

## ARTICULOS DE REVISION

# ETIOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES DIARREICAS AGUDAS II. AGENTES BACTERIANOS

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE CENTRO HABANA

Dr. Raúl Riverón Corteguera\*

### RESUMEN

El artículo hace una revisión pormenorizada de los agentes bacterianos productores de enfermedad diarreica aguda. Primeramente plantea las diferentes bacterias productoras de diarrea. La *Escherichia coli* en todas sus formas clínicas es abordada con profundidad y se mencionan las formas clínicas más graves producidas por ciertos tipos de *Escherichia coli* que pueden elaborar una toxina similar a la "Toxina Shiga". Las *Shigellas* y *Salmonellas* también son identificadas como agentes productores de diarreas; se destaca su fisiopatología superficial y profunda y cómo responden a los tratamientos. Se analizan también los agentes oxidasa positivos (vibrios) como la *Aeromona hydrophila* y la *Plesiomona shigelloide*, el *Campylobacter fetus jejuni* y la *Yersinia enterocolitica* en todas sus clasificaciones. También hace referencia a los agentes anaeróbicos como los *Clostridium difficile*, *perfringens* y *sordelli*. El cólera y el vibrio parahemolítico también son expuestos en este trabajo sobre la causa bacteriana de las enfermedades diarreicas.

\* Especialista de II Grado en Pediatría y Administración de Salud. Jefe del Departamento de Pediatría de la Facultad "General Calixto García". Jefe del Servicio de EDA del Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana".

Los agentes bacterianos constituyen una de las principales causas de enfermedades diarreicas agudas. Entre ellas tenemos a la *Escherichia coli* en sus diferentes tipos: ECEP, ECET, ECEI Y ECEH, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter fetus jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromona hidrophila*, *Plesiomona shigelloide*, *Vibrio cholerae* y parahemolítico y los gérmenes anaeróbicos como *Clostridium perfringens* y *difficile*.

También existe una gama de gérmenes oportunistas que son capaces de producir toxinas y ofrecer un cuadro diarreico importante, como son la *Klebsiella*, la *Pseudomona aeruginosa*, el *Estafilococo aureus* y la *Serratia* (figura 1).

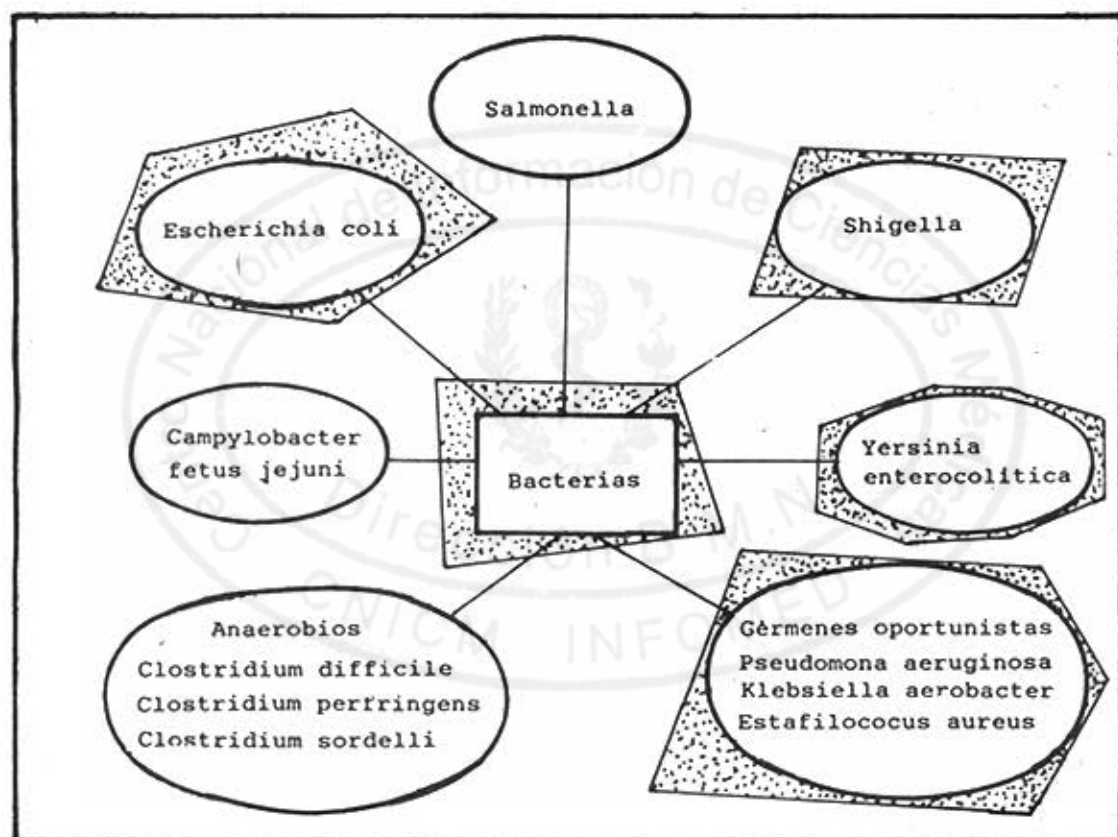


FIGURA 1.

## ESCHERICHIA COLI

La *Escherichia coli* fue aislada por primera vez en 1885 por Theodore Escherich, pediatra alemán que la denominó *Bacterium coli commune* para

indicar su aparición universal en el intestino de individuos sanos.<sup>1</sup> En los últimos 100 años, la *E. coli* se ha estudiado en tal extensión que es actualmente la forma viviente de vida libre más completamente comprendida sobre la tierra.<sup>2</sup> Además de encontrarse ubicuamente en la flora fecal normal, la *E. coli* ha surgido, como patógeno oportunista importante, que es capaz de causar infección severa cuando se desplaza de su habitat normal en el intestino.<sup>3</sup>

En la actualidad existen en el mundo más de 160 serogrupos de *E. coli*, cuyo serotipaje se realiza basándose en antígenos somáticos bacterianos (O), flagelares (H) y capsulares (K). En antígeno O constituye la base para la división de la *E. coli* en serogrupos. Dentro de cada serogrupo hay uno o más serotipos que están basados en el antígeno H y el antígeno K que identifica antígenos polisacáridos o proteicos (fimbriales) ácidos de superficie demostrables. Actualmente se consideran obsoletos los antígenos B, L y A.<sup>4-6</sup>

En la actualidad existen 4 categorías principales de *E. coli* que ocasionan diarreas, ellas son: *Escherichia coli* enterotoxigénica (ECET); *Escherichia coli* enteroinvasiva (ECEI); *Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH) y la *Escherichia coli* enteropatógena (ECEP). Esta última variedad de *E. coli* recientemente ha sido subdividida por algunos autores en 2 clases sobre una base patogenética racional que incluyen cepas que son denominadas *Escherichia coli* de acoplamiento y enfrentamiento (ECAE).

Se plantea una quinta categoría de *E. coli*, la *Escherichia coli* enteroadherente (ECEA) pero hay pocos estudios al respecto (figura 2).

## ESCHERICHIA COLI ENTEROTOXIGENICA (ECET)

La ECET constituye una causa importante de diarrea infantil. En estudios realizados en la India<sup>8,9</sup> con pacientes diarreicos con una vigilancia estricta en el hogar, se pudieron demostrar de 2 a 3 infecciones por ECET por niño por año, durante los primeros 3 años de vida.<sup>10</sup> Es una de las principales productoras de deshidratación y malnutrición en los países subdesarrollados y se ha vinculado con la diarrea del viajero.<sup>11,12</sup>

La ECET produce 2 enterotoxinas, una toxina termolábil de alto peso molecular (TL) muy similar a la toxina del cólera y una toxina termoestable de bajo peso molecular (TE). Estos serotipos elaboran tanto TL como TE y poseen factores de colonización fimbriales.<sup>13,14</sup>

Los principales serotipos de ECET son: O<sub>6</sub>; O<sub>8</sub>; O<sub>15</sub>; O<sub>20</sub>; O<sub>27</sub>; O<sub>63</sub>; O<sub>78</sub>; O<sub>80</sub>; O<sub>85</sub>; O<sub>115</sub>; O<sub>128ac</sub>; O<sub>139</sub>; O<sub>148</sub>; O<sub>153</sub>; O<sub>159</sub> y O<sub>167</sub>.<sup>7,15</sup>

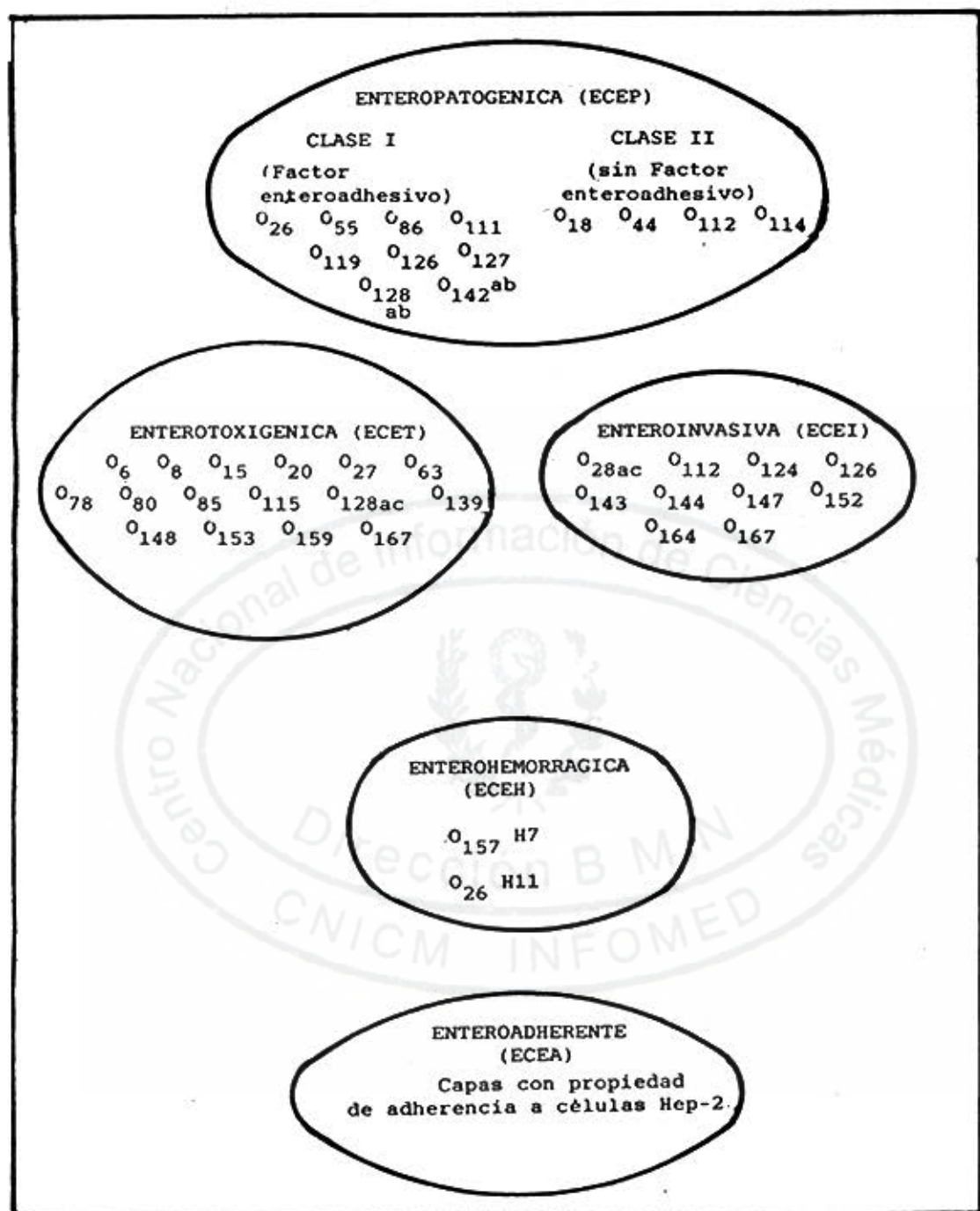


FIGURA 2. *Escherichia coli* (serotipos más frecuentes).

### ESCHERICHIA COLI ENTEROINVASIVA (ECEI)

Fue aislada en 1971 por Dupont et al., que describieron ciertas cepas de *Escherichia coli* que causaban una forma disentérica, invasora de

enfermedad diarreica.<sup>16</sup> Tiene una gran similitud con la *Shigella* y su característica fundamental es la capacidad para invadir superficialmente y proliferar dentro del enterocito, lo que produce una citotoxina parecida a la toxina "Shiga" y causa la muerte eventual de la célula (enterocito).<sup>7</sup> Las cepas de ECEI son inmóviles y bioquímicamente son lactosa-negativa y al igual que la *Shigella* poseen un plásmido grande que contiene los genes que le confieren la capacidad invasora.

Las cepas más importantes de la ECEI son: O<sub>28ac</sub>; O<sub>112</sub>; O<sub>124</sub>; O<sub>136</sub>; O<sub>143</sub>; O<sub>144</sub>; O<sub>147</sub>; O<sub>152</sub>; O<sub>164</sub> y O<sub>167</sub>.<sup>7,15</sup> Muchas cepas de ECEI muestran

reacción cruzada con los antisueros utilizados para tipificar *Shigellas*.

El cuadro clínico y la patogenia producida por la ECEI es idéntico al presentado por la *Shigella*: diarreas líquidas al inicio, seguidas por deposiciones mucopiosanguinolentas, pujos, tenesmo, fiebre elevada y gran toma del estado general (toxemia).

Como su cuadro es indistinguible de la *Shigella*, muchos brotes epidémicos de *Shigella*, es posible que sean producidos por ECEI. En Brasil se ha aislado cuidadosamente usando técnicas especiales y la consideran una causa importante de diarrea en niños menores de 2 años.<sup>17</sup>

## ESCHERICHIA COLI ENTEROPATOGENA (ECEP)

La *Escherichia coli* enteropatógena (ECEP) representó la primera categoría de *E. coli* identificada como causa de diarrea a finales de la década de los años 40 y durante la de los años 50<sup>18-20</sup> como causa principal de brotes de diarreas en los servicios de neonatología, así como causa esporádica de diarreas en niños menores de 1 año.<sup>21</sup>

Por estos años no se conocía la patogenia de la ECEP. A partir de 1970 se descubre la producción de toxinas por la *E. coli* y la capacidad de invadir tejidos de la misma; fue entonces que varios investigadores se dieron a la tarea de investigar los serotipos clásicos de *E. coli*.

Los estudios realizados determinaron que la mayoría de las cepas de ECEP presentaron distintas propiedades virulentas como eran la adhesión a receptores en el intestino humano. A su vez, estas cepas mostraban una gran adhesividad a células heteroploides (Hep-2) en cultivos de tejidos en presencia de D-manosa, propiedad rara en otros tipos de *E. coli*.<sup>22</sup>

La ECEP posee un plásmido de 55 a 65 megadalton, que le da la capacidad de adherirse a células epiteliales en histocultivos. Así, las cepas de ECEP se han subdividido en 2 clases: clase I, que presenta adherencia localizada a células Hep-2, mientras que la clase II muestra adherencia difusa o no adherencia a dichas células.<sup>7</sup>

En México la adherencia a células Hep-2<sup>23</sup> constituye una propiedad original descrita entre las cepas de ECEP. Un estudio realizado recientemente en Houston utilizando voluntarios, con 2 cepas de ECEP: la 189 y 221, mostró que la cepa 221 presentó adherencia localizada, lo que

provocó diarreas frecuentes, mientras que la cepa 189 exhibió adherencia difusa y no dio lugar a diarreas.<sup>24</sup>

A partir de 1977 la adherencia masiva y los cambios histicos del epitelio intestinal por la *Escherichia coli* emergen como un nuevo mecanismo de enfermedad intestinal en animales y en el humano.<sup>25,26</sup>

Un estudio realizado en Montreal a partir de 1980 muestra la enteroadhesividad de la *E. coli* O<sub>111</sub> K<sub>58</sub> H<sub>2</sub> utilizando células HeLa en lugar de Hep-2 en cultivo de tejidos. Esta cepa aislada en 15 pacientes produjo un cuadro de diarrea sérica con tendencia a la cronicidad y mostró resistencia a un gran número de antibióticos.<sup>27</sup>

El factor de enteroadhesión no es más que un plásmido que codifica la propiedad de adhesividad a células Hep-2.<sup>28</sup>

Las cepas de ECEP productoras de diarrea se detallan a continuación:

- Clase I (con factor enteroadhesivo): O<sub>26</sub>; O<sub>55</sub>; O<sub>86</sub>; O<sub>111</sub>; O<sub>119</sub>;

O<sub>125</sub>; O<sub>126</sub>; O<sub>127</sub>; O<sub>128ab</sub> y O<sub>142</sub>.

- Clase II (sin factor enteroadhesivo): O<sub>18</sub>; O<sub>44</sub>; O<sub>112</sub> y O<sub>114</sub>.

En Cuba, las cepas de ECEP<sup>7,15</sup> que se aíslan con mayor frecuencia son: O<sub>26</sub>; O<sub>119</sub>; O<sub>126</sub>; O<sub>55</sub>; O<sub>86</sub>; O<sub>111</sub>; O<sub>125</sub>; O<sub>128</sub>; O<sub>114</sub> y O<sub>127</sub>.

## ESCHERICHIA COLI ENTEROHEMORRAGICA (ECEH)

A mediados de 1982 se producen 2 brotes en los estados de Michigan y Oregón, de una enfermedad gastrointestinal inusual caracterizada por comienzo súbito con dolor abdominal intenso, diarrea sanguinolenta y sin fiebre. Los pacientes que presentaron este cuadro clínico habían ingerido hamburguesas en restaurantes de ambos estados. Las investigaciones microbiológicas demostraron la presencia de un tipo raro de *Escherichia coli* O<sub>157</sub>.<sup>29</sup> La diarrea era sanguinolenta abundante, sin fiebre y no tenía leucocitos en las heces, lo que la diferenciaba de la disenteria clásica, producida por *Shigella* o por la ECEI y que se caracteriza por fiebre elevada, diarreas escasas con moco y sangre y se acompaña de abundante leucocitos fecales.<sup>16</sup>

La *E. coli* O<sub>157</sub> H<sub>7</sub> ha surgido como un patógeno entérico de gran importancia para la Salud Pública de Canadá y EE.UU. por los múltiples informes de brotes de colitis hemorrágica, síndrome hemolítico urémico y diarreas en cuneros, guarderías infantiles, escuelas y en la comunidad.<sup>30-33</sup>

En Ontario, Canadá, se reportó en 1985 un brote en un hogar de ancianos con 17 defunciones por las complicaciones que produce la colitis hemorrágica, y se detectó en el laboratorio la presencia de la Verotoxina producida por la *E. coli* O<sub>157</sub> H<sub>7</sub>.<sup>34</sup>

El hombre es el portador de la *E. coli* O<sub>157</sub> H<sub>7</sub> y su vía de transmisión es de persona a persona.<sup>35</sup>

Algunas cepas de *E. coli* O<sub>157</sub> H<sub>7</sub> de personas con colitis hemorrágica y síndrome hemolítico urémico elaboran potentes citotoxinas codificadas por fagos, activos en células HeLa y Vero. Una de estas toxinas, la toxina 1 parecida a la toxina shiga o Verotoxina 1, es aparentemente idéntica a la potente citoneuroenterotoxina, producida por la *Shigella dysenteriae* A<sub>1</sub> (toxina Shiga)<sup>36-40</sup> que reacciona y es neutralizada por anticuerpos a toxina Shiga.

Otras cepas de *E. coli* O<sub>157</sub> H<sub>7</sub> elaboran una segunda cetotoxina potente (toxina parecida a Shiga 2 o Verotoxina 2) que no es neutralizada por anticuerpos de toxina Shiga. Las cepas O<sub>157</sub> H<sub>7</sub> poseen un plásmido de 60 megadalton que está ligado a su virulencia y recientemente se ha demostrado que codifica la producción de una variedad reconocida de fimbrias que parece medir el acoplamiento a células (Henle 407), en cultivos de tejidos.<sup>41-42</sup>

La cepa de *Escherichia coli* que se considera enterohemorrágica es la O<sub>157</sub> H<sub>7</sub>, pero también hay que tener en cuenta que las *E. coli* productoras de verotoxina pueden ofrecer un cuadro clínico similar y producir síndrome hemolítico urémico.

Las cepas O<sub>26</sub>; O<sub>111</sub>; O<sub>121</sub>; O<sub>145</sub> y O<sub>157</sub> producen verotoxina y la propiedades que presenta esta toxina es su capacidad para lesionar las células Vero en cultivos tejidos. La capacidad de la verotoxina de causar agregación plaquetaria depende de la presencia de plasma, es independiente del antígeno relacionado con el factor VIII, pero requiere glicoproteína de superficie de plaquetas IIA y IIIB.<sup>7,43</sup>

## ESCHERICHIA COLI ENTEROADHESIVA

La *E. coli* enteroadhesiva (ECEA) ha sido descrita recientemente, aunque desde hace algún tiempo se viene hablando de la enteroadhesividad de la *Escherichia coli*.

Comprende las cepas de *E. coli* de serotipos no clásicos negativos al factor de enteroadherencia (FEA) e identificadas sólo por la propiedad de adherirse a células Hep-2.<sup>23,44,45</sup> Estas cepas tienen un patrón particular de adherencia a células Hep-2 que se diferencia tanto de la adherencia localizada como de la adherencia difusa.

La ECEA no elabora toxinas termolábiles (TL) ni termoestables (TE) ni toxinas parecidas a la toxina shiga, no invade los tejidos y no posee plásmidos (factor enteroadherente).

Estas cepas, aunque producen en general diarreas en el niño necesitan de más estudios que profundicen en su patogénesis.

## SALMONELLA

Es una enfermedad de distribución mundial, que se notifica con mayor frecuencia en América del Norte y Europa. Se calcula que en EE.UU. ocu-

rren 2 millones de infecciones por Salmonellas anualmente.<sup>46</sup> La Salmonella continúa siendo causa significativa de morbilidad y mortalidad, a través de una variedad de síndromes clínicos en humanos. Los epidemiólogos y los clínicos tienen un reto frente a los brotes de la enfermedad atribuible a la presencia de la Salmonella tanto en humanos como en animales.<sup>47</sup>

Los niños menores de 2 años son los que presentan una mayor incidencia de la enfermedad, principalmente entre 2 y 4 meses de edad.<sup>48</sup>

El género Salmonella incluye más de 2 000 serotipos diferentes, muchos de los cuales están asociados con enfermedad gastroentérica aguda en el hombre y en los animales.<sup>49</sup>

Las Salmonellas se clasifican en Grupos A, B, C, D, E y F y éstos a su vez en serotipos según aparecen en la figura 3.

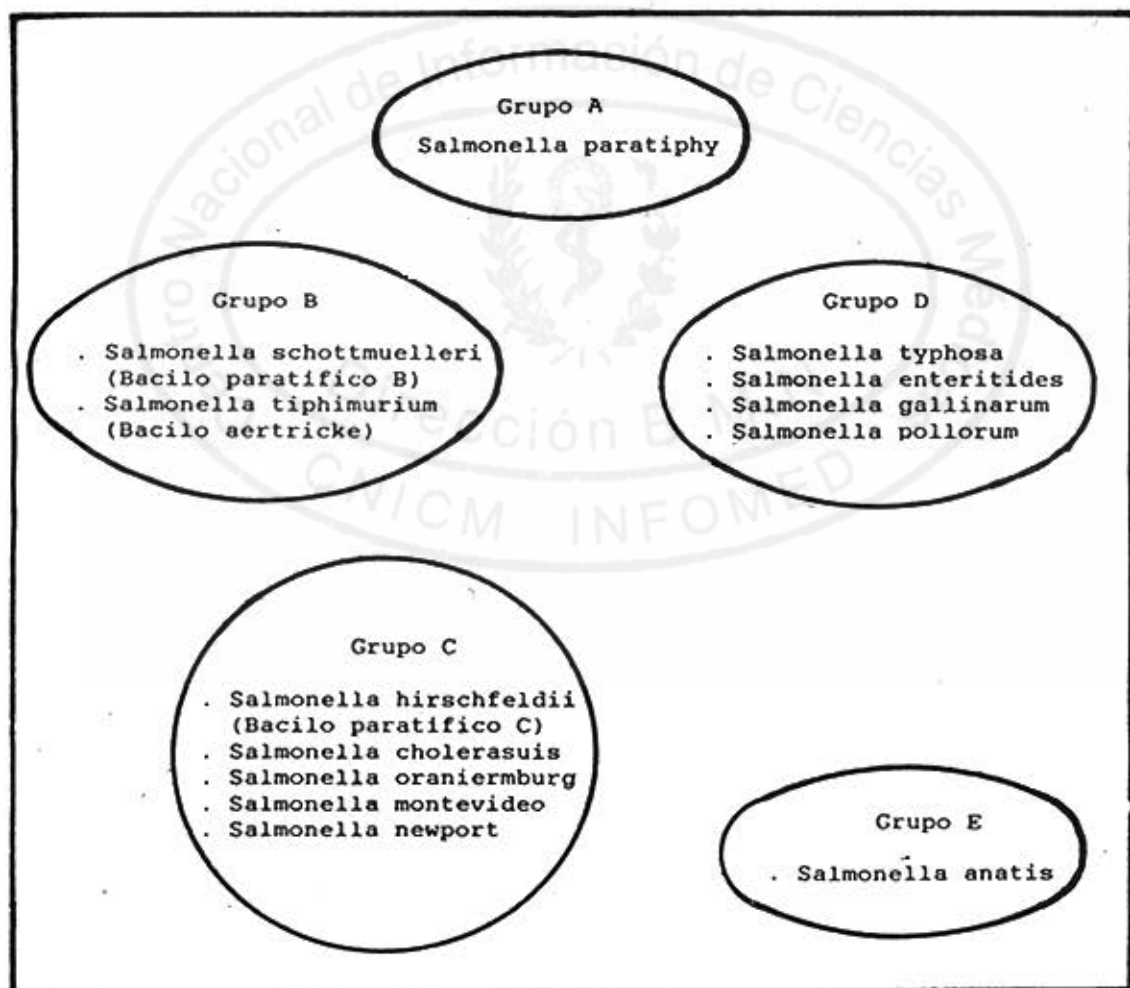


FIGURA 3. Salmonella. Grupos y serotipos más frecuentes.

La Salmonella es una bacteria gramnegativa, invasiva, y muchas de sus cepas producen gastroenteritis en niños y adultos.

El periodo de incubación puede variar de 8 a 48 horas y su duración tiene un promedio de 2 a 5 días. La Salmonella no tifoidica se transmite a través de agua y alimentos contaminados y de persona a persona. También están involucrados en la transmisión los animales como el cerdo, las tortugas, el perro, el gato y otros, lo que hace más difícil su control. La contaminación con Salmonella varía en las diferentes partes del mundo, y es más frecuente en los países desarrollados, ya que la salmonelosis es una infección endémica veterinaria, sobre todo por las carnes de cerdo, de res y de aves y su transmisión se produce a través de alimentos enlatados.<sup>49</sup>

En la figura 4 se muestra cómo las cepas de Salmonella pasan de la luz intestinal a la lámina propia a través de los enterocitos, con poca o ninguna destrucción celular. Aquí son atacados por los leucocitos polimorfonucleares, pero algunos pueden pasar a los linfáticos y en algunos casos pueden llegar a la Muscularis mucosae y producirse una de las principales complicaciones de la salmonelosis, la perforación intestinal. En un grupo limitado de pacientes puede producirse una bacteremia, lo cual depende de la cepa de Salmonella y de la edad del paciente.

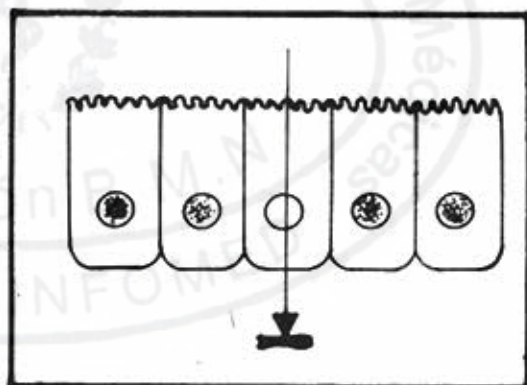


FIGURA 4. Mecanismos de infección de tipo invasivo profundo (salmonella).

La diarrea causada por Salmonella no tifoidica se caracteriza por presentar sangre que se acompaña de fiebre y cólicos abdominales y se presenta en lactantes por debajo de los 6 meses de edad. Las heces presentan leucocitos polimorfonucleares. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la enfermedad se torna severa. Recientemente se ha considerado a la Salmonella como un germen oportunista en pacientes con SIDA.<sup>50</sup>

Las diferentes cepas de Salmonella que producen gastroenteritis en el niño se caracterizan por la resistencia que las mismas ha desarrollado frente a los antibióticos de uso común.<sup>47</sup>

Sin embargo, el uso de antibióticos contra la Salmonella ha demostrado ser perjudicial en lactantes y niños, por lo que es motivo de controversias.<sup>51</sup> La mayor parte de los autores coinciden en que el uso de antibióticos en el tratamiento de la gastroenteritis por Salmonella prolonga el desarrollo de la enfermedad.<sup>46</sup>

## SHIGELLA

La Shigella es una bacteria aeróbica, gramnegativa, invasora, que no fermenta la lactosa o lo hace lentamente, inmóvil, no capsulada y no esporulada. Fermenta el manitol de forma variable, crece bien en los medios de cultivo: agar Mac Conkey, agar Citrato de Simmond, SS agar y agar-Xilosa-Lisina-Desoxicolato. Su identificación se realiza mediante reacciones bioquímicas y fagotipaje.<sup>52</sup>

Desde el punto de vista epidemiológico tiene una amplia distribución mundial, con predominio en los países subdesarrollados. El hombre es el hospedero natural de la enfermedad. Tiene una elevada tasa de infectividad. Su vía de transmisión es fecal-oral,<sup>53</sup> de persona a persona, o por ingestión de agua y alimentos contaminados.

Presenta una elevada tasa de infección en instituciones cerradas, donde con frecuencia ocurren brotes de Shigellosis. La tasa de mortalidad fluctúa entre el 20 y el 30 %.

Se presenta principalmente en lactantes por encima de los 6 meses, pero la incidencia mayor es en el preescolar. En los menores de 1 año predomina el sexo masculino, pero a partir de esta edad y en el adulto el sexo femenino es el predominante.<sup>52,53</sup>

En muchos países del sudeste asiático y en Africa, la Shigellosis es endémica, pero se describen epidemias y pandemias en todo el mundo. Entre las grandes epidemias registradas tenemos la de Africa Central en el periodo de 1920 a 1943; la de América Central entre 1969 y 1971 que ocasionó 20 000 muertes, la de Bangladesh (1972), la de Sri Lanka y Somalia (de 1976 a 1978) y la más cercana en Africa Central de 1980 a 1982.<sup>52,54-56</sup>

La especie Shigella se divide en 4 grupos específicos: Shigella dysenteriae (grupo A); Flexneri (grupo B); Boydii (grupo C) y Sonnei (grupo D). Estos grupos a su vez se subdividen en varios tipos y subtipos, y existen alrededor de 39 serotipos (figura 5).<sup>52,53,57</sup>

El periodo de incubación tiene una duración de 1 a 3 días y puede llegar a 7 días. El comienzo de la enfermedad es súbito, con diarreas líquidas abundantes que en 24 a 48 horas disminuyen en frecuencia se hacen mucopiosanguinolentas y se acompañan de fiebre elevada de 39 °C que en ocasiones precede a la diarrea, anorexia y gran toma del estado general, náuseas y vómitos; el paciente puede llegar a deshidratarse. En las heces se encuentran leucocitos polimorfonucleares abundantes (figura 6).

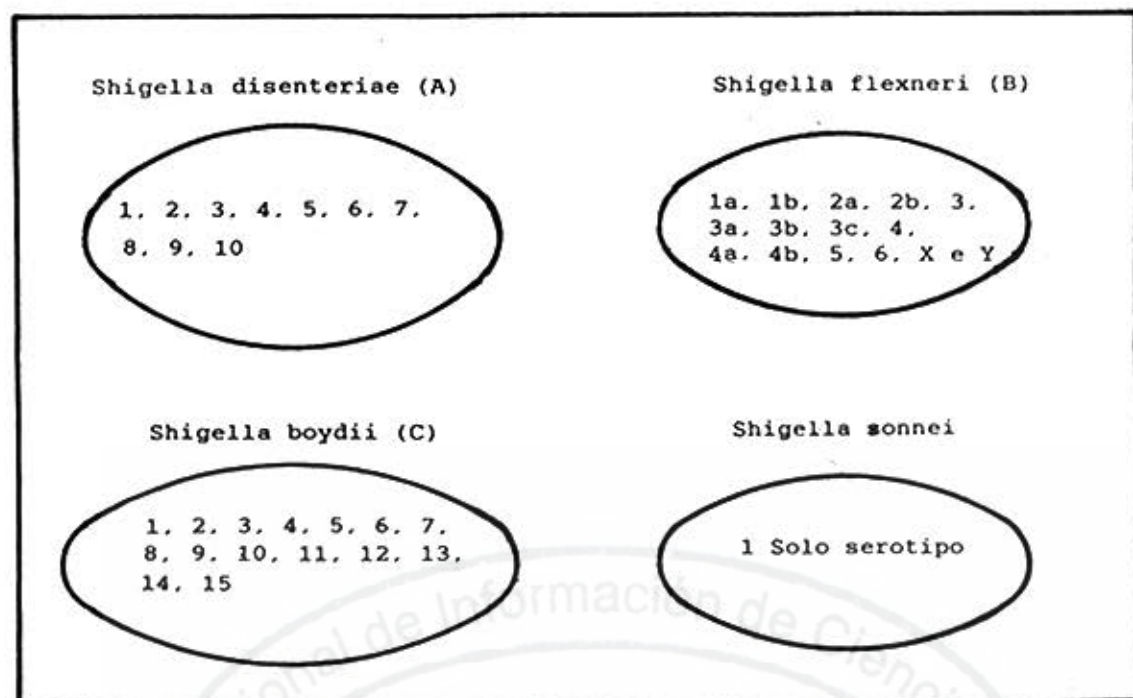


FIGURA 5. *Shigella* (serotipos).

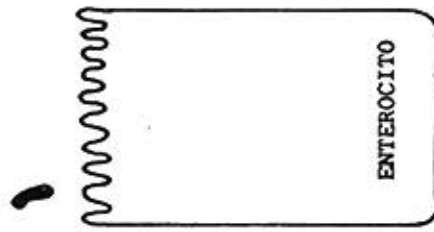
La *Shigella* como agente invasivo que es, invade de forma superficial la porción terminal del ileon y el colon, atraviesa la capa de moco y penetra en el enterocito.<sup>14,57</sup> El organismo responde movilizando leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y plasmocitos. Una vez en el enterocito, la *Shigella* produce una potente citotoxina de origen endocelular que exhibe 3 propiedades:

1. Actúa como una enterotoxina que desencadena el sistema adenil-ciclasa y produce una diarrea secretora.
2. Inhibe la síntesis de proteínas al nivel del ribosoma del enterocito lo que provoca la muerte del mismo y de los tejidos adyacentes, dando lugar a la formación de úlceras al producir heces con moco, pus y sangre.
3. Produce necrosis de los vasos del sistema nervioso central (SNC) dando lugar a una gran toma del estado general, delirio y a veces convulsiones.

La presencia de esta citotoxina no es sólo de la *Shigella*, sino que la *Escherichia coli* enteroinvasora (ECEI) puede producir una toxina similar y presentar cuadro indistinguible clínicamente de la shigellosis.<sup>34,41</sup>

FASE 1

AGENTE  
INFECCIOSO



FASE 2

PENETRACION



FASE 3

MULTIPLICACION



AFLUJO DE CELULAS

LINFOCITOS  
PLASMOCITOS  
POLIMORFONUCLEARES

FASE 4

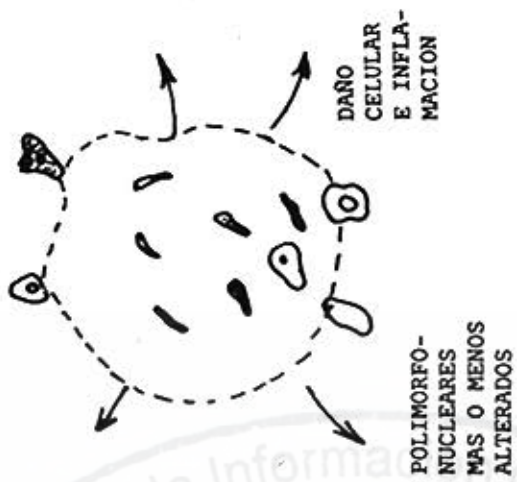


FIGURA 6. Mecanismo de infección de tipo invasivo superficial.

La *Shigella dysenteriae* A<sub>1</sub> (bacillo de Shiga) produce una potente citotoxina capaz de matar a animales y al hombre. Esta toxina es producida por varias cepas de *Shigella*, pero el cuadro clínico de la *Shigella dysenteriae* es mucho más grave que el producido por otros serotipos de *Shigella*. La toxina Shiga tiene una acción enteroneurocitotóxica, la cual ha sido descrita también en una toxina parecida a la toxina Shiga y que produce la ECEH que ofrece un cuadro de colitis hemorrágica. Estructuralmente ambas toxinas son idénticas, pero el cuadro clínico de la *Shigella* (toxina Shiga) origina invasión bacteriana, mientras que la toxina parecida a Shiga presente en la *E. coli* O<sub>157</sub> H<sub>7</sub> no produce invasión de los enterocitos ni fiebre.<sup>58,59</sup>

La presencia de *Shigella dysenteriae* es de gran importancia desde el punto de vista epidemiológico, pues es causa frecuente de epidemias con una elevada mortalidad. Las defunciones se producen principalmente por las complicaciones graves que incluyen el síndrome hemolítico urémico, la trombocitopenia y la hipoproteïnemia (enteropatía perdedora de proteínas).<sup>60</sup> La identificación de los serotipos es de gran importancia epidemiológica y para ello es necesario utilizar antisueros específicos.

## CAMPYLOBACTER FETUS JEJUNI

El *Campylobacter jejuni* es una bacteria gramnegativa, invasora móvil, de forma bacilar en espiral o curva, es oxidasa-positiva, no fermenta la lactosa y ha sido identificada como agente productor de diarrea en el hombre en los últimos 15 años. En la actualidad,<sup>61,62</sup> es reconocido como causa importante de diarrea en todo el mundo.

En países desarrollados como Bélgica, Inglaterra, Australia, Canadá, Suecia y EE.UU., el *Campylobacter* ha sido aislado de las heces entre el 4 y el 15 % de pacientes con diarreas y en el 1 % de pacientes asintomáticos.<sup>63</sup> En Venezuela mueren aproximadamente 7 niños por día por esta enfermedad, la cual contribuye a producir malnutrición, sobre todo en los menores de 1 año. Estudios realizados en la Universidad de Caracas muestran el aislamiento de *Campylobacter jejuni* en el 9.2 %<sup>64</sup>

Se conoce que la enteritis por *Campylobacter* es una zoonosis reconocida universalmente de distribución mundial. Se encuentra en el intestino de numerosos animales: vacas, perros, gatos, aves de corral, ovejas y otros.

Las personas más afectadas son las que manipulan animales vivos o sus carnes en los mataderos, ordeñadores en vaquerías, carniceros, etcétera. La infección se transmite de persona a persona o por la ingestión de agua o alimentos contaminados. Su incidencia mayor es en los meses de verano.<sup>65</sup> Comprende una variedad de especies como son: *Campylobacter fetus* Spp *fetus*; *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*; *Campylobacter lariidis*, todos catalasa-positivos, *Campylobacter sputorum*, *Campylobacter concesus*, *Campylobacter hyointestinalis*, *Campylobacter upsaliensis* y *Campylobacter piloridis* (figura 7).<sup>66,67</sup>



FIGURA 7. Campylobacter.

El *Campylobacter jejuni* y el *coli* se han identificado como agentes productores de diarrea en el hombre. Su mecanismo patogénico no ha sido bien dilucidado, pero numerosos autores consideran que produce un citotoxina que puede ser responsable de su carácter invasivo, que es similar a la toxina de la *Shigella* y también existen indicios de que produce una enterotoxina estable al calor similar a la toxina del cólera.<sup>68,69</sup>

El cuadro clínico varía desde síntomas ligeros hasta severos, pero en ocasiones son asintomáticos. Tiene un periodo de incubación de 3 a 5 días, pero puede fluctuar de 1 1/2 a 10 días. Las diarreas son líquidas con marcada fetidez sobre todo en lactantes menores de 6 meses, que se tornan mucosanguinolentas con presencia de leucocitos polimorfonucleares en un elevado porcentaje que se acompaña de fiebre que puede llegar a 40 °C con una duración de 24 a 48 horas, y dolor abdominal de tipo cólico. Los vómitos están presentes en el 25 % de los casos. En niños mayores y adultos son frecuentes las mialgias y los escalofríos, el dolor de espaldas, la cefalea y los vértigos. Generalmente no produce deshidratación.<sup>62,65,69</sup>

Se confunde a menudo con amebiasis intestinal, con la invaginación intestinal en el lactante y con el abdomen agudo en los adolescentes. Estudios realizados en Perú demostraron que el uso de la eritromicina tempranamente disminuyó significativamente la excreción de *Campylobacter* aunque el tiempo de evolución de la enfermedad fue similar a los pacientes en que se usó un placebo.<sup>70</sup>

## YERSINIA ENTEROCOLITICA

La infección humana por *Yersinia enterocolitica* ha sido observada en numerosos países de los 5 continentes: sin embargo, la distribución geográfica de este organismo es extremadamente fragmentada. Por razones desconocidas la incidencia reportada y la distribución por serotipos varía ampliamente de un país a otro. Bélgica es posiblemente, uno de

los países de más elevado índice de aislamiento.<sup>71</sup> Se han reportado infecciones entéricas en niños en Canadá, Japón, países escandinavos, Sudáfrica y Norteamérica.

En Suecia se reportan en el 2 %, Bélgica, Canadá y RFA la aislaron entre 1 y 3 %. No hay reporte de estudios en comunidades. Se han reportado brotes en hospitales donde la transmisión fue de persona a persona. En Europa la infección es más frecuente en invierno. Los casos no complicados<sup>65</sup> ocurren de preferencia en niños y la frecuencia disminuye con la edad.

El género *Yersinia* contiene las especies *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis* y *Yersinia enterocolitica*. Estudios taxonómicos recientes han incluido en este género la *Yersinia kristensenii*, *Yersinia frederiksenii*, *Yersinia intermedia*, *Yersinia aldovae* y *Yersinia ruckeri* (figura 8).

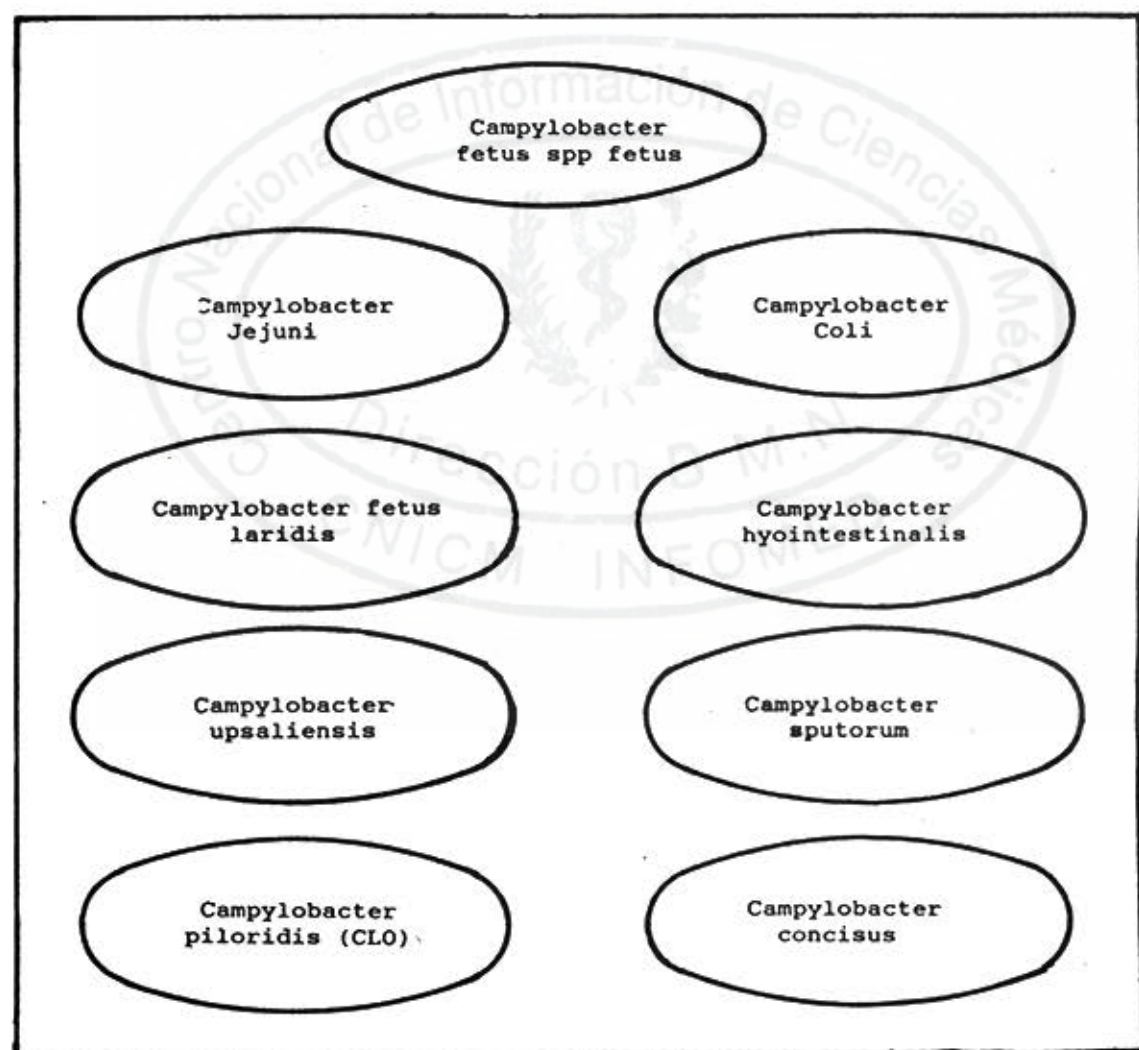


FIGURA 8. *Yersinia enterocolitica*. Biotipos y serotipos más frecuentes.

La *Yersinia enterocolitica* es una especie heterogénea cuyas cepas se distribuyen en 5 biogrupos a los que más tarde se les añadió una subdivisión del biogrupo 3 en 3A y 3B.<sup>72</sup>

La *Yersinia* es una bacteria anaeróbica facultativa invasiva gramnegativa, no capsulada. Algunas cepas presentan fimbrias.<sup>73</sup> Crece a temperaturas entre 4 y 43 °C, su crecimiento se beneficia con temperaturas bajas.

Los cultivos de *Yersinia* crecen bien en medio SS Apgar.

Algunas cepas de Serotipo O<sub>3</sub> O<sub>8</sub> O<sub>9</sub> son invasivas en cultivos en células HeLa y en células de riñón de cerdo. Su propiedad invasiva es mediada<sup>65,72</sup> por plásmidos. Algunas cepas O<sub>3</sub> y O<sub>8</sub> producen una enterotoxina.

Los síntomas varían con la edad. En lactantes y niños pequeños predominan las diarreas acuosas que pueden durar de 5 a 14 días, la sangre aparece en las deposiciones en el 5 % de los pacientes. En escolares y adolescentes predomina el dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho y se acompaña de fiebre elevada, con leucocitosis moderada, eritrosedimentación elevada y presencia de leucocitos en heces. El cuadro se confunde a menudo en los adolescentes y adultos con una apendicitis aguda. En 630 pacientes admitidos en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Turku se comprobaron anticuerpos antiy<sup>73,74</sup>ersinia en 21 pacientes con dolor abdominal intenso.

Las complicaciones como eritema nodoso, artritis reactiva y adenomegalia se presentan principalmente en el adulto.

## VIBRIOS

La nomenclatura y la taxonomía del género *Vibrio* han sufrido recientemente un cambio importante. El término *Vibrio cholerae* ha sido restringido a los organismos que causan epidemias de cólera y los términos *vibrios* no aglutinables (NAGs) y *vibrios* non-colera (VNCs) se usan de forma ambigua para describir todos los demás *vibrios* que no aglutinan el antisuero de cólera O-grupo 1. La cepa real de *vibrio* cólera se denomina *vibrio* cólera O-grupo 1 o *vibrio* cólera O1. Es necesario distinguir el *vibrio* cólera O1 de otros que producen diarreas parecidas al cólera (figura 9).

El problema global del cólera está dado por los serotipos Ogawa e Inaba del biotipo El Tor de *vibrio* cólera O1, aunque existen casos del biotipo clásico ocurren en Bangladesh. El biotipo El Tor tiene una tendencia a la endemidad. El *vibrio* cólera atípico no toxigénico del biotipo El Tor se ha encontrado en la superficie de aguas en áreas endémicas y no endémicas sin relación alguna con la infección humana. Este *vibrio* puede sobrevivir como un organismo de vida libre que se asocia con ciertas plantas y animales acuáticos, siendo su presencia en el ambiente un elemento de interpretación cuidadosa. El *vibrio* cólera no

grupo 1 es agente causal de diarreas. También hay que considerar al vibrio parahemolítico, el grupo F de Vibrios (EF6) que se dividen en 2 biotipos, el biotipo 1 que incluye cepas anaerógenas y el biotipo 2, que son aerógenas. Incluye también en los Vibrios el fluvialis, mimialis, hollisae, furnissi y el vulnificus, así como la Aeromonas hidrophila y la Plesiomona shigelloides.<sup>75-77</sup>

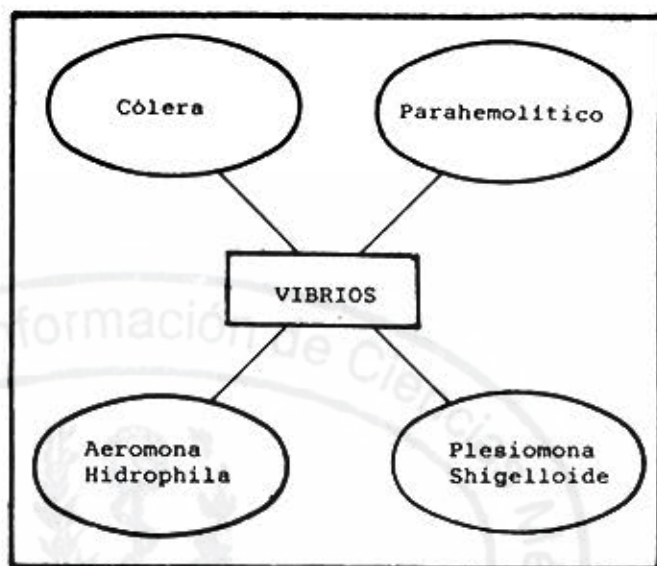


FIGURA 9.

## COLERA

La enfermedad es producida por el *Vibrio cholerae* O1 (clásico y El Tor) y dentro de cada uno hay 2 serotipos principales, Ogawa e Inaba. El cólera es endémico en el delta de los ríos Ganges y Brahmaputra en Bangladesh y la India. Las pandemias de cólera recorren el mundo periódicamente. En la actualidad estamos en la séptima pandemia mundial que comenzó en 1961 y que ha recorrido Asia, Oriente Medio, toda África y parte de Europa. El biotipo El Tor es el causante de la pandemia.

El cólera se implanta en el intestino delgado proximal, y elabora una potente enterotoxina similar a la toxina termolábil de ECET que actúa desencadenando el sistema adenilciclase y da lugar a una diarrea de tipo secretorio muy abundante que puede llevar al paciente a la deshidratación y la muerte.<sup>78</sup>

El cólera es más frecuente en los meses de noviembre a enero, en Bangladesh, mientras que en Calcuta aparece en los meses de calor. En Filipinas aumenta el número de pacientes en la época lluviosa, por lo que el patrón estacional es desconocido. Se observa en niños mayores de 2 años de edad. Su periodo de incubación es corto, desde varias horas a pocos días. Los pródromos están dados por anorexia, dolor abdominal y diarreas

líquidas. Al inicio la diarrea es color carmelita con contenido fecal, para rápidamente adquirir un color gris con ligero olor a pescado.

La presencia de moco en las deposiciones le dan apariencia de "lavado de arroz". Los vómitos pueden aparecer después de unas horas de iniciada la diarrea. Cuando se produce deshidratación, el paciente presenta pliegue cutáneo, ojos hundidos y cianosis.<sup>79-80</sup>

Recientemente hubo un brote de cólera en Cancún, México, y fue aislado el *Vibrio cholerae* non O1 en el 16 % de los casos.<sup>81</sup>

## VIBRIO PARAHEMOLYTICO

*Vibrio parahemolyticus* es un vibrio marino halofílico que fue reconocido por primera vez como causa de intoxicación alimentaria en Japón en los años 50.<sup>75,82</sup> A partir de esta fecha este organismo ha estado implicado en numerosos brotes de enfermedad gastrointestinal en el sudeste asiático, India, Tailandia, Malasia, Gran Bretaña, EE.UU. y Panamá.

Es un bastoncillo móvil gramnegativo de distribución amplia en ambiente marino. Ha sido aislado en sedimentos de agua de mar, peces, mariscos y en plancton.<sup>82</sup> En EE.UU. se encontró por primera vez en Maryland y estuvo vinculado en brote de diarrea a la ingestión de cangrejo mal cocinado.<sup>83</sup> La transmisión fundamental es a través de alimentos procedentes del mar.

Produce 2 síntomas clínicos bien definidos. El que con más frecuencia se ha observado, con un período de incubación, de aproximadamente 15 horas, se caracteriza por diarrea líquida, dolor abdominal, náuseas, vómitos y fiebre. Este cuadro ha sido descrito en numerosos países. El otro síndrome reportado es el síndrome disentérico que tiene un período de incubación de aproximadamente 2 1/2 horas donde el paciente presenta diarreas sanguinolentas con dolor abdominal, vómito y fiebre. Este es un cuadro grave.

En ambos casos la diarrea tiene una duración de 3 días aproximadamente. La enfermedad en general es leve o de severidad moderada, pero hay algunos pacientes que son hospitalizados y puede producir la muerte.

Todas las cepas de *Vibrios parahemolyticus* son Kanagawa positiva en agar Wagatsuma. Esta reacción es causada por una potente hemolisina estable al calor que es citotóxica para las células intestinales fecales humanas, y se asocia con citotoxicidad en cultivos de células HeLa y rápida adhesión a las células HeLa y a las células intestinales fetales.<sup>75</sup>

Se han identificado 12 antígenos O y 59 antígenos K. El serotipo que se ha aislado con mayor frecuencia es el O K.<sup>75-80</sup>  
1 56

## AEROMONA HIDROPHILA

Las Aeromonas son bacterias gramnegativas anaeróbicas facultativas en forma de bastoncillos, oxidasa-positivas que pertenecen a la familia de

la vibrionáceas. Son bacilos móviles que pueden o no producir gas por fermentación de la glucosa.<sup>84,85</sup>

El aislamiento de *Aeromonas* en heces de pacientes con diarrea ha sido ampliamente reportado en la mayoría de los países. Se encuentra normalmente en medio acuático. Se transmite por la ingestión de agua contaminada y es probable que exista contaminación de persona a persona y por alimentos contaminados, pero aún no está bien definido. Los reptiles, anfibios y peces son reservorios vivientes de *Aeromonas*. Afectan cualquier edad, se aíslan en uno y otro sexos. Aumenta su aislamiento en los meses de verano.<sup>85</sup>

La especie *Aeromonas* comprende la *Aeromona hydrophila*, la *Aeromona sobria* y la *Aeromona caviae*. Las *Aeromonas hydrophila* y *sobria* producen una enterotoxina, una citotoxina o ambas, mientras que la *Aeromona caviae* no produce toxinas ni ningún otro factor virulento desconocido asociado con enteropatogenicidad y dan un cuadro clínico más leve.<sup>86</sup>

Las *Aeromonas hydrophila* y *sobria* producen varias toxinas extracelulares y enzimas durante su crecimiento que son factores virulentos potenciales. Las toxinas citolíticas contienen una alfa y beta hemolisina, una enterotoxina, proteasas y fosfolipasas.

La alfa-hemolisina induce cambios en los cultivos de células HeLa, mientras que la beta-hemolisina es tóxica a una variedad de líneas celulares como leucocitos probablemente idéntica a la leucocidina. Una de las enterotoxinas producida por ambos tipos de *Aeromonas* es muy similar a la toxina del cólera y la otra tiene una actividad citotóxica.<sup>87,88</sup>

Se han descrito 3 formas clínicas, una leve con diarreas líquidas, fiebre ligera y vómitos ocasionales, una forma disintérica y la diarrea prolongada o persistente de más de 15 días de evolución. La enfermedad generalmente es autolimitada y dura de 2 a 5 días; puede presentarse dolor abdominal y tenesmo, la sangre se presenta esporádicamente.<sup>86</sup>

## PLESIOMONA SHIGELLOIDE

La *Plesiomona shigelloide* conocida también como *Aeromona shigelloide* es un bacteria gramnegativa, anaeróbica facultativa, en forma de bastoncillo con la presencia de flagelos en la zona polar, oxidasa-positiva que pertenece a la familia de las vibrionáceas.

Se diferencia de la *Aeromona hydrophila* por la producción de la enzima ornitina-decarboxilasa y la falta de producción de DNasa.<sup>84</sup>

Generalmente la *Plesiomona shigelloide* no ocurre en forma de brotes epidémicos, sino de manera esporádica, aunque se describen 2 epidemias de diarreas en Japón donde estuvo implicada esta bacteria.<sup>89</sup> En EE.UU. es considerada como agente causal ocasional de diarreas.<sup>90</sup>

El mecanismo por el cual este microorganismo produce diarreas no está bien definido. Estudios realizados recientemente han demostrado que la *Plesiomona shigelloide* origina una sustancia que produce cambios estructurales en células CHO similares a la producidas por la toxina del cólera y de la toxina termolábil de ECET. Esto plantea que la *Plesiomona*

shigelloide produce una toxina parecida a la toxina del cólera.<sup>91</sup> Actualmente se conoce de la existencia de un plásmido grande de 170 Md que se considera de importancia en su patogénesis.

En general puede decirse que la *Plesiomona shigelloide* puede aparecer en pacientes inmunodeficientes donde puede agravar la enfermedad. Su periodo de incubación varía de 20 a 24 horas en los casos en que ha podido ser determinado y su duración usualmente es autolimitada entre 1 y 7 días.<sup>84</sup>

El cuadro clínico está dado por diarreas líquidas, a veces prolongadas, que en ocasiones se hacen persistentes con una duración superior a los 15 días. Puede aparecer un síndrome disenteriforme con deposiciones mucosanguinolentas y leucocitos abundantes en heces.

Tanto la *Aeromona hydrophila* como la *Plesiomona shigelloide* son sensibles a trimetoprim-sulfametoxazole (TMP-SMZ), gentamicina, nitrofurantoina, amikacina, tobramicina, cefamandol, netilmicina, moxalactam, azlocillina y mezlocillina y resistentes a tetraciclinas, cloranfenicol, colistina y ácido nalidixico.<sup>85</sup>

## AGENTES ANAEROBICOS

El desarrollo científicotécnico alcanzado en los últimos 15 años en la técnica microbiológica anaeróbica ha dado por resultado el aislamiento e identificación de importantes agentes anaeróbicos en pacientes pediátricos y ha conducido a una apreciación mayor de la función que desempeñan estas bacterias en las infecciones pediátricas.<sup>92</sup>

La especie *Clostridium* ha sido la más ampliamente estudiada de los gérmenes anaeróbicos.<sup>93</sup> En la actualidad se han estudiado 3 tipos de *Clostridium* implicados en la producción de diarreas en niños, ellos son: *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* y *Clostridium sor-delli*.<sup>94,95</sup> por la importancia que reviste, trataremos sólo el *Clostridium difficile*.

## CLOSTRIDIUM DIFFICILE

El *Clostridium difficile* es reconocido internacionalmente como el agente causal de la diarrea asociada con antibióticos (CAA) y con la colitis pseudomembranosa. Este microorganismo se aísla también con relativa frecuencia en niños menores de 1 año sin diarreas.<sup>92,93,97</sup>

La colitis pseudomembranosa en niños no es muy frecuente, aunque puede observarse en ocasiones. Las infecciones por *Clostridium difficile* se caracterizan por su alta incidencia de recaídas.<sup>98</sup> También se ha aislado como agente único en pacientes con enteritis necrotizante.<sup>99</sup> La presencia de diarrea asociada a uso de antibióticos, puede ser considerada una iatrogenia médica.<sup>106</sup>

El *Clostridium difficile* produce 2 tipos de toxinas: A y B. La toxina A es una enterotoxina que causa un extenso daño en la mucosa intestinal

así como la acumulación de líquido en el tractus intestinal. La toxina B es una citotoxina muy potente y puede identificarse en las heces de pacientes con diarreas y sanos. Ambas toxinas son causantes de los diferentes síntomas presentes en la enfermedad producida por esta bacteria.<sup>101,102</sup>

Se ha reportado una acción neutralizante de las toxinas A y B de *Clostridium difficile* por acción del calostro humano y la leche materna.<sup>103</sup> La colitis asociada con antibióticos (CAA) es producida por la toxina A de *Clostridium difficile*. Los antibióticos más implicados en asociación con la colitis son: ampicilina, clindamicina y la cefalosporinas (cefoxitina y moxalactam). Otros antibióticos implicados con menor frecuencia son penicilina, eritromicina, tetraciclina, aminoglucósidos, sulfonamidas y trimethoprim-sulfamethoxazole utilizados por vía oral. La colitis pseudomembranosa de la cual deriva su nombre está formada por placas exudativas blanco amarillentas, grises o verdosas, sobre la superficie de la mucosa intestinal, la mucosa se encuentra eritematosa y edematosa. Las placas están formadas por moco, fibrina, leucocitos y residuo epitelial necrótico. Se produce ulceración de la mucosa subyacente. Se produce una diarrea abundante con pérdida de tejidos, proteínas y sangre, la absorción está comprometida y aparece la fiebre, la anorexia, la pérdida de peso, la hipoproteïnemia, la deshidratación y el desequilibrio ácido-básico. Puede desarrollar megacolon tóxico, peritonitis y shock endotóxico.<sup>92,100</sup>

El tratamiento de elección es la vancomicina en dosis de 20 a 40 mg/kg/día en 4 subdosis por vía oral.<sup>104</sup>

## SUMMARY

This paper makes a detailed review of the bacterial agents causing acute diarrheal disease. First, the different bacteria that induce diarrhea are described. *Escherichia coli* in all its clinical forms is describe in depth and the most severe clinical presentations induced by certain types of *Escherichia coli* that may release a toxin similar to "Toxixa Shiga" are listed. *Shigella* and *Salmonella* are also identified as diarrhea causing agents; their superficial and profound physiopathology and their response to therapy are emphasized. In addition, the oxidase-positive agents (vibrios) such as *Aeromona hydrophila* and *Plasiomona shigelloide*, *Campylobacter fetus jejuni* and *Yersinia enterocolitica* are analyzed in all its classification. Reference is made also to anaerobic agents such as *Clostridium difficile*, *perfringens* and *sordelli*. Cholera and *Vibrio paranaemolyticus* are also described in this paper on the bacterial causes of diarrheal diseases.

## RESUME

Dans cet article on fait une révision détaillée des agents bactériens producteurs de maladie diarrhéique aiguë. Premièrement on signale les différentes bactéries productrices de diarrhée. *Escherichia coli*, dans toutes ses formes cliniques, est envisagée profondément et on mentionne les formes cliniques les plus graves entraînées par certains types

d'Escherichia coli qui peuvent produire une toxine similaire à la "Toxixa Shiga". Les Shigellas et Salmonellas sont aussi identifiées comme des agents producteurs de diarrhées; on souligne leur physiopathologie superficielle et profonde, et la façon dont elles répondent aux traitements. Les agents oxydase positifs (vibrioses) sont également analysés, tels que l'Aeromona hydrophila et la Plasiomona shigelloide, le Campylobacter fetus jejuni et la Yersinia enterocolitica dans toutes les classifications. On signale aussi les agents anaérobies comme les Clostridium difficile, perfringens et sordelli. Le Choléra et le Vibrio parahaemolyticus sont aussi exposés dans ce travail concernant la cause bactérienne des maladies diarrhéiques.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ESCHERICH, T.: Die Darmbakterien des Neugeborenen und Säuglings. Fortschr Med 3: 315, 1885.
2. BACHMANN, B. J.: Linkage Map of E. coli K-12. 7th. ed. Microbiol Rev 47: 180, 1983.
3. LEVINE, M. M.: Escherichia coli infections. N Engl J Med 313: 445, 1985.
4. KAUFFMANN, F.: The serology of the coli group. J Immunol 57: 71, 1947.
5. ORSKOV, F. ET AL.: Serotyping of E. coli. In: Bergan, T. ed. Methods in Microbiology. Vol. 14. London, Academic Press, 1984, pp. 43-112.
6. ROBINS-BROWNE, R.: Traditional enteropathogenic E. coli of infantile diarrhea. Rev Infect Dis 9: 28, 1987.
7. LEVINE, M. M.: Escherichia coli that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic and enteroadherent. J Infect Dis 155: 377, 1987.
8. SACK, R. B.: Enterotoxigenic Escherichia coli: identification and characterization. J Infect Dis 142: 279, 1980.
9. BLACK, R. E. ET AL.: Longitudinal studies of infectious diseases and physical growth of children in rural Bangladesh. II. Incidence of diarrhea and association with known pathogens. Am J Epidemiol 115: 315, 1982.
10. BLACK, R. E. ET AL.: Incidence and severity of rotavirus and E. coli diarrhoeal disease in rural Bangladesh. Lancet 1: 141, 1981.
11. -----: Effects of diarrhea associated with specific enteropathogens on the growth of children in Bangladesh. Pediatrics 73: 799, 1984.
12. MERSON, M. M. ET AL.: Traveler's diarrhea in Mexico. A prospective study of physicians and family members attending a congress. N Engl J Med 298: 758, 1978.
13. TURNBERG, L. A.: Disturbance of intestinal ion transport in diarrhea. In: Clinical Research Reviews. Diarrhea: New Insights. Read N. W. (ed.): London, Janssen Pharmaceutical Ltd., 1981.
14. PIZARRO, D.; G. POSADA: Manejo de las enfermedades diarreicas agudas. Rev Med Hosp Niño 19: 69, 1984.
15. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD: Enfermedades diarreicas. Bol Epidemiol 3: 9, 1982.
16. DUPONT, H. L. ET AL.: Pathogenesis of Escherichia coli diarrhea. N Engl J Med 285: 1, 1971.
17. TOLEDO, M. R. I. ET AL.: Enteroinvasive E. coli and endemic diarrhea in children. XI International Congress for Tropical Medicine. Calgary, 1984.
18. BRAY, J.: Isolation of antigenically homogeneous strains of Bact. coli neapolitanum from summer diarrhea of infants. J Pathol Bact 57: 239, 1947.
19. KAUFFMANN, F. ET AL.: Escherichia strains from infantile epidemic gastroenteritis. Acta Pathol Microbiol Scand 27: 552, 1950.

20. LEVINE, M. M. ET AL.: Enteropathogenic *Escherichia coli* of classic serotypes associated with infant diarrhea: epidemiology and pathogenesis. *Epidemiol Rev* 6: 31, 1984.
21. NETER ET AL.: Demonstration of antibodies against enteropathogenic *E. coli* in sera of children of various ages. *Pediatrics* 16: 801, 1955.
22. LEVINE, M. M.: *Escherichia coli* infections. *N Engl J Med* 313: 445, 1985.
23. CRAVIOTO, A. ET AL.: An adhesive factor found in strains of *E. coli* belonging to the traditional enteropathogenic serotypes. *Curr Microbiol* 3: 95, 1979.
24. MATHESON, J. J. ET AL.: Pathogenicity of enteroadherent *E. coli* in adult volunteers. *J Infect Dis* 142: 279, 1980.
25. CLAUSEN, C. R. ET AL.: Chronic diarrhea in infants caused by adherent enteropathogenic *E. coli*. *J Pediatr* 100: 358, 1982.
26. ROTHBAUM, R. ET AL.: A clinicopathologic study of enterocyte-adherent *E. coli*: a cause of protracted diarrhea in infants. *Gastroenterology* 83: 441, 1982.
27. LACROIX, J. ET AL.: Severe protracted diarrhea due to multiresistant adherent *Escherichia coli*. *Am J Dis Child* 138: 693, 1984.
28. LEVINE, M. M. ET AL.: The diarrheal response of humans to some classic serotypes of enteropathogenic *Escherichia coli* is dependent on a plasmid encoding an enteroadhesiveness factor. *J Infect Dis* 152: 550, 1985.
29. RILEY, L. W. ET AL.: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 308: 681, 1983.
30. NEILL, M.: Hemorrhagic colitis with *Escherichia coli* 0157H7 preceding adult hemolytic uremic syndrome. *Arch Intern Med* 145: 2215, 1985.
31. RATNAM, S.; S. B. MARCH: Sporadic occurrence of hemorrhagic colitis associated with *E. coli* 0157H7 in Newfoundland. *Can Med Ass J* 134: 43, 1986.
32. RATNAM, S.; S. B. MARCH: Stool survey for *E. coli* 0157H7. *J Infect Dis* 153: 1176, 1986.
33. MARCH, S. B.; S. RATNAM: Sorbitol-MacConkey medium for detection of *E. coli* 0157H7 associated with hemorrhagic colitis. *J Clin Microbiol* 23: 869, 1986.
34. KRISHNAN, C. ET AL.: Laboratory investigation of outbreak of hemorrhagic colitis caused by *E. coli* 0157H7. *J Clin Microbiol* 25: 1043, 1987.
35. RATNAM, S.; S. B. MARCH: Are humans a source of *E. coli* 0157H7, the agent of hemorrhagic colitis? *N Engl J Med* 315: 1612, 1986.
36. O'BRIEN, A. D. ET AL.: Purification of *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga)-like toxin from *E. coli* 0157H7 strain associated with hemorrhagic colitis. *Lancet* 2: 573, 1983.
37. RATNAM, S. ET AL.: Characterization of *E. coli* 0157H7. *Proceeding of International Symposium on Verotoxin-producing E. coli*. Toronto, July, 1987.
38. NODA, M. ET AL.: Purification and some properties of Shiga-like toxin from *E. coli* 0157H7 that is immunologically identical to Shiga toxin. *Microbiol Pathogenesis* 2: 339, 1987.
39. RAFIQ, A. ET AL.: Phage-typing scheme for *E. coli* 0157H7. *J Infect Dis* 155: 806, 1987.
40. MOYER, M. P. ET AL.: Cytotoxicity of Shiga toxin for primary cultures of human colonic and ileal epithelial cells. *Infect Immunol* 55: 1533, 1987.
41. BROWN, J. E. ET AL.: Purification and biological characterization of Shiga toxin from *Shigella dysenteriae* 1. *Infect Immunol* 36: 996, 1982.
42. EIKLID, K.: Animal toxicity of *Shigella dysenteriae* cytotoxic: evidence that the neurotoxic, enterotoxic and citotoxic activities are due to one toxin. *J Immunol* 130: 380, 1983.
43. KAPLAN, B. S.; W. PROESMANS: The hemolytic uremic syndrome of childhood and its variants. *Seminars in Hematology* 24: 148, 1987.

44. MATHEWSON, J. J. ET AL.: A newly recognized cause of traveler's diarrhea: enteroadherent *E. coli*. *J Infect Dis* 151: 471, 1985.
45. -----: Pathogenicity of enteroadherent *E. coli* in adult volunteers. *J Infect Dis* 154: 523, 1986.
46. ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD: Salmonellosis. En: El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. A. S. Benenson (Ed.): Publicación científica 442, Washington D.C., 1983, pp. 357-361.
47. BRYAN, J. P. ET AL.: Problems in salmonellosis: rationale for clinical trials with newer beta-lactam agents and quinolones. *Rev Infect Dis* 8: 189, 1986.
48. Human *Salmonella* isolates. United States, 1983. *MMWR* 33: 693, 1984.
49. LEVINE, M. M. ET AL.: New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections as applied to vaccine development. *Microbiol Rev* 47: 510, 1983.
50. CELUM, C. L. ET AL.: Incidence of Salmonellosis in patients with AIDS. *J Infect Dis* 156: 998, 1987.
51. YAMAMOTO, L. G.: *Salmonella* infections in infants in Hawaii. *Pediatr Infect Dis* 7: 48, 1988.
52. CHANG, M. J. ET AL.: Shigellosis. In: The clinical use of trimethoprim-sulfamethoxazole. pp. 143-155. Excerpta Medica, Amsterdam, 1980.
53. RETTIG, P. J.; J. D. NELSON: *Shigella* infections. In: Practice of Pediatrics. Harper and Row Publishers, Inc. Chap. 18b. Hagerstown, Maryland, 1979, pp. 1-24.
54. BLAKE, P. A.; R. A. FELDMAN: Shigellosis. In: Last, J. M. (Ed.): Maxey-Rosenau Public Health and Preventive Medicine. 12th. ed. Norwalk, CT. Appleton-Century-Crofts, 1986, pp. 240-242.
55. GANGAROSA, E. J. ET AL.: Epidemic Shiga bacillus dysentery in Central America. II. Epidemiologic studies in 1969. *J Infect Dis* 122: 181, 1970.
56. PANIGRAHI, D. ET AL.: Incidence of shigellosis and multi-drug resistant *Shigellae*: a 10 year study. *J Trop Med Hyg* 90: 25, 1987.
57. CHAULIAO, M.: Water requirements: physiology and pathology. In: Diarrheal Diseases. Children in the Tropics No. 158. International Children's Centre. Paris, 1985, pp. 11-19.
58. O'BRIEN, A. D. ET AL.: Shiga and Shiga-like toxins. *Microbiol Therapy* 14: 25, 1984.
59. BARTLETT, A. V. ET AL.: Production of Shiga toxin and other cytotoxins by serogroups of *Shigella*. *J Infect Dis* 154: 996, 1986.
60. FORMAL, S. B. ET AL.: Vaccines against bacillary dysentery. In: Holmgren, J. et al. (Eds.): Development of Vaccines and Drugs against Diarrhea. 11th. Nobel Conference. Stockholm, 1985. Lund Sweden Studentiiterature. 1986, pp. 102-106.
61. BLACK, R. E. ET AL.: Experimental *Campylobacter* infection in humans. *J Infect Dis* 157: 472, 1988.
62. AMIN, N. M.: *Campylobacter*-caused diarrhea. *Postgrad Med* 75: 89, 1984.
63. BLASER, M. J.: *Campylobacter* enteritis. *N Engl J Med* 305: 1444, 1981.
64. URRESTARAZU, M. I. ET AL.: Frequency of *Campylobacter jejuni* and other agents of acute diarrhea in Venezuelan children. *PAHO Bull* 21: 240, 1987.
65. WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO Scientific Working Group: Enteric infections due to *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella* and *Shigella*. *Bull WHO* 58: 519, 1980.
66. SKIRROW, M. B.: *Campylobacter* infections of man. In: Medical Microbiology 4. Chap. 5. Academic Press Inc. Ltd. London, 1984.
67. CHEVRIER, D. ET AL.: A new method for identifying *Campylobacter* spp. *J Infect Dis* 157: 1097, 1988.
68. WALKER, R. I.: Pathophysiology of *Campylobacter* enteritis. *Microbiol. Rev* 50: 81, 1986.
69. BLASER, M. J. ET AL.: Pathogenesis of *Campylobacter* fetus infections: serum resistance associated with high-molecular-weight surface proteins. *J Infect Dis* 155: 696, 1987.

70. SALAZAR-LINDO, E. ET AL.: Early treatment with erythromycin of *Campylobacter jejuni* associated dysentery in children. *J Pediatr* 109: 355, 1986.
71. VANDEPITTE, G. ET AL.: Epidemiology of *Yersinia enterocolitica* infections in Belgium. In: *Contributions to Microbiology and Immunology*. V. 2. *Yersinia*, *Pasteurella* and *Francisella*. Karger, Basel, 1973, pp. 111-119.
72. CORNELIS, G. ET AL.: *Yersinia enterocolitica*, a primary model for bacterial invasiveness. *Rev Infect Dis* 9: 64, 1987.
73. ALEKSIC, S. ET AL.: Examination of the envelope antigen K1 in *Yersinia enterocolitica* which was identified as fimbriae. *Zentralbl Bakteriol Hyg* 234: 513, 1976.
74. LEINO, R. ET AL.: *Yersiniosis* as a gastrointestinal disease. *Scand J Infect Dis* 19: 63, 1987.
75. WORLD HEALTH ORGANIZATION: WHO Scientific working group: Cholera and other vibrio-associated diarrheas. *Bull WHO* 58: 363, 1980.
76. -----: Guidelines for cholera control. WHO/CDD/SER/80.4. Rev. 1. Geneva, 1986.
77. ECHEVARRIA, P. ET AL.: A comparative study ETEC, *Shigella*, *Aeromonas* and *Vibrio* as etiologies of diarrhea in northeastern Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 34: 547, 1985.
78. HOLMGREN, J.: Actions of cholera toxin and the prevention and treatment of cholera. *Nature* 292: 413, 1981.
79. GANGAROSA, E.; W. H. MOSLEY: *Cólera asiático*. *Bol of Sanit Panam* 72: 135, 1972.
80. RODRYK, G. E. ET AL.: Human *Vibrio gastroenteritis*. *Med Clin North Am* 66: 665, 1982.
81. FINCH, M. J. ET AL.: Non-O1 *vibrio cholerae* infections in Cancun, Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 36: 393, 1987.
82. FUJINO, T. ET AL.: Discovery of *Vibrio parahemolyticus*. In: T. Fujino (Ed.). *International Symposium on Vibrio parahemolyticus*. Saikon Publish Co. Ltd. Tokio, 1974.
83. HUGHES, J. M. ET AL.: *Vibrio parahemolyticus enterocolitis* in Bangladesh: report of an outbreak. *Am J Trop Med Hyg* 27: 106, 1978.
84. HOLMBERG, S. D.; J. J. FARMER: *Aeromonas hydrophila* and *Plesiomonas shigelloides* as causes of intestinal infections. *Rev infect Dis* 6: 663, 1984.
85. GRAEVENITZ, A. V.: *Aeromonas* and *Plesiomonas* as agents of diarrhea. In: *Infectious Diarrheal Diseases: Current Concepts and Laboratory Procedures*. Microbiology Series 12: 59, 1984.
86. SAN JOAQUIN, V. H.; D. A. PICKELL: *Aeromonas-associated gastroenteritis* in children. *Pediatr Infect Dis J* 7: 53, 1988.
87. LJUNGH, A. H.: Toxins of *Aeromonas hydrophila*. In: *Bacterial Protein Toxins*. Academic Press. London, 1984. pp. 309-315.
88. NOTERMANS, S. ET AL.: Production of "Asao toxin" by *Aeromonas* strains isolated from feces and drinking water. *J Clin Microbiol* 23: 1140, 1986.
89. TSUKAMOTA, T. ET AL.: Two epidemics of diarrheal disease possibly caused by *Plesiomonas shigelloides*. *J Hyg* 80: 275, 1978.
90. HOLMBERG, S. D. ET AL.: *Plesiomonas enteric* infections in the United States. *Ann Intern Med* 105: 690, 1986.
91. GARDNER, S. E. ET AL.: In vitro production of cholera toxin-like activity by *Plesiomonas shigelloides*. *J Infect Dis* 156: 720, 1987.
92. BROOK, I.: Anaerobic infections in pediatrics. The Upjohn Co., 1982.
93. BROOK, I. ET AL.: Changes in the cell wall of *Clostridium* species following passage in animals. In: *Antonie Van Leeuwenhoek*. Martinus Nyhoff Publish Dordrecht 52: 273, 1986.
94. BORRIELLO, S. P. ET AL.: Epidemiology of diarrhea caused by enterotoxigenic *Clostridium perfringens*. *J Med Microbiol* 20: 363, 1985.
95. JARVIS, W. ET AL.: False-positive counterimmunoelectrophoresis tests for *Clostridium difficile*: the role of *Clostridium bifermentans* and *Clostridium sordelli*. *J Infect Dis* 148: 1168, 1983.

96. MERIDA, V. ET AL.: Significance of *Clostridium difficile* and its cytotoxin in children. *Eur J Pediatr* 144: 494, 1986.
97. VESIKARI, T. ET AL.: *Clostridium difficile* in young children: association with antibiotic usage. *Acta Paediatr Scand* 73: 86, 1984.
98. YOUNG, G. P. ET AL.: Antibiotic-associated colitis caused by *Clostridium difficile*: relapse and risk factors. *Med J Australia* 144: 303, 1986.
99. BROOK, I. ET AL.: *Clostridium difficile* in paediatric infections. *J Infect* 4: 253, 1982.
100. WEYMANN, L. H.: Colitis caused by *Clostridium difficile*: a review. *Am J Med Technology* 48: 927, 1982.
101. WILKINS, T. D. ET AL.: Properties of toxin A and B of *Clostridium difficile*. *Microecol Therap* 15: 205, 1985.
102. ARONSSON, B. ET AL.: Diagnosis and epidemiology of *Clostridium difficile* enterocolitis in Sweden. *J Antimicrobiol Chemoth* 14. Suppl. D: 85, 1984.
103. KIM, K. ET AL.: In vitro and in vivo neutralizing activity of human calostrum and milk against purified toxins A and B of *Clostridium difficile*. *J Infect Dis* 150: 57, 1984.
104. CHEUNG, R. P. F.; J. T. DIPIRO: Vancomycin: an update. *Pharmacotherapy* 6: 153, 1986.

Recibido: 10 de febrero de 1989. Aprobado: 14 de febrero de 1989.

Dr. Raúl Riverón Contiguera. Hospital Pediátrico Docente "Centro Habana". Benjumeda No. 670 esquina a Morales, municipio Cerro, Ciudad de La Habana, Cuba.

