



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL PRIVADO**

**CORRELACION DE LA CITOLOGIA DE MOCO  
FECAL CON LA ETIOLOGIA DE LA  
GASTROENTERITIS BACTERIANA EN NIÑOS**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA:**

**DR. FRANCISCO HELI NEGRETE PEDRAZA**

**TUTOR DE TESIS:  
DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL**

**MÉXICO, D.F.**

**2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## AGRADECIMIENTOS

“El hombre encuentra a Dios detrás de cada puerta que la ciencia logra abrir.”

*Albert Einstein*

A mi madre por brindarme sabiduría, comprensión y todo su amor.

A mi padre por su paciencia y su esfuerzo.

A Rosalina por ser mi motor.

A mi hermana por siempre estar ahí.

A la Dra. Saltigeral por ser una guía en la pediatría y en la vida.

A mis hermanos; Claudia, Denisse, Diana, Federico, Flor, Ivonne, Karla y Yoshi por todo este tiempo juntos.

## INDICE

	Página
Indice .....	4
Resumen.....	5
Introducción.....	6
Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	14
Justificación.....	14
Objetivo.....	14
Hipótesis.....	15
Tipo de estudio.....	15
Material y métodos.....	15
Criterios de Inclusión.....	16
Criterios de Exclusión.....	16
Análisis estadístico.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	20
Conclusión.....	22
Bibliografía.....	23
Anexos.....	25

# CORRELACION DE LA CITOLOGIA DE MOCO FECAL CON LA ETIOLOGIA DE LA GASTROENTERITIS BACTERIANA EN NIÑOS

## RESUMEN

**Introducción.** La diarrea infecciosa es la primera causa de morbilidad infantil en el mundo. La mayoría de las diarreas agudas son causadas por agentes virales seguidos en frecuencia de agentes bacterianos muchos de los cuales evocan respuesta inflamatoria importante a nivel intestinal. Se cree que las heces de los pacientes con inflamación aguda intestinal y una mucosa lesionada permite la presencia anormal de leucocitos en la luz intestinal y en las heces. La citología de moco fecal CMF es una la prueba diagnóstica para búsqueda de leucocitos en heces. Se ha utilizado esta prueba para el diagnóstico de diarrea aguda bacteriana con resultados controversiales.

**Objetivo.** Determinar la utilidad de la CMF como elemento diagnóstico en las gastroenteritis bacterianas.

**Material y métodos.** Se diseño un estudio retrospectivo, de corte transversal y de tipo observacional. Se revisaron los expedientes de los pacientes admitidos del 1º de abril 2008 al 1º de abril de 2009 con diagnóstico de gastroenteritis aguda y se seleccionó los expedientes con citología de moco fecal y coprocultivo positivo. Se diseñó una hoja de recolección de datos en el programa Excel y se creó una base de datos con las variables analizadas.

**Análisis estadístico.** Se utilizó el programa Excel 2007 para aplicación de fórmulas estadísticas para pruebas de tendencia central y graficas de resultados, se realizó análisis de correlación lineal de Pearson obteniendo una  $r=0.1459$ ,  $p<0.05$ .

**Resultados.** La distribución por sexo 41 (51%) fueron masculino y 40 (49%) femenino, con relación 1:1, la media de presentación fue de 2 años 9 meses. Las bacterias aisladas fueron *E coli* grupo C 32 casos (39%), *E Coli* grupo B 20 casos (25%), *Shigella soneii* 12 casos (15%), *E coli* grupoA 9 casos (11%), *Salmonella sp* 4 casos (5%), *Pseudomonas aureginosa* 3 casos (4%), *Salmonella typhi* 1 caso (1%). *E coli* independiente del grupo representó el 75% de las gastroenteritis en el grupo de 1-4 año de edad y del total de los casos estudiados. De las 81 CMF se reportaron negativas 58 (72%) y positivas 23 (28%). No se encontró correlación entre la CMF y el coprocultivo.

**Conclusión** La CMF no tiene utilidad en el diagnóstico de gastroenteritis aguda bacteriana y no debería utilizarse con este fin.

## INTRODUCCION

La diarrea infecciosa es un problema de salud muy importante a nivel mundial, representa la primera causa de morbilidad en la infancia a nivel mundial y una importante causa de malnutrición. En 2003 se estima que 1.87 millones de niños menores de 5 años murieron por esta causa. Ocho de cada diez muertes ocurrieron en niños menores de 2 años. En promedio cada niño menor de 3 años presenta 3 episodios de diarrea por año.<sup>1,17,18</sup>

En los Estados Unidos se estima que hay de 211-375 millones de episodios de diarrea aguda por año, tales episodios son responsables de más de 900,000 hospitalizaciones y 60,000 muertes anualmente.<sup>2</sup>

En México la situación no es distinta, en 2005 la diarrea infecciosa aguda representó la principal causa de muerte en preescolares (niños de 1 a 4 años) con una tasa de 7.9 por 100,000 habitantes.<sup>3</sup>

Djuretic y colaboradores encontraron que 1 de cada 6 niños acudirá a consulta por un episodio de diarrea aguda representando el 16% de la consulta en el departamento de urgencias. Asimismo la diarrea aguda representa el 7% de las causas de hospitalización en pacientes menores de 5 años.<sup>4</sup>

## MARCO TEORICO

La diarrea se define como evacuaciones disminuidas de consistencia o líquidas en más de tres ocasiones en 24 horas. De cualquier forma es más importante la consistencia de las evacuaciones que la cantidad para definir la diarrea.<sup>1</sup> En pediatría se considera normal un gasto fecal de 5gr/kg en 24 horas y algunos autores definen diarrea como un aumento en el gasto fecal por arriba de 10gr/kg en 24 horas.<sup>7</sup>

Se reconocen cuatro tipos de diarrea básicamente; **diarrea aguda líquida** la cual puede durar de horas a días y cuya principal complicación es la deshidratación, **diarrea aguda con sangre** también llamada disentería cuyo mayor daño se encuentra en la mucosa intestinal, **diarrea persistente** la cual dura más de 14 días y cuya mayor consecuencia es la desnutrición, **diarrea con desnutrición severa** como en el caso del marasmo y kwashorkor.<sup>1</sup>

La diarrea aguda en general se define como aquella de presentación súbita y con duración menor a 14 días.<sup>1-2,5-6,17-18</sup>

Toda diarrea se caracteriza por la alteración de los procesos de absorción o de secreción de agua y de electrolitos, principalmente de sodio.<sup>17</sup> Cualquiera que sea el mecanismo, la consecuencia última puede ser la pérdida anormal de agua y electrolitos por las heces y la depleción hidroelectrolítica que condiciona un estado de deshidratación.

Actualmente se consideran cuatro mecanismos por los que se produce la diarrea.

- **Secretora** (mecanismo entero-tóxico). Las bacterias tienen la capacidad de adherirse al epitelio de la mucosa del intestino delgado, pero no lo invaden, el epitelio permanece intacto. Ejercen su acción patógena a través de exotoxinas que se unen a la adenilatociclasa o guanilatociclasa, activando el AMPc o GMPc. Estimulan el mecanismo secretor de cloro y producen una inhibición de la reabsorción de sodio y cloro. Dando lugar a un aumento de agua y electrolitos en la luz intestinal ocasionando una diarrea profusa y acuosa de tipo secretor, no inflamatoria.<sup>7</sup>

- **Mecanismo enteroinvasivo**. Los patógenos son capaces de invadir y lesionar las células epiteliales de la mucosa intestinal y/o provocar inflamación de la lámina propia con formación de microabscesos y ulceraciones de la mucosa. Producen lesiones en el colon y la porción final del intestino delgado. El mecanismo fundamental es una inhibición de la absorción de agua, electrolitos y glucosa, ocasionando una diarrea de tipo inflamatorio con sangre, moco y presencia de leucocitos en las heces acompañados a menudo de fiebre y dolor abdominal tipo cólico.<sup>7,8</sup>

- **Mecanismo Citopático.** El patógeno coloniza los enterocitos de las vellosidades disminuyendo la producción de las disacaridasas encargadas de la absorción de la lactosa lo que provoca aumento de la osmolaridad en la luz intestinal y condiciona mayor secreción de agua que se pierde a través de las heces, además ocasiona destrucción y reemplazo acelerado por enterocitos inmaduros que migran de las criptas. Estas células son más secretoras que absorptivas y tienen disminuida su capacidad de absorción de sodio y la actividad lactásica. Las células de las criptas, encargadas de reparar las vellosidades lesionadas, migran para sustituirlas en un periodo de 24 a 72 horas, con lo que desaparece la diarrea. Da lugar a una diarrea acuosa, de tipo osmótico y secretor, acompañada frecuentemente de vómitos y fiebre.<sup>8</sup>

- **Mecanismo osmótico.** Se debe a la presencia de solutos no absorbibles en la luz intestinal, se da a causa de una mala digestión y/o a la toma de fármacos.<sup>8</sup>

La diarrea aguda infecciosa se adquiere a través de la vía fecal-oral, por ingesta de agua y alimentos contaminados con microorganismos patógenos. Una vez ingerido el patógeno debe sobrepasar los mecanismos de defensa del huésped como son el ácido gástrico, el sistema inmune local y sistémico tales como el sistema linfocitario de la mucosa intestinal en el que hay inmunoglobulinas y defensinas (criptidinas) que proveen inmunidad celular y humoral contra microorganismos; y la motilidad gastrointestinal que por sí misma previene la capacidad de fijación de los patógenos.<sup>13</sup>

Las infecciones intestinales de origen viral son la causa más común de diarrea aguda infecciosa en la población pediátrica principalmente diarrea por rotavirus seguido de adenovirus.<sup>9-12</sup> En un estudio realizado en Dinamarca se encontraron como patógenos más frecuentes causantes de diarrea infecciosa aguda a rotavirus 13.2%, *Salmonella sp* 4.6%.<sup>9,11,12</sup>

Las infecciones mixtas, bacterianas y virales, se presentan principalmente en niños de 7-18 meses. En Melbourne Australia Barnes detectó que las infecciones mixtas representan entre el 1-6% de todas las diarreas agudas en niños.<sup>12</sup> Sin embargo, existe poca información acerca de la etiología exacta de las infecciones gastrointestinales mixtas en el mundo.

Tanto las infecciones por *Salmonella* como las causadas por rotavirus se caracterizan por presentar pérdida de peso, fiebre y las tasas de hospitalización más altas independiente del grupo de edad y no es posible detectar grandes diferencias entre los síntomas cuando las infecciones son causadas por virus, asociación virus-virus ó virus-bacteria.<sup>9,11</sup>

Debido a que hay muchas causas que pueden condicionar diarrea aguda infecciosa, independiente del mecanismo que la produce, resulta útil clasificar las diarreas como diarrea acuosa, síndrome diarreico no inflamatorio y síndrome diarreico inflamatorio, enfermedad que cursa con un proceso inflamatorio y alteraciones anatómicas secundarias del intestino.<sup>13,23,25</sup>

Generalmente las diarreas no inflamatorias no requieren de tratamiento específico sin embargo en el caso de las diarreas inflamatorias es frecuente que se pueda identificar un patógeno específico.<sup>13</sup> Las diarreas inflamatorias se caracterizan por presentar heces poco voluminosas, acompañadas de moco, sangre o ambos así como tenesmo, fiebre y dolor abdominal severo. Las causas infecciosas de este síndrome incluyen bacterias como *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Clostridium* y *Yersinia*.<sup>13,23</sup>

**Shigella:** Bacilo gram-negativo, no móvil, no fermentador de lactosa de la familia *Enterobacteriaceae*. Se conocen cuatro especies: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii*, y *S. sonnei*. *S. sonnei* es el principal patógeno que se ha aislado en países industrializados, mientras que *S. flexneri* seguida de *S. dysenteriae* predominan en los países en vías de desarrollo. El humano es el único huésped natural para *Shigella*. El inóculo que se requiere para causar enfermedad es de  $10^4$  organismos. A nivel mundial la incidencia de shigelosis es mayor en niños de 1-4 años de edad, sin embargo la infección por *Shigella* sólo se ha informado en menos del 5% en niños menores de 5 años.<sup>14</sup> Después de la inoculación vía oral, *Shigella* pasa al íleo terminal y a colon. Las células blanco iniciales son las células de los micropliegues (células M), las cuales son las células especializadas en el procesamiento de antígenos. *Shigella* pasa al área subepitelial donde penetra la superficie basolateral de las células epiteliales adyacentes. La invasión bacteriana provoca una intensa respuesta inflamatoria caracterizada por edema e infiltración de la lámina propia con producción de polimorfonucleares (PMN) y mononucleares (MN), formando ulceraciones, zonas de necrosis y microabscesos en mucosa. En la producción de diarrea participan dos enterotoxinas designadas como ShET1 y ShET2. *S. dysenteriae* tipo 1 produce una citotoxina potente llamada *Toxina-Shiga*, la cual aumenta la severidad al destruir el endotelio de los capilares locales causando isquemia intestinal.<sup>7,10,14</sup>

**Salmonella no typhi:** Bacilo gramnegativo facultativo de la familia *Enterobacteriaceae*. Se clasifica en dos especies: *S. bongori* y *S. enterica* la cual se divide en 6 subespecies. Con base en el antígeno somático "O" y antígeno flagelar "H" se han identificado a más de 2,300 serotipos de *Salmonella* no *typhi*. El más común en humanos lo constituye *S. enteritidis*. La incidencia de casos de infección por *S. enteritidis* es mayor en niños menores de 5 años (61.8 por 100,000) con un pico en menores de 1 año.<sup>14</sup> El inóculo que se requiere para causar infección en humanos es de  $10^5$  organismos. *Salmonella* invade la mucosa del intestino delgado y de colon causando una poca o ninguna disrupción morfológica. Al igual que *Shigella*, *Salmonella* induce cambios en el citoesqueleto de la célula huésped. Algunas *Salmonellas* eventualmente pueden alcanzar la lámina propia, donde despierta la respuesta inflamatoria, influjo de macrófagos e infiltración de PMN dentro de la mucosa intestinal. A diferencia de *S. typhi*, la *Salmonella* no *typhi* alcanza el torrente sanguíneo y es eliminada normalmente por el sistema inmune.<sup>7,10,14</sup>

**Campylobacter:** Bacteria gramnegativa microaerófila de la familia *Campylobacteriaceae*. Se reconocen 33 especies patógenas para el hombre. *C. jejuni* es la más común en pacientes con diarrea en muchas áreas del mundo, seguida de *E. coli*.<sup>12,14</sup> *Campylobacter* se asocia con cuadros de gastroenteritis en los meses de verano en comunidades rurales y/o lugares insalubres. El inóculo requerido para causar infección es de  $10^4$  organismos, y es más frecuente en niños menores de 5 años de edad con una mayor presentación en el grupo de menores de 12 meses. Una vez en el intestino delgado, se adhiere y se multiplica de manera similar a *Shigella*, aunque *Campylobacter* depende de una motilidad mediada por flagelos. La

invasión parece estar mediada por inducción bacteriana en la célula huésped, a través de alteraciones en su membrana. Habitualmente existe colitis inflamatoria difusa y algunas veces enteritis asociada con microulceraciones de la superficie epitelial con formación de pequeños abscesos. La mayoría de cepas de *Campylobacter* produce una enterotoxina similar a la toxina termo-lábil de ECET.<sup>7,14</sup>

***Yersinia*:** Bacilo aerobio gramnegativo no fermentador de lactosa y anaerobio facultativo. Pertenece al género *Yersinia* y a la familia de las Enterobacteriaceae. Existen dos importantes patógenos en el hombre: *Y. enterocolítica*, *Y. pseudotuberculosis*. El inóculo para causar infección es de  $10^5$ . *Yersinia* requiere de contacto directo entre las adhesinas de superficie bacteriana y los receptores celulares, capacitando moléculas efectoras para ser transportada directamente dentro del citoplasma de la célula huésped. El daño bacteriano ocurre cuando la membrana celular envuelve y encierra a la bacteria que se ha adherido (mecanismo de “zipper”). El blanco inicial de infección son las células M de la porción distal del íleo, con subsecuente diseminación a nódulos linfáticos mesentéricos e ileocecales, hígado y bazo. *Yersinia* puede evadir los mecanismos de defensa inmunológicos para sobrevivir extracelularmente y diseminarse sistémicamente. Produce una enterotoxina termo estable designada Yst similar a la producida por ECET.<sup>7,14</sup>

***Escherichia coli* enteropatogénica (ECEP):** Históricamente ésta fue la primera cepa de *E. coli* asociada con gastroenteritis.<sup>14</sup> Constituye una importante causa de gastroenteritis en muchos países en desarrollo. Se distingue de otras *E. coli* por su habilidad para inducir una adhesión característica y por su incapacidad de producir toxina *Shiga*. Requiere de un inóculo de  $10^6$ - $10^{10}$  microorganismos y el periodo de incubación es menor de 24 horas. ECEP inicia el daño en intestino delgado por adhesión a las microvellosidades en densas microcolonias para producir un patrón distintivo llamado patrón de adherencia localizada (PAL) secretando proteínas que inducen alteración de las proteínas del citoesqueleto de las células epiteliales adyacentes, con borramiento de las microvellosidades, y formación de pedestales sobre los cuales descansa la bacteria. Estas áreas de PAL están asociadas con la presencia de un plásmido (60-Md) designado como el factor-adherente plasmídico. Se producen dos proteínas una de 90 kd la cual se inserta dentro de la célula huésped donde actúa como receptor de adhesinas (intiminas) bacterianas, y una de 35 kd que logra el borramiento del enterocito por lo que se llama *locus of enterocyte effacement* (LEE). Es posible observar destrucción del epitelio intestinal, con atrofia de las vellosidades, vacuolización subnuclear de células crípticas epiteliales, así como un gran número de linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas a nivel de lámina propia.<sup>7,14</sup>

***Escherichia coli* enterotoxigénica (ECET):** Es la segunda cepa de las *E. coli* asociadas con gastroenteritis. El cuadro clínico que produce semeja un episodio de cólera. Representa más del 25% de las causas de enfermedades diarreicas. Los factores de virulencia implicados en la patogenicidad de ECET son: 1) Factores de colonización fimbrial, que permiten que la *E. coli* se adhiera en intestino delgado proximal y resista la acción de eliminación de la peristalsis, y 2) Producción de toxinas secretogénicas denominadas enterotoxinas LT y ST; ambas toxinas inducen secreción de líquido dentro del intestino. Existe una variante de toxina ST denominada STh que también favorece secreción de líquidos. Esta toxina se une al gangliósido GMI que irreversiblemente activa la adenilato ciclasa aumentando la secreción de cloro e inhibiendo la absorción de NaCl.<sup>14</sup>

***Escherichia coli* enteroinvasiva (ECEI):** Esta *E. coli* fue descrita a principios de los 70, como una cepa que causaba un cuadro diarreico disenteriforme invasor. Es genéticamente, bioquímicamente y clínicamente cercana en identidad a *Shigella*, pero menos grave. ECEI es endémica en países en desarrollo causa en promedio del 1% al 5% de episodios de diarrea. El inóculo que se requiere para causar infección es de  $10^6$ - $10^{11}$ . Al igual que *Shigella* ECEI produce disentería y posee un gran plásmido de virulencia que acarrea los genes necesarios para favorecer la capacidad de invadir epitelio colónico, replicarse intracelularmente y diseminarse de un enterocito a otros. El resultado es necrosis, ulceración e inflamación de la pared intestinal. Los factores de virulencia cromosómicos incluyen superóxido dismutasa que inactiva radicales superóxido producidos por fagocitos.<sup>14</sup>

***Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH):** Esta cepa de *E. coli* llamó la atención en 1982, cuando se detectó un brote en diferentes estados de Norteamérica presentando cuadros diarreicos por una cepa inusual de *E. coli* cuyo serotipo fue O157:H7.. ECEH produce dos citotoxinas denominadas toxina *Shiga-Like* (SLT I y SLT II), también llamadas verotoxinas. *E. coli* O157:H7 es el tipo más comúnmente asociado con síndrome urémico hemolítico (SUH). Se adhiere a la capa de revestimiento de los enterocitos del colon lesionando el citoesqueleto, produciendo una lesión característica de adhesión y borramiento. La adhesión permite una producción directa de SLTs hacia la superficie del enterocito, la acción de estas toxinas favorece una necrosis hemorrágica de las vellosidades, con poca o nula infiltración de PMN. Dentro de la patogénesis la presencia de enterohemolisinas (las cuales están encodadas en un plásmido), confiere la habilidad para que la hemoglobina sea una fuente de hierro para su crecimiento.<sup>14</sup>

El estudio de las heces en la diarrea inflamatoria de tipo infeccioso es de suma importancia. Las muestras de heces para estudio microbiológico se deben tomar en un recipiente de cierre hermético, un volumen de 5-10 ml si son líquidas o de una nuez si son pastosas y remitirlas rápidamente al laboratorio para procesarlas de inmediato (< 2 horas).<sup>16</sup> Algunas bacterias como *Shigella* sobreviven pobremente en heces que se dejan a temperatura ambiente, por lo cual la muestra debe ser fresca o reciente y debe ser inoculado dentro de un medio de transporte y refrigerarse si no puede ser depositado rápidamente sobre un medio sólido.<sup>14,16</sup>

Se denomina coprocultivo a la siembra de una muestra adecuada de heces en medios de cultivo apropiados para el desarrollo de bacterias entéricas patógenas.

Cuando las siembras no se pueden efectuar de inmediato o la muestra demora en llegar al laboratorio, se aconseja emulsionar aproximadamente 1g de heces en 10 ml de un líquido conservador, o bien, depositar en éste el hisopo rectal.

Para facilitar el aislamiento de bacterias entéricas patógenas se utilizan medios de enriquecimiento y medios selectivos.

No obstante ser el estudio para el diagnóstico etiológico de la diarrea infecciosa aguda, el coprocultivo tiene dos inconvenientes; 1) El tiempo que tarda el resultado aproximadamente 72 horas y 2) el costo.<sup>2</sup>

Willmore and Shearman fueron los primeros en describir la citología de moco fecal (CMF) en 1918 como prueba de laboratorio coadyuvante para diferenciar disentería de origen bacteriano y amebiano.<sup>20</sup>

En 1972 Harris y cols fueron los primeros en sugerir que la presencia de leucocitos en la materia fecal indicaba una lesión de la mucosa colónica.<sup>19,22</sup> Se teorizó que las heces de los pacientes con inflamación aguda intestinal y una mucosa lesionada, ulcerada o con disrupción del epitelio permitía la presencia de leucocitos en la luz intestinal, resultando en la presencia anormal de leucocitos en las heces.<sup>19</sup> Desde este reporte la búsqueda de leucocitos en las heces ha sido utilizada para evaluar el daño o inflamación de la mucosa intestinal. Actualmente la CMF se usa por muchos médicos para el diagnóstico de diarrea infecciosa de tipo inflamatoria.<sup>2,19-23</sup>

En condiciones normales, las heces no contienen células epiteliales, ni leucocitos, ni eritrocitos. Es fácil apreciar la presencia de leucocitos. En las evacuaciones mucosas de los pacientes que sufren alergia intestinal es posible observar eosinófilos.<sup>7</sup> La presencia de células epiteliales es un indicador de irritación gastrointestinal. La observación microscópica del moco fecal en fresco con azul de metileno tiene utilidad para evaluar la celularidad de la muestra y la posible presencia de parásitos.<sup>24</sup>

La CMF se realiza mediante la tinción del Azul de Metileno Amortiguado (AMA). Se toma una pequeña porción de la muestra (de preferencia del moco presente en la muestra) y se realiza un extendido en un portaobjeto.<sup>21,24</sup> A este extendido se le adiciona una gota del colorante AMA y se cubre con el cubreobjeto. Se deja reposar 5 minutos y se observa a microscopio con aumento de 40x. En caso de duda se puede repetir la tinción tomando el moco de otra parte de la muestra. Se realiza un conteo de 100 células y se informa el porcentaje de células observadas. En casos de encontrarse las células necesarias para realizar el conteo, se reporta el porcentaje de polimorfonucleares y mononucleares encontrados.<sup>24</sup>

En estudios en países industrializados la sensibilidad y especificidad de la CMF para la diarrea inflamatoria son de hasta 0.73 y 0.84 respectivamente.<sup>27</sup> En países en vías de desarrollo la sensibilidad es de hasta 50% y la especificidad de 83%.<sup>26</sup>

Kristen y cols encontraron CMF positiva en el 52% de los pacientes hospitalizados con coprocultivos positivos para enterobacterias. La sensibilidad cuando se presentó más de 1 leucocito en la citología fue de 57% para pacientes externos y de 25% para pacientes hospitalizados aunque la especificidad fue la misma. Incluso en pacientes externos la presencia de >1 leucocito en la citología tuvo un valor predictivo para coprocultivo positivo de 95% con IC 2.9 a 8.6,  $p < 0.001$ .<sup>20</sup>

Se ha especulado acerca de los factores que explican por qué no se encuentran leucocitos en la heces de todos los pacientes en quienes se aíslan bacterias invasoras, y se sugieren los siguientes: los diferentes sitios de infección intestinal, la intensidad variable de la enfermedad, el deterioro en la movilidad de los leucocitos y el estado de portador asintomático de la bacteria en cuestión.<sup>23</sup> Algunos autores también han propuesto la teoría de que el número de leucocitos en la materia fecal podría depender de la duración de la enfermedad antes de solicitar atención médica.

Algunos investigadores han encontrado limitaciones en el uso de la CMF como método diagnóstico para la diarrea aguda de tipo infeccioso. En un estudio que se realizó en Estados Unidos en 1996 se demuestra que incluso en conjunto con la prueba de guaiaco con la CMF no es posible distinguir entre gastroenteritis infecciosa y gastroenteritis no infecciosa y no se debería utilizar para este propósito.<sup>18</sup>

Una prueba para búsqueda de sangre oculta en heces positiva resultó significativamente más sensible que la CMF (79%vs42%) en la detección de infecciones intestinales bacterianas en pacientes pediátricos y su valor predictivo fue de 24% en el estudio que realizó Wesley y cols en 2004 en viajeros a México y niños mexicanos.<sup>28</sup>

La ventaja de esta prueba es la facilidad con la que se realiza, así como su bajo costo. La desventaja es que depende de la experiencia del examinador, además de que debe realizarse inmediatamente posterior a la evacuación del paciente.<sup>8,24</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Conocer la existencia de correlación entre la CMF y la etiología de la gastroenteritis ha sido un tópico estudiado por muchos autores sin resultados concluyentes. En el Hospital Infantil Privado el último estudio llevado a cabo no encontró correlación.

## **JUSTIFICACION**

La eliminación de leucocitos en las heces, manifestación de un proceso inflamatorio de la mucosa intestinal distal, ha despertado el interés de varios autores por establecer su asociación con cuadros diarreicos de etiología invasora, sin embargo no existe una referencia actualizada del tema. El valor de la CMF como elemento de aproximación precoz al diagnóstico etiológico del Síndrome Diarreico Agudo no ha sido claramente demostrado.<sup>25</sup> A pesar de esto en el Hospital Infantil Privado de la Ciudad de México la CMF sigue siendo ampliamente utilizada como método diagnóstico en el abordaje de los pacientes con diarrea aguda. Es por esto que resulta importante realizar un estudio que determine la correlación entre la CMF y el coprocultivo positivo para bacterias enteropatógenas, y así conocer su utilidad en el diagnóstico de diarrea aguda de tipo infeccioso en pacientes pediátricos.

## **OBJETIVO**

Determinar la correlación entre los patógenos bacterianos causantes de gastroenteritis y la Citología de Moco Fecal y así demostrar la utilidad de la CMF cuando se presenta un episodio de diarrea infecciosa aguda en pacientes pediátricos.

## **HIPOTESIS**

La Citología de Moco Fecal tiene correlación directa con el desarrollo de bacterias enteropatógenas en el coprocultivo cuando se presenta gastroenteritis aguda en los pacientes pediátricos, y por tanto es útil para el abordaje de éste tipo de patologías.

### **Hipotesis nula**

La Citología de Moco Fecal no es útil en el abordaje de las diarreas agudas de tipo infecciosa ya que no tiene correlación alguna con el desarrollo de enteropatógenos en el coprocultivo.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio retrospectivo, de corte transversal y de tipo observacional.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó la revisión de expedientes de todos los pacientes menores de 10 años de edad hospitalizados del 1º de abril de 2008 a 1º de abril de 2009 en el Hospital Infantil Privado de la Ciudad de México con diagnóstico de egreso de gastroenteritis aguda, del total se seleccionaron aquellos en los que se realizó coprocultivo y finalmente se seleccionó a los que contaban con coprocultivo positivo para patógenos bacterianos así como prueba de citología de moco fecal. Las variables analizadas fueron; edad, sexo, resultado de coprocultivo, resultado de la citología de moco fecal y el número de leucocitos observados en la CMF. La recolección de datos se hizo en una hoja diseñada para tal fin y se vaciaron en una base de datos del programa Excel para proceder con el análisis estadístico.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

Pacientes con diagnostico de gastroenteritis aguda con desarrollo de bacterias enteropatógenas en el coprocultivo que contaran con CMF.

Pacientes menores de 10 años de edad.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Pacientes con diagnostico de gastroenteritis que no contaran con coprocultivo.

Pacientes con diagnostico de gastroenteritis que no contaran con CMF

Pacientes con diagnostico de gastroenteritis con coprocultivo con desarrollo de enterobacterias no patógenas.

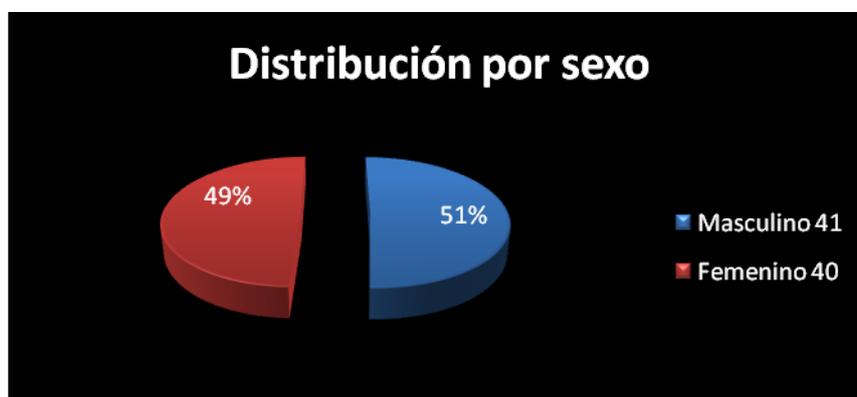
## **ANALISIS ESTADISTICO**

Se utilizó el programa Excel 2007 para aplicación de fórmulas estadísticas para pruebas de tendencia central y graficas de resultados. También se utilizó el programa Biostat 2007 para el análisis estadístico donde se asignó un valor numérico al coprocultivo positivo dependiendo de la bacteria que en él se desarrollara y valores de 0 para CMF negativa y 1 para CMF positiva, se aplicó prueba de Pearson de correlación lineal entre ambas variables. Se aceptó como estadísticamente significativo cualquier resultado con  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

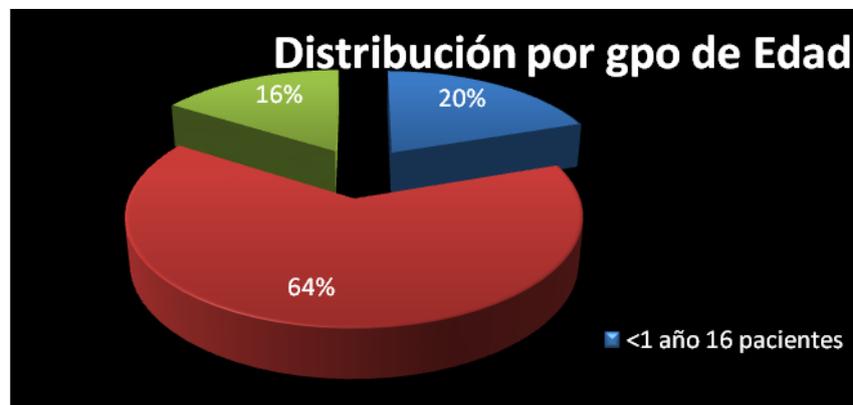
En el periodo comprendido entre el 1º de abril de 2008 y el 1º de abril de 2009 se hospitalizaron 811 pacientes con diagnóstico de gastroenteritis aguda, a 400 se les realizó coprocultivo y de éstos en 81 casos (28%) el coprocultivo tuvo desarrollo de bacterias enteropatógenas y contaban con CMF y fueron incluidos en el análisis. La distribución por género fue similar 41(51%) correspondieron al sexo masculino y 40(49%) al sexo femenino con una relación de 1:1 (gráfica 1).

Gráfica 1. Distribución por sexo.



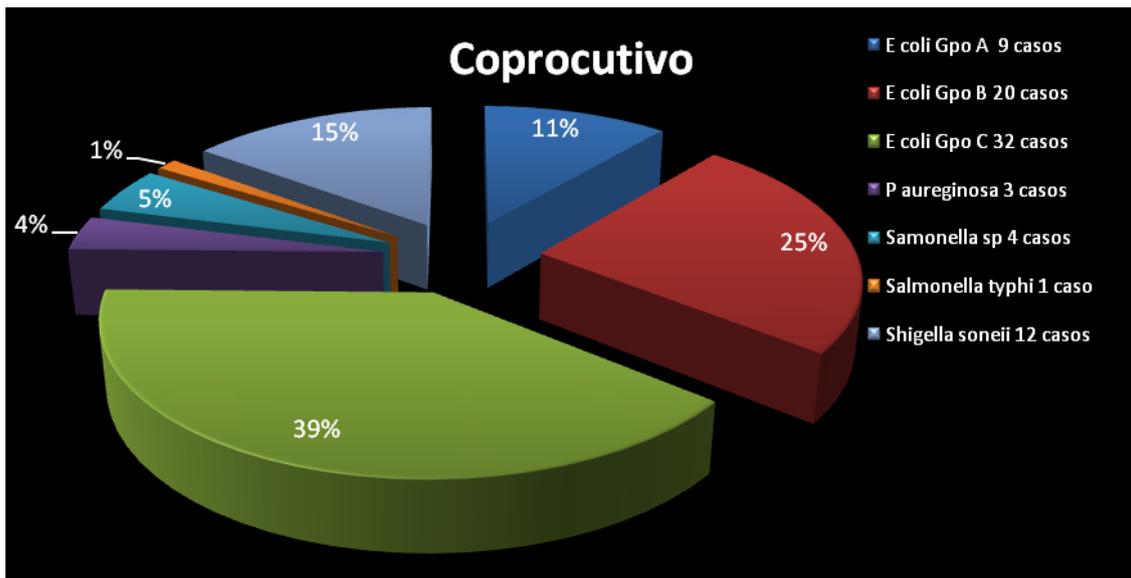
La media de presentación fue de 2 años 9 meses con mínima de 1 mes y máxima de 9 años 11 meses. Se categorizó en 3 grupos; menores de 1 año con 16 pacientes (20%), de 1 a 4 años 52 pacientes (64%) y de 5 a 10 con 13 pacientes (13%), (gráfica 2).

Gráfica 2. Distribución por grupos de edad.



Los patógenos aislados en los coprocultivos fueron *E coli* del grupo A en 9 casos (11%), *E coli* del grupo B 20 casos (25%), *E coli* del grupo C en 32 casos (39%) *Shigella soneii* en 12 casos (15%), *Salmonella sp* 4 casos (5%), se presentaron 3 casos (4%) de coprocultivos con *Pseudomonas aureginosa* de de los cuales 2 se corroboraron por un segundo coprocultivo positivo para el mismo patógeno y 1 caso de *Samonella typhi* (1%)(grafica 3).

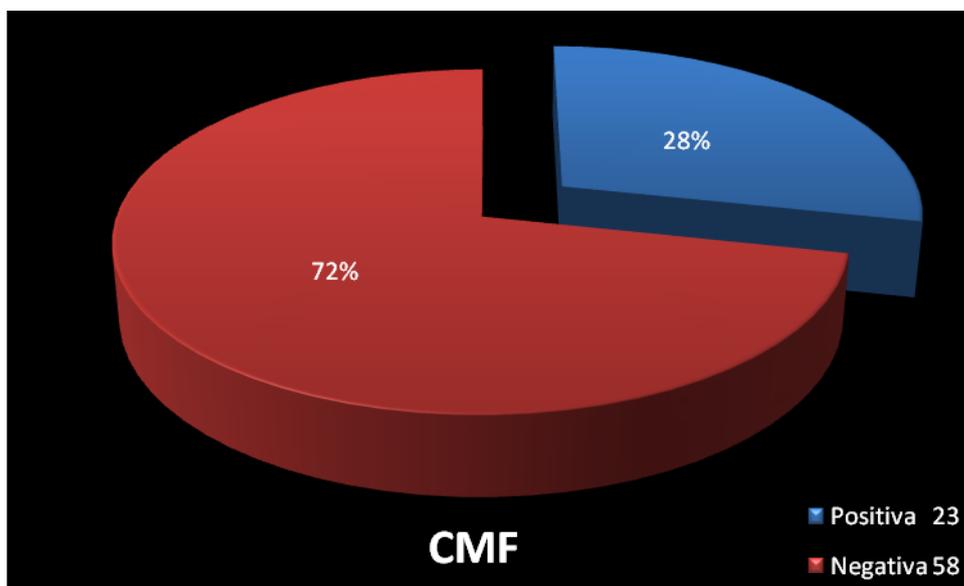
Grafica 3. Porcentajes de aislamiento de los diferentes patógenos en niños con gastroenteritis aguda.



*E coli* grupo B y C representaron en conjunto la causa de gastroenteritis en el 64% de los casos y el 75% de los casos se presentó en niños de 1- 4 años de edad.

Respecto a la CMF se consideraron como negativas aquellas con <5 leucocitos por campo y positivas las que presentaron >de 5 leucocitos por campo. De las 81 muestras fueron positivas 23 (28%) y negativas 58 (72%) (gráfica 4).

Grafica 4. Citología de Moco Fecal en niños con gastroenteritis aguda.



En las muestras con CMF positiva el promedio fue de 19 leucocitos por campo y en todas hubo predominio de polimorfonucleares. En el caso especial de los pacientes en cuyo coprocultivo se obtuvo desarrollo de *Shigella sonnei* se presentaron las cifras más altas de leucocitos cuando la CMF fue positiva con un promedio de 39 leucocitos por campo, además en este grupo de pacientes se presentó el más alto porcentaje de CMF positivas (58.5%).

En cuanto a las correlaciones existentes se asignaron valores numéricos a cada una de las bacterias enteropatógenas y valores de 0 y 1 para la CMF positiva y negativa respectivamente, tomando en cuenta los 81 casos del estudio se encontró por prueba de correlación de Pearson con  $r=0.1459$ ,  $p<0.05$  lo que determina que no existe correlación entre la CMF y los coprocultivos con desarrollo de enteropatógenos en pacientes con gastroenteritis aguda.

En el análisis individual de cada bacteria involucrada no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

## DISCUSION

Aunque la mortalidad por enfermedad diarreica en niños en países en vías de desarrollo como el nuestro ha disminuido en años recientes, su incidencia no ha disminuido en igual proporción. La gastroenteritis infecciosa es causa de más de 1.5 millones de muertes infantiles a nivel mundial.<sup>14</sup>

La tinción con azul de metileno de los leucocitos fecales ó citología de moco fecal es ampliamente utilizada como una prueba diagnóstica rápida para la diarrea aguda de tipo inflamatorio.<sup>20</sup> Aunque menos específica que el coprocultivo también es usada frecuentemente para el diagnóstico de gastroenteritis de tipo infecciosa de origen bacteriano.<sup>21,25</sup>

En este estudio se encontró CMF positiva sólo en el 28% de los casos resultado idéntico al encontrado por Bouchenooghe en un estudio en niños mexicanos y turistas con diarrea aguda de origen bacteriano,<sup>15</sup> y similares al 20% de CMF positivas encontrado por Granville y cols en el estudio que se realizó en 2004 en Estados Unidos,<sup>19</sup> al 24% que se reporta por Lagos y cols en Chile en 1980 y al 14% reportado por Ruiz-Peláez en Colombia en 1999.<sup>30</sup> Sin embargo Kristen y cols reportan una serie de hasta 52% de CMF positiva cuando se aísla alguna enterobacteria en el coprocultivo, lo que contrasta con los resultados de este estudio ya que en ambos se incluyeron únicamente pacientes hospitalizados.<sup>20</sup>

Respecto a las bacterias aisladas en el coprocultivo como etiología de la gastroenteritis *E coli* enteropatógena fue la causa del 75% de los casos, seguida de *Shigella soneii* con 15% y *Salmonella sp* con 4%.

En series recientes alrededor del mundo *Salmonella sp* y *Campylobacter jejuni* causan la mayoría de las gastroenteritis agudas de origen bacteriano seguidas por *Shigella soneii* y *E coli* que es menos frecuente.

Kristen y cols encontraron en un estudio que se realizó en California en orden de frecuencia *Campylobacter*, *Shigella sp* y *Salmonella sp*.<sup>20</sup> Thielman y col en una revisión que incluyó todo Estados Unidos encontraron *Salmonella sp*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella sp*, y *E coli* en orden de frecuencia.<sup>2</sup>

Román y cols en España reportan en orden de frecuencia *Salmonella sp*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia*.<sup>9</sup> Olesen y cols en el estudio más reciente acerca de etiologías de la diarrea aguda en niños realizado en Dinamarca en orden de frecuencia en las gastroenteritis bacterianas encontraron *Campylobacter sp* (27%), *Salmonella sp* (25%), *Yersinia* (15%) y *E coli* ETEC (12%).<sup>11</sup>

Todos los estudios realizados en países industrializados reportan resultados similares que contrastan con los obtenidos en este estudio, a diferencia del realizado por Jafari y cols en un estudio en niños con gastroenteritis aguda en Irán reportan donde en orden de frecuencia se encontró *E coli* enteropatógena ECEP (26.8%), *Shigella sp* (26.7%), *E. coli* ETEC (18.9%) *Campylobacter* (12.5%) y *Salmonella* (10.8%).<sup>6</sup>

Las diferencias encontradas en las series alrededor del mundo demuestran que las condiciones de salud e higiene influyen directamente en el porcentaje en que se presentan gastroenteritis por algunos gérmenes en específico. En esta revisión *E coli* de distintos grupos fué el patógeno predominante, similar a lo que sucede en otros países en vías de desarrollo.

No hubo correlación entre CMF positiva y la presencia de bacterias enteropatógenas en el coprocultivo cuando se analizó el total de los casos estudiados. Este resultado es similar al reportado por Granville y cols en el estudio de 2004 en pacientes hospitalizados en Houston, quienes tampoco obtuvieron correlación entre CMF y coprocultivos.<sup>19</sup>

## **CONCLUSIONES**

No existe correlación entre la CMF y el coprocultivo con desarrollo de bacterias enteropatógenas en pacientes con diarrea aguda.

La CMF no es un estudio útil en el abordaje diagnóstico de la diarrea aguda.

## BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. The Treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. *World Health Organization*. 2005; 4th rev:1-43
2. Thielman N, Guerrant R. Acute Infectious Diarrhea. *N Engl J Med*. 2004; 350: 38-47.
3. <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>; Principales causa de mortalidad en edad preescolar (1-4 años) en México,
4. Armon K, Stephenson T, MacFaul R, Eccleston P, Werneke U. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhea management. *Arch Dis Child*. 2001; 85:132- 42.
5. Vera-Chamorro JF, Suárez MA, Briceño GD. Guías de Gastrohepatología y Nutrición Pediátrica Basadas en la Evidencia, Seccion: 7 Intestino delgado y grueso, Cap 16 Enfermedad Diarreica Aguda. *Distribuna LTD*. 2006; 1ªEd:373 – 394.
6. Jafari F et al. Diagnosis and prevalence of enteropathogenic bacteria in children less than 5 years. *Journal of Infection*. 2009; 58,:21-27
7. Pickering LK., Zinder JD. Tratado de Pediatría de Nelson, Cap 176, Gastroenteritis. *McGraw-Hill*. 2006;586-614.
8. Maldonado J, Hernández MV, Narbona E. La medicina hoy Diarrea aguda del lactante. *JANO EMC*. Abril 2002; 62:1428:25-27
9. Román E et als. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *Journal of Medical Microbiology*. 2003; 52:435–440
10. González Saldaña N, Torales N. Infectología clínica pediátrica, Parte III, Cap 10, Gastroenteritis. *McGraw Hill*, 7ª Ed, Oct 2003; 159-188
11. Olesen B, Neimann J, Boöttiger B. Etiology of Diarrhea in Young Children in Denmark. *Journal of clinical microbiology*. Aug. 2005; 43:(8):3636–3641
12. Graeme L, Uren E, Stevens K, Bishop R. Etiology of Acute Gastroenteritis in Hospitalized Children in Melbourne, Australia, from April 1980 to March 1993. *Journal of clinical microbiology*. Jan 1998; 36:133–138.
13. Michel JA, Giannella R. Acute Diarrhea: A practical review. *The American Journal of Medicine*. June 1999; 106:670-676
14. Coria LJJ y cols. Uso racional de antibióticos en niños con gastroenteritis bacteriana aguda. *Rev Mex Pediatr*. 2001; 68(5);200-215
15. Bouckenooghe A, Dupont L, Zhi Dong Jiang, Adachi J, Mathewson J. Markers of enteric inflammation in enteroaggregative *E coli* diarrhea in travelers. *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 2000;62:(6);711–713
16. Prats P, Mirelis B, Muñoz C, Rabella N. Indicaciones del coprocultivo. Aspectos prácticos. *Medicine*. 1998; 7:(74); 3456-3457
17. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, Gendrel D, Hoekstra J, Shamir R, and Szajewska H, European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases, Evidence-Based

- Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008; 46:619–621
18. Comitee on Quality Improvement Subcommittee on Acute Gastroenteritis and Provisional Committee on Quality Improvement. Practice Parameter: The Management of Acute Gastroenteritis in Young Children. *Pediatrics*. 1996; 97:424-435
  19. Granville L, Cernoch P, Land G, Davis J. Performance Assessment of the Fecal Leukocyte Test for Inpatients. *Journal of Clinical Microbiology*. Mar. 2004; 42:(3);1254–1256
  20. Kristen L, Baron E, Tompkins L, Passaro D. Fecal Leukocyte Stain Has Diagnostic Value for Outpatients but Not Inpatients. *Journal of Clinical Microbiology*. Jan. 2001; 39:(1);266–269
  21. David K. Turgeon, Thomas R. Laboratory Approaches to infectious diarrhea. *Gastroenterology Clinics*. Sept 2001; 30:(3);1321-1330
  22. Harris J, Dupont H, Hornick R. Fecal leukocytes in diarrheal illness. *Ann. Intern. Med.* 1972; 76:697–703
  23. Cuartas M, Molina O, Restrepo A. Sensibilidad y Especificidad del recuento de leucocitos en las materias fecales para predecir la presencia de Salmonella o Shigella en pacientes con enfermedad diarreica aguda. *IATREIA*. Marzo 2008; 21:(1);5-12
  24. Xool Castellanos G. Instructivo para el procesamiento de muestras del área de coproanálisis. *Universidad Autónoma de Yucatan, Facultad de Química*. 2009
  25. Lagos R, Dufiau G, Navarrete C. Leucocitos fecales en el síndrome diarreico agudo del lactante. *Rev Chilena de Pediatría*. 1980;1:208-212
  26. Musher D, Musher B. Contagious Acute Gastrointestinal Infectious. *N Eng J Med* 2004. 351;2417-27
  27. Gill CJ, Lau J, Gorbach SL, Hamer DH. Diagnostic accuracy of stool assays for inflammatory bacterial gastroenteritis in developed and resource-poor countries. *Clin Infect Dis*. 2003;37:365-75
  28. Wesley S, McNeely, Dupont H, Mathewson J, Oberhelman R. Occult Blood Versus Fecal Leukocytes in the Diagnosis of Bacterial Diarrhea a Study of U.S. Travelers to Mexico and Mexican Children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996; 55:(4);430-433
  29. Venegas G, Sandoval J, Vera HD. Correlación de la citología de moco fecal con el coprocultivo en niños con diarrea aguda. *Rev Mex Puericultura*. 1998; 31:(6);140-142
  30. Ruiz-Peláez J, Mattar S. Accuracy of fecal lactoferrin and other stool test for diagnosis of invasive diarrhea at Colombian pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18: 342-346

## ANEXO 1

### DEFINICIONES OPERACIONALES

**Edad:** Tiempo que una persona ha vivido, ha de contar desde su nacimiento. Escala: de razón, categoría: en meses.

**Sexo:** Conjunto de caracteres orgánicos determinados genéticamente, cuya estructura, forma y función diferencian a los individuos en dos grupos, masculino y femenino. Escala: nominal, categoría: masculino y femenino.

**Diarrea:** La diarrea se define como evacuaciones disminuidas de consistencia o líquidas en más de tres ocasiones en 24 horas.<sup>1</sup>

**Diarrea aguda:** Diarrea con duración menor a 14 días.

**Coprocultivo:** Se denomina coprocultivo a la siembra de una muestra adecuada de heces en medios de cultivo apropiados para el desarrollo de bacterias entéropatógenas.

**Citología de moco fecal:** Prueba de laboratorio en heces que se realiza mediante la tinción del Azul de Metileno Amortiguado (AMA). Se toma una pequeña porción de la muestra (de preferencia del moco presente en la muestra) y se realiza un extendido en un portaobjeto.<sup>21,24</sup> A este extendido se le adiciona una gota del colorante AMA y se cubre con el cubreobjeto. Se deja reposar 5 minutos y se observa a microscopio con aumento de 40x. En caso de duda se puede repetir la tinción tomando el moco de otra parte de la muestra. Se realiza un conteo de 100 células y se informa el porcentaje de células observadas. En casos de encontrarse las células necesarias para realizar el conteo, se reporta el porcentaje de polimorfonucleares y mononucleares encontrados.

## ANEXO 2

### Hoja de recolección de datos

1. Número de caso: \_\_\_\_\_

2. Sexo: 1) Masculino 2) Femenino \_\_\_\_\_

3. Edad: años, meses \_\_\_\_\_

4. Coprocultivo: 1) Sí 2) No \_\_\_\_\_

5. Microorganismo aislado: \_\_\_\_\_

1) *E coli* grupo A

2) *E coli* grupo B

3) *E coli* grupo C

4) *Pseudomonas aureginosa*

5) *Salmonella sp*

6) *Shigella soneii*

7) *Salmonella typhi*

6. Citología de moco fecal: 1) Sí 2) No \_\_\_\_\_

7. Número de leucocitos: \_\_\_\_\_