

6
2 ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"

FRECUENCIA DE AISLAMIENTO Y SENSIBILIDAD
ANTIMICROBIANA DE BACTERIAS
ENTEROPATOGENAS EN CASOS DE DIARREA
AGUDA CON Y SIN SANGRE EN NIÑOS MENORES
DE CINCO AÑOS.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A N :

MA. TERESA AYALA BALTAZAR
EDDGAR BAUTISTA ALEJANDRE

ASESOR: Q.F.B. ROBERTO C. GONZALEZ MELENDEZ
DIRECTOR: Q.F.B. SILVIA GONZALEZ ARROYO

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



SE CREA POR
DECRETOS

MEXICO, D. F.

1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

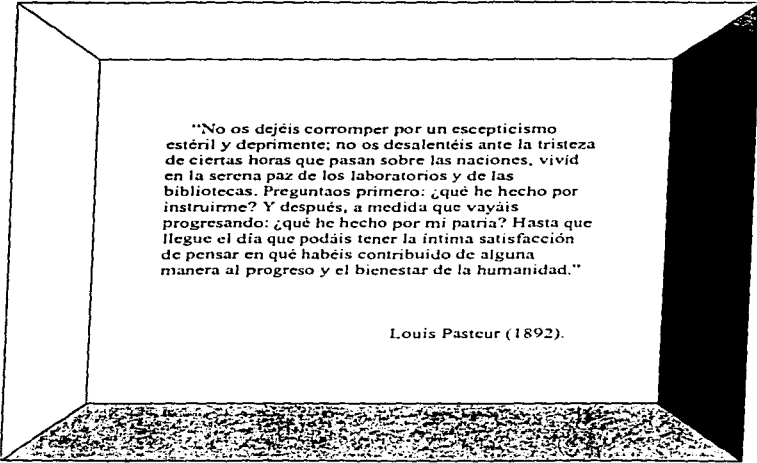


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



“No os dejéis corromper por un escepticismo estéril y deprimente; no os desalentéis ante la tristeza de ciertas horas que pasan sobre las naciones, vivid en la serena paz de los laboratorios y de las bibliotecas. Preguntaos primero: ¿qué he hecho por instruirme? Y después, a medida que vayáis progresando: ¿qué he hecho por mi patria? Hasta que llegue el día que podáis tener la íntima satisfacción de pensar en qué habéis contribuido de alguna manera al progreso y el bienestar de la humanidad.”

Louis Pasteur (1892).

DEDICATORIAS

A mis Padres: *Mta. de los Angeles y Miguel*
por su Amor, Apoyo y Paciencia.

A mis Hermanos: *Jorge, Rodolfo, Leonel, Miguel,*
Gerardo, Hector, Imelda, Lety, Rosa, Lili y Carmelita;
y bueno a toda mi gran familia (no sólo en número),
porque sé que cuento con todos ellos.

A mis compañeros y amigos, y en especial a una
persona que me motivó siempre a seguir adelante:
Manuel

TERE

DEDICATORIAS

A dios:

*Agradeciendo que me ha permitido
vivir y alcanzar una meta más...*

A mis padres: Artemio y Beatriz

*Por que han sacrificado su vida
para hacer realidad éste sueño, acción
invaluable que nunca podre pagar...*

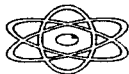
A mis hermanos:

Mary, Angel, Guillermo y Ruben

*Por su cariño, apoyo y por que
me han dado cuanto han tenido...*

A mis amigos:

*Por su incondicional ayuda
que siempre me brindaron...*



Eddgar Bautista Alejandre

AGRADECIMIENTOS

A Dios mil gracias una vez más...

A la *Q.F.B. Silvia González Arroyo*,
por sus conocimientos y experiencias profesionales
compartidos para el desarrollo de este trabajo
y por su amistad.

Al *Q.F.B. Roberto C. González Melendez*,
por sus consejos y conocimientos compartidos
para llevar a cabo este trabajo

A todo el personal del laboratorio de
Bacteriología de la U.I.M.E.I.P que de alguna u
otra forma ayudó a la realización de este trabajo
en especial al Dr. Javier Torres y
al Dr. Felipe González.

IMSS

El trabajo fue realizado en el laboratorio de Bacteriología de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS y fue apoyado por la Fundación Mexicana para la Salud (FUNSALUD)

UIMEIP

CMMN SIGLO-XXI

2. 7. 8.

CONTENIDO:

RESUMEN	vii
I.-INTRODUCCIÓN	1
II.-FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	5
(A) Etiología	5
• Diarrea con sangre	5
• Diarrea aguda líquida	7
(B) Mecanismos Patogénicos	9
• Adherencia y colonización	9
• Enterotoxigenicidad	12
• Citotoxidad	13
• Invasividad	14
• Translocación	15
(C) Diarrea y desnutrición	17
(D) Prevención y control de las diarrea	18
(E) Tratamiento antimicrobiano	20
(F) Mecanismo de acción de los antimicrobianos	23
• Inhibición de la síntesis de la pared celular	23
• Alteración sobre la membrana citoplásmica	25
• Inhibición de la síntesis proteica	26
• Bloqueo de la síntesis de ácidos nucleicos	27
(G) Resistencia a los antimicrobianos	28
(H) Pruebas de sensibilidad antimicrobiana	30
• Por microdilución en caldo	31
• Por dilución en agar	32
• Por difusión en discos	33
• Por microdilución en caldo	34
• Automatizadas	34
III.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	36
IV.-OBJETIVOS	37
V.-HIPÓTESIS	38
VI.-PARTE EXPERIMENTAL	39
(A) Diseño de la investigación	39
• Tipo de estudio	39
• Población	39
• Criterios de inclusión y exclusión	39
• Variables	39
• Diseño estadístico	40
• Diagrama de flujo	40

(B) Material	41
• Material general	41
• Material biológico	41
• Equipo	42
• Medios	42
• Reactivos	42
(C) Técnicas	44
• Coprocultivo	44
• Sensibilidad antimicrobiana	52
VII.- RESULTADOS	55
VIII.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS	64
IX.- CONCLUSIONES	73
X.- SUGERENCIAS	74
XI.- BIBLIOGRAFÍA	75
APÉNDICE	84
• Antimicrobianos	84
• Glosario	87
• Abreviaturas	93



RESUMEN :

El trabajo tuvo como finalidad determinar la frecuencia y sensibilidad antimicrobiana de bacterias enteropatógenas en casos de diarrea aguda con y sin sangre en niños menores de cinco años. En el periodo de Junio de 1995 a Septiembre de 1996 se analizaron un total de 159 muestras diarréicas recolectadas de las unidades de atención médica de primer nivel del IMSS (7 9 15 23 31 y 43) y del H. Infantil de México (Federico Gómez).

Para el coprocultivo se emplearon los medios de transporte y enriquecimiento Cary Blair y caldo selenito respectivamente, los medios de cultivo de Mac Conkey, Mac Conkey/orbital, XLD, SS, Gelosa sangre con ampicilina, agar carbon con y sin antibiotico (con filtro) para todas las muestras. Para la identificación de *E. coli*, *Shigella* spp, *Salmonella* spp, *Aeromonas* spp y *Plesiomonas* spp, se utilizaron pruebas bioquímicas convencionales (TSI, FEN, CIT, US, MAL, URE, RMVP entre otras), además de las pruebas de aglutinación por antisueros para determinar la especie en *Shigella* spp y *Salmonella* spp. La identificación de *Campylobacter* spp, se realizó por su morfología microscópica (tinción de Gram), y mediante la prueba de hipurato oxidasa y taxis de (AN) y (CF) para la determinación de su especie.

La prueba de sensibilidad antimicrobiana se realizó por el método de dilución seriada en agar utilizando los valores de corte propuestos por la NCCLS para los siguientes antimicrobianos: ampicilina, cefotaxima, cloranfenicol, ciprofloxacina, ácido nalidixico y trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX).

Las frecuencias de aislamiento encontradas para las bacterias investigadas en las muestras de diarrea con y sin sangre respectivamente son: *Shigella* spp (30.3 y 8.3%), *Campylobacter jejuni* (12.12 y 5%), *Salmonella* spp (8.08 y 6.6%) y *Aeromonas* spp (3.03 y 0%). No se aislaron *Plesiomonas* spp.

Para la prueba de sensibilidad los cepos de *Shigella* spp, *Salmonella* spp y *Aeromonas* spp, presentaron resistencia del 100% a TMP/SMX, y sensibilidad del 100% al ácido nalidixico, ciprofloxacina y cefotaxima, para ampicilina presentaron una resistencia elevada: *Shigella* spp (61.7%), *Salmonella* spp (36.3%) y *Aeromonas* spp (100%), para cloranfenicol la sensibilidad fue: *Shigella* spp (88.2%), *Salmonella* spp (83%) y *Aeromonas* spp (100%).

•
••• •• •• •••
•

I.- INTRODUCCIÓN:

Las enfermedades diarreicas constituyen, junto con las infecciones respiratorias agudas, cerca del 80% de las consultas médicas, particularmente en lactantes y preescolares. Pero además la enfermedad diarreica es la causa más frecuente de defunción en niños menores de cinco años de edad, tanto en México como en otros países en vías de desarrollo y también una de las causas más comunes de muerte prevenible en los países desarrollados.^(1,3)

La enfermedad diarreica es un padecimiento de distribución mundial, variando notablemente su frecuencia de un país a otro y aun entre distintas entidades de un mismo país. La susceptibilidad al padecimiento es universal y afecta a todos los grupos de edad; sin embargo, se observa un mayor dano en los extremos de la vida: menores de cinco años y mayores de 65 años de edad, convirtiéndolos en los grupos más vulnerables a la enfermedad.⁽¹⁾

En la actualidad, un análisis en estadísticas oficiales señalan, que la enfermedad diarreica aumenta en el periodo de destete, generalmente a partir del segundo semestre de vida y alcanza el pico de mayor morbilidad durante el destete definitivo, alrededor del segundo y tercer año de vida y que la frecuencia de episodios de diarrea por persona en los menores de un año de edad es de tres y en los mayores de un año es de un episodio por año. Las enfermedades diarreicas contribuyen importantemente a la mortalidad infantil debido a la deshidratación. Una de cada tres muertes que ocurren en el mundo corresponde a un niño menor de cinco años.⁽¹⁾

La OMS estima que anualmente se producen 1,647 millones de episodios diarreicos y 3.2 millones de muertes por esta causa en los menores de cinco años de los países pobres y que a nivel mundial ocurren 5 millones de muertes por enfermedades diarreicas.⁽⁴⁾ La transmisión de las infecciones gastrointestinales está relacionada con el nivel de saneamiento y de desarrollo socioeconómico.⁽⁵⁾ No se considera factible a corto plazo que la población de los países en desarrollo dispongan de agua potable, disposición sanitaria de excretas, alimentos higiénicos y educación para la salud adecuada.⁽⁶⁾

El problema de las enfermedades diarreicas, es tan complejo y antiguo, que tanto la población como los propios servicios de salud, lo consideran un estilo de vida de la comunidad. En los países en desarrollo no se hacen esfuerzos para notificar y estudiar los casos de diarrea en un periodo corto después de su inicio, teniéndose una pérdida importante en cuanto a la información de agentes etiológicos, su comportamiento epidemiológico y posibles planteamientos de control. No obstante, ha habido logros en el control de las enfermedades diarreicas.⁽¹⁾

Desde que Lösch en 1875 describió el primer agente etiológico (*Entamoeba histolytica*) se han realizado avances importantes; a él sucedieron Eberth en 1880 (*Salmonella typhi*), Koch en 1883 (*Vibrio cholerae*) y Shiga en 1898 (*Shigella dysenteriae*). De igual forma desde que en la década de los treinta con el uso de las sulfonamidas para el tratamiento de la disentería bacilar, hasta el gran avance médico para la reducción de la mortalidad por enfermedades diarreicas, es sin duda el desarrollo de la terapia de hidratación oral descrita por Hirschorn (1968) y Pierce (1969) ⁽⁷⁾. Con base en lo anterior el diagnóstico etiológico de las infecciones gastrointestinales permitió la formulación de nuevas estrategias para el manejo, prevención eficaz, y es importante para el desarrollo de vacunas. Posteriormente la tecnología microbiológica permitió el descubrimiento de rotavirus, *Cryptosporidium* y *Campylobacter* spp., el diagnóstico de *Escherichia coli* enterotoxigénica [ECET], ⁽⁸⁾ y el uso de microscopía electrónica condujo al descubrimiento de nuevos agentes como el virus Norwalk en 1972. En la actualidad con los métodos disponibles es factible identificar los agentes etiológicos de las enfermedades diarreicas en 70 a 75% de los casos de diarrea en niños. ⁽⁹⁾

En México, al igual que en otros países en desarrollo, la enfermedad diarreica en la actualidad aun significa un gran flagelo. La presencia de las diarreas como causa de enfermedad y muerte tienen una estrecha vinculación con el saneamiento del medio ambiente, alimentos no protegidos, la presencia de vectores, la nutrición, la educación higiénica individual y colectiva, y la disponibilidad y uso de los recursos sanitarios asistenciales. ⁽¹⁰⁾

En México, la mayoría de las enfermedades diarreicas son de etiología infecciosa; se transmite por diversos mecanismos, los más importantes son el fecal-oral (contacto directo de las manos contaminadas de materia fecal con la boca) y la ingesta de agua o alimentos contaminados. En un estudio sobre etiología de la enfermedad diarreica realizado por la OMS en niños menores de tres años, el hallazgo de agentes en orden de importancia fue *Shigella* spp., *Escherichia coli* enteropatógena [ECEP], ECET (termoestable), ECET (termolabul), *Campylobacter* spp., rotavirus, adenovirus y *Salmonella* spp. ⁽¹¹⁾

En México, la población estimada para 1990 fue de 80 millones de habitantes, de los cuales 10 millones eran menores de cinco años. En la encuesta nacional de salud de 1988 y las cuatro encuestas sobre diarreas realizadas en México entre 1985 a 1993 se estima que hubo 80 a 100 millones de episodios diarreicos al año, y que la incidencia anual en menores de cinco años, fue en 1993 de dos a cuatro episodios diarreicos al año, y en los mayores de edad en un cuadro diarreico al año. Hasta 1993 se estima que hubo 4,974,53 episodios diarreicos por cada 100 000 habitantes y de 2,064,21 por 100 000 habitantes para 1995, observando un decremento de 46.6%. ^(10,12)

Introducción

Avances recientes en el conocimiento acerca de los diarreas infecciosas causadas por bacterias, permiten ahora clasificar a los patógenos entéricos por sus mecanismos de patogenicidad.

El amplio rango de enteropatógenos y su virulencia puede ser reconocida en cinco mecanismos diferentes, que corresponden cada uno de ellos a una lesión anatómopatológica distinta. Algunos patógenos muestran más de un mecanismo simultáneo.^(2, 13, 14)

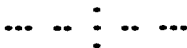
- 1] Adherencia y colonización a la superficie del intestino, resultando en una destrucción de las microvellosidades y daños a las células
- 2] Elaboración de enterotoxinas que alteran el balance de agua y sales intestinales sin afectar las formas morfológicas de la mucosa
- 3] Elaboración de citotoxinas que causan lesión de las células, inflamación y secreción, lo que puede deberse a la inhibición de las síntesis de proteínas o a la participación de sustancias mediadoras de la inflamación.
- 4] Invasión de la mucosa con inflamación y ulceración
- 5] Translocación de la mucosa intestinal

Los síndromes asociados a infecciones gastrointestinales se pueden dividir en :

- a) Diarrea aguda líquida, sin mecanismo inflamatorio, usualmente debidos a la acción de enterotoxinas
- b) Diarrea con sangre, con invasión y proceso inflamatorio denominada usualmente disentería.
- c) Diarrea crónica que puede estar acompañada de mala absorción.
- d) Fiebre entérica por infección penetrante.
- e) Gastritis y atrofia gástrica que puede estar asociada a displasias y neoplasias en mucosa gástrica.
- f) Disfagia

De los tres primeros la diarrea aguda líquida es la más frecuente en todo el mundo, sin embargo, en un informe de la OMS, las muertes por diarrea disenteriforme se asociaron a muertes infantiles. Estos síndromes pueden presentarse en forma simultánea o sucesiva en un mismo paciente y corresponder a uno solo. La frecuencia e intensidad de los síntomas y el tipo de síndrome, varía de acuerdo con el agente patógeno.⁽¹²⁻¹⁵⁾

La diarrea infecciosa ocurre cuando un número crítico de microorganismos (o en algunas ocasiones toxinas microbianas preformadas) es ingerido, sobrevive al paso a través de la acidez gástrica y llega al tracto gastrointestinal; una vez ahí, los microorganismos deben adherirse al moco o directamente a células de la pared intestinal. La interacción entre estos factores y los mecanismos de virulencia propios del microorganismo determinan el curso clínico y la severidad de la enfermedad, dando como consecuencia la producción de diarrea secretora e invasiva. La primera ocurre generalmente en la parte alta del intestino delgado, donde una enterotoxina microbiana (ejem: toxina termolabil y termoestable producidos por *E. coli* y *V. cholerae*) o el microorganismo mismo (ejem: Rotavirus o *C. lamblia*) provocan hipersecreción que se manifiesta como diarrea acuosa. En el caso de la diarrea invasiva el microorganismo mismo o sus toxinas (ejem: *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.* o *Salmonella spp.*) causan un proceso invasivo, normalmente en el colon, que se manifiesta como disenteria, provocando efectos inflamatorios como característica de la infección, incluyendo la pérdida de la integridad de la capa epitelial de las células, destrucción del tejido y la eliminación de leucocitos (PMN) en el tejido y las heces, con evacuaciones con sangre, moco y pus.^(13-15,16)



I.- FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA:

(A) ETIOLOGÍA

1.- DIARREA CON SANGRE:

La diarrea con sangre descrita primeramente por Hipócrates, puede acompañarse de tenesmo y dolor con la defecación, hay invasión a la mucosa colónica debida a bacterias, parásitos o acción de citotoxinas, es inflamatoria. En México el 10% de los casos de diarrea tienen sangre visible.⁽³⁾ *Shigella spp.* y *Entamoeba histolytica* producen disenterias; por otro lado, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* enterohemorrágica [EHEC], *Escherichia coli* enterohemorrágica [EHEC], causan también diarrea con sangre. Los vibrios causantes de diarrea con sangre son *V. parahaemolyticus* en intoxicaciones por mariscos y el *V. cholerae* O1 de cepas productoras de la toxina semejante a la de Shiga.⁽¹⁸⁾

Las Shigellas son organismos invasores, invaden las células epiteliales de la mucosa del intestino delgado terminal y colon, donde proliferan provocando la muerte de las células. Como resultado de las lesiones colónicas se produce dolor abdominal agudo, tenesmo, disenteria, cefalea y mal estado general. Sin embargo, la destrucción de la mucosa se limita a las capas superficiales del colon, siendo muy rara la invasión bacteriana del torrente sanguíneo. La propiedad virulenta esencial de las Shigellas que producen disenteria, es su capacidad para penetrar y multiplicarse en las células epiteliales del colon y destruirlas. Adicionalmente producen una citotoxina con efectos enterotóxicos.⁽¹⁹⁾

Las formas clínicas leves, se manifiestan por deposiciones líquidas, fiebre baja, malestar general y cólicos. Clínicamente no es posible distinguir la etiología de la diarrea. Los casos clínicos más graves se manifiestan mediante fiebre alta, toxemia, cólicos abdominales intensos, tenesmo y disenteria, que en general, es precedida por un período de deposiciones líquidas.⁽²⁰⁾

Las cuatro especies de Shigella (*S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, *S. sonnei*) son exclusivamente del humano, con un período de incubación de 1 a 7 días, la transmisión efectiva es con diez organismos y por contacto directo a contaminación del agua o alimentos. La especie de Shigella prevalente a principios de siglo fue *S. dysenteriae*, posteriormente fue *S. flexneri*, la cual fue desplazada por *S. sonnei* en países desarrollados. De 1969 a 1971 hubo una epidemia de *S. dysenteriae* tipo 1 en Centroamérica y México.^(19, 21)

Entamoeba histolytica . Tiene una distribución mundial. El padecimiento se adquiere por la ingestión del quiste, después de un período de incubación de uno a dos días, para dejar el trofozoito libre; causando generalmente colitis ulcerativa, que puede complicarse con deshidratación o perforación intestinal que pueden conducir finalmente a la muerte. Casi todos los infectados cursan en forma asintomática, las formas clínicas intestinales pueden ser desde molestiar abdominal leve con diarrea que alterna con estreñimiento hasta disentería aguda fulminante con sangre y moco; puede causar granulomas (amebomas) y diseminarse al hígado, corazón, pulmones o encefalo (produciendo abscesos); en piel y mucosas origina lesiones perianales y genitales. Los factores que explican su variabilidad en virulencia se asocian a su distribución geográfica.

La identificación de cepas patógenas y no patógenas se ha asociado a patrones de isoenzimas, las cuales no están todavía al alcance del diagnóstico clínico o epidemiológico. ^(1, 22, 23)

Escherichia coli enterohemorrágica [ECEH] El serotipo O157:H7, ha sido identificado como causante de disentería grave en casos de diarrea con sangre. La infección por E. coli O157:H7 no se identifica directamente con medios de cultivo, debido a que la mayoría de los laboratorios no siembran las muestras de heces en McConkey Sorbitol y el cuadro clínico no se conoce suficientemente por los médicos tratantes, de esta disentería. ^(24, 25)

Las manifestaciones clínicas son diferentes a la disentería bacilar, ya que la fiebre no es prominente y las deposiciones sanguinolentas son más bien copiosas y no escasas. El síndrome clínico se conoce como colitis hemorrágica. ⁽¹²⁾

Las cepas de ECEH poseen un plásmido de 60-70 megadaltons (Mda), que codifica un tipo distinto de fimbrias y que es necesario para su adherencia a las células epiteliales. Más aun, las cepas de ECEH son productoras de varias citotoxinas; una parece ser virtualmente idéntica a la toxina del bacilo de Shiga; una segunda es igualmente potente, pero no es neutralizada por la antitoxina de Shiga y se cree que es muy importante en la patogénesis de la diarrea con sangre causada por ECEH, a esta toxina se le llama Verotoxina, por el efecto que causa cuando es inoculada a histocultivos de células Vero. ^(12, 26)

Escherichia coli enteroinvasiva [ECEI] Produce un cuadro de disentería semejante a Shigella spp e incluye fiebre elevada, malestar, toxemia, cólicos abdominales intensos y deposiciones líquidas seguidas por disentería y tenesmo. ⁽¹⁹⁾ La mayoría son inmóviles y lactosa negativas, poseen un plásmido grande de 140 Mda que les confiere la capacidad de invadir a las células epiteliales. La importancia relativa de ECEI, como causa de diarrea en niños, no está bien definida. En estudios reportados en México se encontró ECEI en 4% y 5% de los casos en niños. ^(20, 25, 26)

Campylobacter jejuni. Antes *Vibrio fetus*, fue reconocido en 1957 como causa de enfermedad diarreica en humanos, en casos de diarrea líquida y disenteria. Se ha identificado como una bacteria que más frecuentemente causa diarrea en niños. La mayoría de los casos se manifiesta por deposiciones líquidas clínicamente indistinguibles de otros casos de diarrea simple. Sin embargo, un porcentaje de pacientes desarrolla disenteria que clínicamente se asemeja a la disenteria causada por *Shigella*.^(19,20)

En países en desarrollo produce tanto casos asintomáticos como la enfermedad diarreica, en cambio en los países desarrollados se aísla únicamente en casos de enfermedad diarreica. Estos fenómenos se atribuyen a diversos factores del agente (cepas con diferentes mecanismos de patogenicidad), respuesta inmunológica a la infección (infección temprana previene la enfermedad) y otros factores relacionados con la exposición del huésped (infección repetida debido a la ingestión constante). Muchas cepas son invasoras de las células epiteliales, algunas producen citotoxinas y otras elaboran enterotoxinas semejantes a las toxinas de *V. cholerae* y TL de *E. coli*. Se ha aislado en niños con gastroenteritis en países industrializados, en la misma proporción con que se aísla *Shigella* o *Salmonella*, pero rara vez se aísla en niños control sanos. En estudios reportados para México se ha encontrado entre el 7% y el 15%.^(19, 27)

B.- DIARREA AGUDA LIQUIDA

Escherichia coli enterotoxigena [ECET]. La enfermedad diarreica es causada por acción de la toxina termolabil (TL) y termoestable (TE). Es no invasora, la diarrea causada por ECET varía desde una enfermedad parecida al cólera con producción de deshidratación grave, hasta diarrea leve, pero generalmente se caracteriza por casos de diarrea líquida con poca o ninguna deshidratación, generalmente son asintomáticas. Además se ha observado que el porcentaje de contactos infectados que desarrollan diarrea, disminuye con la edad, lo que sugiere adquisición de inmunidad. La ECET en nuestro medio es endémica, causa diarrea del turista en todo el mundo.^(13, 28)

Produce una toxina semejante a la toxina termolabil de *V. cholerae*. Los genes que le confieren la capacidad de producir las toxinas TL y TE están localizadas en plásmidos transmisibles. La frecuencia relativa con la que ECET produce toxinas TL o TE, o T/TE varía en diferentes regiones del mundo. Existe una variación en la frecuencia con la que se aíslan estos serogrupos en diferentes países, según la época y el sitio donde se realice el estudio. Por ejemplo, pueden encontrarse variaciones de año a año, esto podría indicar que los serotipos pueden estar asociados con uno a más determinantes de virulencia, tales como los factores de colonización, además de la producción de toxina.^(19,20)

Escherichia coli enteropatógena [ECEP]. Representa la primera clase de *E. coli* identificada como causante de diarrea y como una causa esporádica de diarrea en niños menores de un año. Esta bacteria es causante de diarrea líquida y se clasifica como perteneciente a la clase I, si es portadora del factor enteroadherente (FEA) y como clase II si carece de este factor. Se han identificado 14 cepas de ECEP responsables de diarrea en niños. En Estados Unidos se asocia a epidemias de enfermedades diarreicas en cueros.^(19, 20, 21)

Escherichia coli enteroadherente [ECEA]. Las cepas adherentes fueron descritas desde 1985, hay tres tipos de adherencia: localizada (L), difusa (D) y agregativa (AA). En México se observó la asociación de ECEA-L y ECEA-D con diarrea aguda líquida y ECEA-AA con diarrea persistente en niños, y se ha reportado la presencia de ECEA no ECEP como causa de diarrea del turista en México.^(20, 21)

Aeromonas spp. Se han descrito tres formas clínicas principales de diarrea: 1) gastroenteritis leve consistente en deposiciones líquidas, fiebre baja y vómitos ocasionales, 2) disenteria y 3) diarrea prolongada con duración mayor de dos semanas.⁽¹⁴⁾ Los posibles mecanismos patogénicos por los cuales este organismo causa enteritis, incluyen los siguientes factores de virulencia: adherencia a células mucopiteliales, hemaglutinación, producción de exotoxinas (Incluyendo hemolisinas) y actividad enterotoxigena. Asimismo se ha encontrado que producen una enterotoxina termolabil que se neutraliza con la antitoxina del cólera, pero no se conoce cual es su papel en la patogenia de los casos de diarrea que causan. Tienen una distribución cosmopolita y se encuentran en agua fresca y salada particularmente en verano. No se ha podido provocar diarrea en voluntarios que han ingerido varias cepas de *Aeromonas*.^(20, 21)

Plesiomonas shigelloides. La infección más común se presenta en forma de diarrea acuosa, a veces prolongada hasta alcanzar una duración mayor a 14 días, además se han descrito casos de disenteria con la presencia de sangre, moco y leucocitos en las heces y fiebre. Se presenta en individuos que han tenido un previo contacto con agua dulce, pescados y mariscos, anfibios o reptiles, o han viajado a países en desarrollo.^(14, 15)

Salmonella spp. El género incluye a más de 2000 bioserotipos diferentes, muchos de los cuales están asociados con procesos de gastroenteritis aguda en el hombre y animales. Las cepas de *Salmonella* que causan gastroenteritis tienen la capacidad de pasar a luz intestinal a la lámina propia a través de las células epiteliales, con poca o ninguna destrucción. La diarrea causada por *Salmonella spp.* se caracteriza por fiebre, cólicos, dolor abdominal y diarrea, que comienza

generalmente después de 8 a 48 horas de haberse ingerido un alimento contaminado. Usualmente dura de 2 a 5 días.^(19,20)

La importancia de salmonellas no tifoídicas, como causa de diarrea en niños menores de dos años, es variable. Es menos común en países menos desarrollados por el procesamiento casero de los alimentos, que a diferencia de los países industrializados, se consumen alimentos enlatados en su mayoría, aumentando la posibilidad de contaminación con cepas de *Salmonella* spp.^(19,20)

Otros agentes etiológicos: *Cryptosporidium*, *Vibrio cholerae* toxigénico, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus* y *Staphylococcus aureus*.^(19,25)

[B] MECANISMOS PATOGENICOS:

1.- ADHERENCIA Y COLONIZACIÓN

La adherencia es indispensable para que la bacteria pueda acercarse, pegarse y colonizar el epitelio de ciertas áreas del intestino.⁽³²⁾

Este proceso sucede: a) sin destrucción del borde en cepillo de los enterocitos, b) sin invasión de la mucosa intestinal, y c) sin causar lesiones histopatológicas reconocibles con el microscopio de luz. A este proceso pertenecen ECEA.^(33,34)

Se ha descrito, otro mecanismo de patogenicidad en diversas cepas, conocidos como factores de colonización. La adherencia es un prerequisite para enterotoxigenicidad y esta mediada por fimbrias conocidas como antígenos del factor de colonización. (CFA) Las fimbrias actúan por su capacidad de adherencia. Las fimbrias tipo 1 o manosa sensibles (MS) son muy oblicuas y se encuentran en la mayoría de las *E. coli* que se aíslan de heces normales (70-80%). Se consideran que facilitan la adherencia al moco del intestino grueso. Las fimbrias manosa-resistentes (MAR), denominadas factores de colonización, facilitan la fijación de receptores específicos de las células de la mucosa intestinal.^(33,34) [Fig. B-1]

La mayoría de los factores desaitos, han sido fimbrias presentes en la superficie, existe una gran variedad de ellos y se conocen con los nombres de factores de colonización CFAV1, formado por tres antígenos diferentes [CS1, CS2 y CS3]; CFAV2; E8775 constituido también por tres antígenos diferentes [CS4, CS5 y CS6] y PCF O159, estos factores tienen un control plasmídico. Se ha demostrado en algunas cepas la presencia de factores de colonización que está en relación con una mayor avidez de estos agentes para unirse a las células epiteliales intestinales en

Fundamentación Teórica

cultivos de tejidos. Variantes de estas bacterias que carecen de estos factores de colonización son relativamente avirulentas en experimentos con voluntarios sanos. Recientemente en algunos serotipos de *E. coli* enteropatógena (ECEP) también se ha descrito un factor de adhesión a células en cultivos de tejido, este factor está codificado por un plásmido y es llamado FEA (Factor de Adherencia de ECEP).⁽³⁵⁾

Cravioto et al. publicaron en 1991 un estudio sobre la capacidad de las cepas de ECEP para adherirse en forma de microcolonias a células eucariotes en cultivo. Estos autores encontraron que 80% de una colección importante de cepas formaban microcolonias sobre el citoplasma de células Hep-2 característica que no era compartida por otros grupos de *E. coli* asociadas también a la producción de diarrea. A la adhesión se le llama de tipo localizada.⁽³⁶⁾

Estudios sobre la capacidad adherente de diferentes cepas a las células Hep-2 han mostrado que además de la adhesión de tipo localizada existen cuando menos otros dos patrones, uno denominado difuso, cuando las bacterias se pegan a todo el citoplasma y, otro llamado agregativo, cuando las bacterias forman cúmulos en forma de palizadas, tanto en la superficie celular como en el vidrio de la preparación. En estudios realizados en diferentes regiones de México, las cepas con adhesión difusa se han aislado con frecuencia similar en niños con diarrea y en controles apareados por sexo y edad. En relación con las cepas que presentan adhesión agregativa, estudios en la India, México y Brasil, se ha mostrado que su aislamiento, se relaciona significativamente con la presencia de diarrea persistente en niños.⁽³⁷⁻⁴⁰⁾

Kutton et al. propusieron que este tipo de adhesión localizada al enterocito tenía dos fases una inicial mediada por adhesinas de tipo fimbriado que permite a las bacterias acercarse a sus receptores celulares y una segunda adhesión íntima a la membrana del enterocito, ésta última se relacionaba con el esfacelamiento del epitelio, la pérdida de microvellosidades y la formación de imágenes en pedestal en toda la célula epitelial.^(35,41)

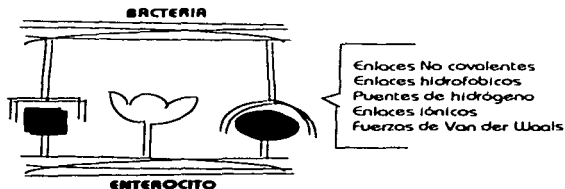
Hasta fecha reciente, no existía confirmación morfológica en relación a la primera fase de adhesión. Giron et al. encontraron que una cepa de ECEP, cultivada repetidas veces en gelosa sangre, expresaba haces de fimbrias. La codificación genética para la producción de estos haces, está controlada por genes presentes en un plásmido denominado FEA previamente relacionada con la capacidad de adherirse en forma localizada a células Hep-2, como causar diarrea en voluntarios humanos.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

Se ha demostrado en algunas cepas la presencia de factores de colonización, que están en relación con una gran avidez de estos agentes para unirse a las células epiteliales intestinales en cultivos de tejidos. Variantes de estas bacterias que carecen de estos factores de colonización son relativamente avirulentas en experimentos con voluntarios sanos.⁽³⁵⁾

Estudios complementarios revelaron la fase íntima de adhesión, posterior al esfacelamiento de las microvellosidades intestinales, estaba relacionado con la producción de una proteína de membrana externa de 94 (Kda) denominada íntima. La producción de esta proteína está controlada genéticamente por varios loci y para la expresión de éstos, se requieren ciertos genes presentes en el plásmido FEA, ya mencionado, el cual posee información para la codificación de adhesión localizada y para la producción de haces de fimbrias.⁽³⁵⁻⁴⁵⁾

Estudios realizados por Baldwin mostraron que la adhesión íntima daba lugar a que se polimerizara actina del citoesqueleto de la célula epitelial, como respuesta al incremento en los niveles intracelulares de calcio y de la enzima proteína C cinasa, el proceso de adhesión íntima entre la bacteria y las membranas de las células del epitelio intestinal, seguida de la destrucción de las microvellosidades con alteración del citoesqueleto en el sitio de unión de la bacteria, se denominó como adhesión y esfacelamiento (AVE), los cambios bioquímicos relacionados con este proceso son los que inducen probablemente a la célula intestinal a secretar agua y electrólitos (Cl, K⁺), al espacio intraluminal. El efecto fisiológico secundario a estas alteraciones, así como la deficiente absorción de líquidos por falta de las microvellosidades en segmentos importantes del intestino, son los responsables del cuadro de diarrea. Los cambios celulares ocasionados en la fase de adhesión íntima se han podido evidenciar *in vitro* mediante un sistema de marcaje fluorescente llamado FAS, el cual utiliza faloidina, que permite visualizar los cumulos de actina polimerizada asociados con las lesiones de la adhesión y esfacelamiento.⁽³⁵⁻⁴⁰⁻⁵⁰⁾

Fig. 8-1 La adhesión irreversible de la bacteria a la superficie de las células epiteliales está mediada por la interacción específica de receptor-adhesina, debido a que las adhesinas bacterianas tienen un pequeño radio de curvatura, pueden puentear la zona de máxima repulsión y establecer numerosos enlaces no covalentes con moléculas receptoras específicas de la superficie del epitelio. Un mal enlace entre las adhesinas bacterianas y los receptores de las células epiteliales no permite el proceso de adhesión.



Fuente: (14)

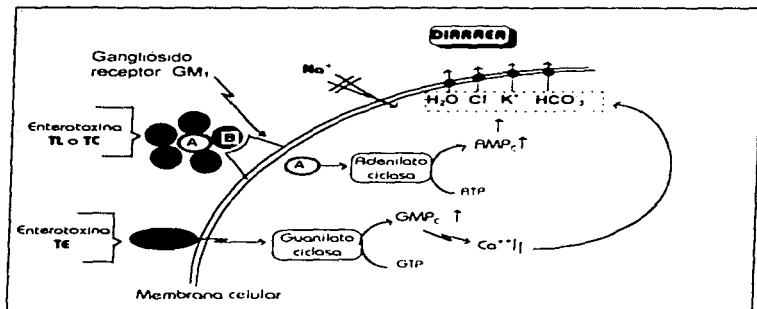
2.- ENTEROTOXIGENICIDAD :

Conviene hacer la aclaración que la mayoría de los patógenos intestinales, especialmente los bacterianos, producen una o varias sustancias con actividad lesiva para la célula huésped. Sin embargo es necesario diferenciar las sustancias tóxicas demostrados *in vivo* frente a las células del huésped de aquellas que, sin duda puedan desempeñar algún papel en la génesis de la enfermedad, se han demostrado en modelos experimentales. En algunos casos, estas sustancias tóxicas pueden desempeñar un papel secundario en la patogenia del síndrome diarreico o ser un fenómeno exclusivo de observación en el laboratorio, o es posible que no este aclarada su participación en el proceso.^(13,51)

ECET y *V. cholerae* se adhieren (y colonizan) a la superficie de la mucosa del intestino delgado proximal, donde se producen las enterotoxinas. Este es el paso crítico de la interacción huésped-parásito, con este grupo de bacterias patógenas. La ECET se adhiere a las células epiteliales de la mucosa del intestino delgado por medio de organelos en forma de pelo llamados fimbrias o pili, localizadas en la superficie de las bacterias. Las fimbrias o pili actúan como factor de colonización, permitiéndole a las cepas de ECET contrarrestar los movimientos peristálticos intestinales, que constituyen un mecanismo de defensa del huésped.⁽¹⁹⁾

Dentro de esta segunda categoría, multiplicación en el intestino, sin invasión de la mucosa y producción de enterotoxinas predominan diversas cepas de *E. coli*, vibrios, *Yersinia enterocolitica*, capaces de producir cuando menos una de dos tipos de enterotoxinas, una termolabil (TL) y otra termoestable (TE). [Fig. 8-2] La termolabil (TL), la cual es antigénica, de PM 86000, ésta actúa activando la adenililciclase, la cual a su vez transforma el ATP en AMPc, produciendo un aumento en la producción de agua y electrolitos por parte de las células de las criptas intestinales con una disminución en la absorción de sodio y agua en células en punta de las vellosidades intestinales. Puede existir, además, una toxina termoestable (TE) de bajo PM (1.900), estas toxinas son estructuralmente péptidos pequeños de 18-20 aminoácidos, no inmunogénicos, resistentes al calentamiento y que también producen acumulación de líquidos en el intestino, por un mecanismo distinto, por la vía de la guanilatociclase, más que por la adenililciclase. No ha sido posible evidenciar como es que la TE se pega a la membrana celular para penetrar al enterocito, lo que si es conocido es su capacidad para aumentar los niveles de GMPc. Parece ser que la TE se deriva de la TL por unión con endotoxina o material capsular. Estudios recientes han mostrado que esta toxina se sintetiza en forma de pretoxina, la cual se activa intracelularmente antes de ser secretada por la bacteria. Por ejemplo una cepa de *E. coli* puede formar una, otra o ambas toxinas.^(33,34,36,58)

Fig. B-2 MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS ENTEROTOXINAS TERMOLÁBIL (TL) Y TERMOESTABLE (TE) DE *E.coli* Y ENTEROTOXINA DEL CÓLERA (TC)



Fuente: modificado de (22)

3. CITOTOXICIDAD:

Todas las enterobacterias, presentan una endotoxina ligada al polisacárido, en especial al lípido A, responsable de la acción pirógena y probablemente de las alteraciones vasculares que se producen en las infecciones generalizadas. Pero, además, algunas cepas pueden producir exotoxinas responsables de la producción de diarreas, cuya síntesis está codificada por la producción de plásmidos (plásmidos Ent), que a su vez pueden contener genes asociados con la capacidad de adherencia y otras propiedades (producción de colicinas, hemolisinas y resistencia a los antibióticos).⁽³⁴⁾

Asimismo, existen cepas con la producción de citotoxinas, relacionadas con la producción de diarrea esporádica, colitis hemorrágica o febril, síndrome urémico hemolítico, en niños, adultos y ancianos. Es un padecimiento autolimitado, caracterizado por diarrea de inicio brusco con dolor abdominal; las evacuaciones líquidas se acompañan de una descarga hemorrágica, la cual semeja un sangrado de tubo digestivo bajo. Este padecimiento infeccioso se distingue de una colitis inflamatoria por no acompañarse de fiebre y por la ausencia de leucocitos y

placitas en las heces. Por acción citotóxica local se producen reacciones inflamatorias y necróticas de carácter piógeno, con formación de microabscesos y ulceraciones superficiales en la mucosa.

Algunos ejemplos con la producción de citotoxinas son *Escherichia enterohemorrágica* [ECEH], *Salmonellae*, *Aeromonas* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp. y otras enterobacterias. Para ECEH y *Salmonellae* estas cepas afectan tanto la mucosa del íleon terminal como la del colon a través de citotoxinas que destruyen células VERO (VT1 y VT2), por sus características antigénicas y por su actividad sobre cultivos celulares reciben la denominación de citotoxinas de tipo Shiga (SLT). Las SLT se conocen como Verotoxinas (VT) por el efecto citotóxico de estas proteínas sobre monocapas de células VERO en cultivo, derivadas de riñón de mono verde africano. Otra propiedad de virulencia observada en este grupo de microorganismos es su capacidad para adherirse y escfoelar el intestino a través de la presencia de genes plasmídicos y cromosómicos que codifican la producción de proteínas de membrana externa.^(35, 36, 34)

4.- INVASIVIDAD

Con la invasión y reproducción bacteriana dentro del citoplasma de las células epiteliales del intestino, permite a las bacterias evadir los mecanismos de protección del hospedero, una vez que se encuentran en el interior de la célula.³⁵

La invasividad se debe a la especial capacidad de algunos microorganismos para penetrar a las células epiteliales de la mucosa intestinal, en donde pueden multiplicarse e, incluso, invadir la lámina propia. [Fig. 8-3] La mayoría de estos procesos ocurren en el íleon distal e Intestino grueso, y los organismos más representativos que comparten esta propiedad son *Shigella* spp., *Salmonella* spp. y cepas invasivas de *Escherichia*. La capacidad de penetración en células epiteliales intestinales por parte de organismos del género de *Shigella* spp. y *Escherichia enteroinvasiva* [ECEI] depende de plásmidos que codifican la producción de varias proteínas de membrana externa y parecen estar en relación con su estructura antigénica. La relación entre ECEI y Shigellas no se manifiesta sólo en cuanto a su comportamiento bioquímico, sino también a sus características antigénicas y genéticas. Diversos estudios han concluido además de genes cromosómicos involucrados en la virulencia de estas bacterias son necesarios loci extracromosómicos, se ha podido establecer que un plásmido de 140 Mda junto con genes cromosómicos son indispensables para conferir el fenotipo invasivo a estos microorganismos.^(35, 47, 48, 51, 55)

El primer paso en el proceso de patogénesis de cepas invasivas es la adherencia de la bacteria a las microvellosidades de la mucosa intestinal y

posteriormente al borde en cepillo del enterocito, en el cual comienza a formar una vesícula en su membrana, lo anterior da lugar a que se facilite la penetración de la bacteria la cual se establece y multiplica en el interior de la célula intestinal para invadir a otras células a través de su migración por el citoesqueleto y puede producir por acción de la toxina una diarrea líquida que caracteriza la fase inicial, al cabo de poco tiempo pasan al colon, donde se fijan y penetran en células epiteliales y se multiplican activamente en la lámina propia, pero raramente pasan de allí, de tal manera, que la bacteremia y la adenitis mesentérica son complicaciones muy poco comunes. La invasión de las células epiteliales y la destrucción de la mucosa por este mecanismo, produce fiebre, toxemia y disenteria. Cuando se examina microscópicamente el moco de las heces disintéricas es posible observar abundantes leucocitos en las heces. (19,34,48,51,54)

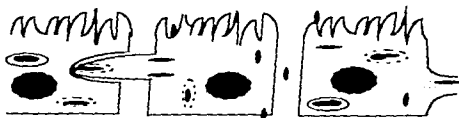


Fig. 8-3 Modelo simplificado del mecanismo de invasividad. El diagrama muestra la invasión y reproducción intracelular así como la infección intercelular.
Fuente: (22,55)

5. TRANSLOCACION

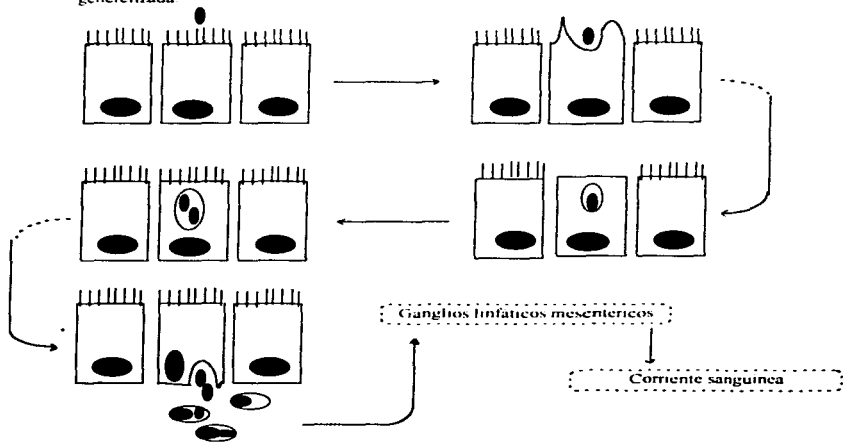
Además, se reconoce un quinto grupo de bacterias que causan infección intestinal por translocación de la mucosa intestinal seguida por infección generalizada.

Salmonella typhi y S. enteritidis bioserotipo paratyphi A y B pasan a través de la mucosa al igual que las otras Salmonellas. Sin embargo, cuando éstas alcanzan la lámina propia, provocan una respuesta quimotáctica, caracterizada por un flujo de macrófagos, los cuales ingieren estas bacterias siendo posteriormente drenadas hacia los ganglios linfáticos mesentéricos. Algunas alcanzan la corriente sanguínea por medio del drenaje linfático o a través del conducto torácico. Como consecuencia de esta bacteremia primaria estas Salmonellas son removidas por células fagocíticas del sistema reticuloendotelial, especialmente bazo, hígado y médula ósea. En el huésped no inmune, estas Salmonellas permanecen viables dentro de las células fagocíticas y después de un período de incubación

relativamente largo, de 10 a 14 días, comienza el síndrome clínico conocido como fiebre entérica. (Fig. 8-4)

Patológicamente, las fiebres entéricas se describen como infección generalizada del tejido linfático intestinal del sistema reticuloendotelial y de la vesícula biliar. Clínicamente se caracteriza por fiebre elevada, malestar, dolor abdominal y cefalea; es más común en niños en edad escolar y adultos jóvenes. La diarrea no es un síntoma común de la fiebre entérica, mientras que por el contrario es frecuente el estreñimiento. Sin embargo, aproximadamente del 5 al 10% de los niños menores de 2 años con fiebre entérica, tienen diarrea como parte del síndrome clínico, es decir, que la fiebre entérica es una infección intestinal bacteriana, pero en general no es una enfermedad diarreica. ⁽¹⁹⁾

Fig. 8-4 Modelo simplificado del mecanismo de translocación, seguido por infección generalizada



Fuente: (22,55)

(C) DIARREA Y DESNUTRICIÓN :

La responsable directa del fallecimiento es la deshidratación en la mayoría de los casos de enfermedad diarreica, lo cual puede llegar a choque hipovolémico e insuficiencia renal aguda, siendo el grupo más afectado el de menores de un año. La mayoría de niños que sobreviven, quedan con algún grado de desnutrición. ⁽¹⁾

Ambas causas interactúan de manera bidireccional y sinérgica en los niños de países en desarrollo. La diarrea agrava la desnutrición por cuatro mecanismos : 1) disminución de la ingesta de alimentos, 2) mala absorción, 3) alteraciones metabólicas y 4) pérdidas directas.

La desnutrición a su vez predispone a padecer infecciones por enteropatógenos más frecuentemente a través de cuatro mecanismos. 1) Disminución de la acidez gástrica, 2) baja movilidad intestinal, 3) disminución del índice mitótico de los enterocitos y 4) desnutrición grave con pobre respuesta inmunológica. Además de los factores biológicos del huésped se sabe que los niños de estratos socioeconómicos bajos están más expuestos a la desnutrición y a las diarreas; las variables que explican este riesgo mayor se relaciona con el hacinamiento, la escasa educación de las madres, la disponibilidad del agua potable, disposición de excretas, el bajo ingreso familiar que agudiza el desempleo, lo que repercute sobre la alimentación y sobre todo en los niños más pequeños. ^{(2) (3)}

La diarrea es una de las principales causas de malnutrición proteico-energética, estimándose que un 40% de los menores de cinco años en el mundo sufren de malnutrición. Esto hace que se afecte la calidad de vida de los que sobreviven. La desnutrición es un factor de riesgo de diarrea crónica y a su vez la carencia de micronutrientes como la vitamina A, el hierro y el zinc comprometen la inmunidad celular; se han documentado anomalías histológicas en el intestino delgado, como adelgazamiento de la mucosa y disminución del índice de mitosis. En otros países se discute el papel de la desnutrición alegando que esta es una consecuencia de la diarrea persistente. La dieta durante la diarrea tiene un papel determinante; se comprobó ⁽¹⁾ que las soluciones de rehidratación oral aceleran la recuperación en comparación con la vía intravenosa, aunque la necesidad de recurrir a la vía parenteral marcaría un estado clínico más deteriorado. ^{(1) (2)}

La alimentación en los casos de diarrea en los niños con antecedentes de desnutrición, para recuperar micronutrientes y eliminar un factor de riesgo de recurrencia de la diarrea; es preferible la vía enteral y con bajo contenido de leche de vaca temporal sólo cuando se presenta un cuadro de intolerancia a la lactosa (evacuaciones explosivas, con meteorismo y evidente eritema perianal). Las dietas que incluyen productos lácteos fermentados incrementan la absorción de carbohidratos y dan excelentes resultados en cuanto a reducción de volumen, frecuencia de emisión de las heces, y ganancia de peso. La conducta de suspender alimentos durante la enfermedad diarreica debe quedar en el olvido. Por ningún

motivo se justifica suspender aunque sea temporalmente el seno materno. No es conveniente introducir nuevos alimentos mientras persista la diarrea y sólo es conveniente evitar los muy azucarados (hiperosmólares). Durante una o dos semanas después que desaparece la diarrea, es conveniente darle al paciente una o dos comidas adicionales al día, con el fin de recuperar el déficit nutricional ocasionado por la enfermedad. (p. 50)

[D] PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS DIARRIAS :

La atención eficaz en los casos de diarrea reduce en forma importante los efectos adversos de la misma, incluidos la deshidratación, daño nutricional y el riesgo de morir. Sin embargo, se requieren otras intervenciones para reducir la frecuencia de la enfermedad. Las medidas de prevención pueden dividirse en dos tipos: las que interrumpen los mecanismos de transmisión de la enfermedad y las que incrementan la resistencia del huésped a la infección. (p. 57, 58)

Las medidas que se han considerado eficaces y factibles de aplicar se pueden resumir en las siguientes:

- 1.- Promoción de la lactancia materna
- 2.- Mejorar las prácticas de ablactación
- 3.- Uso de agua potable en suficiente cantidad
- 4.- Eliminación adecuada de excretas
- 5.- Lavado de manos
- 6.- Manejo adecuada de heces de niños con diarrea
- 7.- Vacunación contra el sarampión
- 8.- Suplementación con vitamina A

La promoción y cumplimiento de estas medidas básicas aunados a la mejoría del nivel de educación de la población (principalmente de las madres) son sin duda los elementos que podrán tener mejor efecto en el control de este problema de salud. (3, 57, 58)

Hasta el momento actual no se han creado vacunas con eficacia contra los principales microorganismos patógenos. La mayoría de las vacunas contra *E. coli*, especies de *Shigella spp.*, rotavirus y *V. cholerae*; no contienen los inmunógenos que logren protección adecuada por períodos prolongados. Los mejores de estas inmunizaciones han tenido un porcentaje de casi el 70% de seroconversión (es decir, incrementos de títulos plasmáticos de anticuerpos contra el microorganismo específica), lo cual no correlaciona con protección a la exposición. (57, 58, 60)

Fundamentación Teórica

Es importante señalar, que en múltiples estudios se ha encontrado una asociación muy estrecha entre educación materna, la incidencia y mortalidad por diarrea. No hay duda que la mejoría del nivel de educación de la población y en especial de las madres, es la medida de prevención más importante para el control de este problema de salud. ^(2,57,58)

En 1991 la OMS y UNICEF, efectuaron una reunión sobre estrategias para el control de las enfermedades diarreicas. Determinando, que la deshidratación es la causa directa del fallecimiento en el 60 a 70% de los casos, estos organismos recomiendan una fórmula única, para la prevención y el tratamiento oral de la deshidratación que contiene, Cloruro de Sodio 3.5g, Cloruro de Potasio 1.5g, Citrato de Sodio 2.9g y Glucosa 20g por litro de agua. Esta composición ha dado los mejores resultados para hidratar niños que presentan la enfermedad diarreica. Independientemente de la etiología de la misma, de la edad o estado de nutrición de los pacientes. Con su empleo, se ha demostrado que se puede reducir la mortalidad por enfermedad diarreica en más del 60%. ^(1, 2, 56)

De acuerdo con la OMS / UNICEF con el tratamiento integral de las enfermedades diarreicas se puede prevenir en un 80% las muertes por diarrea con sangre, considerando antes que más del 90% de las diarreas mejoran su evolución sin tener que usar medicamentos antimicrobianos ni otro tipo de drogas empleando solamente las sales de hidratación oral y manteniendo la alimentación. ^(1, 2)

[E] TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO :

Varios conceptos erróneos, prevalentes en el tratamiento de las diarreas y la falta de información sobre nuevos conocimientos para su manejo efectivo, han contribuido desfavorablemente a mantener esta panarómica . El uso de los llamados medicamentos antidiarreicos, anticolinérgicos o antieméticos, frecuentemente se asocia con efectos colaterales indeseables, que en los niños puede ocasionar complicaciones graves y hasta la muerte. El abuso de los antibióticos, es causa de diarreas de evolución prolongada. Con el uso exagerado de venoclisis para el tratamiento de los niños deshidratados, se excluye a las madres del cuidado de sus hijos, se requiere personal entrenado, equipo médico y soluciones de alto costo, se producen complicaciones frecuentes , además de su uso no es aceptable para prevenir la deshidratación.⁽¹⁾

El empleo de agentes antimicrobianos en el tratamiento de las enfermedades diarreicas del niño tiene como fundamento el propósito de limitar o impedir el crecimiento de microorganismos patógenos a veces logrando la destrucción bacteriana y otras tratando de interferir en la penetración a la mucosa intestinal que puede ocasionar bacteremia y eventualmente una sepsis generalizada.⁽¹⁾

Muchos han sido los criterios en pro y en contra de una terapéutica antimicrobiana en el tratamiento de la enfermedad diarreica en el niño Sin embargo, todavía el uso indiscriminado de estos medicamentos constituye un problema médico. Por otra parte, las bacterias han ido desarrollando resistencia a los antibióticos en la medida que estos se han utilizado en forma irracional. El uso de un número creciente de agentes antibacterianos en la pasada mitad del siglo ha producido un amplio despliegue de genes de resistencia en poblaciones bacterianas a través del mundo.⁽¹⁾

Por lo que, los antimicrobianos no se deben usar de rutina para tratar la enfermedad diarreica; su indicación quedará reducida a casos especiales con diarrea mucosanguinolenta o pacientes con cólera.⁽⁶¹⁾

Fundamentación Teórica

Para el tratamiento de la diarrea invasiva con manifestaciones clínicas de moderadas a severas se presenta el siguiente esquema:

ANTIMICROBIANO	DOSIS	a	b	c	d	e	f
Trimetoprim con Sulfametoxazol	10mg/Kg/día, VO en dos dosis durante 5 días	X	X	X durante 14 días	X		X
Ac Nalidixico	50mg/Kg/día, VO en cuatro dosis durante 5 días	X					
Norfloxacina	10-15mg/Kg/día VO en dos dosis durante 5 días	X					X
Cefetame o Cefitibuten	10mg/Kg/día, VO cada 24h durante 5 días	X					
Gentamicina	3-5mg/Kg/día, IV o IM en dos a tres dosis durante 7 días	X			X		
Ampicilina	100mg/Kg/día, VO en cuatro dosis durante 5 días	X		X 10 a 14 días			
Cloranfenicol	50-100mg/Kg/día, VO o IV, en cuatro dosis durante 7-14 días			X 10 a 14 días		X	X
Eritromicina	25-50 mg/Kg/día, VO en cuatro dosis durante 5-7 días					X	

Fuente: (3, 28, 63)

El antimicrobiano de primera elección ha de ser seleccionado en cada región según los patrones de sensibilidad^{1, 3, 61)}

- a) *Shigella spp* y *E. coli* [ECEI]
- b) Algunas cepas de *E. coli* [ECEP]
- c) *Salmonella typhi*
- d) *Salmonella spp*
- e) *Campylobacter spp* (Si el diagnóstico se realiza tempranamente)
- f) *Aeromonas spp* y *Plesiomonas spp*

Para la diarrea causada por *Shigella* spp. en los casos graves existe acuerdo en aconsejar el tratamiento antibiótico, no ocurre lo mismo en los casos leves y moderados, pues, al ser una enfermedad autolimitada, desde el punto de vista individual basta una terapéutica sintomática para llegar a la curación, con lo que se evita la secreción de cepas multirresistentes. Sin embargo, teniendo en cuenta que el hombre es el único reservorio, la infección muy contagiosa y la dosis infectiva muy baja, se considera que, desde el punto de vista comunitario, el tratamiento antibiótico es muy necesario, pues reduce la duración, la eliminación fecal y, por tanto la transmisión.⁽³⁴⁾

Las *Shigellas* spp presentan una gran tendencia a adquirir resistencia a los antibióticos, generalmente de tipo plasmídico. Es frecuente la aparición de resistencia a las sulfonamidas y a la estreptomocina y con menor frecuencia, además, a la ampicilina, tetraciclina y cloranfenicol (resistencia múltiple). Por ello, se aconseja realizar pruebas de susceptibilidad, para determinar la sensibilidad de la cepa aislada y seleccionar el antibiótico más adecuado. La ampicilina, la tetraciclina y cloranfenicol son los antibióticos de elección. Las cepas resistentes suelen ser sensibles al cotrimoxazol (TMP/SMX). Sin embargo, en nuestro medio, la mayoría de *S. sonnei* se ha hecho resistente a la ampicilina y cotrimoxazol.⁽³⁴⁾

En las diarreas por ECET, se ha podido observar que es mucho más importante llevar a cabo el tratamiento paliativo de rehidratación y restauración del balance electrolítico que la administración de antibióticos, que por lo general es poco eficaz, aunque puede reducir la infectividad. Sin embargo, en los brotes graves de recién nacidos o lactantes, producidos por ECET, se aconseja administrar por vía oral neomicina durante 3-5 días o colistina en casos de resistencia. Para ECEI, parece eficaz la administración de ampicilina aun cuando se produce la curación sin la administración de antibióticos. Para prevenir la "diarrea de los viajeros" en las personas que viajan a las áreas endémicas, se aconseja la administración de 100 mg diarios de doxicilina.⁽³⁴⁾

El tratamiento de las gastroenteritis asociadas con enterobacterias varía con la severidad de las enfermedades. Muchas infecciones particularmente las de *Salmonella* son autolimitantes y deberían no ser tratadas. El tratamiento en estos casos, puede aumentar el desarrollo del estado de portador. Si el tratamiento es garantizado, la ampicilina o el TMP/SMX, son las drogas de elección. Las quinolonas pueden también ser efectivas, el cloranfenicol puede ser necesario para la enfermedad que amenaza la vida. Las pruebas de susceptibilidad son importantes, dado que la ampicilina y cepas multirresistentes de *Salmonella* spp. están siendo reportados más frecuentemente.⁽¹³⁾

En el caso de *Campylobacter* spp suelen ser susceptibles a los aminoglicósidos, cloranfenicol, clindamicina y eritromicina. Las penicilinas son, a menudo, poco activas frente a ellos. Alrededor de un 5 a 10% de las cepas son resistentes a las tetraciclinas. La diarrea provocada por *Campylobacter jejuni* suele

ser autolimitada, aunque puede persistir o recaer; en estos casos se recomienda un tratamiento con eritromicina.⁽⁵¹⁾

En el caso de *Aeromonas spp* y *Plesiomonas spp* la mayoría son resistentes a la ampicilina por la producción de β -lactamasa y susceptibles a otros agentes antimicrobianos como las cefalosporinas, aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclina, cloranfenicol, ácido nalidixico y TMP-SMX.⁽¹⁴⁾

De este modo, la sensibilidad antimicrobiana de especies individuales de estas bacterias es imprevisible y varía desde una sensibilidad amplia hasta la resistencia total. Por esta razón, las pruebas de sensibilidad antimicrobiana deben hacerse con rapidez y exactitud, para asegurar un tratamiento efectivo.

[F] MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS.^(pp. 51-54)

Para que un antimicrobiano ejerza su acción, es necesario que llegue al foco infeccioso, penetre en las bacterias y alcance intracelularmente la concentración necesaria. Una vez dentro del microorganismo, la actividad del antibiótico puede ser: bacteriostática, inhibiendo la multiplicación de forma reversible, o bactericida determinando un efecto letal.

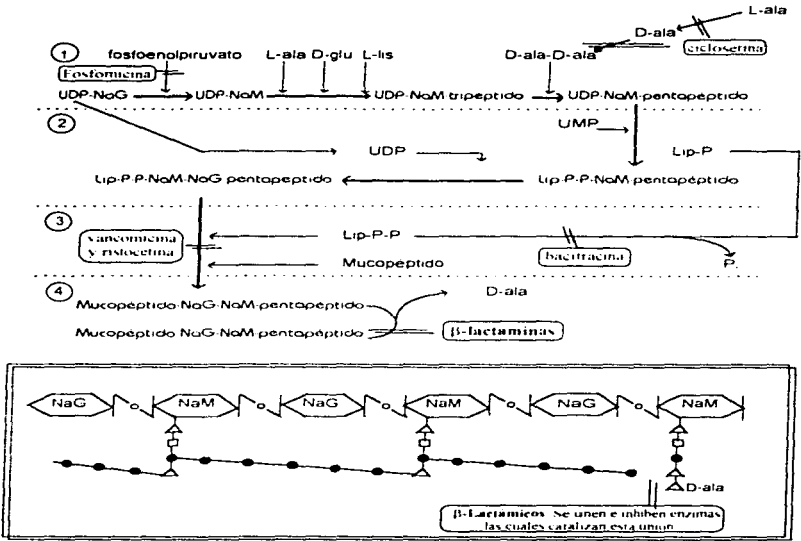
En el aspecto molecular, los antimicrobianos de uso en clínica pueden ejercer su acción en los siguientes mecanismos:

1.- INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE LA PARED CELULAR.

Entre las numerosas e importantes funciones que se atribuyen a la pared celular, estructura obligada de las bacterias, destaca la función de ser elemento protector de su integridad anatomofisiológica.

En general, se viene admitiendo que los β -lactámicos inhiben la síntesis de la pared celular en su última fase; estadio 4, interfiriéndose la transpeptidación [Fig. F-1]. Son análogos estructuralmente de la D-alanil-D-alanina y por ello se considera que estos fármacos se unen a las transpeptidasas a las que inactivan irreversiblemente. En las últimas etapas de la síntesis de la pared intervienen otros enzimas, como carboxidasas y endopeptidasas, que también son interferidos por estos fármacos. Existen varios tipos de síntesis de peptidoglicanos, que intervienen en la elongación, septación y en la forma celular. No todos los β -lactámicos tienen

Fig. F-1 SÍNTESIS DE LA PARED BACTERIANA



NaM: ácido N-acetil mirámico
 NaG: N-acetil glucosamina
 UDP: difosfato undina
 P: Fosforo inorgánico
 LMP: Monofosfato undina

Fuente: (22,34)

el mismo efecto sobre las bacterias; unos provocan efectos líticos, mientras que otros producen formas enormemente alargadas. De manera similar, estos fenómenos ocurren cuando se emplean concentraciones altas y bajas, respectivamente. Por último, se han descubierto unos receptores proteicos β -lactámicos en las bacterias, que se llaman proteínas fijadoras de penicilinas (PBP) y son fundamentales en la acción de los β -lactámicos, pues cuando no existen, hay una resistencia a estos fármacos. Los distintos β -lactámicos se unen a uno o varios de estos receptores, que pueden ser diferentes para cada uno de ellos.

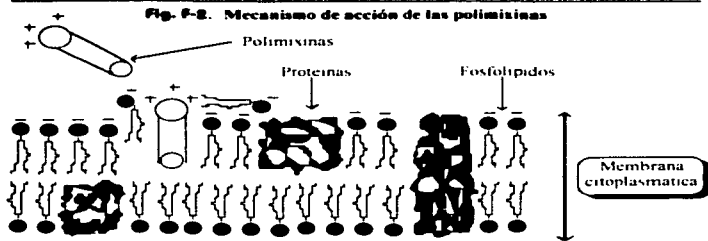
Los antibióticos β -lactámicos se unen a las proteínas fijadoras de penicilinas, situadas en la membrana celular, y dan lugar a una serie de fenómenos, que son los responsables del efecto final. Las bacterias que poseen autolisinas son lisadas por los β -lactámicos, mientras que las que no las poseen producen formas alargadas ante la presencia de estos fármacos.

Los antibióticos que inhiben la síntesis de la pared celular necesitan para ejercer su acción que la bacteria se halle en crecimiento activo. Son fármacos en general bactericidas y requieren que el medio en que se encuentre la bacteria sea iso o hipotónico, para que al perder la pared celular pueda estallar. Suelen ser más activos sobre las bacterias grampositivas por su mayor riqueza en peptidoglicano. Salvo excepciones, son poco tóxicos pues actúan selectivamente sobre la pared, estructura no presente en las células de los mamíferos.

2. ALTERACIÓN SOBRE LA MEMBRANA CITOPASMICA

Esta estructura es vital para todas las células, ya que entre sus propiedades incluye el actuar como barrera de permeabilidad selectiva, controlando de esta forma la composición del medio interno celular. Las sustancias que alteran esta estructura modifican la permeabilidad, permiten la salida de iones K^+ y macromoléculas, como los ácidos nucleicos, y causan un efecto lítico.

Los antibióticos que actúan modificando la membrana celular, son los polienos y las polimixinas. Los antibióticos polienicos (nistatina y anfotericina B) son activos frente a hongos. Las polimixinas se comportan como detergentes catiónicos. Son polipeptidos con un extremo liposoluble y otro hidrosoluble. El primero se une a los fosfolípidos de la membrana citoplásmica bacteriana y el segundo penetra en la parte hidrofílica. De esta forma se desorganiza esta estructura y aumenta su permeabilidad. Las bacterias más susceptibles son las que tienen en su membrana un mayor contenido de fosfolípidos (gramnegativas). [Fig. 8-2]. Todos estos antibióticos son líticos, incluso en bacterias en reposo, y tienen cierta potencial tóxica, especialmente la anfotericina B, ya que son capaces de unirse con los lípidos de las membranas citoplásmicas de las células de los mamíferos.

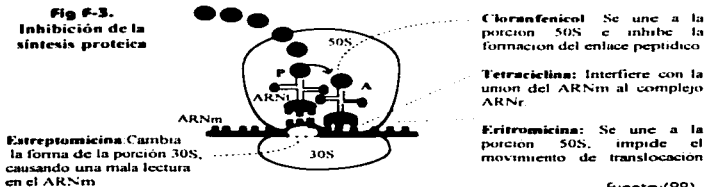


Fuente: (34)

3.- INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS PROTEICA:

El mecanismo de acción de los diferentes aminoglicósidos es similar, y el mejor estudiado es la de la estreptomicina. Estos antimicrobianos actúan uniéndose específicamente, de forma irreversible, con un receptor proteico de los ribosomas 30S. Esta unión causa, por un lado, el bloqueo de la actividad normal del complejo de iniciación, con lo que se detiene la síntesis proteica y, por otro, distorsiona el codón del lugar A, provocando la incorporación del ARNt a un aminoácido distinto al codificado. De esta manera se forman proteínas anómalas. Algunos aminoglicósidos como la amikacina, pueden unirse a los ribosomas 50S, por lo que también actuarían a este nivel. El cloranfenicol y las lincosamidas se unen en el ribosoma 50S e impiden la transferencia, inhiben la peptidiltransferasa y, por ello, la transpeptidación. Las tetraciclinas se unen a los ribosomas 30S y bloquean la fijación del aminoacil-ARNt en el lugar A. [Fig. F-3]

Fig. F-3.
Inhibición de la síntesis proteica



Fuente: (22)

4.- BLOQUEO DE LA SINTESIS DE ÁCIDOS NUCLEICOS:

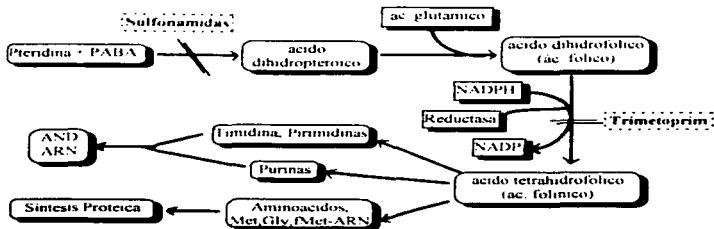
Las sulfamidas, ácido paraaminosalicílico [PAS], sulfonas y diaminopirimidinas (trimetoprim y pirimetaminas) interfieren en la síntesis de bases, las cuales son fundamentales para la obtención de nuevos ácidos nucleicos.

Los sulfamidas, PAS, y sulfonas son análogos estructuralmente del ácido paraaminobenzoico [PABA] y compiten por el en su incorporación, para formar ácido fólico. [Fig. F-4]. En realidad inhiben la dihidropteroato sintetasa, que es la enzima que incorpora el PABA para formar ácido dihidropterico. También se ha señalado que estos agentes desplazarían el PABA y entrarían en la cadena metabólica formando análogos no funcionantes del ácido fólico. Al inhibirse la formación del ácido fólico, se impide la progresión de la cadena metabólica, lo que causa un efecto bacteriostático. Estos antimicrobianos solo actúan frente a los microorganismos que necesitan sintetizar su ácido fólico y, por ello, no afectan las células del hombre que toman el ácido fólico exógenamente.

Los diaminopirimidinas, trimetoprim y pirimetaminas son análogos al radical pteridínico del ácido hidrofólico y, por tanto, la formación del ácido folínico. El trimetoprim tiene más afinidad por la enzima (reductasa) de las células bacterianas que por la de las células de los mamíferos, por lo que resulta poco tóxico. La combinación de sulfametoxazol y trimetoprim, es bactericida, porque bloquea dos pasos de esta cadena metabólica, por mecanismos sinérgicos.

El ácido nalidixico y otras quinolonas interfieren en la síntesis del ADN, por inhibición de la ADN-girasa. De forma semejante actúa la novobiocina. La replicación del ADN también se inhibe por la griseofulvina, que probablemente actúa por su analogía con las purinas.

Fig F-4 FORMACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO Y SUS DERIVADOS

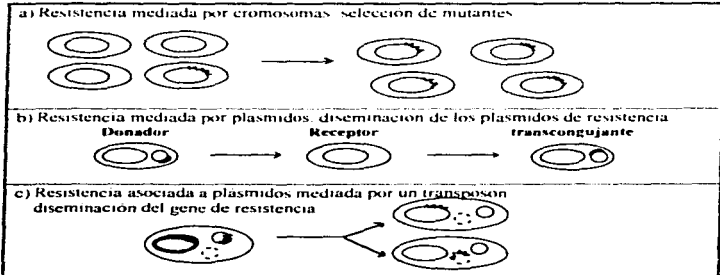


Fuente: (34)

[0] RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS

Junto con el descubrimiento de los antibióticos y su aplicación en la clínica, surge la esperanza del control y tratamiento de los padecimientos infecciosos de origen bacteriano. Esta esperanza se cumplió sólo en forma parcial en relación al tratamiento de algunos padecimientos causados por algunas bacterias como *Streptococcus*, *Staphylococcus*. Otros microorganismos, sin embargo, siguen planteando importantes problemas en su tratamiento; éstos son los que presentan resistencia a los drogas antimicrobianas como *Staphylococcus* y las enterobacterias entre las que encontramos a *Salmonella* spp. y *Shigella* spp.⁽¹⁾

Los mecanismos de resistencia bacteriana son complejos, variados y no del todo comprendidos. Lorian y col. han provisto una discusión detallada a cerca de ese tema tan complejo. Algunos mecanismos son codificados por el ADN cromosómico, producido por la mutación genética, y pueden ser transferidos a otras bacterias mediante transformación o transducción. Otros son mediados por fragmentos de ADN extracromosómicos (plásmidos) que pueden pasar de unas bacterias a otras y, tal vez, de una especie a otra, por conjugación si hay factores de transferencia presentes. Aun peor, algunas de estas moléculas de ADN están en transposones, segmentos genéticos que pueden moverse entre los cromosomas o entre cromosomas y plásmidos [Cuadro G-1]. En el cuadro G-2 se resumen los tipos más importantes de defectos y mecanismos de resistencia.^(2,3)

CUADRO G-1 DISEMINACIÓN DE LOS GENES DE RESISTENCIA

Fuente: (22)

CUADRO G-2 MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA A LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

Tipo de defecto	Ejemplo	Mecanismo
Entrada inadecuada en la célula bacteriana	Aminoglucósidos y especies de <i>Pseudomonas</i>	Defectos poco comprendidos en las "permeasas" y otros mecanismos de transporte, en especial bacterias gramnegativas.
Inactivación enzimática del antibiótico	β -lactamasas y varias bacterias	Enzimas codificados cromosómicos y/o de plásmidos con varias especificidades para las penicilinas y cefalosporinas.
	Aminoglucósidos y bacterias gramnegativas	Varias enzimas que afectan la acetilación, fosforilación y adenilación. Los aminoglucósidos varían en susceptibilidad a las enzimas.
	Cloranfenicol y <i>Saureus</i> o bacterias gramnegativas	Acetiltransferasas codificadas en plásmidos son responsables de la mayor parte de la resistencia a esta droga. La resistencia es constitutiva en las bacterias gramnegativas, pero inducida por el antibiótico en <i>Saureus</i> .
Alteración de las proteínas ligadoras de penicilina (PBP)	Antibióticos β -lactámicos y bacterias grampositivas	Se necesitan PBP intactos para la actividad de los drogas β -lactámicos. Cambios en estas proteínas causan múltiples resistencias en <i>Staphylococcus</i> y, probablemente, resistencia a la meticilina en <i>Saureus</i> .
Alteración de los ribosomas	Eritromicina y <i>Saureus</i>	La metilación del ribosoma 30S, mediada por plásmidos, bloquea la unión de la droga al ribosoma.
Síntesis de caminos bioquímicos de resistencia	Trimetoprim; sulfonamidas y bacterias gramnegativas	Enzimas con codificación metabólica en plásmidos que son <i>in situ</i> resistentes a la acción de la droga: dihidropterato sintetasa para las sulfonamidas y dihidrofolato reductasa para trimetoprim.

Fuente: (6E)

El principal mecanismo de resistencia existente entre las enterobacterias es la presencia de plásmidos, lo cual habitualmente trae como consecuencia la resistencia a varios antimicrobianos o sea la resistencia múltiple, de manera que un antimicrobiano puede seleccionar poblaciones con resistencia a otros, diferentes.⁽¹⁾

En el pasado se han observado eventos epidemiológicos, que han dejado la impresión de que los bacterias al adquirir un plásmido que les confiere resistencia múltiple, adquieren también características peculiares de patogenicidad, a juzgar por observaciones clínicas y epidemiológicas llevadas a cabo durante el estudio de brotes.⁽¹⁾

(H) PRUEBAS DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA :

El papel primario de los laboratorios de microbiología clínica consiste en brindar información con la cual los médicos puedan diagnosticar y tratar enfermedades infecciosas. La identificación de un microorganismo que ha sido recuperado de un espécimen clínico a menudo beneficia al paciente mediante la identificación definitiva de una enfermedad confusa ayudando a la selección provisoria del tratamiento quimioterápico. Pero las dos piezas de información más importantes para un clínico son: 1) si hay un agente infeccioso presente y 2) qué antimicrobiano brindara tratamiento adecuado ⁽⁶⁷⁾.

Estas prioridades surgieron de uno de los avances médicos más grandes de este siglo : el descubrimiento de la penicilina, en 1928, realizada por Alexander Fleming quien observó y concluyó que la cepa de *Penicillium notatum*, estaba produciendo una sustancia bacteriolítica difusible capaz de destruir los estafilococos. El antibiótico desconocido de Fleming que luego denominó penicilina, anunció el advenimiento de la era antibiótica moderna. La investigación de la penicilina fue estimulada por el descubrimiento en 1932 del Protosil, por Domagk y en 1939, Florey y Chain desarrollaron una técnica práctica mediante la cual el extracto antimicrobiano de las especies de *Penicillium* podía obtenerse con pureza y cantidad suficiente para su uso en humanos. ^(68, 69)

Cuando los antibióticos estuvieron disponibles en el mercado, pronto se tornó evidente la necesidad de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Antes de la Segunda Guerra Mundial, la producción de penicilina era limitada y extremadamente costosa. Por lo tanto, se necesitaba un modo de predecir cuando el uso de penicilina iba a curar a un paciente de una enfermedad infecciosa. Durante la Segunda Guerra Mundial se descubrieron otros antibióticos y se establecieron patrones de susceptibilidad contra varios microorganismos. A través de su prolongado interés en los microbios del suelo, en 1943 Waksman descubrió la estreptomicina y, poco después, Dubos descubrió la gramicidina y la tiorocidina. Aunque estos nuevos antibióticos eran verdaderamente "drogas maravillosas" en el momento de su introducción, pronto aparecieron cepas bacterianas resistentes. Por lo que las pruebas de susceptibilidad llegaron a ser una necesidad práctica ⁽⁶⁷⁾.

El optimismo inicial, que hizo pensar que los antibióticos pondrían fin a la infección bacteriana, dió paso a la aceptación renuente de que los recursos quimioterapéuticos bien manejados podrían controlar la enfermedad. Unas pocas bacterias han mantenido su susceptibilidad prevista a la penicilina, pero la lista de bacterias con susceptibilidad predecible es cada día más corta. La prevalencia de cepas productoras de β -lactamasas es lo suficientemente alta como para que no pueda suponerse la susceptibilidad a la penicilina de los organismos ^(68, 69).

Generalmente se recomienda estudiar sólo los aislamientos que producen una infección. Las bacterias recuperadas de un líquido corporal normalmente estéril por lo general son patógenos. Pero para el caso de la presencia de enteropatógenos en muestras diarréicas debe considerarse la flora colonizadora presente, por lo que los cultivos deben estudiarse con detalle antes de realizar una prueba de susceptibilidad, en particular por que hay múltiples especies de microorganismos presentes. ^(19, 20)

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana tienen dos objetivos principales al ser aplicadas. Primero, evalúan las interacciones *in vitro* entre un microbio aislado y los agentes antimicrobianos que podrían ser apropiados para el tratamiento de una infección *in vivo*. Segundo, Brinda datos que ayudan a saber si las dosis seleccionadas de un antibiótico son las adecuadas. ^(19, 20)

Se han ideado varias pruebas de susceptibilidad (o sensibilidad) antimicrobiana. Las dos pruebas de referencia son las técnicas macroscópicas de dilución en caldo y en agar. Ambas fueron programadas para cuantificar la mínima concentración del antibiótico que inhibe el crecimiento visible, *in vitro*, del microorganismo: concentración mínima inhibitoria (MIC). Las pautas para el tratamiento antimicrobiano están destinadas, por lo común, a la técnica de difusión en discos (prueba de Bauer-Kirby), en la que las interpretaciones clínicas derivan de las correlaciones con las pruebas de referencia. En años recientes, un gran número de laboratorios ha utilizado en rutina, una prueba en caldo miniaturizada (prueba de microdilución en caldo) o un sistema comercial automatizado. ²⁴

El medio más útil para comprobar la adecuación del tratamiento antimicrobiano en muchas infecciones es la respuesta clínica del paciente al tratamiento y, si fuera necesario, la demostración mediante cultivos repetidos, de que el microorganismo infectante ha sido eliminado. ^(19, 20)

• PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD POR MACRODILUCIÓN EN CALDO:

Fue de las primeras en ser desarrolladas y aún sirve como método de referencia. Se preparan diluciones seriadas del agente antimicrobiano en caldo, después de lo cual se agrega una suspensión bacteriana normalizada [Fig. M-1]. A cada tubo (10 tubos), se le agrega una cantidad de antibiótico diluido en serie, desde 100 µg/ml hasta 0.4 µg/ml. El tubo No. 10 no contiene antibiótico y sirve como control de crecimiento. Se inocula cada suspensión calibrada del microorganismo en estudio y se incuba a 35°C por 18 horas. Al final del tiempo se examinan visualmente los tubos controlando la turbidez. La turbidez indica que el crecimiento bacteriano no fue inhibido por la concentración de antibiótico correspondiente al número de tubo. Se busca el punto de ruptura que corresponde a los tubos donde se empieza a observar crecimiento. Este punto de ruptura indica la MIC, definida como la concentración mínima del antibiótico en µg/ml que impide el crecimiento bacteriano *in vitro*. Sin embargo la MIC se interpreta como la

concentración de antibiótico, contenida en el primer tubo de la serie, que inhibe el crecimiento visible. (62,67)

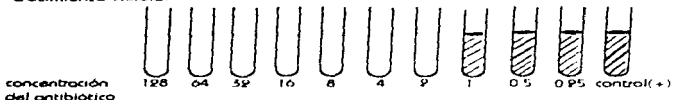


Fig. H-1 La concentración mínima inhibitoria para la prueba ilustrada aquí es 2 µg/ml.

Fuente (62)

• PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD POR DILUCIÓN EN AGAR

Es el segundo método de referencia, ha sido exitosamente adaptado para uso de rutina en los grandes laboratorios mediante la prueba de concentraciones seleccionadas de antibióticos. Se inocula una suspensión normalizada de bacterias en una serie de placas de agar, cada una con diferentes concentraciones de antibióticos, acompañando al rango terapéutico de la droga. Los microorganismos que son sensibles a la concentración del antibiótico en una placa de agar dada no producen círculo de crecimiento en el lugar del inóculo, mientras los que son resistentes producen colonias circulares. Las placas están marcadas de modo que cada microorganismo puede ser identificado con un número específico.

Para facilitar las pruebas de un gran volumen de cultivos se utiliza un replicador de Steers. La característica principal de este instrumento es que tiene una cabeza de rarga provista con 32-36 puntas inoculadoras de superficie plana, de 3mm de diámetro cada una. La cabeza está unida a un pistón y mecanismo de cilindro con resortes, mediante el cual puede moverse hacia arriba y abajo, en un plano vertical. La contraparte es una placa de siembra de aluminio con 32-36 receptáculos. Estos están colocados de tal modo que, cuando la placa de siembra está apropiadamente alineada con la guía de la base del replicador, cada una de las puntas inoculadoras de la cabeza móvil encaja exactamente en los receptáculos, donde pueden colocarse diferentes suspensiones bacterianas.

La placa de susceptibilidad por dilución en agar se inocula colocando la bandeja de siembra exactamente debajo de la cabeza inoculadora se baja la cabeza de modo que las puntas se extiendan completamente en cada uno de los receptáculos, tomando aproximadamente 0,003 ml. de la suspensión bacteriana en la superficie de cada punta. Luego se levanta la cabeza y se coloca una caja de agar que contiene la concentración del antibiótico bajo las puntas, las que se bajan de modo que la superficie plana de cada punta toque la superficie del agar. Se levanta la cabeza y se cargan las puntas en los receptáculos para una nueva inoculación, repitiendo para todas las placas de antibióticos en prueba, después se incuban a 35°C durante 18 h. (62,67)

• PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD POR DIFUSIÓN EN DISCOS •

Con el advenimiento de varios antibióticos nuevos durante la década de 1940, los métodos de dilución en tubo ya no resultaron prácticos para el gran volumen de trabajo requerido. En 1943, Foster y Woodruff colocaron una tira de papel que había sido impregnada con antibióticos en la superficie de una placa de agar previamente inoculada. Al año siguiente Vicent y Vicent introdujeron discos de papel que permitían probar aun más antibióticos. En 1945, Morely preparó el terreno para la comercialización de los discos, demostrando que los discos impregnados podían ser secados y almacenados antes de su uso. Hacia fines de la década de 1950 la situación de esta prueba en todos los laboratorios era un caos, la concentración del antibiótico en los discos variaba, se empleaba una amplia variedad de medios, los métodos de inoculación diferían de laboratorio en laboratorio. Hacia finales de 1950 estudios realizados por Bauer, Perry y Kirby demostraron por primera vez que cepas bacterianas probadas contra un antibiótico dado tienden a caer en categorías de resistente o susceptible: solo un pequeño porcentaje (5% o menos), cae en un rango intermedio. Así, si un laboratorio informa un alto porcentaje de intermedios, debe de reexaminarse el procedimiento.^(19, 20)

La prueba de Bauer Kirby modificada ha sido aceptada como la técnica estándar para la realización de las pruebas de susceptibilidad por difusión en discos, y brinda información útil. Sin embargo la prueba debe aplicarse solo a especies bacterianas que han sido totalmente evaluadas. No deben probarse bacterias que crecen lentamente, que necesitan nutrientes especiales o que requieren CO_2 o condiciones anaerobias para crecer, a menos que la validez del procedimiento haya sido documentada.⁽²¹⁾

El principio básico del método de difusión en discos para la comprobación de la susceptibilidad antimicrobiana [Fig. 11-2], nos dice que tan pronto como el disco impregnado se pone en contacto con la superficie húmeda, el agua es absorbida por el papel de filtro y el antibiótico difunde al medio que lo rodea. El promedio de extracción del antibiótico es mayor que su difusión hacia el medio, de modo que la concentración inmediatamente adyacente al disco puede exceder a la del disco mismo. Sin embargo, a medida que aumenta la distancia del disco, se produce una reducción logarítmica de la concentración del antibiótico. Si la placa ha sido previamente inoculada con una suspensión bacteriana, se produce un incremento simultáneo de bacterias en la superficie del agar. Cuando se alcanza una masa de bacterias crítica, la actividad inhibitoria del antibiótico es superada y se produce el crecimiento bacteriano. El tiempo (tiempo crítico) necesario para alcanzar la masa celular crítica (4 a 10 horas en las bacterias estudiadas habitualmente) es característico para cada especie, pero es influido por la composición del medio y la temperatura de incubación. La amplitud lateral de la difusión antimicrobiana antes de que sea alcanzado el tiempo crítico será afectada por la profundidad del agar, por que la difusión ocurre en tres dimensiones. El punto en el cual se alcanza la masa celular crítica aparece como un círculo marginado bien marcado de crecimiento bacteriano, con el centro del disco formando el centro del círculo si la prueba ha

sido realizada correctamente [Fig. H-4]. La concentración de antibiótico difundido en esa zona se conoce como concentración crítica y se aproxima a la MIC obtenida en las pruebas de dilución. Aunque en la práctica no se hace el cálculo directo de la concentración inhibitoria, la MIC puede calcularse con razonable exactitud si se conocen las características de la difusión antimicrobiana y el crecimiento bacteriano.^(62,63)

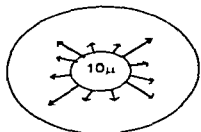


Fig.H-3 La concentración del antibiótico disminuye a medida que aumenta la distancia del disco

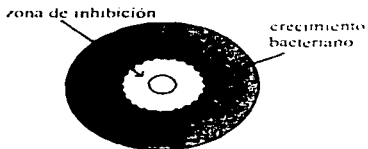


Fig.H-4 Placa de susceptibilidad en disco que muestra el mismo principio que la figura H-3

Fuente: (62)

• **PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD POR MICRODILUCIÓN EN CALDO :**

Aquí la susceptibilidad a los antibióticos es determinada en una serie de receptáculos que están moldeados en una placa plástica. Cada placa puede contener 80, 96 o más receptáculos, según el número y concentración de los antibióticos que se incluyan en el panel de prueba de susceptibilidad.

El principio de esta prueba es el mismo de la prueba macroscópica de referencia. Los aislamientos bacterianos son expuestos a una serie de diluciones de cada agente antimicrobiano, después de lo cual se determina la concentración de la droga que inhibe el crecimiento mediante inspección visual. Las ventajas del método de microtubo son el uso de pequeños volúmenes de reactivos y el gran número de bacterias que pueden ser probadas de forma simple y poco costosa. Pero el intenso trabajo que requiere la preparación de estas placas ha sido el mayor impedimento para su uso en rutina. La conservación de las placas debe ser a -20°C, o menos hasta su uso.^(62,67)

• **PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD AUTOMATIZADAS :**

En teoría, la identificación del aislamiento bacteriano y la determinación, el mismo día, de su susceptibilidad antimicrobiana pueden guiar mejor el uso clínico de los antibióticos y acortar el tiempo de hospitalización y mejorar el cuidado del paciente.⁽⁷³⁾

Los avances recientes caen en dos categorías: 1) adaptaciones de los métodos manuales estándar (placas de microdilución en caldo) y 2) uso de instrumentos automatizados, a menudo equipados con computadoras para el análisis de los resultados. Por ejemplo el sistema AUTOBAC 1 contiene una cubeta con 13 compartimentos para 12 drogas, un dispensador en disco para decantar la droga del disco sin bloquear el camino óptico y un fotómetro para medir el índice de dispersión de luz; su fundamento se basa en que el fotómetro utiliza dispersión de luz anterior a 35°C para normalizar el inóculo y determinar la susceptibilidad, comparando el crecimiento en presencia de la droga con el control. Otro sistema es el MS-2 el cual contiene una cubeta de prueba para crecimientos y 12 cámaras para probar las drogas, un disco sellador que coloca los discos y los sella para que no interfiera la luz y un módulo de análisis en el cual las cubetas se incuban, agitan y controlan mediante una serie de electrodos emisores de luz (LEDs). Su fundamento es que el crecimiento se deteriora por medidas periódicas de la densidad óptica con LEDs, y una interpretación computarizada de la susceptibilidad es producida por comparación con el crecimiento de control. Finalmente el sistema AIMS [sistema automicrobio] que contiene tarjetas de poliestireno descartables conteniendo sustancias bioquímicas, inhibidoras o antibióticas, un módulo para dilución y colocación del inóculo en las tarjetas plásticas, un módulo lector-incubador que puede manejar hasta 120 tarjetas, un módulo computarizado para análisis de resultados y un módulo para visualización de datos e impresión de los resultados, aquí las microcubetas en las tarjetas rehidratadas son examinadas mediante LEDs, y la lectura inicial sirve como línea de base y se compara periódicamente la turbidez con controles de crecimiento.^(15, 23)

Es importante destacar que las pruebas de susceptibilidad antibiótica son una guía para el clínico, no una garantía de eficacia del agente antimicrobiano. Así como el objetivo de los microbiólogos ha sido, y debe continuar siendo, la provisión de pruebas *in vitro* normalizadas que puedan ser reproducidas día con día y laboratorio tras laboratorio, para tener un seguimiento real y actual de los patrones de susceptibilidad antimicrobiana y determinar con esto con bases científicas esquemas de tratamiento adecuados en aquellas infecciones que más se presentan en nuestra población.^(16, 2)



III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

Las enfermedades diarreicas constituyen junto con las infecciones respiratorias agudas, cerca del 80% de las consultas médicas particularmente en lactantes y preescolares. Pero además, la enfermedad diarreica es la causa más frecuente de defunción en niños menores de cinco años de edad tanto en México como en otros países en vías de desarrollo y también una de las causas más comunes de muerte prevenible en los países desarrollados. (1, 3)

En encuestas realizadas se conoce que aproximadamente el 10% de los casos de diarrea aguda son diarrea con sangre, de aquí *Shigella spp.* es el patógeno más frecuentemente aislado, *Shenteritidis*, *S. choleraesuis*, *S. paratyphi*, *E. Coli enteroinvasiva ECEI*, *E. Coli enterohemorrágica ECEH*, *V.parahaemolyticus*, *C. jejuni*, causan también diarrea con sangre, por otro lado, en algunos estudios se encontró que *E. histolytica*, es responsable en un mínimo porcentaje de estos casos. (1, 2, 6)

A diferencia de la diarrea aguda sin sangre en heces, en los casos de diarrea aguda con sangre o disenteria no basta con el manejo de hidratación oral y nutrición, si no además se requiere de tratamiento antimicrobiano específico para acortar la duración del cuadro clínico, disminuir el periodo de infectividad y evitar las complicaciones que puedan ser causa de muerte; sin embargo, en nuestro país no existen estudios que permitan aplicar un esquema terapéutico adecuado para esta enfermedad. (1, 2)

El principal mecanismo de resistencia existente entre las enterobacterias está regulado por plásmidos; la presencia de un plásmido en una bacteria habitualmente trae como consecuencia la resistencia a varios antimicrobianos. Y debido al aumento de resistencia a los antimicrobianos habituales se hace necesario evaluar la eficacia de nuevas modalidades de antibioticoterapia. (1, 6)

Con base en lo anterior, es importante realizar periódicamente estudios bacteriológicos que determinen, en los casos de diarrea aguda con y sin sangre en niños menores de cinco años, la identificación de los agentes causales, frecuencia de aislamiento y sensibilidad antimicrobiana de los mismos. Estos estudios, pueden proporcionar un panorama epidemiológico que puede ser de mucha ayuda para aplicarlo directamente en el tratamiento de los pacientes.



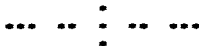
IV.- OBJETIVOS :

- Realizar el aislamiento e identificación de los enteropatógenos bacterianos asociados a la diarrea aguda con y sin sangre en niños menores de cinco años.
- Determinar la frecuencia y distribución por grupos etarios (<11, 12-23 y 24-60 meses), de los diferentes enteropatógenos bacterianos identificados.
- Evaluar la susceptibilidad antimicrobiana de las diferentes cepas de *Shigellas spp*, *Salmonellas spp*, *Aeromonas spp* y *Plesiomonas spp* encontradas en el estudio.



V.- HIPÓTESIS :

- La frecuencia de los enteropatógenos bacterianos aislados en orden decreciente de las muestras diarreicas serán Shigella spp., Campylobacter spp., Salmonella spp., Aeromonas spp. y Plesiomonas spp. , en base a estudios anteriores.
- En los casos de diarrea aguda sin sangre se obtendrá un mayor aislamiento de Salmonella spp. en lactantes y en el grupo de 12-23 meses. Y para los casos de diarrea aguda con sangre se obtendrá un mayor aislamiento de Shigella spp. en preescolares y Campylobacter spp. en menores de un año, en base a estudios previos.
- Las cepas de Shigella spp., Salmonella spp., Aeromonas spp. y Plesiomonas spp. presentarán resistencia a los antibióticos que son actualmente de primera elección (ampicilina, cefotaxima, claranfenicol, ciprofloxacina, ácido nalidizico, Trimetoprim/sulfametaxazol), esto es debido al uso indiscriminado de estos en el manejo de la enfermedad diarreica.



VI.- PARTE EXPERIMENTAL

[A] DISEÑO DE LA INVESTIGACION :

• TIPO DE ESTUDIO:

Este es un estudio observacional, prospectivo, transversal y comparativo.

• POBLACION :

Las muestras de diarrea aguda con y sin sangre, se recolectaron de las unidades de atención médica de primer nivel del IMSS No. 7, 9, 15, 23, 31 y 43 y del Hospital Infantil de México Federica Gómez, durante el período de Junio de 1995 a Septiembre de 1996. El procesamiento de las muestras se realizó en la Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS.

• CRITERIOS DE INCLUSION:

- _ Niños menores de 5 años y mayores de 8 días de edad, sin importar el sexo.
- _ Que al menos presentaron en un periodo de 24h, tres o más evacuaciones diarreicas o al menos una evacuación con moco y/o sangre.
(Por cada caso de diarrea con sangre captado para el estudio se buscó un caso de diarrea aguda sin sangre dentro del mismo grupo de edad)

• CRITERIOS DE EXCLUSION:

- _ Aquellos que recibieron algún antibiótico (excepto penicilina) en los últimos 3 días.
- _ Los que presentaron diarrea con más de tres días de evolución

• VARIABLES:

Variables Independientes:

- _ Medios utilizados para el aislamiento de los diferentes enteropatógenos bacterianos.
- _ Antimicrobiano y su concentración.

Variable Dependiente:

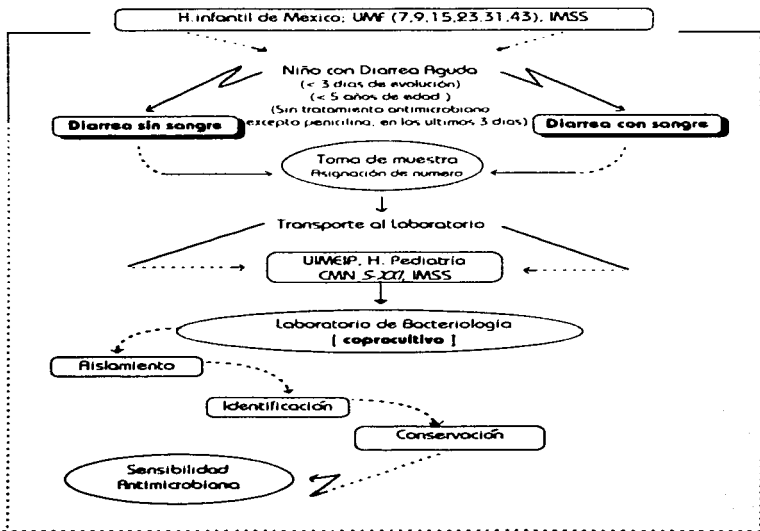
- _ Frecuencia de aislamiento de los diferentes enteropatógenos bacterianos.
- _ Sensibilidad de cada microorganismo a los diferentes antimicrobianos

• **DISEÑO ESTADÍSTICO:**

La frecuencia de enteropatógenos encontrados de acuerdo a la edad y al tipo de muestra (con o sin sangre) se analizó por medio de chi cuadrada (χ^2), tomando el valor de $p < 0.05$ como significativo. (74,75)

• **DIAGRAMA DE FLUJO**

METODOLOGÍA GENERAL:



[B] MATERIAL :

1 - MATERIAL GENERAL:

- _Albatenguas
- _Asas bacteriológicas
- _Aspirador de seguridad para pipetas
- _Bolsas de papel para autoclave (Bel-Art)
- _Bolsas de plástico con cierre hermético
- _Cajas petri desechables de 100 X 15mm (Technicare)
- _Espátula
- _Fascos de Plástico de 10 ml. de boca ancha con tapón de rosca
- _Fascos de vidrio de 20 ml con tapón de rosca
- _Frasco dispensador con émbolo de 10ml (Bel-Art)
- _Frasco gotero con pipeta color ámbar 70ml
- _Estandar 0.5 de Mc Farland (BioMeriux)
- _Gasas
- _Gradillas
- _Guantes desechables (Ansell medical)
- _Hisopos esteriles de daaron (Metrix)
- _Lapiz diamante punta carburo de tungsteno
- _Neveras con congelante
- _Matraz Erlenmeyer con tapón de rosca de 125, 250, 500 y 1000 ml (Pyrex)

- _Mechero magnético (Technomara)
- _Membrana de nitrocelulosa [25mm de diámetro y poro de 0.65µm] (Millipore)
- _Micropipeta de 1000µl (Lobpipette)
- _Papel filtro de 15 X 30mm
- _Papel Parafilm (American Company)
- _Pinzas de disección
- _Pipetas serológicas de vidrio de 1, 2, 5 y 10 ml
- _Portaobjetos 27 X 75 mm (Corning)
- _Probetos graduados de 100, 500, 1000 y 2000ml (Pyrex)
- _Puntas desechables esteriles para micropipeta
- _Sensi-discos
- Cefalotina [30µg] (BBL)
- Acido Nalidixico [30µg] (BBL)
- _Termómetro de -20 a 110°C
- _Tubos eppendorf esteriles de 1.5ml
- _Tubos de ensaye de 12 X 75 mm (Kimax)
- _Tubos de vidrio con tapón de rosca 13 X 100mm y de 16 X 150mm (Pyrex)
- _Vasos de precipitado graduados de 10, 50, 100 y 250 ml (Pyrex)
- _Velas de parafina

2.- MATERIAL BIOLÓGICO:

- _ Cepas control:

E. coli ATCC 25922;

S. aureus ATCC 29213;

P. aeruginosa ATCC 27853.

3.- EQUIPO:

- Jarra de anaerobiosis (BBL)
- Estufa bacteriológica a 37°C y 42°C (Lab line Instruments Inc.)
- Refrigerador a 4°C (Revco)

- Congelador a -70°C (Forma Scientific)
- Microscopio Óptico (Nikon)
- Autoclave (Fehlimex)
- Campana de seguridad biológica (Nuair)
- Replicador de Steers

4.- MEDIOS Y REACTIVOS:

• **Medios:**

- CB:** Cary-Blair (BBL)
- PVA:** Alcohol PoliVinílico
- CS:** Caldo Selenito de Sodio (Oxoid)
- MH:** Agar de Mueller Hinton (Bioxon)
- MC:** Agar de Mac Conkey (Bioxon)
- MC/S:** Agar de Mac Conkey-Sorbitol (Bioxon)
- XLD:** Agar Xilosa-Lisina-Desoxicolato (Bioxon)
- SS:** Agar para Salmonella y Shigella (Bioxon)
- GS:** Agar Gelosa Sangre (Bioxon)
- GS/A:** Agar Gelosa Sangre (Bioxon) con Ampicilina [10 mg/L] (Sigma Chemical)
- GCM:** Agar Gelosa Chocolate (Bioxon)
- RC S/A:** Agar Carbón (Oxoid)
- RC C/A:** Agar Carbón (Oxoid) con Cefoperazona [32mg/L], Cicloheximida [100mg/L], Vancomicina [10mg/L]; (Sigma Chemical)
- TSI:** Agar de Hierro Triple Azúcar (Bioxon)
- FEW:** Agar de Fenilalanina (Bioxon)
- CIT:** Agar de Citrato de Simmons (Bioxon)
- NO₃:** Agar para Nitratos (Difco)
- MNO:** Medio Movilidad Indol Ornitina (Bioxon)

- O/F:** Medio Básico de Hugh y Leison O/F (Bioxon)
- LIS:** Caldo de Lisina Descarboxilasa (Bioxon)
- URE:** Caldo Urea (Bioxon)
- MAL:** Caldo Malonato (Difco)
- AMVP:** Caldo de Paja de Metilo/Voges-Proskauer (Bioxon)
- MANN:** Caldo Manitol (Difco)
- INO:** Caldo Inositol (Difco)
- NaCl:** Cloruro de Sodio (Merck) [1, 6, 6.5, 8, 10, y 12%] en Caldo Soya Trypticasa (Difco).
- ESC:** Agar Esculina (Bioxon)
- API-ZOE:** para Enterobacterias (bioMérieux)
- API-ZONE:** para No Enterobacterias (bioMérieux)
- BHI:** Brain Heart Infusion Broth (Difco) con Glicerol [30%] (Sigma Chemical)
- GE:** Gelosa especial Medio Dorset
- SSI:** solución salina isotónica

• **Reactivos**

- _ Hipurato de sodio [1%] (Sigma Chemical)
- _ Soln. Ninhidrina [3.5%] (Sigma Chemical)
- _ Indol de Kovacs
- _ Indicador Rojo de metilo (Sigma Chemical)
- _ α -naftol [1-naftol], (Sigma Chemical)
- _ Hidróxido de potasio [40%] (Merck)
- _ Cloruro Ferrico (Merck)
- _ Kovacs (pba. oxidasa): Diclorigrato de tetrametil-p-fenilendiamina [1%]. (Sigma Chemical)
- _ Cristal Violeta (Sigma Chemical)
- _ Solución de Lugol
- _ Etanol:Acetona [1: 1], (J.T. Baker)
- _ Safranina O (Sigma Chemical)
- _ N,N-dimetil-1-naftilamina [0.6%] (Difco)
- _ Ácido sulfanílico[0.8%]. (Difco)
- _ Zinc metálico en polvo. (Difco)
- _ Peróxido de hidrógeno [30% w/w] (Sigma Chemical)
- _ Antisueros para *Shigella* spp. y *Salmonella* spp. (Difco) ⁽⁹⁹⁾
- _ Ampicilina (USP)
- _ Cefotaxima (USP)
- _ Cloranfenicol (Globe Chemicals)
- _ Ciprofloxacina (USP)
- _ Ac Nalidizico (USP)
- _ Trimetoprim (ROCHE-SYNTAX)
- _ Sulfametozazol (ROCHE-SYNTAX)

[C] TÉCNICAS :

1.- COCOCULTIVO (59, 70)

a) Colección de la muestra :

La materia fecal debe ser colectada en la etapa temprana de la enfermedad, cuando los enteropatógenos generalmente están presentes en la muestra en mayor número y preferiblemente antes de usar algún tratamiento con antibióticos. Idealmente se prefiere una muestra de la materia fecal mas que un hisopo rectal; sin embargo, en la práctica en determinados casos es necesario tomar la muestra por hisopo rectal, tal como cuando es deseable coleccionar la muestra inmediatamente o cuando el transporte rápido de la muestra al laboratorio, tenga problemas. También es aconsejable para aquellas bacterias que invadan la mucosa en la parte interior (por ejem. *Shigella spp*), coleccionar cuidadosamente la muestra, raspando la mucosa intestinal con el hisopo.

La materia fecal debe ser procesada tan rapido como sea posible, no pasándose mas de dos horas después de la coleccion. De no ser esto posible, una parte de la materia fecal debe ser transferida con un hisopo a un medio de transporte.

• *Conservación y transporte de materia fecal :*

El número de hisopos necesarios para la inoculación variará dependiendo del número de enteropatógenos buscados. En general por lo menos dos hisopos deben tomarse.

Las muestras que no pueden ser inoculadas dentro de las dos horas de coleccion deben ser refrigeradas o colocadas en un medio de transporte (si la muestra presenta moco y resto de epitelio también se transfiere), para que los patógenos sobrevivan más tiempo. Esto es especialmente critico para *Shigella spp* y *Campylobacter spp*. La mayoría de los patógenos, con la posible excepción de estos dos organismos, sobreviven en un medio de transporte durante un periodo de tiempo a temperatura ambiente (una semana) ; por lo que desde el momento de la coleccion de la muestra fecal hasta su procesamiento en el laboratorio debe permanecer en refrigeración (neveras con congelante)

El medio de transporte Cary-Blair, es útil para la preservación y tratamiento de muestras para *E.coli*, *Campylobacter spp*, *Salmonella spp*, *Shigella spp*. Es estable y puede guardarse para su uso futuro en tubos con tapón de rosca. Otros medios de transporte similares son el de Amies y Stuart

Parte Experimental

• Medios de enriquecimiento :

Se utiliza el caldo selenito que favorece el aislamiento de *Salmonella spp* de muestras de pacientes enfermos y convalecientes. Otro medio alternativo puede ser el caldo tetracionato-verde brillante

• Toma de la Muestra:

Los viales empleados para el transporte: Cary-Blair (CB), Tubo con Caldo Selenito de sodio(CS) y frasco con Alcohol Polivinilico (PVA) de la materia fecal se etiquetaron con la siguiente información :

- Nombre del paciente
 - Edad (meses y años)
 - Clave del paciente.
 - Tipo de muestra : (a) diarrea aguda con sangre
(b) diarrea aguda sin sangre
 - Clave del centro
 - Fecha de muestreo
-
- De la muestra de la materia fecal, se tomó una porción **Incluyendo sangre y moco** con el primer hisopo; o en dado caso un hisopado rectal y se inoculó en el tubo CB insertándolo dos o tres veces. (si la muestra era suficiente se inoculó el CB con una cantidad considerable).
 - Para la inoculación del CS, este se encontraba previamente a temperatura ambiente. Se tomó una porción de las heces con el segundo hisopo y se introdujo en el tubo de caldo selenito, cerrando firmemente (se selló con papel parafilm para evitar derrames). El tubo permaneció a temperatura ambiente hasta su llegada al laboratorio.
 - Con la ayuda de un tercer hisopo se tomó una porción de heces y se introdujo en el vial con PVA hasta la marca señalada (nunca excediendo de la marca). Se depositó el hisopo en la solución y se homogenizó vigorosamente. Se cortó el hisopo y se cerró con firmeza (se selló con una tira de papel parafilm). El vial se mantuvo a temperatura ambiente hasta su llegada al laboratorio.

NOTA: Los viales de PVA se enviaron al laboratorio de parasitología para su procesamiento.

b) Procesamiento en el laboratorio :

1.-) Registro:

Al recibir las muestras provenientes de la clínica se procedió a su registro en las hojas de "registro y resultados" anotando datos personales y características de la muestra

2.-) Inoculación de medios de cultivo :

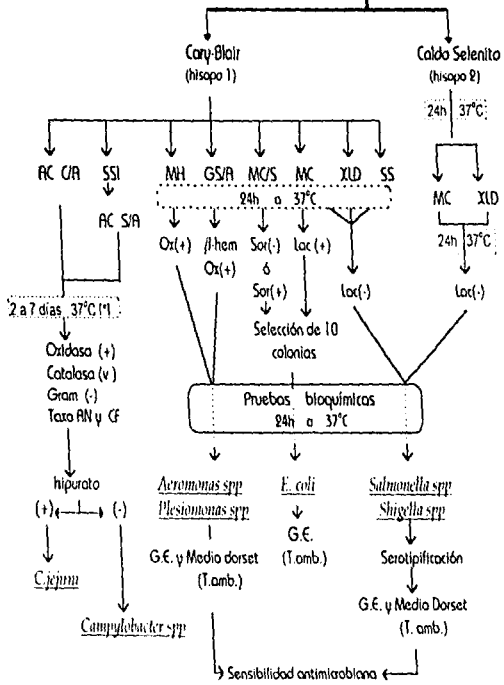
El cultivar inmediatamente es particularmente útil para *Shigella_spp* y *Campylobacter_spp*. Hay numerosos medios útiles que varían de selectividad para permitir el crecimiento de ciertas bacterias enteropatógenas e inhibición del crecimiento de grampositivos y algunas bacterias gramnegativas. Estos medios también permiten la diferenciación inicial de especies de bacterias por morfología colonial.

Los medios altamente selectivos pueden ser sembrados con un inóculo grande de heces (3 asadas), mientras que los medios de baja selectividad debe de ponerse un inóculo pequeño (una asada). Es útil, especialmente cuando más de tres placas van a inocularse. También es útil prevenir la transferencia de mucha muestra por que distorsiona la apariencia de las colonias.

e El hisopo proveniente del medio de transporte Cary-Blair (CB) se inoculó en los medios de MacConkey (MC), MacConkey con Sorbitol (MC/S), Salmonella-Shigella (SS), Xilosa-Lisina-Desozicolato (XLD), Mueller Hinton (MH), Gelosa Sangre Ampicilina (GS/A), se sembraron por estría cruzada e incubaron por un periodo de 18 a 24h a 37 °C para el aislamiento de *E.coli*, *Shigella_spp*, *Salmonella_spp*, *Aeromonas_spp* y *Plesiomonas_spp*

Para el aislamiento de *Campylobacter_spp* se utilizaron dos métodos: a) El medio de carbón con antibiótico (AC/C/A) [Cicloperazona, Cicloheximida y Vancomicina], se inoculó por estría con el hisopo del medio del CB. b) El medio sin antibiótico (AC/S/A) con membranas Millipore de 25 mm de diámetro con un poro de 0.65 µm, se inoculó por filtración de una suspensión fecal obtenida del hisopo del CB, nuevamente impregnado en el medio y sumergido por espacio mínimo de cinco minutos en un tubo con 500 µl de solución salina isotónica (SSI). Se colocó la membrana sobre la superficie del medio sobre la cual se depositaron 6 gotas de la suspensión y se incubó a 37°C por 30 min. Debiendo cuidar que las gotas permanecieran sobre la membrana, posteriormente se retiró la membrana. Ambos medios se incubaron en una jarra con vela (3% de CO₂ aprox.) a 37°C de 2 a 7 días, con una revisión de cada 48 h.

MATERIA FECAL



- AC CIA: Agar carbón con antibiótico
- AC SIA: Agar carbón sin antibiótico.
- Cf: Cefalotina.
- GÉ: Gelosa especial.
- GS/A: Gelosa sangre con ampicilina.
- β Hem.: Hemólisis beta
- Lac.: Lactosa
- MC: Agar Mac Conkey.
- MCS: Agar Mac Conkey / sorbitol.
- MH: Agar Muller Hinton.
- AN: ácido nalidixico.
- Ox: Oxidasa.
- Sor.: Sorbitol.
- SS: Agar para Salmonella y Shigella.
- SSI: Solución salina isotónica.
- T. Amb.: Temperatura ambiente.
- XLD: Agar Xilosa-lisina-desazocolato.

[*] En jarro de microerofilia

HOJA DE REGISTRO Y RESULTADOS:

 NOMBRE: _____
 SEXO: M F EDAD: _____ años _____ meses

<input type="checkbox"/> LÍQUIDA	<input type="checkbox"/> COPRO	<input type="checkbox"/> CASO	FECHA DE MUESTREO ____/____/____
<input type="checkbox"/> SEMILÍQUIDA	<input type="checkbox"/> PVA	<input type="checkbox"/> CONTROL	
<input type="checkbox"/> FORMADA	<input type="checkbox"/> CB	<input type="checkbox"/> ESTUDIO	
<input type="checkbox"/> MOCO	<input type="checkbox"/> SELENITO	CLAVE: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/> MEDICAMENTO		

PATOGENOS ENCONTRADOS

 Shigella _____
 Ser: M 21D 65 resultado M M

 Salmonella _____
 Aeromonas _____
 Plesiomonas _____
 Campylobacter _____

PATOGENOS FERMENTADORES LÁCTICOS NEGATIVOS

Glu	Gas	Loc	HS	CR	M	I	O	Lis	Mol	AM	
100	2	0	0	0	0	50	1	0	0	100	<i>Streptococcus A. M.</i>
100	0	2	0	0	0	0	99	0	0	100	<i>Streptococcus</i>
100	95	50	80	95	95	5	20	0	0	100	<i>Citrobacter freundii</i>
100	100	100	100	1	99	99	100	100	0	100	<i>Enterobacteriaceae</i>
100	99	1	95	95	95	1	97	99	0	100	<i>Salmonella sp.</i>
100	0	1	97	0	97	0	0	99	0	100	<i>Salmonella sp.</i>
100	95	0	50	25	95	0	100	95	0	100	<i>Shigella</i>
100	99	0	10	0	95	0	95	0	0	100	<i>Campylobacter</i>
100	99	15	99	99	99	1	99	99	95	100	<i>Streptococcus</i>
100	99	65	99	99	99	2	99	99	94	100	<i>Streptococcus</i>

Escherichia coli

No.	Glu	Gas	Loc	M	I	O	Lis	
100	95	95	95	98	65	90		<i>Escherichia coli</i>
100	5	25	5	80	20	40		<i>Escherichia</i>
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								

PATOGENOS OXIDASA POSITIVOS

Glu	Gas	Loc	HS	CR	M	I	O	Lis	Mol	AM	VP	OFA	Man	Ind	Red ⁺	Stx		
+ 91	d	-	d	-	+	+	+	0	100	-	-	+	95	-	-	+	<i>A. hydrophila</i>	
+ 0	d	-	d	-	+	+	+	0	-	-	+	0	100	-	-	+	<i>A. caviae</i>	
+ 89	-	-	-	-	+	+	+	0	100	-	-	94	100	-	-	-	<i>A. sobria</i>	
+ 80	-	-	-	-	+	+	+	100	100	-	-	100	100	-	-	+	<i>A. aeruaria</i>	
+ 0	-	-	d	d	-	-	+	0	82	-	-	+	18	100	-	-	<i>A. shubertii</i>	
+ -	+	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+	-	<i>P. shufeldtii</i>	
98	+	0	-	-	8	0	0	0	66	-	-	-	+	68	-	7	0	<i>P. aeruginosa</i>

Cada número de los recuadros indica el porcentaje de reacción positiva después de 2 días de incubación a 36°C
 (la mayoría de las reacciones positivas ocurre a las 24h) [+ : 90% positivas] [- : < 10% positivos] [[+]: 76-85% positivas]
 [d: 26-75% positivas] [°: concentración 6.5%] [a: glucosa]

Parte Experimental

- Con respecto al tubo de caldo selenita (CS), éste se incubó por un período de 18 a 24 horas a 37°C, posteriormente se inoculó en los medios MC y XLD para la identificación de colonias lactosa negativas.

3.-) Selección de colonias: [Cuadro 1]

- Del medio de MC/S se eligieron 10 colonias sorbital negativo de preferencia; en caso de no haberlas se picaron del medio de MC las colonias lactosa positivas, como posibles *E. coli* utilizando como criterio la morfología colonial característica para esta enterobacteria, (en su defecto se eligieron del medio XLD, siempre y cuando fueran representativas del coprocultivo analizado).
- Para el aislamiento de *Shigella_spp* y *Salmonella_spp*, se identificaron a partir de MC, SS o XLD. La identificación de las colonias sospechosas fue a partir de las colonias lactosa negativas, y/o productoras de sulfhídrico).
- Para el aislamiento de colonias de *Aeromonas_spp* y *Plesiomonas_shigelloides* se realizó a partir de los medios GS/A y MH, observándose β-hemólisis y reacción de oxidasa positiva respectivamente.
- Las colonias sospechosas de ser *Campylobacter_spp* tanto del medio de carbón con y sin antibiótico se les realizó tinción de Gram (negativos). Posteriormente se aisló un cultivo puro y masivo en MH, Gelosa Sangre de Carnero (GS), y Gelosa chocolate (GCH) en CO₂, para poder realizar las demás pruebas de identificación y para su conservación.

**CUADRO No 1 MORFOLOGÍA COLORES DE ALGUNOS
ENTEROPATÓGENOS** (13, 84, 50)

ORGANISMO	OX	MC/S	MC	XLD	SS	OS/M	RC
<i>Shigella spp.</i>	Ox(-)	Incoloras translúcidas 1-2 mm	convexas Incoloras 2-3mm	rojas lisas 1-2mm	Incoloras translúcidas 1-2 mm		
<i>Salmonella</i> (no typhi)	Ox(-)		convexas Incoloras 2-3mm	convexas Incoloras 2-3 mm	rojas centro negro 2-3 mm		
<i>S.typhi</i>	Ox(-)		convexas Incoloras 2-3 mm	rosas lisas	Incoloras translúcidas		
<i>E.coli</i>	Ox(-)	Incoloras (<i>E.coli</i> 0157) rosas otras	rosas 2-3 mm	amarillas opacas	ligeramente rosas		
<i>Aeromonas spp.</i> <i>Plesiomonas spp.</i>	Ox(+)					β-hemólisis variable	
<i>Campylobacter spp.</i>	Ox(+)					no hemolíticas confluentes mucosas y lisas grises y planas	grises planas, redon- das orillas irregu- lares

Fuente principal: Manual for laboratory investigations of acute Enteric Infections; WHO, 1987

4.-) Identificación :¹⁾

- Para las posibles E.coli , se inocularon las siguientes bioquímicas TSI, FEN, CIT, MIO, LIS.
- Para las colonias sospechosas de Salmonella spp o Shigella spp (colonias lactosa negativas) se inocularon las siguientes bioquímicas TSI, FEN, CIT, MIO, LIS, MAL, URE, AM, Posteriormente por aglutinación con antisueros, se determinó la especie.
- Para Aeromonas spp y Plesiomonas spp se inoculó TSI, FEN, CIT, NO₃ , MIO, LIS, MAL, URE, AM, VP, MAN, INO, BHI [NaCl: 0, 1, 6, 6.5, 8, 10, 12%] , O/F (glucosa), ESC y las tiras API 20E y API 20 NE.
- Para Campylobacter spp se inocularon TSI, NO₃, y se hicieron las pruebas especiales de hidrólisis de hipurato, catalasa y oxidasa del MH, tinción de Gram y sensibilidad a los taxos impregnados de ácido nalidixico (30 µg) y cefalotina (30µg) en medio de GS.

Los resultados de las pruebas se anotaron en la hoja de "registro y resultados" para su identificación

5.-) Conservación de Cepas :

- Las cepas aisladas de E.coli, se conservaron en medio de Gelosa Especial (GE) por duplicado a temperatura ambiente, para su posterior identificación de enterotoxinas, citotoxinas, adhesividad e Invasividad.
- Las cepas de Salmonella spp, Shigella spp y Aeromonas spp se conservaron en GE y medio de Dorset, a temperatura ambiente.
- Las cepas de Campylobacter spp se guardaron en BHI + glicerol 30% en viales a -70°C .

¹⁾ ver pruebas bioquímicas en material

2.- SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA:

(MÉTODO DE DILUCIÓN SEPARADA EN AGAR) (20.07.78)

• **Preparación del Inóculo**

A partir de un cultivo puro de 24h (aislado del estudio), se preparó un inóculo en SSI ajustando a 10^8 UFC/ mL comparando por turbidez con el estándar 0.5 de Mc Farland y después se diluyó 1:10 con caldo infusión cerebro corazón (BHI)

• **Preparación de los Antibióticos**

Se utilizaron sales puras, obtenidas de fuentes comerciales o con calidad USP considerando la actividad biológica (pureza) individual, se pesaron los antibióticos y se diluyeron en disolventes adecuados hasta obtener soluciones madre de 2000 µg o UI/ml. Para la mezcla de trimetoprim con sulfametoxazol se preparó en relación 1:20 a la misma concentración.

Antibiótico	Pureza	Solvente	Diluyente
1.- Ampicilina	93.08%	agua	agua
2.- Cefotaxima	92.20%	agua	agua
3.- Claranfenicol	101.40%	metanol	agua
4.- Ciproflazocina	101.80%	agua	agua
5.- Ac. Nalidixico	99.40%	cloroformo	agua
6.- Trimetoprim	98.90%	etanol	agua
7.- Sulfametoxazol	99.40%	NaOH 0.1M	agua

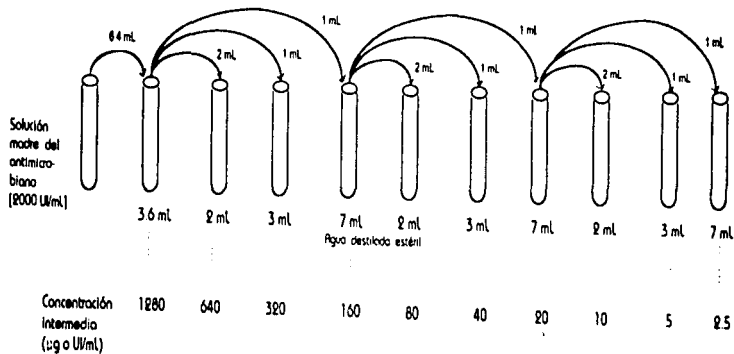
Para cada una de las 6 soluciones madre preparadas se hicieron 10 diluciones en tubo como se muestra en el esquema siguiente.

• **Preparación de las Placas**

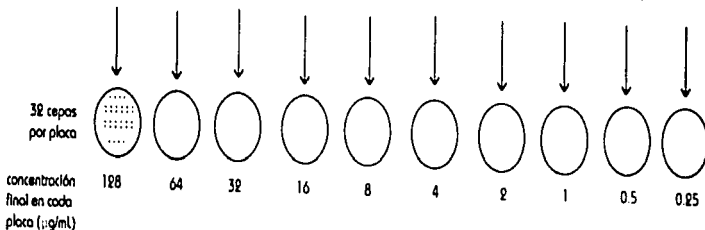
Se depositaron 2 mL de cada una de las diluciones del antimicrobiano en 18 mL de agar (aprox. 40°C), se mezcló y vació en las placas, se dejaron gelificar y secar a temperatura ambiente.

Se prepararon placas testigo sin antibiótico para comprobar el crecimiento de todos los cepos de prueba

PREPARACION DE LAS DILUCIONES EN AGAR PARA CADA ANTIMICROBIANO



Añadir 2 ml de cada dilución a un motraz conteniendo 18 ml de medio NH y voclar en cada caja



• **Inoculación e Incubación de las Placas**

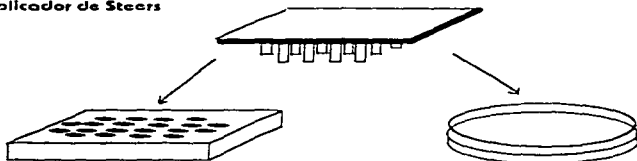
• Para la inoculación se utilizó el replicador de Steers. El aparato tiene una base portadora de 32 picillos en forma cilíndrica y una placa con 32 pernos los cuales ensamblan en cada picillo.

Cada cepa preparada se inoculó en un pocillo y se sembró, haciendo coincidir todos los pernos en la superficie de la placa, depositándose aproximadamente 0,003 mL de la suspensión bacteriana en cada placa preparada.

Se dejaron secar los inóculos a temperatura ambiente y se incubaron las placas a 37°C durante 18 h .

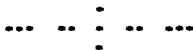
Se utilizaron las siguientes cepas control: *E. coli*
P. aeruginosa
S. aureus

Replicador de Steers



• **Lectura e Interpretación**

Se colocaron las placas en orden creciente de concentración después del período de incubación anotando la Concentración Mínima Inhibitoria (MIC) del antimicrobiano para cada microorganismo que equivale a la menor concentración del antibiótico capaz de evitar el desarrollo durante el período de incubación. (Aquellos que mostraron inhibición completa del crecimiento o desarrollo de una o dos colonias se consideraron como susceptibles). Posteriormente se hizo el análisis comparando los resultados de MIC de cada cepa con los valores de corte para determinar si es sensible, moderadamente sensible o resistente ante cada antimicrobiano.



VII.- RESULTADOS

Durante el período de Junio del 95 a Septiembre del 96, se analizaron un total de 159 muestras diarréicas de niños menores de cinco años, respetando los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el estudio.

Como se observa en la **tabla No. 1**, de 159 muestras analizadas se encontró que 79 corresponden al sexo femenino y 80 al sexo masculino, presentando una distribución homogénea de ambos sexos en los diferentes grupos etarios.

La distribución por edad de los pacientes fue igual para los menores de 11 meses y de 24-60 meses (39.6%) y de menor porcentaje para el grupo de 12-23 meses (20.7%).

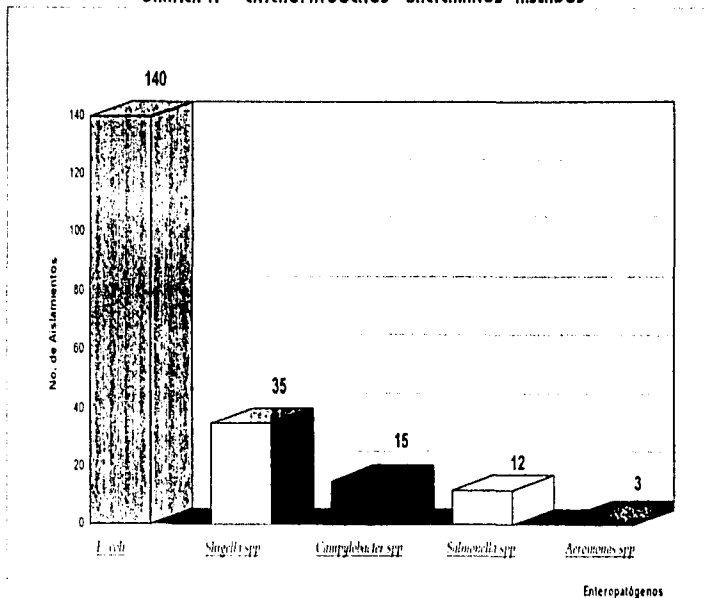
TABLA No.1

**DISTRIBUCIÓN DE 159 PACIENTES CON DIARREA AGUDA
EN BASE A LA EDAD Y SEXO.**

EDAD EN MESES	NUM. (%)	F (%)	M (%)
<11	63 (39.6)	29 (46.0)	34 (54.0)
12 a 23	33 (20.7)	17 (51.5)	16 (48.5)
24 a 60	63 (39.6)	33 (52.4)	30 (47.6)
TOTAL	159	79 (49.6)	80 (50.4)

Representa el número total de muestras y se divide de acuerdo a la edad y sexo. La primera columna presenta los tres grupos etarios para agrupar la población estudiada determinándolos como < 11 meses (lactantes), 12-23 meses y 24-60 meses (preescolares). La segunda columna muestra el número total de muestras y porcentaje que corresponden a cada grupo etario. Las dos últimas columnas presentan el número de muestras y porcentaje para cada grupo etario del sexo femenino y masculino.

GRAFICA 1. ENTEROPATÓGENOS BACTERIANOS AISLADOS



La gráfica presenta los géneros de los enteropatógenos bacterianos aislados de las muestras de diarrea aguda con y sin sangre en forma descendente.

El mayor número de aislamientos corresponde a *E. coli* (en 140 muestras); sin embargo, es importante señalar que la determinación de su biovariedad no está incluida en este trabajo, motivo por el cual no está contemplado en estadísticas más adelante.

El total de enteropatógenos de mayor importancia médica determinados fueron 65 cepas de 63 pacientes, debido a que se presentaron dos casos de infecciones mixtas: para una muestra la asociación entre *Shigella* *Campylobacter* y para la otra muestra *Aeromonas*-*Campylobacter*. Como se observa *Shigella* spp presentó una mayor frecuencia de aislamiento (22%), seguida por *Campylobacter* spp (9.4%), *Salmonella* spp (7.5%) y en menor proporción las *Aeromonas* spp (1.8%). En las infecciones mixtas, se encontraron [TABLA 2].

En el grupo de no identificados donde se encuentra un alto porcentaje (60.3%) se incluyen las cepas de *E. coli* aisladas ya que no se identificó su biovariedad.

Al realizar el análisis estadístico, se encontraron diferencias significativas para *Shigella* spp (p: 0.05), entre el grupo de menores de 11 meses (lactantes) y el grupo de 12-23 meses, y de igual forma entre el grupo de menores de 11 meses (lactantes) y el de 24-60 meses (preescolares). Para *Campylobacter* spp se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de lactantes y preescolares. Para el resto de microorganismos identificados no existió diferencia estadísticamente significativa, entre los grupos de edad.

TABLA No. 2
FRECUENCIA DE LOS MICROORGANISMOS IDENTIFICADOS DE
ACUERDO A LA EDAD EN LOS 159 PACIENTES DE DIARREA AGUDA DE
JUN-95 A SEP-96

	TOTAL n=159	<11 meses n= 63	12 o 23 meses n= 33	24 o 60 meses n= 63
MICROORGANISMO	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
<i>Shigella</i> spp (*)	35 (22.0)	2 (3.1)	9 (27.2)	24 (38.1)
<i>Campylobacter</i> spp (**)	15 (9.4)	11 (17.5)	2 (6.06)	2 (3.1)
<i>Salmonella</i> spp	12 (7.5)	7 (11.1)	2 (6.06)	3 (4.7)
<i>Aeromonas</i> spp	3 (1.8)	2 (3.1)	1 (3.03)	0 (0.0)
Infecciones Mixtas	2 (1.2)	1 (1.5)	1 (3.03)	0 (0.0)
No identificados	96 (60.3)	42 (66.6)	20 (60.60)	34 (55.9)

(*) <11 y 12-23 p=0.0152 ; <11 y 24-60 p<0.0001 (**) <11 y 24-60 p=0.0152

Presenta los enteropatógenos de mayor importancia médica, aislados de muestras diarréicas con y sin sangre de niños menores de cinco años. En esta misma tabla se muestra la frecuencia de los microorganismos aislados en los diferentes grupos etarios. El orden en que se mencionan es en forma descendente, conforme a la frecuencia de aislamiento. Los números entre paréntesis indican el porcentaje correspondiente al total que representan. Los asteriscos entre paréntesis (*) presentan los grupos etarios y géneros donde se presentaron diferencias estadísticamente significativas.

De 159 muestras totales, 99 correspondieron a diarrea con sangre y 60 a diarrea sin sangre. Para los casos de diarrea aguda con sangre el microorganismo con mayor número de aislamientos fue: *Shigella spp* (30.3%), seguido de *Campylobacter spp* (12.12%), *Salmonella spp* (8.08%) y posteriormente *Aeromonas spp* (3.03%), siendo en este grupo donde se lograron identificar las infecciones mixtas (2.02%) y por último los no identificados (48.4%). Para los casos de diarrea aguda sin sangre *Shigella spp* fue el patógeno más aislado (8.3%), seguido por *Salmonella spp* (6.6%) y *Campylobacter spp* (5%); no se encontraron *Aeromonas spp*, ni infecciones mixtas. Al realizar el análisis estadístico se presentó solamente diferencia estadísticamente significativa entre *Shigella spp* aislada en los casos de diarrea aguda con y sin sangre. [TABLA 3]

TABLA No. 3

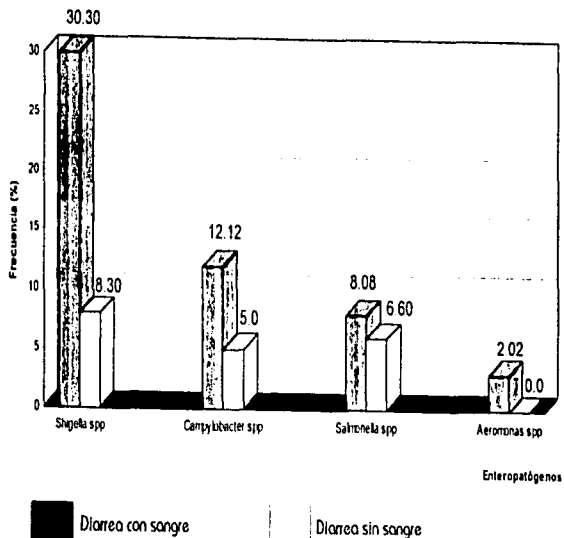
ETIOLOGÍA DE LA DIARREA AGUDA CON Y SIN SANGRE DE 159 PACIENTES MENORES DE CINCO AÑOS DE EDAD (JUN-95/SEP-96)

MICROORGANISMO	TOTAL n=159	Diarrea con sangre n=99	Diarrea sin sangre n=60
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
<i>Shigella spp.</i> (a)	35 (22.0)	30 (30.30) (*)	5 (8.3) (**)
<i>Campylobacter spp.</i>	15 (9.4)	12 (12.12)	3 (5.0)
<i>Salmonella spp.</i> (b)	12 (7.5)	8 (8.08)	4 (6.6)
<i>Aeromonas spp.</i> (c)	3 (1.8)	3 (3.03)	0 (0.0)
Infecciones Mixtas (d)	2 (1.2)	2 (2.02)	0 (0.0)
No identificados	96 (60.3)	48 (48.40)	48 (80.0)

(a) 25 *S. sonnei*, 6 *S. flexneri*, 4 *S. boydii* . (b) 10 *S. enteritidis*, 2 *S. choleraesuis*; (c) 2 *A. caviae*, 1 *A. salmonicida*; (d) *Shigella-Campylobacter* y *Aeromonas-Campylobacter*.
(**): p=0.0012

Muestra los microorganismos de mayor importancia médica, en forma descendente de acuerdo al número de aislamientos registrados tanto en diarrea aguda con sangre como diarrea aguda sin sangre. Asimismo, se indica entre paréntesis el porcentaje que representa cada una de ellas. n indica el número de muestras que corresponden a cada tipo de diarrea. (*) indica dónde se presentó la diferencia estadísticamente significativa. Las letras entre parentesis presentan el número y especies que se aislaron de cada género.

GRÁFICA 2. FRECUENCIA DE AISLAMIENTO DE ENTEROPATÓGENOS EN DIARREA AGUDA CON Y SIN SANGRE



Representa los porcentajes de aislamiento de las bacterias enteropatógenas aisladas de las muestras de diarrea con y sin sangre en niños menores de cinco años. El orden de los enteropatógenos está en forma descendente.

En los casos de diarrea aguda con sangre en base a la edad [TABLA 4], se encontró que de 99 muestras totales, 35 corresponden a menores de 11 meses, 20 al grupo de 12-23 meses y 44 al grupo de 24-60 meses. De estas muestras se aislaron 53 patógenos donde 30 corresponden al género *Shigella* spp.: (22) *S. sonnei*, (4) *S. flexneri* y (4) *S. boydii*, encontrando asimismo, que en el grupo de 24-60 meses existe la mayor frecuencia de *Shigella* spp. (50%); Al realizar el análisis estadístico se encontró diferencias significativas ($p < 0.05$) entre lactantes y el grupo de 12-23 meses, y entre lactantes y preescolares.

Para *Campylobacter* spp. se lograron 12 aislamientos de los cuales todos correspondieron a la especie *C. jejuni*, registrándose la mayor frecuencia en lactantes (25.7%). En el análisis estadístico se presentó diferencia significativa entre lactantes y preescolares.

En el caso de *Salmonella* spp. se lograron 8 aislamientos, (7) *S. enteritidis* y (1) *S. choleraesuis*. La mayor incidencia fue registrada en los lactantes (14.2%). Únicamente se presentó diferencia estadísticamente significativa entre lactantes y preescolares.

Para *Aeromonas* spp. solo se encontraron 3 cepas (2) *A. caviae* y (1) *A. sobria*, la mayor frecuencia fue registrada en el grupo de lactantes (5.7%). En estos resultados no existió diferencia estadísticamente significativa, entre los grupos etarios.

TABLA No. 4
FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS EN LOS 99 CASOS DE DIARREA AGUDA CON SANGRE EN BASE A LA EDAD.

	TOTAL n= 99	<11 meses n= 35	12 a 23 meses n=20	24 a 60 meses n=44
MICROORGANISMO	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
<i>Shigella</i> spp. (a)	(*)30 (30.30)	0 (0.0)	8 (40)	22 (50.0)
<i>Campylobacter</i> spp. (b)	(***)12 (12.12)	9 (25.7)	2 (10)	1 (2.2)
<i>Salmonella</i> spp. (c)	(***)8 (8.08)	5 (14.2)	2 (10)	1 (2.2)
<i>Aeromonas</i> spp.	(****)3 (3.03)	2 (5.7)	1 (5)	0 (0.0)

(a) 22 *S. sonnei*, 4 *S. flexneri*, 4 *S. boydii*.

(b) 2 *C. jejuni*

(c) 7 *S. enteritidis*, 1 *S. choleraesuis*

(d) 2 *A. caviae*, 1 *A. sobria*

(*) <11 y 12-23 $p=0.0001$.

<11 y 24-60 $p<0.0001$

(**) <11 y 24-60 $p=0.0019$

(***) <11 y 24-60 $p=0.0453$

Representa la frecuencia de los diferentes microorganismos aislados en los casos de diarrea con sangre para cada grupo etario. Las letras entre parentesis indican el número de aislamientos y especies del microorganismo señalado (*) indican los resultados donde se presentaron diferencias estadísticamente significativas para el microorganismo y grupo etario señalado.

Para los casos de diarrea aguda sin sangre, en base a la edad (TABLA 5), se encontró que de un total de 60 muestras, 28 corresponden a lactantes, 13 al grupo de 12-23 meses y 19 a preescolares. De un total de 11 patógenos aislados, 5 corresponden al género *Shigella* spp. (8.3%): (3) *S. sonnei* y (2) *S. flexneri*; distribuidas en los tres grupos etarios.

Para *Salmonella* spp. se aislaron 4 cepas (6.6%): (3) *S. enteritidis* y (1) *S. choleraesuis*, encontrándose sólo en lactantes (7.1%) y en preescolares (10.5%).

En lo relacionado a *Campylobacter* spp. se aislaron tres cepas (5%) de *C. jejuni* dos en lactantes y otra en preescolares, mientras que en el grupo de 12-23 meses no se registraron aislamientos.

En estos casos de diarrea aguda sin sangre no se presentaron infecciones mixtas y no se registraron aislamientos de *Aeromonas* spp.

El análisis estadístico muestra que en los casos de diarrea aguda sin sangre no se presentó diferencia estadísticamente significativa en los grupos etarios y en los diferentes enteropatógenos reportados.

TABLA No. 5
FRECUENCIA DE MICROORGANISMOS EN LOS CASOS DE DIARREA
AGUDA SIN SANGRE EN BASE A LA EDAD.

MICROORGANISMO	TOTAL	<11 meses	12 a 23 meses	24 a 60 meses
	n= 60	n=28	n=13	n=19
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	No. (%)
<i>Shigella</i> spp. (a)	5 (8.3)	2 (7.1)	1 (7.6)	2 (10.5)
<i>Salmonella</i> spp. (b)	4 (6.6)	2 (7.1)	0 (0.0)	2 (10.5)
<i>Campylobacter</i> spp. (c)	3 (5.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (5.2)

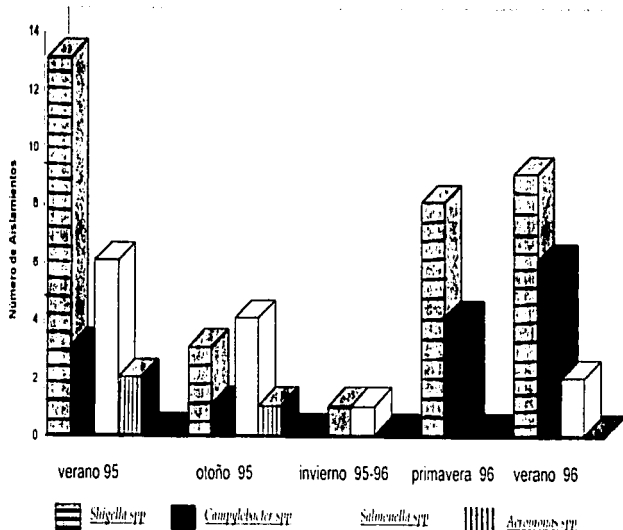
(a) 3 *S. sonnei*, 2 *S. flexneri*. (b) 3 *S. enteritidis*, 1 *S. choleraesuis*. (c) 2 *C. jejuni*

Representa la frecuencia de los diferentes microorganismos aislados en los casos de diarrea aguda sin sangre para cada grupo etario. Las letras entre paréntesis indican el número de aislamientos y especies del género señalado.

• • •

En cuanto a la distribución de enteropatógenos de acuerdo a la época del año, se encontró que *Shigella* spp. y *Campylobacter* spp. tuvieron mayor frecuencia en verano y primavera. *Salmonella* spp. en verano y otoño y *Aeromonas* spp. en verano. El análisis estadístico muestra diferencias significativas para *Shigella* spp. entre verano/otoño del mismo año, otoño/primavera y otoño/verano del siguiente año (GRÁFICA 3).

Gráfica 3 DISTRIBUCIÓN DE ENTEROPATÓGENOS DE ACUERDO A LA EPOCA DEL AÑO



Shigella verano 95/otoño 95 $p=0.020$, otoño 95/primavera 96 $p=0.041$; otoño 95/verano 96 $p=0.024$

Muestra la distribución de los microorganismos aislados en las diferentes épocas del año, del verano del 95 al verano del 96, indicando el número de aislamientos de cada microorganismo y la época en la que se aisló. Los resultados que presentan diferencia estadísticamente significativa solo son para el género *Shigella* spp.

De un total de 35 cepas de *Shigella spp* aisladas se determinó la sensibilidad antimicrobiana sólo a 34 cepas recuperadas (TABLA 6). de éstas se encontró resistencia a la ampicilina (61.7%) y al Trimetoprim con Sulfametoxazol (TMP/SMX) (100%), y sensibilidad al cloranfenicol (88.2%). Para *Salmonella spp* se presentó resistencia a TMP/SMX (100%) y sensibilidad al cloranfenicol (83%) y ampicilina (50.5%).

Los cepas de *Aeromonas spp* se encontraron totalmente resistentes a la ampicilina (100%) y TMP/SMX (100%), y una sensibilidad a cloranfenicol (100%).

Los antimicrobianos probados (cefotaxima, ciprofloxacina y ácido nalidixico) probados con los cepas de las bacterias enterotóxicas aisladas mostraron resultados positivos para todas las cepas: sensibilidad (100%).

TABLA No.6
SENSIBILIDAD ANTIMIKROBIANA
POR EL MÉTODO DE DILUCIÓN EN AGAR

		(a)	<i>Shigella spp</i>	<i>Salmonella spp</i>	<i>Aeromonas spp</i>
		g/mL	No. %	No. %	No. %
AMPICILINA	S	8	12 (35.3)	6 (50.5) *	---
	M	16	1 (2.9)	1 (9.1)	---
	R	32	21 (61.7)	4 (36.3)	3 (100)
CEFOTAXIMA	S	8	34 (100)	12 (100)	3 (100)
	M	16-32	---	---	---
	R	64	---	---	---
CLORAMFENICOL	S	8	30 (88.2)	10 (83)	3 (100)
	M	16	2 (5.9)	---	---
	R	32	2 (5.9)	2 (17)	---
CIPROFLOXACINA	S	1	34 (100)	12 (100)	3 (100)
	M	2	---	---	---
	R	4	---	---	---
AC. NALIDIXICO	S	16	34 (100)	12 (100)	3 (100)
	M	---	---	---	---
	R	32	---	---	---
TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL	S	8	---	---	---
	M	---	---	---	---
	R	32	34 (100)	12 (100)	3 (100)

S=sensible; M=moderadamente susceptible; R=resistente. (*) sólo 11 cepas probadas
(a) Valores de corte: NCCLS

Presenta la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de dilución en agar, realizada para los géneros *Shigella spp*, *Salmonella spp* y *Aeromonas spp*. Los antimicrobianos utilizados son los considerados de uso común en los cuadros diarreicos con los menores de cinco años. Las iniciales corresponden a los valores de corte presentados en microgramos por mililitro. Las últimas tres columnas indican el número de cepas y su correspondiente porcentaje.

VIII.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS:

La enfermedad diarreica aguda es un padecimiento de distribución mundial, variando notablemente su frecuencia de un país a otro y aun entre distintas áreas de un mismo país. La susceptibilidad al padecimiento es universal y afecta a todos los grupos de edad, sin importar el sexo; sin embargo, se observa mayor daño en los extremos de la vida, menores de cinco años y mayores de 65 años de edad, convirtiéndolos en los grupos más vulnerables a la enfermedad.⁽¹⁾

Los resultados obtenidos en el presente estudio indican que de 159 muestras de heces diarreicas, 63 fueron positivas, de éstas se aislaron 65 enteropatógenos bacterianos, de los cuales 35 son *Shigella spp.*, 15 *Campylobacter spp.*, 12 *Salmonella spp.* y 3 *Aeromonas spp.*, todos ellos enteropatógenos aislados que comúnmente son asociados a cuadros de diarrea aguda con y sin sangre, en los niños menores de cinco años que asistieron a consulta en las clínicas y hospitales que colaboraron en este proyecto. En México está reportado^(2, 3) para *Plasmodium spp.* que tiene una baja frecuencia y en este trabajo no se obtuvo ningún aislamiento. Por otra parte se encontró que en 140 muestras se obtuvieron aislamientos de *E. coli* de los cuales la determinación de sus biovariedades no está incluido en este trabajo integrando este porcentaje en el grupo de los "no identificados". Asimismo se encuentran incluidos en este grupo los parásitos intestinales y rotavirus; sin embargo, es importante señalar que la patogenicidad de *E. coli* y la búsqueda de *E. histolytica* de las mismas muestras, se está llevando a cabo en otros proyectos de la misma unidad debido a la gran importancia que representan estos enteropatógenos en los casos de diarrea aguda. Por su parte el laboratorio de parasitología no reportó ninguna de las muestras diarreicas como positivas para *E. histolytica*.

En otros estudios se ha detectado que en la Cd. de México el agente etiológico, que individualmente es la causa más frecuente de diarrea en niños menores de dos años es rotavirus (12.20%), del mismo modo se reporta que virus como Adenovirus y Norwalk, son causantes de una proporción muy baja (4.5%). Además se han encontrado parásitos como *G. lamblia* (2.6%) y *E. histolytica* (1%). Además mencionan que en contraste con el predominio invernal comunicado en otros países, para la Cd de México se ha observado una situación de endemia a través de todos los meses del año.⁽⁴⁾

En otro estudio⁽¹⁾ sobre etiología de las diarreas realizado por el multicentro de la OMS en niños menores de cinco años, encontraron que los agentes en orden de importancia fue: *Shigella spp.*, ECET, ECET [TR], *Campylobacter spp.*, ECET [TL], rotavirus, adenovirus y *Salmonella spp.*

Guiscafe y col.⁽⁵⁾ menciona que predominan en menores de dos años ECET (19.0%) con rotavirus (13.3%) y *Salmonella spp.* (2.4%); para el grupo de 2-4 años

predomina ECEH (28%), *Shigella* spp. (22%), ECEP (12%) y *Aeromonas* spp. (2%). El mismo autor considera que alrededor del 30-34% de los niños con enfermedad diarreica aguda, no muestran agentes enteropatógenos a pesar del empleo de técnicas microbiológicas muy avanzadas.

En México al igual que en otros países en desarrollo, la enfermedad diarreica aguda en la actualidad aun significa un gran flagelo. La presencia de diarreas como causa de enfermedad y muerte tiene una estrecha vinculación con el saneamiento del medio ambiente, alimentos no protegidos, la presencia de vectores, la nutrición, la educación higiénica individual y colectiva, y, la disponibilidad y uso de los recursos sanitario asistenciales.⁽¹⁾

En los países industrializados, las diarreas ya no representan un problema tan grave de salud pública puesto que han logrado controlar sus factores condicionantes; es decir, a menor desarrollo económico y social mayor número de casos y defunciones por diarrea.⁽¹⁾

En el presente estudio, de los enteropatógenos bacterianos aislados *Shigella* spp fue el microorganismo más frecuentemente encontrado en las muestras diarreicas estudiadas. Presentando una mayor frecuencia (38.1%) en el grupo de 24-60 meses; por otro lado *Campylobacter jejuni* y *Salmonella* spp se encontraron más frecuentes en menores de 12 meses (17.5% y 11.1 % respectivamente), asimismo, *Aeromonas* spp. se presentaron en menores de dos años (3.1%) con mayor frecuencia. Al realizar la comparación de estos resultados con datos ya reportados^(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7) existe una similitud, ya que el mayor aislamiento de *Shigella* spp fue registrado en el grupo de 24-60 meses (preescolares) y *Campylobacter* spp en menores de 12 meses (lactantes) como es reportado. Para los géneros de *Salmonella* spp y *Aeromonas* spp su mayor frecuencia se presentó en menores de dos años, reportándose para ellos que *Salmonella* spp es frecuente (10%) en menores de un año y *Aeromonas* spp en niños de 6 meses a tres años. Pero aún así se encontró cierto contraste con otro estudio⁽⁸⁾ donde se menciona que *Campylobacter* spp y *Aeromonas* spp presentan una alta frecuencia en niños de 2-4 años, lo cual puede ser debido al empleo de técnicas con diferente sensibilidad, ya que en este proyecto el aislamiento de *Campyl.bacter* spp y *Aeromonas* spp se realizó con la recomendado por la OMS y con el mejoramiento y actualización de técnicas específicas para *Campylobacter* spp.^(8, 9, 10)

Para nuestro país se encuentra reportado que solo el 10% de los diarreas agudas corresponden a diarrea con sangre.^(12, 3, 13) En este estudio, de las 159 muestras analizadas, 99 corresponden a diarrea aguda con sangre (62.2%) y 60 a diarrea aguda sin sangre (37.7%). Dado que este trabajo es parte de un estudio multicéntrico de esquemas de tratamiento de diarrea con sangre, la captación de muestras en el período Jun-95 a Sep-96 se vió favorecido para las muestras de diarrea con sangre, dato reflejado en los porcentajes antes mencionados.

Mumate y col.⁽⁸⁾ mencionan que la diarrea aguda sin sangre en heces, que puede contener moco y que tiene una evolución de 15 días, presenta como principal complicación a la deshidratación y es causada por virus o bacterias toxigénicas. La diarrea con sangre o disentería presenta sangre macroscópica en heces con o sin un cuadro disentérico franco y es causada en general por *Shigella* spp u otra bacteria invasora, causando un daño importante en la mucosa. En adultos jóvenes *E. histolytica* puede causar cuadros disentéricos graves pero es rara en niños pequeños.

La diarrea con sangre tiene una distribución mundial, con un comportamiento endémico en los países en desarrollo, donde las malas condiciones de higiene favorecen su transmisión.

En este estudio la frecuencia de infección por *Shigella* spp para los casos de diarrea con sangre no se encontró en lactantes y se vio incrementada con la edad de los pacientes hasta un (50%) en preescolares. En contraste *Campylobacter* spp y *Salmonella* spp fueron muy importantes en los primeros 11 meses de vida (25.7% y 14.2% respectivamente), decreciendo posteriormente. Es importante señalar que en el análisis estadístico existió diferencia significativa para *Shigella* spp entre los grupos de lactantes y de 12-23 meses y lactantes y preescolares, así como para *Campylobacter* spp y *Salmonella* spp entre lactantes y preescolares. Estos resultados son similares a lo reportado ya que en estudios similares también han encontrado que la importancia de los diferentes patógenos en la diarrea aguda con sangre varía con la edad de los pacientes.^(60, 61)

Algunos estudios mencionan que las especies de *Shigella* spp han cambiado a partir de finales de los 70's de *S. flexneri* a *S. sonnei* en los países en desarrollo. Para Israel se reporta que actualmente *S. sonnei* es aislada en un (74%) y *S. flexneri* (21%).⁽⁶²⁾

En un estudio prospectivo llevado a cabo entre 1980-84 en Bangladesh, en el Centro Internacional para la Investigación de la Diarrea, Sahid y col.⁽⁶⁰⁾ encontraron un constante incremento en el número de aislamientos de *S. sonnei*, al grado de que en 1984 la frecuencia de ésta fue mayor que *S. flexneri* la cual tradicionalmente era más abundante.

Matsushita S⁽⁶⁰⁾ reporta que en Tokio el aislamiento presentado 1990-94 ha sido *S. sonnei* como principal especie de Shigella, posteriormente *S. flexneri*, *S. boydii* y por último *Shigella*.

En nuestro país la Secretaría de Salud reporta^(10-12, 56) que en 1991, en los países industrializados predomina *S. sonnei*, mientras que en los países subdesarrollados es más frecuente *S. flexneri*.

Torres y col.⁽⁸⁰⁾ reporta que en el período de 1990-91 en la Cd. de México en un estudio de muestras diarreicas con sangre de niños menores de cinco años se aislaron un total de 25 cepas de *Shigella spp.* de las cuales (15) *S.flexneri*, (6) *S.sonnei*, (3) *S.boydii* y (1) *S.dysenteriae*.

La frecuencia con la que se aisló *Shigella spp.* en el presente estudio en los casos de diarrea aguda con sangre fue (22) *S.sonnei*, (4) *S.flexneri* y (4) *S.boydii*. Observándose con esto que las especies de *Shigella* pueden empezar a cambiar en nuestra población, este cambio se cree que se debe a los estándares de vida y de higiene, los cuales tienden a seleccionar, organismos menos virulentos.

Por otro lado la frecuencia con la que se aisló *Campylobacter spp.* (18%), es importante a considerar, observando que el mayor aislamiento fue registrado en los lactantes. Esta frecuencia es comparable con la reportado por Torres y col.⁽⁸⁰⁾ donde mencionan una frecuencia del (20%) en niños menores de un año que presentaron un cuadro de diarrea aguda con sangre, decreciendo el porcentaje con el incremento de la edad, lo cual también se presentó en los resultados de este trabajo. Asimismo en estudios realizados en Perú y Tailandia^(81, 91, 92) reportan una frecuencia similar (20%) lo cual sigue siendo comparable.

Estos resultados contrastan con lo reportado en otro trabajo⁽⁸²⁾, donde mencionan que la frecuencia de aislamiento de *Campylobacter spp.* es similar que la frecuencia para *Shigella spp.*, estudio realizado con niños del área metropolitana de la Cd. De México; asimismo, con lo reportado en Bangladesh⁽⁹³⁾ dado que *Campylobacter spp.* es menos común se reportó que los aislamientos se han presentado tanto en sanos como enfermos. Por otro lado debe considerarse que Torres y col.⁽⁸⁰⁾ mencionan que la infección por *Campylobacter spp.* es hiperendémica en países en desarrollo y su frecuencia es similar en niños con y sin diarrea.

Con respecto a las especies de *Campylobacter spp.* aisladas se observa que las especies termofílicas son las más comúnmente identificadas, siendo *C.jejuni* la especie predominante y la única aislada en este trabajo, pero esto no significa que las demás especies no tengan importancia en su identificación, ya que recientes estudios han encontrado otras especies que anteriormente no eran relacionados como causantes de diarrea en niños, presentando asimismo el mejoramiento de técnicas y medios de cultivo para alcanzar este objetivo.^(53, 84, 86)

Estos resultados son comparables con lo reportado,⁽⁸²⁾ donde mencionan que de una población de menores de cinco años con síndrome diarreico el (70%) de sus aislamientos corresponden a *C.jejuni*.

Para Salmonella spp. se reporta que, puede presentarse comúnmente en edades tempranas en una forma más agresiva debido a su capacidad invasiva principalmente en menores de dos años, produciendo diarrea aguda con sangre. (19, 20, 51)

En este estudio Salmonella spp. se encontró en un 8% en niños que presentaron diarrea aguda con sangre, principalmente en los menores de dos años, los especies aisladas corresponden a (7) S. enteritidis y (1) S. choleraesuis, estos resultados son comparables con lo reportado por Torres y col quien de una población de menores de cinco años que presentaron diarrea con sangre encontró un total de 19 cepas de Salmonella spp. de las cuales (11) fueron S. enteritidis y (8) S. choleraesuis, en un lapso de un año en la Cd de México.

Los aislamientos que corresponden a Aeromonas spp. (3.03%) se presentaron en menores de dos años; las especies son (2) A. caviae y (1) A. sobria. La identificación de Aeromonas spp. ha estado recientemente en constante cambio, por lo cual se presenta una serie de dificultades debido a su compleja taxonomía y a la necesidad de utilizar muchas bioquímicas no convencionales, que son muy tardadas y difíciles de interpretar, por esto la identificación de las Aeromonas spp. no ha sido considerada por muchos laboratorios de rutina, aunque recientemente se ha retomado su importancia como causante de diarreas en niños.

Estudios realizados en Bangladesh ⁽⁹⁴⁾ durante 1987-88 identificaron un (6.3%) de Aeromonas spp. en niños de 6-35 meses de edad que presentaron diarrea aguda con sangre. Asimismo, para la Cd. de México está reportado ⁽⁹⁰⁾ un 2% de Aeromonas spp. aislados de muestras diarreicas con sangre en niños menores de cinco años.

En base a lo anterior los resultados obtenidos en este trabajo son comparables con lo reportado, tomando en consideración que el porcentaje es bajo; sin embargo, sucede lo contrario en zonas donde el consumo de productos marinos es muy elevado.

Por otro lado Olarte ⁽⁹⁵⁾ considera que rotavirus, Shigella spp. y E. coli son los enteropatógenos con mayor frecuencia en niños con enfermedad diarreica y que rotavirus predomina durante el primer año de vida y Shigella spp. predomina en edades posteriores a partir del segundo año de vida y E. coli se presenta de manera regular a lo largo de los tres primeros años.

Majoka y col ⁽⁹⁶⁾ mencionan que el porcentaje de Shigella spp. aislado fue de 7.8% mientras E. coli lactosa negativa se presentó en un 21.5% de los cuales solo el 36.3% fueron ECET y 55.5% fueron ECET, estudio realizado en la Cd. de México con 101 muestras de materia fecal de niños con diarrea.

Discusión de Resultados

Los resultados obtenidos para los casos de diarrea aguda sin sangre muestran que de un total de 60 muestras, el (8.3%) correspondían a *Shigella spp* (6.6%) a *Salmonella spp* y (5%) a *Campylobacter spp*, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en los grupos de edad. El aislamiento de *Shigella spp*, *Salmonella spp* y *Campylobacter spp* fue notablemente bajo, en comparación con otros estudios y esto debido a que estos agentes enteropatógenos son causantes de diarrea con sangre y no están muy relacionados a diarrea líquida. Es importante señalar que en este tipo de diarrea juegan un papel muy importante como agentes etiológicos los cepas de *E.coli*, los cuales en este estudio desafortunadamente no se pudieron considerar por razones ya mencionadas y se integraron por lo tanto al grupo de los no identificados; asimismo, debe considerarse en este tipo de diarrea aguda que alrededor del 30-40% de los niños, no muestran agentes enteropatógenos a pesar del empleo de técnicas microbiológicas muy avanzadas. (12, 19, 22, 67)

De acuerdo a la época del año, los diarreas por rotavirus y Norwalk son vistas en meses de invierno, mientras que la mayoría de bacterias de origen bacteriano predominan durante el verano y el otoño. *C.jejuni* presenta un pico en el mes de Julio, mientras que *Salmonella spp* es más frecuentemente encontrada a finales de verano y principios de otoño. ECET ha sido llamada la enfermedad del verano en áreas en desarrollo o tropicales y ECEP también es una enfermedad de los meses calurosos. (19)

Otro estudio realizado en la Cd de México se encontró que *Shigella spp* es más frecuente en primavera y verano, mientras que *Campylobacter spp* presenta un pico en otoño; por otra parte para *Salmonella spp* se tuvieron porcentajes similares en las estaciones calurosas y lluviosas. (81)

La distribución de enteropatógenos por la época del año, encontrada en este estudio, nos indica que *Shigella spp* fue más frecuente en verano, *Campylobacter spp* en verano/primavera, *Salmonella spp* y *Aeromonas spp* en verano/otoño. Estos resultados son comparables con estudios realizados previamente, la similitud se observa al verse incrementada la captación de muestras diarreicas en los meses de calor y lluvia, así como una baja en los meses de invierno.

En este trabajo se evaluó la actividad *in vitro* de seis antibióticos (ampicilina, cefotaxima, claranfenicol, ciprofloxacino, óx. nalidixico y TMP/SMX), para comprobar la sensibilidad y resistencia de los aislamientos obtenidos de *Shigella spp*, *Salmonella spp*, y *Aeromonas spp*, de niños menores de cinco años con enfermedad diarreica.

En lo que respecta a la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de dilución en agar, ^(66, 67, 78) nuestros resultados muestran como se ha ido incrementando la resistencia bacteriana. Hasta hace algunos años la ampicilina era el antibiótico de elección, con estos resultados puede observarse que para *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* y *Aeromonas spp.* se encontró un (61.7%), (36.3%) y (100%) de resistencia, descartando este antimicrobiano en el tratamiento de problemas diarreales causados por estos agentes etiológicos.

La aparición de resistencia a los antimicrobianos de uso común, es frecuentemente relacionada con la frecuencia con la que se prescriben. Uno de los mecanismos de resistencia entre estas bacterias es la presencia de β -lactamasas, algunas codificadas cromosómicamente y otras inducibles. ^(31, 34)

Dentro del grupo de las cefalosporinas se evaluó a la cefotaxima, y con los resultados obtenidos nos indica que aún mantiene una buena acción contra estos enteropatógenos, mostrando ventajas de eficacia y potencia, debido a que no se presentó resistencia por parte de las cepas probadas, todas se manifestaron sensibles. Al ser la cefotaxima una cefalosporina de tercera generación y al ser su costo no muy bajo, su uso no se ha generalizado y por lo tanto aún no se han presentado los plásmidos que les confieren la información genética para adquirir la resistencia, por lo que la cefotaxima aun cumple adecuadamente con su mecanismo de acción penetrando rápidamente y manteniendo su afinidad por las proteínas fijadoras de penicilina y sobre todo tiene una resistencia a la hidrólisis de β -lactamasas. ^(51, 97)

Dentro del grupo de las quinolonas se utilizó ciprofloxacina, la cual con los resultados obtenidos, las cepas mostraron una sensibilidad del (100%); por lo cual los quinolonas han llegado a ser agentes importantes en el tratamiento de enfermedades diarreicas debido a su excelente actividad *in vitro* contra los patógenos y sus características farmacológicas. En muchos estudios clínicos éstas aparentan ser efectivas con el tratamiento de *Shigella spp.* y en la prevención y tratamiento de diarrea del viajero. Muchos estudios han demostrado que la terapia de dosis única con estos agentes es suficiente en muchos de los casos. Su rol en el tratamiento de salmonelosis aguda es todavía controversial, debido a su falta de eficacia en la eliminación de *Salmonella spp.* en las heces. Actualmente se realizan estudios para seguir evaluando la toxicidad en niños y poder ser recomendada en esquemas de tratamiento actualizados en casos de enfermedades diarreicas. ^(19, 31, 98)

En el caso de TMP/SMX se encontró una resistencia de (100 %) para *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* y *Aeromonas spp.* Esto debido a que este antimicrobiano se administra comúnmente en enfermedades gastrointestinales y de vías respiratorias, como el contacto es muy frecuente con bacterias de la flora intestinal se favorece el surgimiento de cepas bacterianas resistentes. Otro aspecto a considerar es la composición del medio de cultivo, el cual para el caso TMP/SMX

puede tener efecto sobre la resistencia de los microorganismos, al respecto Monahan y col.⁽⁸⁴⁾ mencionan que en algunos lotes de medio de Mueller Hinton (MH), hay grandes cantidades de timidina. Algunos microorganismos pueden utilizar la timidina para eludir el mecanismo de acción del trimetoprim y las sulfonamidas, y crecer aun si son sensibles al antibiótico de forma Inacta. Este aspecto puede ser considerado como una variante tomando en cuenta que la resistencia obtenida en este trabajo fue muy alta, por lo cual se tomó en consideración la fórmula del MH empleada, pero se encontró que no está químicamente definido; como el agar es un compuesto natural preparado de algas rojas, existen variaciones en la composición del agar de los distintos fabricantes, e incluso entre los lotes producidos por una sola compañía de acuerdo a las fuentes de algas.^(34, 99, 100)

Admoni y col.⁽⁸⁴⁾ menciona que un (37%) de todas las *Shigellas* aisladas de niños hospitalizados en el norte de Israel de 1987 al 1992 fueron resistentes a ampicilina y un (71%) a TMP/SMX.

Torres y col.⁽⁸⁰⁾ reportan que de acuerdo a la sensibilidad de los patógenos aislados en niños menores de cinco años con un cuadro de diarrea con sangre en el D.F. casi el (50%) de *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* y ECEH fueron resistentes a ampicilina, en el caso de TMP/SMX las *Shigellas spp.* presentaron una resistencia del (82%) de los aislamientos. El ác. nalidixico presenta una sensibilidad del (95%) de todos los patógenos aislados, por otro lado las quinolonas fueron muy eficaces *in vitro*, todos los aislamientos de *Shigella spp.*, el (97%) de *Salmonella spp.* y (93%) de ECEH fue sensible a ciprofloxacina y norfloxacina.

El doranfenicol tiene una estructura química distinta a los otros antimicrobianos, es un derivado nitrobenzénico, bacteriostático y de amplio espectro. Puede existir resistencia por acetilación cuya codificación está dada por plásmidos. Este antibiótico no está indicado en neonatos y sus efectos adversos son principalmente hematológicos. Tomando en consideración todos estos aspectos y los resultados obtenidos puede verse como la sensibilidad de *Shigella spp.* (88.4%), *Salmonella spp.* (83%) y *Aeromonas spp.* (100%), es lo suficientemente alto, así el doranfenicol es una alternativa efectiva para problemas gastrointestinales originados por las cepas ya mencionadas, y para los esquemas de tratamiento utilizados sobre todo en los casos de salmonelosis donde es considerado de primera elección.^(31, 34)

El ácido nalidixico como representante de las quinolonas no fluoradas, actúa impidiendo la fase de elongación del ADN, pero aun así se presenta resistencia por mutación. Los efectos adversos son pocos pero los más llamativos son alteraciones digestivas y del SNC. En los resultados aquí presentados puede verse la efectividad del ácido nalidixico al presentarse una sensibilidad de *Shigella spp.*, *Salmonella spp.* y *Aeromonas spp.* del (100%) para cada una, considerándose así

como un antimicrobiano de primera elección para el caso donde estos microorganismos sean los agentes etiológicos en la enfermedad diarreica. (31, 34)

A través de los estudios de vigilancia de resistencia de antimicrobianos, se puede establecer cuáles de ellos presentan a mediano o corto plazo resistencias que pueden limitar su uso ante el riesgo de fallas en el tratamiento. Por lo que es importante que de manera periódica, se evalúen las nuevas sales próximas a ser comercializadas para conocer cuál puede ser su expectativa para su uso clínico, debido a que en algunas ocasiones, a pesar de que no han sido utilizados en el tratamiento de pacientes, pueden existir cepas resistentes.

Finalmente nos hemos llenado de antibióticos de primera, segunda, tercera y cuarta generación, cuya clasificación continúa siendo controversial y en la que no existe un acuerdo uniforme; sin embargo, todos los clínicos e investigadores están de acuerdo en que posterior al uso de antibióticos hemos favorecido el cambio de la primera generación de cepas "sensibles" a la segunda generación de cepas "resistentes"; estamos enfrentándonos a la tercera generación de cepas "multiresistentes" y en un futuro incierto a la cuarta generación de cepas "intratables". Sólo el uso racional de los antibióticos retardará la aparición de esta cuarta generación.



IX.- CONCLUSIONES

La identificación de los enteropatógenos bacterianos de importancia médica asociados a la diarrea aguda con y sin sangre en niños menores de cinco años fueron: *Shigella_spp*, *Campylobacter_spp*, *Salmonella_spp* y *Aeromonas_spp*, en orden decreciente de aislamientos. En el caso de *Plesiomonas_spp* no se obtuvo ningún aislamiento.

La frecuencia de identificación para los casos de diarrea líquida fue *Shigella_spp* como el enteropatógeno bacteriano más aislado (8.3%) incrementándose su frecuencia de acuerdo a la edad, *Salmonella_spp* y *Campylobacter_spp* sólo se aislaron en lactantes(7.1%) para ambos y preescolares(10.5 y 5.2%) respectivamente, contrario a lo que se esperaba que los grupos más afectados fueran los menores de 2 años. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que en este trabajo no se realizó la identificación de las diferentes biovariedades de *E.coli* la cual tiene una gran importancia como causa de diarrea líquida así como los enteropatógenos bacterianos anteriormente mencionados.

La frecuencia de identificación para los casos de diarrea aguda con sangre es similar a lo reportado en otros trabajos realizados en otros países y en la Cd de México, donde *Shigella_spp* se encuentra con mayor frecuencia (50%), en niños de 24-60 meses (preescolares), *Campylobacter_spp* y *Salmonella_spp* son más frecuentes en menores de 11 meses (lactantes) con un 25.7% y 14.2% respectivamente, decreciendo esta frecuencia conforme se incrementa la edad. Para el caso de *Aeromonas_spp* su mayor frecuencia fue en menores de 11 meses (lactantes) con un (5.7%) decreciendo este porcentaje al incrementarse la edad.

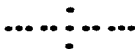
De acuerdo a la sensibilidad de los patógenos aislados *Shigella_spp*, *Salmonella_spp* y *Aeromonas_spp* en el presente estudio, queda claro que la ampicilina y el TMP/SMX ya no son antimicrobianos recomendados de primera elección, debido a la alta resistencia presentada por éstos cepas, debido al uso indiscriminado de los antimicrobianos en el manejo de la enfermedad diarreica. Por otro lado las quinolonas y el cloranfenicol resultaron ser efectivos *in vitro*. Sin embargo, es importante seguir evaluando la toxicidad de las quinolonas en niños menores de cinco años para integrarse en los nuevos esquemas de tratamiento. La cefotaxima como cefalosporina de tercera generación presentó resultados satisfactorios de sensibilidad hacia estos agentes etiológicos; sin embargo, si estos antibióticos no son usados juiciosamente, su utilidad será temporal, por lo que se requiere un uso racional y limitado de los antimicrobianos para tratar de disminuir la superselección de cepas resistentes.



X.-SUGERENCIAS

Creemos que es necesario la identificación y tipificación de los enteropatógenos bacterianos, para comprender la importancia de cada uno de ellos en la etiología y epidemiología de la diarrea aguda con y sin sangre en menores de cinco años como el grupo más afectado.

Como es frecuente la aparición de resistencia a los antimicrobianos de mayor uso, recomendamos que se promuevan estudios de este tipo en diferentes zonas del país en forma periódica para conocer un panorama más completo y actual en lo que respecta a la susceptibilidad y resistencia de los enteropatógenos bacterianos más frecuentes en nuestra población reduciendo así la morbimortalidad por estas enfermedades y seleccionar el tratamiento más adecuado.



XI.- BIBLIOGRAFÍA:

1. Memorias del V Curso Internacional Avances en Enfermedad Diarreica y Desequilibrio Hidroelectrolítico. Secretaría de Salud, Organización Panamericana de la Salud, UNICEF-Mexico. 1991. 1:29-50-54, 81,82,218,219.
2. Kumate J, Gutierrez G, Muñoz O, Santos JI. Manual de Infectología Clínica. 14ª ed. Mendez Editores, Mexico; 1994. 65-85.
3. Santos JI. Infectología. Interamericana McGraw-Hill. 1996. 253-264.
4. WHO. 1992. Global health situation. I WEA 45-337.
5. WHO. 1992. Programme for control of diarrhoeal diseases. \ III Programme report 1990-1991. Geneva.
6. Levine M M, Lososky G, Henington D, Happer J B, Tacket D, Reynolds M B, Morris J G. Pediatric diarrhea: The challenge of prevention. *Ped. Infec. Dis.* 1986; 5: 529-543.
7. Hirschhorn NN, Kinzie J L, Sachar D B, Northop R S, Taylor J D, Ahmad S Z, Phillips R A. Decrease in net stool output in cholera during intestinal perfusion with glucose-containing solutions. *New. Eng. J. Med.* 1986; 279: 176-181.
8. Levine M M, Haper J B, Black R E, Clemens M L. New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections as applied to vaccine development. *Microbiol. Rev.* 1983; 47: 510-550.
9. Hullan S, Guang Z L. Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: A multicentre study in five countries. *Bull. WHO* 1991; 89: 542.
10. SSA. 1989. Encuesta Nacional de Salud, SSA (Mexico).
11. Jiménez ME, Jiménez A, Higuera AL. Epidemiología de algunas enfermedades transmisibles, México. 1990-1995. *Enf. Infec. Microbiol.* 1996; 16:99-102.
12. Consejo Nacional Para el Control de las Enfermedades Diarreicas. Encuesta sobre el manejo efectivo de casos de diarrea en el hogar. SSA (Mexico), 1993.
13. Baron E J, Finegold S M., Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology. 8ª ed. The CV Mosby Company, St Louis, USA; 1990. 238-245.

14. Murray P R, Baron E J, Pfaller M A, Tenoer F C, Tenover A H. Manual of Clinical Microbiology. 6^{ed}. ASM Press. Washington D.C., USA; 1995: 483-491.
15. Síndrome Diarreico. Edit. La Prensa Medica Mexicana S. A. Mexico D.F. 1987 México.
16. Guerrant R L, Lühr J A, Williams E K. Acute infectious diarrhea. I. Epidemiology, etiology and pathogenesis. *Pediatric Infect Dis* 1986; 5: 353-359
17. Keusch G T, Bennish M L. Shigellosis: recent progress persisting problems and research issues. *Pediatr. Infect. Dis. J* 1989; 5: 713-719
18. Banwell J G. Pathophysiology of diarrheal disorders. *Reviews of Infectious Diseases*, 1990; 12: 530-535
19. Manual de tratamiento de la diarrea. Organización Panamericana de la Salud (OPS) Número 13; 1987
20. Braude AI, Davis CE, Hierer J. Microbiología Clínica. 2a. ed. Edit. Medica Panamericana Buenos Aires, Argentina, 1994: 264-289
21. Mata J L, Gangarosa E J, Caceres A, Perera D A, Mejicanos M L. Epidemic Shiga Bacillus Dysentery in Central America. I. Etiologic investigations in Guatemala. *J Infect. Dis.* 1970; 122: 170-180.
22. Mims C A, Playfair J H, Baitt M, Wakelin D, Williams R. Medical Microbiology. Mosby St Louis (USA) 1993: 25.1-25.11
23. Forting M S G, Keusch G T, Martinez A. Enteric Infection. Chapman & Hall London, 1989
24. March S B, Ratman S. Sorbitol Mac Conkey Medium for Detection of *Escherichia coli* O157: H7 Associated With Hemorrhagic Colitis. *J. Clin. Microbiol* 1986; 23: 869-872
25. Benitez O, Uribe F, Navarro A, Hernandez D, Ruiz T, Cravioto A. Etiología de la diarrea con sangre en niños de una comunidad rural. *Bol. Med. Hosp. Infant. (México)* 1991; 48: 65-70
26. Suárez G J, Flores J S, Meredia M, Puc M, Franco J. Prevalencia de bacterias enteropatógenas en niños con diarrea aguda con sangre. *Bol. Med. Hosp. Infant. (México)* 1993; 50: 151-156.
27. Calva J S. *Campylobacter jejuni*: Reflexión Sobre la Infección Enterica en los Niños Mexicanos. *Bol. Méd. Hosp. Infant. (México)* 1991; 48: 455.

28. Valdespino J L, García M L, Del Rio R, Glano S, Salcedo A A, Sepúlveda J. Epidemiología y Etiología de las Diarreas Infecciosas. El caso de México. Rev. Lat.-Amer. Microbiol. (Méx.) 1994; 36: 307-324.
29. Cravioto A, Reyes R E, Trujillo J, Uribe F, Navarro A, De La Roca J M, Hernández J M, Pérez G, Velázquez J. 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.
30. Cravioto A., Tello A, Navarro J, Ruiz J, Villafán H V, Uribe F, Eslava C. Association of *Escherichia coli* Hep-2 adherence patterns with type and duration of diarrhoea. Lancet. 1991; 337: 262-264.
31. Todd, Standford, Davidsohn. Diagnóstico y Tratamiento Clínicos por el Laboratorio. Ba ed. Salvat Editores. Barcelona, España, 1990: 1352-6 (Tomo II)
32. Cravioto A, García J, Eslava C.. Diarrea por *E. coli* .Rev. Fac. Med. 1996; 39: 14-102.
33. Perea EJ, Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Ediciones Doyma. Barcelona, España; 1993: 54,55,354-356.(Tomo I).
34. Pumarola A, Piedrola G, Rodríguez TA, García RJ. Microbiología y Parasitología Médica. Ediciones Científicas y Técnicas S.A. Barcelona, España; 1994: 431-9
35. Derek L. Adhesion and its Role in the Virulence of Enteropathogenic *E. coli*. Clin. Microbiol. Rev.1994; 7: 152-173.
36. Cravioto A, Gross RJ, Scotland SM, Row B. An adhesive factor found Strain of *Escherichia coli* is Longing to the Traditional enteropathogenic serotypes. Cuen. Microbiol. 1989; 3: 95-99.
37. Scaletsky KA, Silva MUM, Trabulsi LA. Distinctive patterns of Adherence of Enteropathogenic *Escherichia coli* to HeLa cells. Infect. Immun. 1984; 45: 534-6.
38. Robins AM, Uar H y col. Characterization of Enteroadherentaggregative *Escherichia coli*, a putative agent of Diarrheal Disease. J. Infect. Dis. 1987; 155: 377-89.
39. Girón JA, Jores T, Millan F, Castro E, Zarate L, Fry J, Frankel G y col. Diffuse Adhering *Escherichia coli* (DAEC) as a Putative Cause of Diarrhea in Mayan Children in Mexico. J. Infect-Dis. 1991; 163: 507-13.

40. Khan MM, Raj MM, Levine JB, Kaper JB, Bhadani R, y col. *Escherichia coli* associated with persistent Diarrhea in a Cohort of rural Children in India. *Infect. Dis.* 1989;159:1061-4.
41. Mutton S, Lloyd DR, Maneish AS. Adhesion of Enteropathogenic *Escherichia coli* to Human Intestinal Enterocytes and Cultured Human Intestinal mucosa. *Infect. Immun.* 1987; 55: 67-69.
42. Giron JA, Ho Sy, Schoolnick GK. An Inducible Bundle Forming Pilus of Enteropathogenic *Escherichia coli*. *Science.* 1991; 254: 710-3.
43. Sahel Y, Puente JL, Murray WJ y col. Cloning and enteropathogenic *Escherichia coli* and its distribution in *Salmonella* serotypes. *Molec Microbiol.* 1993; 7: 563-75.
44. Cravioto A, Tello A, Navarro A, et al. Association of *E. coli* Hep-2 Adherence patterns with Type and duration of Diarrhoea. *Lancet.* 1991; 337: 262-64.
45. Jerse AE, Kaper JB. The eae Gene of Enteropathogenic *Escherichia coli* Encodes a 94 Kilodalton Membrane Protein the Expression of Which is Influenced by the eAF Plasmid. *Infect. Immun.* 1991; 59: 4302-9.
46. Baldwin TJ, Brooks SF, Knuttons y col. Protein Phosphorylation by Protein Kinase C in Hep-2 cell Infected with Enteropathogenic *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 1991;58:761-5.
47. Cossels FJ, Wolf MK. Colonization Factors of Diarrhoeagic *Escherichia coli* and their Intestinal Receptors. *J. Ind. Microbiol.* 1995; 15: 214-26.
48. Jerse AE, Yu J, Toll BD, Kaper JB. A Genetic Locus of Enteropathogenic *Escherichia coli* Necessary for the Production of Attaching and Effacing Lesions on Tissue Culture Cell. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990; 87: 7839-43.
49. Jerse AE, Glequelais HG, Kaper JB. Plasmid and Chromosomal Elements Involved in the Pathogenesis of Attaching and Effacing *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 1990;59:3869-75.
50. Knutton S, Phillips AD, Smith HA y col. Screening for Enteropathogenic *E. coli* in Infants with Diarrhea by the Fluorescent Actin Staining Test. *Infect. Immun.* 1991; 59: 365-71.
51. Morales E, González G, Onofre M, Torres J. Production of Cytotoxins and Enterotoxins by Strain of *Shigella* and *Salmonella* Isolated from Children with Bloody Diarrhea. *Arch. Med. Res.* 1993; 24:13-21.

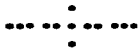
52. Sprangler BD. Structure and Fuction of Cholerae Toxin and the Related *Escherichia coli* Heat-labile Enterotoxin. *Microbiol. Rev.* 1992; 56: 622-47.
53. Ramotar K, Henderson E, Szumski A, Lovie TJ. Impact of Free Verotoxin Testing on Epidemiology of Diarrhea Caused by Verotoxin-Producing *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 114-20.
54. Coprioli A, Luzzi I, Gianviti A, Russmann H, Karch H. Pheno-genotyping of Verotoxin 2 (VT2)-producing *Escherichia coli* Causing Hemorrhagic colitis and Hemolytic Uremic Syndrome By direct of Patients Stools. *J. Med. Microbiol.* 1995; 43: 348-353.
55. Chihira S. Molecular Basis of Pathogenicity of *Shigella*. *Rev. Med. Microbiol.* 1995; 6: 257-266.
56. Sepúlveda J. Desnutrición y Enfermedades Infecciosas. Un estudio longitudinal de su Interacción y factores de riesgo. Perspectivas en salud pública No. 9. Instituto Nacional de Salud Pública México 1990.
57. Gutiérrez G, Gutscafré H, Reyes H, Pérez R, Vega A, Tame P. Reducción de la Mortalidad por Enfermedades Diarreicas Agudas. *Salud Pública de México.* 1994; 36: 168-179.
58. Indicadores y Noticias de Salud. Las Enfermedades Diarreicas en México. Morbilidad, Mortalidad y Manejo 1990-1993. *Salud Pública de México.* 1994; 36: 241-46.
59. Manual for Laboratory Investigations of Acute Enteric Infections. Program for Control of Diarrheal Diseases. World Health Organization publ. No. WHO/CDO/83.3 Rev. 1. Gineva, Switzerland. 1987.
60. Escobar GA, Valdespino GJ, Sepúlveda AJ. Vacunas Ciencia y Salud SSA-INDAE. México. 493-503
61. Harris A, Scutman MD. Salmonella, Shigella, and Campylobacter: Common Bacterial Causes of Infectious Diarrhea. *Pediatric annals* 1994; 23(10):538-543.
62. Koneman E, Allen SD, Dowell VR, Janda WMA, Sommers HM, Winn WC. Diagnóstico Microbiológico. 3a ed. Edit. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1992; 564-680.
63. Lorian V. (ed). Antibiotics In Laboratory Medicine. 2a. ed, Williams & Wilkins. Baltimore. 1986.

64. Fleming R. On the Antibacterial Action of Cultures of a Penicillium with Special Reference to Their Use in Isolation of B. influenzae. Br. J. Exp. Pathol. 1929;110: 226-236.
65. DuPont ML. Diarrhoeal Disease & Current Concepts and Future Challenges. Antimicrobial Therapy on Prophylaxis. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1993; 87: 31-4.
66. Hoshiko M. Laboratory Diagnosis of Infectious Diarrhea. Pediatr. Ann. 1994; 23: 570-4.
67. Barry AL. The Antimicrobial Susceptibility Test: Principles and Practices. Edit LEA & FEBIGER. Philadelphia 1976: 61-113
68. Foster JW, Woodruff HB. Microbiologic Aspects of Penicillium. J. Bacteriol. 1943; 46: 187-202.
69. Vincent JG, Vincent HW. Filter paper modification of the Oxford cup penicillin determination. Proc Soc. Exp. Biol. Med. 1944; 55: 162-164.
70. Morley DC. A simple method of testing the sensitivity of wound bacteria to penicillin and sulfatiazole by use of impregnated disc. J. Pathol. Bacteriol. 1945; 57: 379-382.
71. Bauer AU, Perry DM, Kirby WMM. Single disk antibiotic-sensitivity testing of *Staphylococci*. Arch. Intern. Med. 1959; 104: 208-216.
72. Jones RN, Edson DC. Antibiotic susceptibility testing accuracy. Review of the College of American Pathologist Microbiology survey, 1972-1983. Arch. Pathol Lab Med. 1985; 109: 595-601.
73. Anhalt JP, Washington JA. Antimicrobial Susceptibility Test of Aerobic and Facultatively Aerobic Bacteria. 2a ed. Edit. Laboratory Procedures in Clinical Microbiology. NY, USA. 1990: 282-313.
74. Dawson B, Trapp R G. Basic and Clinical Biostatistics. Appleton & Lange. California, USA. 1990:148-154.
75. Marton R F. Biostatística y Epidemiología. Interamericana. Barcelona, España. 1993.
76. Giano S, Escobar A, Valdespino J. Diagnóstico de Laboratorio de Infecciones Gastrointestinales. INDIPE "Dr Manuel Martínez Baez" México. 1994.

77. Holt JG, Krieg NR, Sneath PH, Staley JT, Williams ST. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 9a ed. Williams & Williams. Baltimore, USA; 1994: 253-255.
78. National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically*. 2a ed. Publication M7-A2. Milan J. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1990.
79. Guiscafre H, González S, Parra R, Lemus H, Alvarez MT, Muñoz O. Etiología y Cuadro Clínico de los Casos Estudiados. *Arch Invest. Méd. (Méx)*. 1988; 19:361-370.
80. Torres J, González S, Pérez R, Muñoz O. Inappropriate Treatment in Children with Bloody Diarrhea: Clinical and microbiological studies. *Arch of medical research. (Méx)* 1995; 26:23-29.
81. Cárcamo MR, Pérez MR. Frecuencia de Aislamiento e Identificación de Agentes Causales de Diarrea con Sangre en Pacientes Menores de 15 Años. Méx. D.F. 1993.
82. Hernandez N, Sanchez M, Hill J.. Frecuencia de *Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolitica* Como Agentes Etiopatogénicos de Gastroenteritis Aguda en Pacientes Pediátricos del H.A. 20 de Noviembre ISSSTE. México D.F. ; 1993.
83. Abbott SL, Cheung W, Hroske S, Malekzadeh T, Janda JM. Identification of *Aeromonas* Strains to the Genospecies Level in Clinical Laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 1992; 30:1262-1266.
84. Goossens H, Vloesl, Galand I. Semisolid Blood-free Selective-Motility Medium for the Isolation of *Campylobacters* from Stool Specimens. *J. Clin. Microbiol*; 1989 ;27: 1077-80
85. Aspinall ST, Wareing DFR, Hayward PG, Hutchinson D. Selective Medium for Thermophilic *Campylobacter* Including *Campylobacter upsallensis*. *J. Clin. Pathol.* 1993; 46: 320-31.
86. Nicholson MR, Patton CM. Evaluation of Disk Method for Hippurate Hydrolysis by *Campylobacter* Species. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 1341-43.
87. Taylor DN, Bodhidatta L, Echavertia P. Epidemiologic Aspects of Shigellosis and other causes of dysentery in Thailand. *Rev. Infect. Dis.* 1991; 13 (suppl 4):S226.

88. Admani O, Vagupskiy P, Galan A, Menes Y, Schifroni G, Horowitz I. Epidemiological, Clinical and Microbiological features of Shigellosis among Hospitalized Children in Northern Israel. *Scand. J. Infect. Dis.* 1995; 27: 139-44.
89. Sahid NS, Rahaman MM, Neider K, Banu H, Rahaman N. Changing Pattern of Resistant Shiga Bacillus (*Shigella dysenteriae* Type 1) and *Shigella flexneri* in Bangladesh. *J. Infect. Dis.* 1985; 152:114-119.
90. Matsushita S, Yamada S, Sekiguchi K, Ohita K.. Species and Serovar: Distribution and Drugs Resistance of *Shigella* Strains Isolated from Imported and Domestic Cases from 1990 through 1994 in Tokyo. *Kansenshogakky-Zasshi.* 1995; 69: 1336-41.
91. Salazar E, Sack RB, Chea E, Kay BA, Piscoya ZA, Leon A y col. Early Treatment with Erythromycin of *Campylobacter jejuni* Associated Dysentery in Children. *J. Pediatr.* 1986;109:355-60.
92. Taylor DN, Echeverria P, Pal T, Sethabutr O, Saibarisuth S, Srichamorn S, y col. The Role of *Shigella spp*; Enteroinvasive *E.coli* and Other Enteropathogens as causes of Childhood Dysentery in Thailand. *J. Infect. Dis.* 1988;153:1132-38.
93. Ronsmans C, Bennish ML, Wierzba T. Diagnosis and Management of Dysentery by Community Health Workers. *Lancet* 1988; 2: 552-55.
94. Henry FJ. Epidemiologic Importance of Dysentery in Communities. *Rev. Infect. Dis.* 1991;13 (suppl 4) :S238-44.
95. Olarte J. Etiología de las Diarreas Infecciosas: Viejos y Nuevos Agentes . *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 1992; 49: 143-50.
96. Majalca C, Gano S, Pérez A. *Shigella spp* y *E.coli* Lactosa Negativa Recuperadas de Heces de Niños con Diarrea. *Enf. Infect. Microbiol.* 1996; 5: 3 (Revisión)
97. Llanos MB, Miranola NG, Díaz PH, Vázquez AG, Solórzano S. Sensibilidad de Enterobacterias y *Pseudomonas spp* a una Cefalosporina de Cuarta Generación. Estudio Comparativo con Antibióticos de Uso Actual. *Enf. Inf. Microbiol.* 1996; 16: 86-90.

98. Riebelin HE. Role of Quinolones in the Treatment of Diarrhoeal Diseases. *Drugs* 1995; 2: 126-31.
99. Difco Manual. Dehydrated Culture Media and Reagents for Microbiology. 10^o ed. Edit. Difco Laboratories, USA. 1994; 784-798, 851-864.
100. Pollack HM, Barry RL, Govan TL, y col. Selection of a Reference Lot of Mueller Hinton Agar. *J. Clin Microbiol.* 1986; 24: 1-6.
101. Diccionario Enciclopédico de las Ciencias Médicas. 4a ed. Mc Graw-Hill, México; 1985.



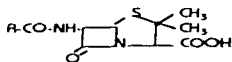
APÉNDICE

[A] ANTIMICROBIANOS (Pp. 31, 34)

1.- β -LACTÁMICOS

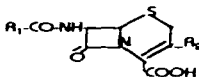
El rasgo químico común es la posesión de un anillo β -lactámico, que determina muchas de las propiedades que comparten: actividad frente a bacterias grampositivos y gramnegativos; mecanismo de acción bactericida inhibiendo la síntesis de la pared celular; efectos adversos poco tóxicos, fenómenos de hipersensibilidad (anafilácticos: hipersensibilidad de tipo I de Coombs y Gell), y resistencia de tipo cromosómica y extracromosómica en penicilinas y algunas cefalosporinas, principalmente por enzimas inactivantes, (producción de β -lactamasas), pero también por la pérdida o baja afinidad de unión a los receptores PBP.

Penicilinas: La benzilpenicilina fue la primeramente aislada a partir del hongo *Penicillium notatum*, se han obtenido nuevas penicilinas bien de origen biológico o por semisíntesis a partir del ácido penicilánico. Químicamente todas las penicilinas constan de un anillo tiazolidínico, otro β -lactámico y una cadena lateral que es la que diferencia las distintas penicilinas. La **ampicilina** se encuentra dentro del grupo de las α -amino-bencilpenicilinas, tiene una absorción oral baja cuando se administra junto con los alimentos. Clínicamente se puede utilizar en infecciones de vías respiratorias, meningitis por *H. influenzae*, listeriosis, salmonelosis, shigelosis, infecciones de vías urinarias etc.



penicilinas

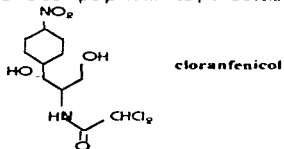
Cefalosporinas: son antibióticos semisintéticos derivados de la cefamicina C, producidos por *Cephalosporium*. Químicamente consta de un anillo lactámico y otro dihidrotiazinico. En el grupo de las cefalosporinas resistentes a las β -lactamasas se encuentra la **cefotaxima**.



cefalosporinas

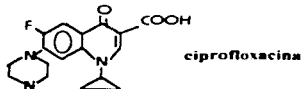
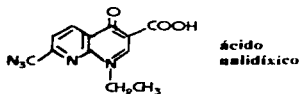
2.- CLORANFENICOL

El **cloranfenicol** tiene una estructura química distinta a otros antibióticos: es un derivado nitrobenénico que fue obtenido a partir de *Streptomyces venezuelae* y posteriormente por síntesis química. Es un antibiótico de amplio espectro, pues actúa contra bacterias grampositivas y negativas, espiroquetas, rickettsias, clamidias y micoplasmas. Es bacteriostático, aunque frente *Haemophilus influenzae* se comporta como bactericida. Inhibe la síntesis proteica y se une reversiblemente con los ribosomas 50S. Los efectos adversos principalmente son hematológicos (anemia aplásica, anemias hemolíticas), síndrome gris, neurológicos. La resistencia que se presenta principalmente es de tipo plasmídica por detoxicación.



3.- QUINOLONAS

Son un grupo de quimioterápicos que han tenido un gran desarrollo en los últimos años, se obtienen por síntesis y su estructura básica es la 4-quinolona. Se distinguen dos grupos: las quinolonas no fluoradas, que engloban entre otras, los **ácidos nalidíxico**, oxalínico, cinoxacina y ácidos pirimidico y pipemídico. En el grupo segundo de las quinolonas fluoradas se encuentran la norfloxacina, **ciprofloxacina**, ofloxacina, pefloxacina y enoxacina entre otros. Todos ellos actúan inhibiendo la ADN-girasa, enzima que interviene en el superenrollamiento del ADN, impidiendo por tanto, la fase de elongación. La resistencia es cromosómica por mutación y afecta varios loci, determinando diferentes tipos de mecanismos de resistencia. Las no fluoradas son activas frente a enterobacterias, *Neisseria* y *Haemophilus*. Tienen pocos efectos secundarios, y son los más llamativos las alteraciones digestivas y del sistema nervioso central. Las quinolonas fluoradas se pueden emplear en el tratamiento de infecciones urinarias, gastrointestinales, en infecciones sistémicas y en las enfermedades de transmisión sexual producidas por *Neisseria*, *Chlamidia* y *Mycoplasma*.

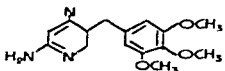


4.- COTRIMOXAZOL O BACTRIM.

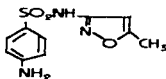
Es un preparado compuesto por la acción de **sulfametoxazol** y **trimetoprim** en una proporción de 5 a 1. El sulfametoxazol es una sulfamida de vida "intermedia" y el trimetoprim es una diaminopirimidina. Ambos fármacos se obtienen por síntesis.

Las sulfamidas son quimioterápicos de amplio espectro, muestran actividad frente a grampositivos, gramnegativos, clamidias y algunos protozoos. Se comportan como bacteriostáticos y actúan inhibiendo la síntesis del ácido fólico por competitividad con el PABA. La resistencia cromosómica por modificación de la vía metabólica de síntesis del ácido fólico y extracromosómica por disminución de la permeabilidad. Tienen cierta toxicidad con efectos renales, hemáticos, reacciones de hipersensibilidad, hiperbilirubinemia y gastrointestinales.

El trimetoprim interfiere en la síntesis del ácido fólico inhibiendo la hidrofolato-reductasa. La resistencia puede ser cromosómica o extracromosómica y surge al perder las bacterias el mecanismo metabólico que inhibe esta sustancia. El trimetoprim es activo frente a cocos y bacilos gramnegativos, con excepción de *P. aeruginosa* y *Bacteroides*. La unión de los dos quimioterápicos potencia su acción de forma sinérgica y aumenta su eficacia. La toxicidad del cotrimoxazol es idéntica a la de las sulfonamidas, salvo la aparición de efectos derivados de la actividad antifolínica del trimetoprim, sobre todo en la médula ósea.



trimetoprim



sulfametoxazol

[B] GLOSARIO ^{34,62,101}

ABSTINCIÓN: Destete del lactante. Final del período de secreción mamaria.

ABSCESO: Foco de supuración dentro de un tejido, órgano o región del cuerpo.

ACETILACIÓN: Introducción de un radical acetilo $\text{CH}_3\text{CO}-$ dentro de la estructura molecular de un compuesto orgánico.

ADENITIS: Inflamación de una glándula o ganglio linfático.

AEROBIO: Microorganismo, aire u oxígeno para conservar la vida. El aceptor final de hidrógeno es el oxígeno molecular.

Aerobio facultativo: Organismo anaerobio, pero que bajo ciertas circunstancias puede crecer de la manera aeróbica.

ALIVIA: Librar del dolor, molestar o incomodidad. Mejorar

ANAEROBIO: Microorganismo que se desarrolla en ausencia de oxígeno molecular para conservar la vida. Los aceptores finales de hidrógeno son compuestos como nitratos, sulfatos y carbonatos.

Anaerobio facultativo: Organismo que en general crece de manera aerobia pero que también crece en ausencia de oxígeno.

ANÁLOGO: Fenómeno de interferencia del metabolismo o la función de un compuesto determinado por otro compuesto estructuralmente semejante. Los dos compuestos tienen funciones similares; pero, son diferentes en su estructura.

ANEMIA: Disminución por debajo de lo normal de eritrocitos, hemoglobina o hematocrito.

Anemia aplásica: Resulta de la insuficiente producción celular en médula ósea.

Anemia hemolítica: Resulta de la destrucción excesiva de los eritrocitos.

ANTIBACTERIANO: Agente que impide el crecimiento de las bacterias o las destruye.

ANTIBIÓTICO: Sustancia producida por microorganismos capaz de inhibir o destruir a otros microorganismos.

ANTICOLINÉRGICO: Relativo a, que actúa como o causado por un agente colinérgico.

ANTICUERO: Sustancia natural o inducida por exposición a un antígeno y que reacciona contra antígenos específicos.

ANTIEMÉTICO: Que previene o alivia la náusea o el vómito.

ANTIGENICIDAD: Capacidad para producir una respuesta inmunitaria. El estado a calidad de ser antigénico.

ANTIGÉNICO: Relativo a la reacción que ocurre cuando se introduce una sustancia extraña en un tejido viviente.

ANTÍGENO: Cualquier sustancia que provoca una respuesta inmunológica.

ANTIANGIOSIANO: Agente que destruye microbios o evita su crecimiento.

ANTIQUINA: Anticuerpo elaborado en el cuerpo, capaz de neutralizar determinado toxina.

ANTONÓMICO: Que no muestra o produce síntomas

ATROFIA: Reducción local adquirida en el tamaño de una célula, tejido, órgano o región del cuerpo, que puede ser fisiológica o patológica.

BACTEREMIA: Presencia de bacterias vivas en la sangre.

BACTERICIDA: Agente que destruye bacterias.

BACTERIOCINA: Proteína producida por una bacteria, letal para otras bacterias que se encuentran en estrecha relación.

BACTERIOSTÁTICO: Que inhibe el crecimiento de las bacterias.

CEFÁLEA: Dolor de cabeza intenso.

CITOTOXINA: Suero natural o inmune, capaz de lesionar a ciertas células sin lisis. Agente químico que mata células.

COUCHA: Cualquiera de las diversas bacteriocinas activas contra cepas particulares de *E. coli* u otras enterobacterias.

CÓLICO: Dolor abdominal agudo y paroxístico, por contracción del músculo liso, obstrucción o torcimiento.

COLÉRGICO: Tipo de actividad típica característica de la acetilcolina o de agentes que semejan su acción.

COLITIS: Inflamación del colon.

CONVALESCENCIA: Etapa de recuperación gradual de la fuerza o la salud tras una enfermedad o lesión.

COPROCULTIVO: Cultivo microbiológico de la materia fecal.

COSMOPOLITA: Común a muchos lugares del mundo.

CUARCIÓN: Proceso de lograr la salud. Restauración de partes enfermas.

Sanar

CHOQUE: Reducción del gasto cardíaco por retorno venoso defectuoso al corazón.

CHOQUE HIPOVOLÉMICO: Causado por disminución del volumen sanguíneo circulante, por pérdida de sangre o plasma.

DEFCAR: Evacuar los intestinos.

DEPOSICIÓN: Material evacuado del intestino. Heces.

DESINTEGRACIÓN: Eliminación del agua de cualquier sustancia, compuesto o del cuerpo y sus tejidos.

DETOXICACIÓN: Proceso por el que una sustancia tóxica en el cuerpo se transforma en un compuesto(s) más fáciles de excretar sean tóxicos o no.

DIARREA: Enfermedad gastrointestinal caracterizada por aumento en frecuencia y contenido acuoso de las evacuaciones.

Aguda acuosa ó líquida: Evacuaciones con evidente predominio de líquidos; cuya duración es inferior o igual a tres semanas.

Aguda con sangre: Evacuaciones compuestas fundamentalmente de materia fecal líquida, en las que se observan estrías sangüinolentas y moco.

Crónica: Se caracteriza por mantenerse superior a 2-3 semanas.

Diarrea del viajero: Se presenta transitoria con espasmos abdominales que se observa a menudo en turistas.

DISENTERÍA: Evacuaciones numerosas de escaso volumen, compuestas fundamentalmente de moco y sangre con poca materia fecal, puede haber cólico y fiebre.

Amibiano: Amibiasis grave. Ulceración grave del intestino grueso por *E. histolytica*.

Bacilar: Invasión del colon principalmente por bacterias patógenas como *Shigella spp.*

DISFAGIA: Dificultad o incapacidad de deglutir.

DISPLASIA: Desarrollo o crecimiento anormal en especial celular.

ELECTRÓLITO: Sustancia que en solución se disocia en iones y es capaz de conducir una corriente eléctrica.

ENDÉMICO: Peculiar de cierta región o comunidad. Dícese de enfermedad que sucede de manera más o menos constante en cierta localización.

ENDOTOXINA: Sustancia que contiene complejos lipopolisacáridos presentes en la pared celular de algunos microorganismos principalmente bacterias gramnegativas, relacionados con fiebre, choque, trombocitopenia, leucopenia transitoria.

ENFERMEDAD: Alteración de la función o estructura de cualquier órgano, o sistema del cuerpo.

ENTEROPATÓGENO: Causante de enfermedad intestinal

ENTEROTOXINA: Toxina específica para la mucosa intestinal

ENZIMA: Sustancia catalítica de naturaleza proteica.

EPIDÉMICO: Enfermedad que ocurre o tiende a ocurrir en brotes extensos, o con frecuencia superior a la normal

EPITELIO: Capa superficial de la mucosa o piel.

ESFACELACIÓN: Necrosis. Gangrena.

ESPECIMEN CLÍNICO: Muestra que se toma para el diagnóstico o estudio.

ESTÁNDAR: Forma establecida de calidad. Sustancia de característica conocida, utilizada para comparación.

ESTREÑIMIENTO: Dificultad o imposibilidad para evacuar el intestino.

ESTÉRIL: Libre de microorganismos vivos. No fértil.

ESTUDIO:

De acuerdo con la interferencia del investigador en el fenómeno a analizar: **Observacional**, donde sólo se describe o mide el fenómeno. **Experimental**, donde se modifica o voluntaria una o algunas variables.

De acuerdo con la evolución del fenómeno estudiado: **Transversal**, Cuando se mide una sola vez la

variable. **Longitudinal**, Cuando se mide en varias ocasiones la variable, para ver su evolución en el tiempo.

De acuerdo al período en el que se capta la información:

retrospectivo, Estudio cuya información se obtuvo anteriormente a su planeación. **Prospectivo**, Estudio en el que toda la información se recogerá de acuerdo a la planeación

De acuerdo con la comparación de las poblaciones del estudio:

Descriptivo solo cuenta con una población la cual se pretende describir en función de sus variables.

Comparativo, cuando existen dos o más poblaciones y donde se quieren comparar algunas variables.

ETIOLOGÍA: Investigación de causa(s) de la enfermedad, de forma directa y predisposición y modo en que actúan.

EVACUACIÓN: Vaciamiento de cualquier materia por vía natural del cuerpo o por aberturas artificiales. Defecación.

EXCRETA: Material de desecho arrojado o separado de un organismo.

EXOTOXINA: Toxina excretada por microorganismos vivos y que puede obtenerse posteriormente en filtrados libres de bacterias, sin muerte o desintegración del microorganismos.

FÁRMACO: Agente o sustancia simple o compuesto, que se administra a un organismo con fines terapéuticos.

FENOTIPO: Expresión visible del genotipo. Suma total de rasgos visibles que caracterizan a los miembros de un grupo.

FEBRE: Elevación de la temperatura corporal por encima de lo normal.

Fiebre entérica: Fiebre tifóidea. Fiebre paratífóidea.

FOCO: Sitio principal de una enfermedad.

POSFOSFORACIÓN: Esterificación de compuestos con ácido fosfórico.

FRECUENCIA: Cómputo; suma. Número de veces que ocurre un valor dado de una observación.

GASTRITIS: Inflamación gástrica.

GASTROENTERITIS: Inflamación gástrica e intestinal.

GEBE: Unidad de transmisión de características hereditarias el cual ocupa un lugar definido en el cromosoma.

GENOTIPO: Constitución hereditaria de un organismo que resulta de su combinación genética particular.

GRAMNEGATIVO: Microorganismo que en medio de cultivo no retiene el colorante y se tinte sólo con la contratinción apareciendo de color rosa.

GRAMPOSITIVO: Microorganismo que con la tinción si retiene el violeta, apareciendo de color azul.

HECES: Excreción intestinal, de alimento sin absorber, materia no digerible, secreciones intestinales y bacterias.

HEMAGLUTINACIÓN: Aglutinación (unión) de los eritrocitos por anticuerpos específicos o por virus hemaglutinantes.

HEMOLISINA: Sustancia que libera hemoglobina de los eritrocitos.

HEMOLISIS: ruptura de los eritrocitos. Alrededor de una colonia cultivada en agar sangre la hemólisis puede ser:

... α ... zona de hem. incompleta (verdosa).

... β ... zona de hemólisis completa.

... γ ... ausencia de hemólisis.

HEMOGLOBINO: Sustancia capaz de combinarse con el agua o oxígeno.

HEMOGLOBINO: Sustancia que no tiene afinidad por el agua, por lo común en un estado coloidal

HIPERTÓNICO: Que tiene presión osmótica mayor que la de la solución salina fisiológica u otra como estándar.

HIPOTÓNICO: Que tiene presión osmótica menor que la solución salina fisiológica.

HISTOLÓGICO: Que pertenece al tejido.

HISTOPATOLOGÍA: Estudio de cambios microscópicos visibles en el tejido dañado.

INCIDENCIA: índice que da la proporción de personas que adquieren una enfermedad o trastorno dado en un tiempo específico.

ÍNDICE MITÓTICO: En mil células, número de ellas que están en división.

INFLAMACIÓN: Reacción de los tejidos a la lesión caracterizada clínicamente por calor, inchazón, enrojecimiento, dolor y pérdida de la función.

INMUNE: A salvo del ataque. Protegido contra alguna enfermedad.

INMUNIDAD: Estado de un organismo vivo por medio del cual resiste y vence a la infección.

INMUNIZACIÓN: Acción y efecto de volverse inmune.

INMUNOGÉNICO: Que produce inmunidad.

INMUNÓGENO: Sustancia capaz de estimular una respuesta inmune.

INSUFICIENCIA RENAL: Reducción en la función renal.

IN VITRO: En vidrio; relativo a un proceso o reacción que se lleva a cabo en una caja petri o tubo de ensayo.

IN VIVO: En el organismo viviente.

ISOENZIMA: Cualquiera de las formas electroforéticamente distintas de una enzima que tiene la misma función.

ISOTÓNICO: Perteneciente a una solución en la que las células o tejido, mantienen su estado normal.

LACTANCIA: Período durante el cual un niño es alimentado con leche materna. Formación o secreción de leche.

LACTANTE: Bebe. Niño \leq 12 meses o menos o según algunos criterios de 2 años de edad o menos. Criatura durante el período de lactancia. Niño o animal que aún no ha sido destetado.

LESIÓN: Alteración estructural o funcional, debida a enfermedad (alteración morfológica). Resultante de lastimadura, herida o daño.

LETAL: Que produce muerte.

LEUCOCITO: Globulos blancos sanguíneos.

LIPÓFILO: Lipófilo, que tiene afinidad por los lípidos.

LISIS: Desintegración, disolución, separación.

LÍTICO: Que causa lisis.

LOCUS: (plural LOCI). Lugar, sitio. En genética, en un cromosoma, posición ocupada por un gen en particular.

MEMINGITIS: Inflamación de las membranas del encéfalo o de la médula ósea.

METEORISMO: Distensión gaseosa del abdomen o del intestino.

METABOLISMO: Suma total de todas las reacciones bioquímicas en el cuerpo, anabólicas (sintéticas) y catabólicas (degradativas).

METILACIÓN: Proceso de introducción de un grupo metilo (CH_3).

MORBILIDAD: Estado o condición de enfermedad. Relación del número de individuos enfermos con la población total de una población.

MORTALIDAD: Cualidad de ser mortal; índice de número de muertes en una población.

MUTACIÓN: Cambio pequeño o moderado. Cambio en las características de un organismo por alteración del material hereditario.

NAUSEA: Sensación de malestar con rechazo al alimento y tendencia a vomitar.

NECROSIS: Muerte patológica de un grupo de células en contacto con células vivas.

NEOPLASIA: Formación de tejido nuevo. Formación de tumores.

PADECIMIENTO: Sufrimiento (físico o moral).

PALIATIVO: Que tiene acción atenuadora o tranquilizante, pero no curativa.

PAROXÍSTICO: Crisis o incremento periódico en el progreso de una enfermedad.

PATOGENIA: Origen y evolución de una enfermedad.

PATÓGENO: Que es capaz de producir una enfermedad.

PERISTALTISMO: Onda progresiva de contracción que se observa en los conductos.

PIEMIA: Estado patológico a causa de la presencia de microorganismos plógenos en la sangre y formación de abscesos.

PIÓGENO: Microorganismo que produce pus.

PIRÓGENO: Que produce fiebre.

PLASMA: Fragmento de ADN extra-cromosómico que se transfieren por conjugación de una bacteria a otra.

PREVALENCIA: Proporción de personas que tienen una enfermedad o trastorno en un punto específico del tiempo.

PUS: Producto de la necrosis por llicuefacción de un exudado rico en neutrófilos. Líquido viscoso de color amarillo-verdoso.

QUIMIOTERAPIA: Prevención o tratamiento de una enfermedad mediante agentes químicos.

QUISTE: Espacio incluido dentro de un tejido u órgano, tapizado de epitelio, generalmente lleno de líquido u otro material.

RECÍDIVA: Recaida de un paciente que se está recuperando de una enfermedad.

RESERVORIO: Cavidad o lugar de almacenamiento. Organismo viviente que sostiene el crecimiento de un agente infeccioso, aunque sufre poco o ningún daño producido por éste.

RESISTENTE: Implica que el microorganismo no es inhibido por las concentraciones de la droga que puedan alcanzarse.

SALUD: Estado de equilibrio dinámico entre el organismo y su ambiente que mantiene la integridad estructural y funcional del organismo Bienestar.

SEPSIS: Envenenamiento por productos de descomposición. Grave estado tóxico febril por infección con microorganismos piógenos con o sin septicemia asociada.

SEROTIPO: Subclasificación. Tipo serológico, que se distingue en base a su composición antigénica.

SÍNDROME: Grupo de síntomas y signos que caracterizan una enfermedad.

SINÉRGICO: Acción conjunta de dos tipos de microorganismos. Potenciación.

SÍNTOMA: Alteración o trastorno físico o mental que conduce a molestias o quejas.

SUSCEPTIBLE ó SENSIBLE: Implica que el microorganismo debe responder a los dosis usuales del agente antimicrobiano por una vía apropiada incluso la oral.

Medicamentos susceptibles: Implica que el organismo puede ser inhibido por concentraciones de la droga alcanzadas por la administración parenteral de dosis máximas, el antibiótico puede ser seleccionado, pero deben considerarse otras opciones.

TERESMO: Esfuerzo doloroso para vaciar la vejiga o intestino sin que se produzca evacuación.

TERAPIA: Medios empleados para efectuar la curación o el manejo de la enfermedad.

TERROLABLE: Sensible al calor, que puede ser alterado o destruido por él.

TERMOESTABLE: Resistente a las alteraciones producidas por una elevación de la temperatura.

TOXEMIA: Estado en el que la sangre contiene productos tóxicos producidos por las células del organismo o por microorganismos.

TRANSDUCCIÓN: Transferencia del material genético de una bacteria a otra, por medio de un virus transportador.

TRANSFORMACIÓN: Adquisición de propiedades genéticas por la captación de ADN libre.

TRANSPOSONES: Segmentos genéticos que pueden moverse entre cromosomas y plásmidos.

TROFOZITO: Estado activo, móvil de alimentación propia que muestran los protozoarios.

VECTOR: Transportador de microorganismos de un organismo infectado a otro.

VENOCLEIS: Inyección de sustancias nutritivas o de fármacos en una vena.

VIULENCIA: Malignidad; nocividad; infectividad. Poder de un microorganismo para producir enfermedad.

VÓMITO: Vaciamiento del contenido del estómago a través de la boca.

IC AGENTES:

AC C/A: Agar Carbón.
AC C/B: Agar Carbón.
ADN: ácido desoxirribonucleico.
APC: antígeno de factor de colonización (CFA).
AVE: adherencia y esfacelamiento.
AMP: adenosil-mono-fosfato cíclico.
AMS: sistema automarabio.
AMN: ácido nucleico.
ARN: ácido ribonucleico.
 _ARN_m: mensajero.
 _ARN_r: ribosomal.
 _ARN_t: de transferencia.
ATCC: american type culture collection.
ATP: adenosil-tri-fosfato.
BHI: Brain Heart Infusion Broth.
CB: Cary-Blair.
Cd: ciudad.
CF: cefalotina.
CIT: Agar de Citrato de Simmons.
CNM: Centro Médico Nacional.
Col: colaboradores.
CS: Caldo Selenito de Sodio.
Dm: daltons.
ECER: *Escherichia coli* enteroadherente.
 _ECER-BA: agregativa.
 _ECER-D: difusa.
 _ECER-L: local.
ECER: *Escherichia coli* enterohemorrágica.
ECER: *Escherichia coli* enteroinvasiva.
ECGP: *Escherichia coli* enteropatógena.
ECET: *Escherichia coli* enterotoxigénica.
 _ECET-TE: termolabíle.
 _ECET-TL: termolábil.
ESC: Agar Esculina.
FRS: sistema de marcaje fluorescente.
FAE: factor de enteroadherencia(EAF).
FEH: Agar de Fenilalanina

g: gramos.
GCN: Agar Gelosa Chocolate
GE: Gelosa especial
GMP: guanacil-mono-fosfato cíclico.
GS: Agar Gelosa Sangre.
GS/A: Agar Gelosa Sangre
H: horas.
h: horas.
Hem: hemólisis.
Hep-E: línea celular derivadas de laringe humano
IM: vía de administración intramuscular.
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social
INO: Caldo Inositol.
IV: vía de administración intravenosa.
L: litros
Lac: lactosa.
LEDs: serie de electrodos emisores de luz
LIS: Caldo de Lisina Descarboxilasa.
M: molar.
MAN: Caldo Malonato.
MAM: Caldo Manitol.
MC: Agar de Mac Conkey.
MC/S: Agar de Mac Conkey-Sorbitol
MM: Agar de Mueller Hinton.
MMI: concentración mínima inhibitoria
MO: Medio Moxidil Indol Ornitina
MR: manosa resistente.
MS: manosa sensible.
NaCl: Cloruro de Sodio
NAO: N-acetilglucosamida.
NAO: ácido N-acetilmurámico
NCLS: National Commitee for Clinical laboratory Standar
NO₃: Agar para Nitratos.
O/F: Medio Básico de Hugh y Lelson.
OF: ácido-fermentativo (glucosa)
OMS: organización mundial de la salud. (WHO).

De catalasa.**PRBA**: ácido para-aminobenzoico.**PRBS**: ácido para-aminosalicílico.**PRP**: Protalina ligadora de penicilina.**Pi**: fósforo inorgánico**PM**: peso molecular.**PMN**: polimorfonucleares, leucocitos**PRV**: alcohol polivinílico.**BSA/VP**: Caldo de Rojo de Metilo/Voges-Proskauer.**SLT**: toxina shiga-like.**SSE**: sulfametazol.**SNC**: sistema nervioso central.**Sen**: sorbitol.**SS**: Agar para *Salmonella* y *Shigella***SS**: solución salina isotónica**SUM**: síndrome urémico hemolítico.**T**: temperatura.**T. Amb**: temperatura ambiente.**TE**: toxina termoestable.**TL**: toxina termolábil.**TMP**: trimetoprim.**TK**: tratamiento**TSA**: Agar de Hierro Triple Azúcar**UDP**: difosfato uridina**UFC**: unidades formadoras de colonias.**UMF**: Unidad médica familiar.**UNSP**: monofosfato uridina**UNICEF**: Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia.**UI**: unidades internacionales; μ L.**UNESP**: Unidad de Investigación médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias**UNE**: Caldo Urea.**USP**: United States Pharmacopelia.**VENO**: línea celular derivada de riñón de mono verde africano**VO**: vía de administración oral.**VT**: verotoxina tipo 1**VT**: verotoxina tipo 2**XLD**: Agar Xilosa-Lisina-Desoxicolato**K**: (Kilo...) 10^3 **m**: (milli...) 10^{-3} **μ** : (micro...) 10^{-6} **χ^2** : Chi cuadrada

•
• • • • •
• • • • •
•