotóxica y, c) la producción de enterotoxinas citotóxicas. Este organismo raramente produce bacteremias, presumiéndose que la causa es que es altamente sensible a factores bactericidas presentes en el suero.

El cuadro clínico producido por *C. jejuni* se caracteriza por fiebre que puede alcanzar 40-41°C, cefalea y mialgias seguidas de deposiciones líquidas frecuentemente sanguinolentas, dolor abdominal y tenesmo. Las deposiciones suelen ser muy frecuentes (8-12 al día). Infrecuentemente este organismo puede producir meningitis, endocarditis, colecistitis o aborto séptico. La infección gastrointestinal es autolimitada y se resuelve progresivamente en el curso de 1 semana a 10 días. Un 10% de los pacientes presenta recaídas.

BACTERIAS EN INTOXICACION ALIMENTARIA

Numerosos microorganismos y toxinas pueden producir manifestaciones gastrointestinales agudas después de la ingesta de alimentos contaminados. Ya se ha discutido algunos de ellos y nos limitaremos aquí a agentes que por lo general presentan brotes limitados a partir de una fuente común. En estos casos es importante determinar el lapso transcurrido entre la ingesta de alimentos sospechosos y la presentación de los síntomas. La presentación de vómitos profusos y náuseas entre 1 a 6 horas de la ingesta de un alimento se debe frecuentemente a *Stafilococcus aureus* o *Bacillus cereus*.

- *Stafilococcus aureus* puede producir cinco tipos de enterotoxinas termoestables (A, B, C, D, y E). Su mecanismo de acción a nivel molecular no es claro. Además de vómitos y náuseas que son producidos por mecanismos neurogénicos (estimulación vagal), estas toxinas son capaces de producir diarrea en 70% de los casos.

- *Bacillus cereus* puede producir dos tipos de cuadros clínicos, uno de aparición precoz, que se caracteriza por vómitos profusos y que se acompaña de diarrea sólo en 30% de los casos y, uno de manifestación más tardía (entre 8 a 24 horas después de ingerido un alimento contaminado) caracterizado por abundantes deposiciones líquidas. Al parecer, estos dos síndromes están mediados por diferentes toxinas.

Tanto *S. aureus* como *B. cereus* raramente se multiplican en el tracto gastrointestinal y las manifestaciones de intoxicación se deben a la ingesta de toxina preformada en los alimentos contaminados.

En intoxicaciones cuyas manifestaciones comienzan después de 8 a 24 horas de ingerido un alimento deben considerarse *Clostridium perfringens* y *Bacillus cereus*.

Clostridium perfringens produce una enterotoxina termolábil que actúa estimulando la enzima adenilciclasa epitelial, produciendo secreción de sodio y agua al lumen intestinal. En general, este agente produce diarrea y raramente vómitos o compromiso del estado general. Cuadros más tardíos de presentación, entre 16 a 72 horas, son causados por *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* enterohemorrágica o enteroinvasora y *Vibrio parahemolyticus*. Recientemente se ha involucrado a *Yersinia enterocolitica* y *Campilobacter jejuni* en cuadros de intoxicación alimentaria de larga duración. *Vibrio parahemolyticus* es transmitido por la ingesta de pescado o mariscos crudos o mal cocidos. Tiene capacidad de invadir células intestinales así como de producir una enterotoxina. El cuadro clínico se caracteriza por fiebre baja y abundantes deposiciones líquidas. El virus de Norwalk y sus similares pueden producir brotes de diarrea a partir de agua o alimentos contaminados.

DIARREA ASOCIADA A TRATAMIENTO ANTIBIOTICO

Numerosos antibióticos pueden producir diarrea como efecto secundario (Tabla 2).

Aproximadamente un 20% de los pacientes que presentan diarrea asociada a antibióticos desarrolla un cuadro clínico de mayor severidad caracterizado anatomopatológicamente por una inflamación aguda del colon en formación de pseudomembranas (colitis pseudomembranosa).

TABLA 2
ANTIBIOTICOS ASOCIADOS CON DIARREA AGUDA

Ampicilina	Clindamicina	Tetraciclina
Amoxicilina	Penicilina	Carbenicilina
Cefalotina	Nafcilina	Ticarcilina
Cefazolina	Cloxacilina	Rifampicina
Cefalexina	Flucloxacilina	Neomicina
Cefamandole	Cloramfenicol	Gentamicina
Cefoxitina	Metronidazole	Tobramicina
Moxalactam	Eritromicina	Sulfatrimetoprim
Cefuroxime	Cefotaxime	Lincomicina
Cefaloridina		

La causa de los cuadros diarreicos moderados observados en pacientes bajo tratamiento con diversos antibióticos no está bien establecida. En general, éstos no presentan inflamación de la mucosa colónica ni otras lesiones gastrointestinales que los caractericen. Por el contrario, en el cuadro de colitis pseudomembranosa se ha establecido una relación con la presencia de toxinas A y B producidas por *Clostridium difficile*. Epidemiológicamente los antibióticos más frecuentemente asociados con este cuadro son Clindamicina, Lincomicina y Ampicilina. Sin embargo, puede observarse con numerosos otros antibióticos y hasta ahora no hay estudios comparativos de su incidencia.

- *C. difficile* es un bacilo gram positivo, anaeróbico, formador de esporas. Su aislamiento en las deposiciones no es exclusivo de pacientes con colitis pseudomembranosa. Este organismo puede ser aislado en 10-60% de los recién nacidos normales y 3-5% de adultos sanos. La detección de sus toxinas puede ser igualmente frecuente en recién nacidos pero es infrecuente en niños mayores y adultos sanos. Este organismo produce dos toxinas, A y B que inducen secreción en las células intestinales y al mismo tiempo son citotóxicas. Anatómicamente, el efecto de estas toxinas se traduce en lesiones necróticas-hemorrágicas focalizadas que comprometen principalmente las vellosidades intestinales de colon rectosigmoides. Posteriormente se observa la formación de pseudomembranas en placas o nódulos que consisten en masas de fibrina, células epiteliales y leucocitos.

La colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos ocurre raramente en niños. Tiene mayor frecuencia en pacientes con cáncer y en pacientes sometidos a cirugía abdominal. Los tratamientos antibióticos breves (por vía oral, intramuscular o endovenosa), administrados como profilaxis pueden producir esta infección. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por fiebre, dolor abdominal y abundante diarrea, frecuentemente de color verdoso, con presencia de sangre y de muy mal olor. Estos síntomas son acompañados por leucocitos e hipoalbuminemia. Las manifestaciones pueden presentarse entre 3 a 9 días después de iniciado un tratamiento antibiótico, frecuentemente cuando la administración de éste ya se ha completado.

AGENTES VIRALES CAUSANTES DE DIARREA

Por su naturaleza biológica los virus deben penetrar en la célula para multiplicarse. Esta característica hace difícil que exista una flora viral normal. Sin embargo, al realizarse estudios con diversos métodos de diagnóstico virológico, especialmente con microscopio electrónico, se ha observado que no es infrecuente la excreción de virus en las deposiciones de pacientes asintomáticos. Desde hace muchos años se sabe que el tracto gastrointestinal es el órgano por donde ocurre la entrada y replicación inicial de virus tales como Poliovirus, Coxsackie A y B, Echovirus y virus de Hepatitis A; en conjunto se les ha llamado enterovirus. Sin embargo, estos agentes son rara vez causa de diarrea y generalmente sus órganos "blancos", responsables de síntomas clínicos están lejos

de la mucosa intestinal (sistema nervioso central, células miocárdicas, hígado, pleura, piel, mucosa, faríngea, etc.) Dado que la mayoría de estos virus se multiplican en cultivo de tejido, su diagnóstico ha sido posible desde hace muchos años y hubo múltiples intentos de asociarlos como causa de diarrea aguda. Sólo se ha encontrado relación causal con gastroenteritis en contadas ocasiones. Con el uso de la técnica de inmunoelectromicroscopía fue posible identificar agentes virales excretados en deposiciones, cuya asociación epidemiológica y anatomopatológica con daño intestinal y diarrea se ha hecho evidente. De éstos, los rotavirus, los adenovirus entéricos y el virus de Norwalk, se reconocen como clínicamente más importantes. A estos agentes se han ido sumando otros que comparten algunas propiedades de los prototipos originales (minirovirus, pararotavirus, virus similares al agente de Norwalk: Hawaii, Marin County, Cockle, W. Montgomery County, Snow Mountain) y otros con propiedades distintivas (astrovirus, calicivirus, coronavirus entérico) (Tabla 3).

Rotavirus. Este virus de la familia reoviridae ha sido identificado en cuadros diarreicos en numerosos animales. Los rotavirus humanos, si bien comparten muchas de las propiedades con los aislados en otras especies, pueden ser diferenciados antigénicamente. En humanos fue identificado por primera vez en 1973 como agente de diarrea en niños. Su morfología es similar a la de una rueda dentada lo que dio origen a su nombre (Figura 3) Mide 70 mm, estructuralmente está compuesto de una cápsula interna y de una externa, su material genético es ARN de doble hebra, que se organiza en 11 segmentos independientes. Cada uno de estos segmentos codifica la producción de por lo menos una proteína estructural, de las cuales la llamada VP7 (viral protein 7) representa el principal antígeno de neutralización y es probablemente muy importante en el desarrollo de inmunidad contra el virus.

La clasificación de los rotavirus se ha hecho en relación a una proteína de la cápsula interna (VP6), distinguiéndose 3 subgrupos y a la proteína VP7 de la cápsula externa, de la que se dis-

TABLA 3
VIRUS EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

Virus que se replican en el tracto gastrointestinal sin ser causa importante de diarrea:

Enterovirus Polio virus
Coxackie A
Coxackie B
Echovirus
Virus hepatitis A

Adenovirus serotipos 1 a 35

Virus asociados con diarrea:

Rotavirus

Adenovirus entérico-serotipos 40 y 41

Virus de Norwalk

Agentes similares a virus Norwalk:

Snow, Mountain, Hawaii, Marin County, Ditchling, W, Cockle, Paramatta

Calicivirus
Astrovirus
Coronavirus entérico

tinguen por lo menos 4 serotipos; (recientemente se han descrito dos más cuya caracterización está pendiente). La incidencia de cada uno de los serotipos varía en forma importante con la localización geográfica. Este fenómeno es importante en el desarrollo de vacunas y en su aplicación en terreno, ya que deberán usarse o vacunas polivalentes (4 serotipos) o bien monovalentes de acuerdo al serotipo predominante en cada área.

El rotavirus es una causa importante de diarrea en países tanto desarrollados como en desarrollo. La infección sintomática ocurre con mayor frecuencia en lactantes entre 6 y 24 meses de edad y se ha estimado que aproximadamente 0,5% de los lactantes infectados presentan un cuadro clínico cuya severidad requiere de hospitalización. En algunas áreas geográficas la infección presenta un claro patrón estacional, siendo responsable de la mayor parte de los cuadros diarreicos observados en otoño e invierno. Sin embargo, en otras áreas, entre ellas Santiago de Chile, la infección por rotavirus es endémica a lo largo de todo el año, sin patrón estacional definido, asociándose como agente causal de diarrea en un 20-30% de los casos de gastroenteritis. A diferencia de otros virus que causan infección entérica, el rotavirus generalmente no evoluciona en epidemias. Una excepción a esta regla es la frecuente evolución en bro-

tes en unidades de recién nacidos, en los que la infección es generalmente asintomática.

No se conoce con exactitud el método de transmisión de rotavirus; la mayor parte de las evidencias indican que la vía fecal-oral es la más frecuente. Investigadores chilenos, norteamericanos, mejicanos y australianos han sido pioneros en estudios de la epidemiología de este virus utilizando el método de análisis de los patrones de migración electroforética del ARN viral.

Histopatológicamente, el rotavirus afecta principalmente el intestino delgado produciendo un acortamiento de las vellosidades intestinales, debido a lisis de las células epiteliales donde el virus se replica. Se presume que el mecanismo de la diarrea es fundamentalmente la malabsorción producida por las alteraciones en las vellosidades intestinales y las deficiencias enzimáticas.

La infección por rotavirus produce un amplio rango de manifestaciones clínicas que va desde infección asintomática a diarrea severa con deshidratación. El porcentaje de pacientes infectados que presenta sintomatología es muy variable. En poblaciones en que la infección ocurre muy temprano en la vida (primeros tres meses de vida) las infecciones subsecuentes tienden a ser de menor severidad, si bien ocurren con la misma frecuencia que en pacientes no infectados tempranamente.

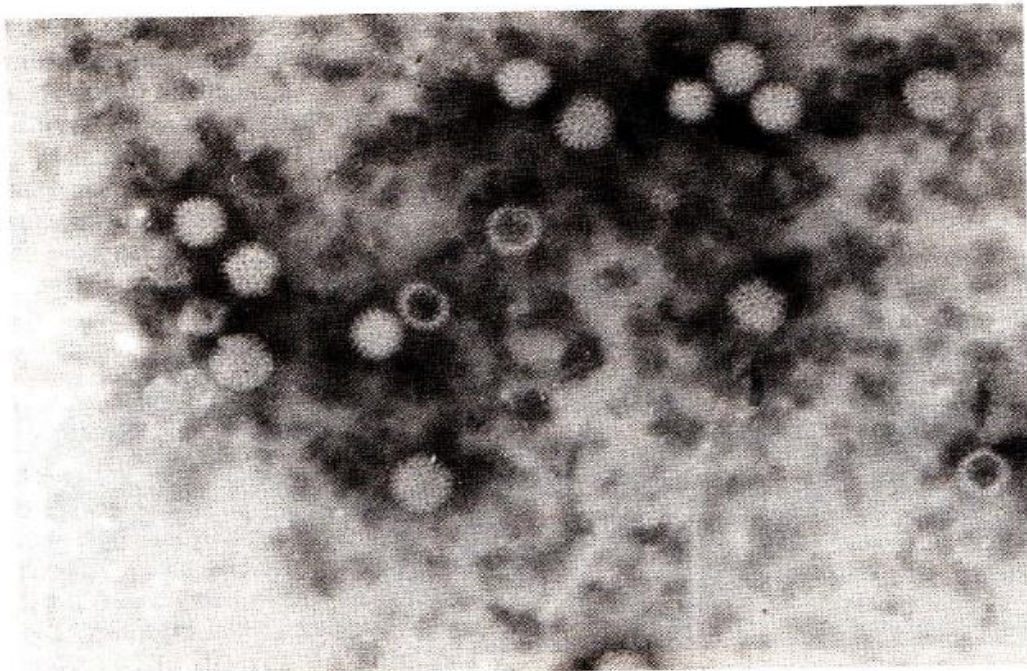


FIGURA 3. Electromicrofotografía de rotavirus en una muestra de deposiciones. Se pueden observar viriones completos y partículas sin su parte interna en las que se demuestra mejor la forma de rueda que dio origen a su nombre.

te. La población de mayor riesgo la constituyen los lactantes entre 6 y 24 meses sin contacto previo con el virus. En ellos, hasta un 40% puede presentar infección sintomática. En adultos, la infección es generalmente asintomática. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre, vómitos, seguidos de deposiciones líquidas y deshidratación. No es infrecuente observar signos respiratorios como tos, coriza y leve congestión faríngea previos al cuadro gastrointestinal. El cuadro clínico dura tres días en promedio. No se han detectado alteraciones características del hemograma. La infección no se asocia a presencia de leucocitos en deposiciones. Los casos fatales son consecuencia de deshidratación grave con trastorno ácido-base y de electrolitos; la tasa de mortalidad por esta infección varía sustancialmente de acuerdo a la disponibilidad de diagnóstico de estas alteraciones hidroelectrolíticas y los recursos para su tratamiento. Los pacientes inmunosuprimidos pueden presentar infección sintomática crónica.

Virus de Norwalk y agentes relacionados. Este grupo de virus ha sido descrito durante los últimos 15 años. Si bien representan una causa de diarrea, epidemiológica y clínicamente importante, no han sido completamente caracterizados.

Estos virus son responsables de brotes de gastroenteritis en familias y epidemias en la comunidad.

El primero de estos agentes en ser descrito fue el virus Norwalk, identificado por inmunoelectromicroscopía en muestras de deposiciones provenientes de pacientes que fueron afectados por un brote de diarrea en Norwalk, Ohio. Posteriormente, virus similares fueron descritos en los Estados Unidos (Hawai, Montgomery County, Main County, Snow Mountain), Inglaterra (virus Ditchling, W.Cockle) y Australia (virus Parramatta). En general, los agentes se han denominado con el nombre del lugar donde fueron identificados. La mayoría de ellos han demostrado ser antigénicamente diferentes, con excepción del virus de Norwalk y el agente de Montgomery County que parecen ser el mismo virus. Además de los nombrados, se han identificado otros virus cuya morfología los caracteriza como agentes diferentes: Calicivirus, Astrovirus y Minirovirus.

Estos virus configuran en conjunto un grupo al que se ha llamado "pequeños virus circulantes" ya que tienen en común un tamaño entre 24 y 32 nanómetros y una morfología que se asemeja pequeñas esferas (figura 4) Recientemente se ha comenzado a distinguir entre aquellos que tienen

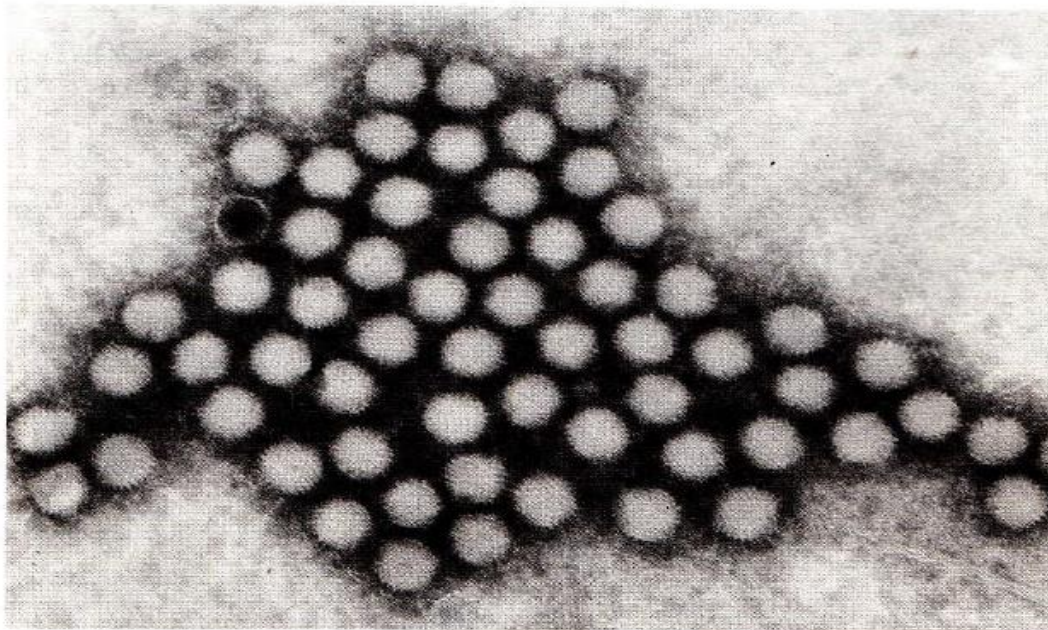


FIGURA 4. Electromicrofotografía de virus circular del grupo de virus Norwalk que aparecen formando agregados después de incubación con inmunoglobulina humana

los animales y estudios clínicos. Describe asociación de *C. difficile* con diarrea secundaria a tratamiento antibiótico.

4. Avendaño, F.; Spencer, E.; Calderón, A.; Martínez, A.: Infección por rotavirus en lactantes con diarrea aguda. Aspectos epidemiológicos y clínicos. *Rev. Med. Chile.* 111:240-246, 1983.

Estos investigadores han generado importantes conocimientos en diarrea por rotavirus. Este estudio describe el comportamiento epidemiológico y clínico de este virus en Santiago de Chile.

5. Gracey, M.: Bacterial diarrhoea. *Clinics in Gastroenterol.* 15:21-33, 1986.

Revisión de los diversos patógenos bacterianos que producen diarrea, orientado a población adulta y pediátrica.

6. Cukor, G.; Blacklow, N.R.: Human viral gastroenteritis. *Microbiological Reviews*, 48:157-179, 1984.

Completa recopilación de la información disponible en diversos agentes virales de diarrea aguda. Los mismos autores publicaron una revisión similar tres años antes en *N. Engl. J. Med.* 304:397-406, 1981.