

Enteritis y colitis infecciosa del hombre

LEONARDO MATA y ALBERTO SIMHON

Instituto de Investigaciones en salud (INISA) Universidad de Costa Rica
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

Enteritis y colitis infecciosa del hombre

LEONARDO MATA y ALBERTO SIMHON

Instituto de Investigaciones en salud (INISA) Universidad de Costa Rica
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

CONTENIDO

1. Introducción	3
1.1. Implicaciones en salud pública.....	3
1.2. Espectro creciente de la etiología infecciosa	6
1.3. Consideraciones epidemiológicas	7
2. Virus.....	8
2.1. Rotavirus:	8
2.1.1. Agente	9
2.1.2. Cuadro clínico	10
2.1.3. Patogenia.....	10
2.1.4. Epidemiología	10
2.1.5. Diagnóstico	11
2.2. Agentes de 27 nm (Norwalk y semejantes de Norwalk):	13
2.2.1. Agente	13
2.2.2. Cuadro clínico	14
2.2.3. Patogenia.....	14
2.2.4. Epidemiología	14
2.2.5. Diagnóstico	14
2.3. Adenovirus.....	14
2.4. Partículas semejantes a Coronavirus	15
2.5. Otros virus:	15
2.5.1. Calicivirus	15
2.5.2. Astrovirus	15
2.5.3. Enterovirus	16
2.5.4. Agente de Otofuke, Minirovirus y agentes de 40-43 nm ..	16
3. Bacterias	16
3.1. <i>Escherichia coli</i>	16

3.1.1. <i>E. coli</i> enterotoxigénica (ECET)	17
3.1.2. <i>E. coli</i> enteropatógena (ECEP)	19
3.1.3. <i>E. coli</i> enteroinvasora (ECEI)	20
3.2. <i>Shigella</i>	20
3.2.1. Agente	20
3.2.2. Cuadro clínico	20
3.2.3. Patogenia	21
3.2.4. Epidemiología	22
3.2.5. Diagnóstico	22
3.2.6. Tratamiento	23
3.3. <i>Campylobacter fetus jejuni</i>	23
3.4. Vibrios	25
3.4.1. <i>Vibrio cholerae</i>	25
3.4.2. <i>Vibrio parahaemolyticus</i>	26
3.5. <i>Salmonella</i>	27
3.6. Otras bacterias	27
3.6.1. <i>Yersinia enterocolitica</i>	28
3.6.2. <i>Aeromonas</i> y otros agentes	28
4. Protozoarios	28
4.1. <i>Entamoeba histolytica</i>	28
4.2. <i>Giardia lamblia</i>	29
4.3. <i>Balantidium coli</i>	29
4.4. Otros protozoarios	30
5. Helmintos	30
5.1. <i>Trichuris trichiura</i>	30
5.2. <i>Strongyloides stercoralis</i>	30
5.3. <i>Trichinella spiralis</i>	30
5.4. <i>Capillaria philippinensis</i>	31
5.5. Otros helmintos	31
6. Implicaciones nutricionales	31
6.1. Influencia de la desnutrición sobre la infección	31
6.2. Efecto de la infección sobre el estado nutricional	32
7. Resistencia del Huésped	33
7.1. Inmunidad secretora	34
7.2. Inmunidad celular	35
7.3. Alteraciones de la resistencia	35
7.4. Calostro y leche humanos	36
8. Tratamiento	38
8.1. Rehidratación oral	38
8.2. Rehidratación intravenosa	39
9. Comentario	39
10. Bibliografía	40

SUMMARY: Infectious enteritis and colitis of man

Most diarrheas affecting man in developing nations have an: infectious origin, and are transmitted from person to person or indirectly through water, food and utensils

contaminated with the agents. About two thirds of all diarrheas observed in the community can be found associated with one or more agents, in excess of occurrence in matched controls. Rotaviruses and enterotoxigenic *Escherichia coli* are commonest in developing countries, followed by *Shigella* and *Campylobacter fetus jejuni*. In industrial nations, rotaviruses are the commonest, and enterotoxigenic bacteria very rare.

Infants and young children are very susceptible, and suffer from severe attacks. The effect in children is a deterioration of the nutritional state (wasting and stunting); death may occur in severely dehydrated or toxic cases if proper assistance is not provided.

Treatment consists in replacement of water and electrolyte losses by oral rehydration, and in administration of antimicrobial drugs, if justified. Breast-feeding is the most important defense mechanism to curtail incidence and to ameliorate symptoms particularly under poverty conditions. Prevention rests on improvement of education and environmental sanitation.

1. INTRODUCCION

Hasta hace dos décadas prevalecía el concepto, particularmente entre nutricionistas, de que buena parte de la diarrea era causada por factores nutricionales. Esta posición se robustecía por la asociación entre la diarrea y la desnutrición — común en países en vías de desarrollo — y en la incapacidad de demostrar en el laboratorio una etiología infecciosa en la mayoría de los casos. El desarrollo tecnológico en la última década permitió demostrar la existencia de los rotavirus, e incriminar cepas de bacterias enterotoxigénicas y de *Campylobacter* en la etiología de la enteritis y colitis. Así, no queda ninguna duda en el momento actual de que la mayoría de las diarreas que se observan en la población general tiene un origen infeccioso.

1.1. Implicaciones en salud pública

La importancia de la enteritis y colitis infecciosa en la salud pública es evidente al examinar las cifras de morbilidad y mortalidad de países en desarrollo. Estudios de campo en poblaciones tradicionales han demostrado, mediante visitas bimensuales, un promedio de dos o más ataques de diarrea por niño menor de cinco años por año, cifra que aplicada al año 1975 significó 500 millones de casos en Asia, Africa e Iberoamérica (134). Sin embargo, si el método de estudio emplea visitas frecuentes a los hogares, como en el Estudio Cauqué, se logra descubrir una incidencia de diarrea de alrededor de 8 casos por niño menor de tres años por año, Cuadro 1 (99).

Tal morbilidad lógicamente se refleja en una alta mortalidad en lactantes y preescolares debida, entre otros, a deshidratación y toxicosis. Cálculos realistas sobre la mortalidad mundial por diarreas arrojaron cifras de alrededor de diez millones de muertes en niños menores de cinco años en 1975 (124, 134). No obstante, se viene observando una disminución progresiva

en las tasas específicas de mortalidad por diarreas en la mayoría de los países del mundo, inclusive en aquéllos en donde el problema es grave (121). En efecto, una mirada retrospectiva a la reciente mortalidad por diarreas en Iberoamérica revela que, exceptuando ciertos países en que se ha registrado un incremento en la mortalidad por diarrea —probablemente atribuible a mejoras en el registro de datos— la mayoría han mostrado un importante descenso, Cuadro 2 (126).

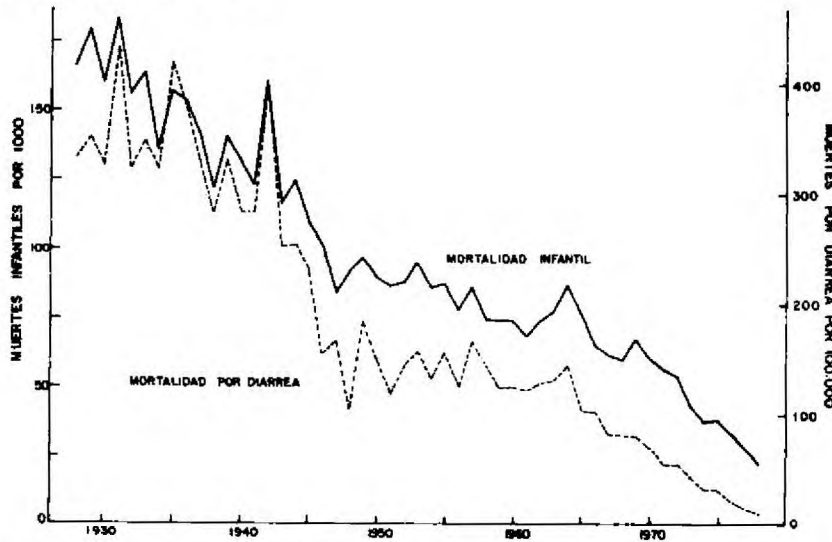


Figura 1: Descenso de la mortalidad por enfermedad diarreica y de la mortalidad infantil en Costa Rica, 1926-1978; tasas por 100.000 habitantes (todas las edades) y por 1000 nacidos vivos, respectivamente. Obsérvese la concordancia anual en los picos y simas de ambas curvas.

En algunas naciones el descenso ha sido dramático como se ilustra en la figura 1 con el caso de Costa Rica. Esta nación tenía una tasa de 430 a 100.000 habitantes en el año 1931, similar a la de la República Árabe Unida en 1970. La mortalidad se mantuvo alta hasta la década de 1940 en que se inició un marcado descenso en la mortalidad. El fenómeno se interrumpió (alrededor de 1949) después de un período de conflicto civil, inestabilidad social, explosión demográfica y migración a las ciudades. A partir de 1964 se inició otro descenso en la mortalidad por diarreas que no ha sido interrumpido hasta el presente (100). El perfil de la curva de mortalidad por diarreas se refleja en la curva de mortalidad infantil revelando una estrecha interdependencia. En efecto, el análisis de regresión lineal de ambas tasas de mortalidad refleja una excelente asociación entre esas variables, figura 2, fenómeno explicable al ser la diarrea una de las principales causas de muerte infantil, y al que la mayoría de muertes por diarrea ocurren en el primer año de vida (101). Debe indicarse que la correlación entre la tasa de mortalidad infantil y la de diarreas es excelente aún en fecha reciente en que la última bajó a 5,5 por 100.000 en 1980.

Cuadro 1: Frecuencia de enteritis y colitis, en 45 niños de una falange (cohorte) observada desde el nacimiento hasta los tres años de edad, Santa María Cauque, 1964 - 1969

	Tasa por 100 persona-año	Incidencia por niño por año
Diarrea	719,2	7,2
Disentería	73,2	0,7
Total	792,4	7,9

Adaptado de Mata (1978).

Recientemente se obtuvieron cifras similares mediante un seguimiento frecuente de niños en Bangladesh (10). Mientras las cifras obtenidas por encuestas menos intensas probablemente reflejan los casos severos, las nuevas cifras de morbilidad extrapoladas a los países en desarrollo habrían representado alrededor de dos mil millones de casos en el año 1975 (107).

Cuadro 2: Cambios en mortalidad por diarrea (Tasa/100 000 habitantes) Países seleccionados de las Américas

País	Año	Edad, años			
		< 1		1 - 4	
		Tasa	%Δ	Tasa	%Δ
Nicaragua	1968	2091		198	
	1977	1229	-41	104	-47
Costa Rica	1968	1778		105	
	1977	361	-80	25	-76
Guatemala	1969	1739		976	
	1976	1400	-19	511	-48
Chile	1968	1379		39	
	1977	551	-60	12	-69
Argentina	1969	760		26	
	1977	489	-36	26	- 0
Cuba	1968	499		12	
	1977	256	-49	5	-58
Estados Unidos	1968	29		1,7	
	1977	19	-34	0,6	-65

Adaptado de O.P.S. (1980).

1.2. Espectro creciente de la etiología infecciosa

La causalidad de la diarrea está determinada por la interacción de factores del huésped y del ambiente con uno o más agentes infecciosos (virus, bacterias, parásitos). Durante la mitad del presente siglo el concepto etiológico se limitaba a los bacilos de la disentería, a las salmonelas y a los emergentes coliformes y clásicos parásitos intestinales. A pesar de grandes esfuerzos durante las décadas de 1950 y 1960, se fracasaba sistemáticamente en demostrar una etiología infecciosa en más del 70% de los casos. Eventualmente, los esfuerzos culminaron en la década de 1970 con la identificación y recharacterización de nuevos agentes que explican entre el 50 y 80% de los casos, según la situación epidemiológica. El espectro de agentes infecciosos de la enteritis se expande, y al momento actual comprende una gran variedad como se ilustra en el Cuadro 3.

Nuevos agentes serán caracterizados en el futuro.

Cuadro 3: Agentes etiológicos de las enteritis y colitis

Rotavirus
 Adenovirus (no cultivables)
 Agentes Norwalk - Hawaii - Montgomery
 Enterovirus (ECHO, Coxsackie)
 Coronavirus
 Astrovirus, Calicivirus (?)
Escherichia coli enterotoxigénica (TL, TE)
E. coli enteropatógena
E. coli enteroinvasora
Shigella
Salmonella
Vibrio cholerae, otros vibrios
Campylobacter fetus jejuni
Edwardsiella
Yersinia
Aeromonas, *Arizona*, *Plesiomonas*

Entamoeba histolytica
Giardia lamblia
Dientamoeba fragilis
Balantidium coli
Isopora belli

Trichuris trichiura
Strongyloides stercoralis
Trichinella spiralis
Capillaria philippinensis
Schistosoma mansoni

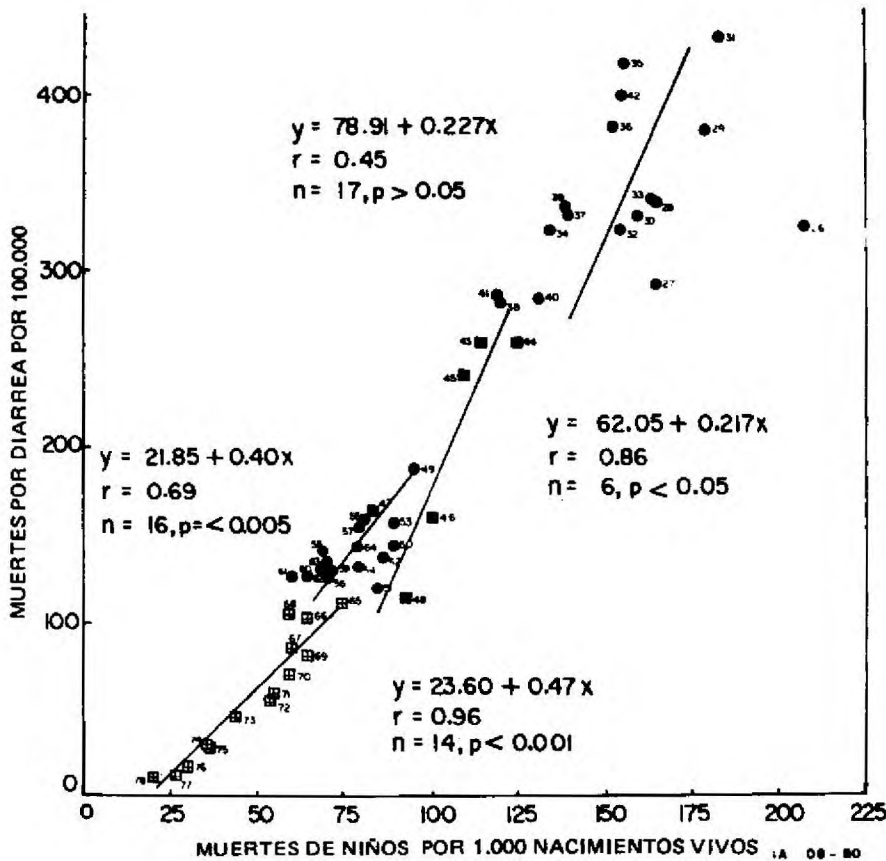


Figura 2: Correlación entre la tasa de mortalidad por diarreas (por 100.000 habitantes) y la tasa de mortalidad infantil (por 1000 nacidos vivos) en Costa Rica, 1926-1978. No hubo correlación significativa entre ambas curvas en el período 1926-1942, probablemente debido a deficiencia en los registros de mortalidad en esos años. La correlación fue fuerte entre ambas mortalidades desde 1943 hasta el presente, estableciendo que la diarrea es uno de los principales determinantes de la mortalidad infantil en ese país.

1.3. Consideraciones epidemiológicas

Estudios de campo han demostrado claramente la naturaleza infecciosa de la enteritis y colitis, aun de aquellas de causa desconocida. Bajo condiciones de deficiente higiene personal y saneamiento ambiental, aumentan los portadores y la dosis infecciosa. Tal situación se refleja en un mayor riesgo para los susceptibles como los niños, y desde luego, los visitantes originarios de países con mejores condiciones de higiene (90).

Existen lagunas en el conocimiento de la epidemiología de varios agentes, en particular sobre sus modos de transmisión y supervivencia en el medio (162). Se sabe más sobre *Shigella*, *Vibrio cholerae* y *Salmonella*, en que el mecanismo de transmisión implica la vía feco-oral favorecida por la excreción de altas dosis de bacilos que pueden sobrevivir en el ambiente. La diversidad de situaciones epidemiológicas en diferentes ecosistemas, requiere de investigaciones particulares a fin de lograr el control y prevención de la diarrea. Varios principios son aplicables a la mayoría de las situaciones. Así, un bajo nivel socio-cultural y económico favorece la transmisión de los agentes especialmente entre los niños. El hacinamiento que caracteriza a la mayoría de las poblaciones en desarrollo permite la diseminación y persistencia de cepas virulentas introducidas a partir de centros urbanos que sirven de semilleros de los agentes.

La mayoría de las investigaciones sobre la etiología de la diarrea, han sido en pacientes hospitalizados. Los estudios adolecen de la búsqueda de todos los agentes etiológicos conocidos en el momento. En países industrializados se demostró que los rotavirus se asocian a la mayoría de las diarreas mientras que la *Escherichia coli* enterotoxigénica es poco frecuente (35). En países en vías de desarrollo tanto los rotavirus como la *E. coli* enterotoxigénica son frecuentes. En naciones en transición, la *E. coli* enterotoxigénica ocupa un lugar intermedio. Los *Campylobacter* y *Shigella* tiene mucha importancia en países en desarrollo por la severidad y mortalidad resultante (10, 99). Los otros agentes (*Salmonella*, adenovirus no cultivables y protozoarios intestinales) parecen inducir un número menor de casos en la población general. El *Vibrio cholerae*, aunque presente en las Américas, es un agente importante en otras latitudes. *Yersinia* ha adquirido importancia relativa en países industrializados (35, 162). Los efectos de las enteritis y colitis son más serios en el niño, en función de la pérdida de fluido y electrolitos y el desgaste nutricional. Tal es la razón por la cual la mortalidad por diarreas es tan importante en esa etapa. Las excepciones epidemiológicas son el cólera y la disentería Shiga, por su particular virulencia, y alta morbilidad y mortalidad en todos los grupos etarios (162).

El mayor riesgo de infección se da durante el destete (58) en que se combinan la amplia exposición del niño al ambiente contaminado, la disminución en la protección por la lactancia materna, y las deficiencias nutritivas de las dietas que usualmente se consumen en áreas rurales (20, 137). El resultado es "la diarrea del destete", que frecuentemente induce un deterioro del estado nutricional, crecimiento y desarrollo, y que puede precipitar cuadros severos de desnutrición energético-proteínica (56, 57, 70, 98).

2. VIRUS

2.1. Rotavirus

2.1.1. Agente

Los rotavirus fueron detectados por primera vez utilizando microscopía electrónica de transmisión tanto en cortes ultrafinos de mucosa duodenal de niños con diarrea aguda (9), como en extractos de heces diarreicas en tinciones negativas (43). Estudios en muchas partes del mundo han demostrado que son los principales causantes de la diarrea severa del niño menor de dos años (161). Están relacionados antigénicamente a los rotavirus de la diarrea de terneros de Nebraska (NCDV), al de la diarrea epizoótica murina (EDIM), al agente simio (SA-11), al agente 'O' de ovejas y terneros, y a otros virus morfológicamente similares de interés veterinario. Pertenecen a la familia Reoviridae pero no están relacionados antigénicamente con los reovirus. Miden 70 nm de diámetro, poseen una doble cápsida de proteína que les confiere la apariencia de rueda radiada (figura 3), y su genoma consta de 11 segmentos de RNA bicatenario (12, 68, 76, 114).

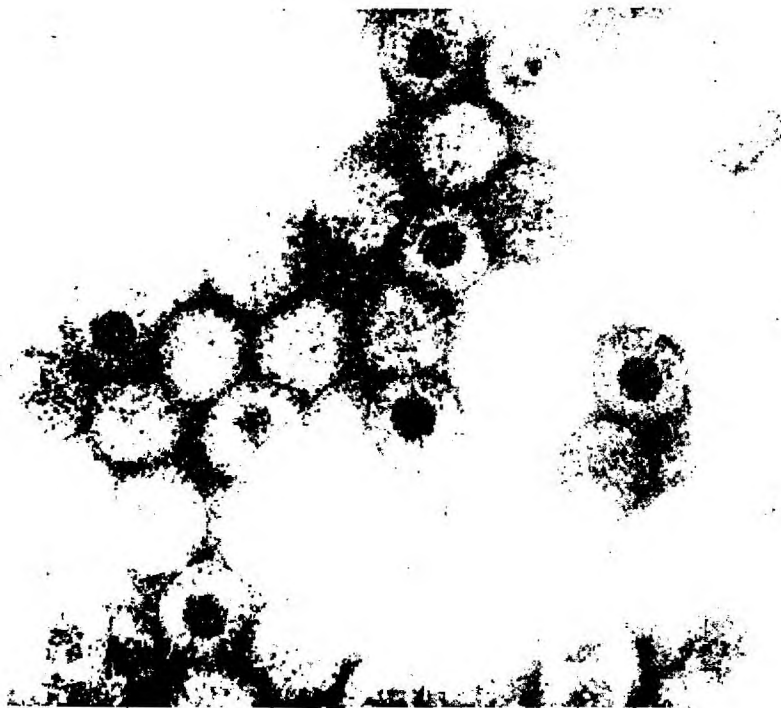


Figura 3: Viriones lisos (con doble envoltura) de rotavirus humanos en heces de un niño con diarrea. Tinción con ácido fosfotúngstico; 15.000 aumentos; microscopio electrónico de transmisión (Foto cortesía de F. Hernández, INISA).

2.1.2. Cuadro clínico

En niños de 6 a 24 meses de edad la diarrea generalmente dura de cinco a siete días, y con cierta frecuencia se presenta fiebre, vómitos y muerte ocasional (45, 85, 112). En niños menores de seis meses la infección generalmente es asintomática o muy leve (8,26). Recientemente se han descrito infecciones subclínicas y asintomáticas en adultos (158). En el tratamiento se utilizan soluciones estándar de glucosa o sacarosa-electrolitos para la rehidratación oral de niños de todas las edades, incluyendo neonatos (122, 123, 130).

2.1.3. Patogenia

La administración de rotavirus humanos purificados por la vía oral a terneros, corderos, lechones y monos *Rhesus* recién nacidos y privados del calostro, resulta en el desarrollo de diarrea (116). En animales gnotobióticos, la infección experimental afecta las vellosidades y microvellosidades del intestino delgado, reemplazándose el epitelio columnar alto y recto por células cuboidales mucho más cortas e irregulares. Se observa una infiltración linfocítica en la *lamina propia* de las vellosidades. La diarrea resulta de una absorción defectuosa al erosionarse y destruirse el epitelio capaz de la absorción y reemplazarse por células que tardan varios días en madurar. El AMP cíclico no aparece aumentado (155). La efectividad de la rehidratación oral estriba en que quedan porciones importantes de la mucosa intactas y con capacidad de absorber.

2.1.4. Epidemiología

Los rotavirus son ubicuos en todo el mundo. Las infecciones agudas ocurren en forma esporádica o en brotes epidémicos de diversa magnitud. Los recién nacidos presentan infecciones generalmente asintomáticas, y junto con los niños mayores y adultos posiblemente actúan como reservorios (158). La transmisión parece ser feco-oral, y no existe evidencia de un componente respiratorio aunque se ha observado una correlación positiva entre las infecciones respiratorias y la infección por rotavirus (94). En niños hospitalizados los rotavirus causan el 60% o más de los casos de diarrea. En el área rural en Guatemala y Bangladesh los porcentajes globales son inferiores, de alrededor de 10 a 20% (11, 165). En países de clima templado se observa una mayor incidencia durante los meses fríos, y en neonatos se detectan con igual frecuencia a través del año (8). En países tropicales como Venezuela y Costa Rica se observa poca variación estacional (36, 100).

Mediante la técnica de inmunoelectromicroscopía se ha demostrado seroconversión después de la infección por rotavirus. Los anticuerpos IgM fijadores de complemento aparecen tempranamente (72 horas post-infección) y alcanzan su pico en los primeros diez días; los anticuerpos IgG se

elevan el máximo dos a tres semanas después del inicio de los síntomas persistiendo hasta por dos años (14). Según un estudio en Washington, D.C., la mayoría de los niños muestran evidencia serológica de haber experimentado infección por rotavirus hacia el tercer año de vida (136). El hecho de que los anticuerpos séricos no aumenten con la edad y que la población mayor de tres años sea menos susceptible, sugirió que los anticuerpos séricos eran protectores, pero se han descrito infecciones repetidas en niños inmunológicamente competentes que evidencien lo contrario (169).

Por medio del ensayo inmunosorbente enzima-conjugada (ELISA) se distinguen dos serotipos (169). El serotipo 2 es el más prevalente y virulento.

El serotipo 1 es menos frecuente e induce un cuadro clínico más leve. Aparentemente no hay protección cruzada según se deduce de la experiencia en niños que sufren infecciones recurrentes. Otros autores han descrito cuatro o cinco serotipos utilizando la técnica de inhibición de focos fluorescentes en células de riñón de mono (7). Se ha propuesto limitar el uso del término 'serotipo' para indicar especificidades medibles por medio de técnicas como reducción de placas en sistemas celulares que logren replicación eficiente de rotavirus humanos, por ejemplo, después de reordenación genética o adaptación de mutantes (74). Así, el término 'subgrupo' se propuso para indicar especificidades distinguibles por medio del ELISA, inmunoadherencia, o electroforesis relativa de los fragmentos 10 y 11 en geles de poliacrilamida (PAGE). Utilizando la PAGE se detectaron infecciones recurrentes por rotavirus del subgrupo 2 en una niña aparentemente inmunocompetente que requirió hospitalizarse en ambas ocasiones (144). El hallazgo sugiere que se deben utilizar técnicas para medir anticuerpos hacia especificidades determinadas por serotipos si se quiere evaluar la inmunidad natural. En vista de que hasta el momento no se ha podido demostrar una fase virémica por rotavirus se piensa que la inmunidad secretora intestinal es la más importante. Se evidenciaron coproanticuerpos rotavirus-específicos por ELISA e inmunofluorescencia indirecta (150) que desaparecían cuatro a cinco semanas post-infección. Estos anticuerpos no necesariamente valoran el desarrollo de inmunidad efectiva. Es evidente la necesidad de técnicas para estudios de campo para medir anticuerpos neutralizantes, especialmente ante la posibilidad del desarrollo de vacunas anti-rotavirus (78).

2.1.5. Diagnóstico

La microscopía electrónica (ME) en tinciones negativas es el método clásico de diagnóstico, requiriéndose de concentraciones de por lo menos 10^7 partículas por gramo para su evidenciación; la inmuno-electronmicroscopía (IEM) aumenta la sensibilidad de la ME (76). Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas para el diagnóstico del agente, Cuadro 4. El

Cuadro 4: Técnicas para el estudio de *Rotavirus*

Técnica	Referencia
1. Microscopía electrónica	Flewett y col., 1974
2. Fijación de complemento	Kapikian y col., 1975
3. Inmunofluorescencia en cultivo de tejidos	Benetvala y col., 1975
4. Inmunofluorescencia en mucosa duodenal	Davidson y col., 1975
5. Inmunolectroosmoforesis	Tufvesson y Johnsson, 1976
6. Contraimmunoelectroosmoforesis	Middleton y col., 1976
7. Precipitación del virus fluorescente	Peterson y col., 1976
8. Inmunofluorescencia en heces	Yolken y col., 1977
9. Radioinmunoensayo	Kalica y col., 1977
10. ELISA	Yolken y col., 1977

Adaptado de Amato y col. (1977).

radioinmunoensayo y el ELISA poseen sensibilidades semejantes; el ELISA tiene la ventaja de ser adaptable a condiciones de campo, pero los resultados deben ser confirmados por pruebas de bloqueo o mediante el uso de suero pre-infección y suero hiperinmune en el paso inicial de recubrimiento de las bandejas "Microtiter". La verificación por ME de una submuestra al azar es recomendable.

Para la detección de anticuerpos anti-rotavirus se ha utilizado la fijación de complemento, la inhibición de focos fluorescentes y el ELISA (76). Los antígenos empleados incluyen virus humano, bovino (NCDV) o simio (SA-11). El uso de electroforesis en geles de poliacrilamida ha permitido evaluar la aparición de nuevos electroferotipos en una comunidad o área geográfica particular (37, 141). Más recientemente se ha descrito el uso de sondas transcripcionales para determinar genotipos tanto de rotavirus reordenados genéticamente, como de cepas silvestres de humanos y animales (46). No se ha demostrado, sin embargo, que las diferencias de los electroferotipos o genotipos acarreen variaciones antigénicas. La inmunoprofilaxis en el caso de los rotavirus puede tornarse una realidad en un futuro próximo en vista de haberse cultivado una cepa mutante (164) y del reordenamiento genético entre cepas humanas no-cultivables y una cepa bovina cultivable (60). Alternativamente a la administración oral de cepas atenuadas, se podrían desarrollar vacunas que contengan polipéptidos virales —preparados por ingeniería genética— que estimulen la producción de coproanticuerpos.

2.2. Agentes de 27 nm (Norwalk y semejantes a Norwalk)

2.2.1. Agente

El agente Norwalk fue el primer virus convincentemente incriminado en la causalidad de la enfermedad diarreica (77). Tiene una densidad boyante en cloruro de cesio de 1,37-1,41 g/cm³ y un diámetro promedio de 27 nm asemejándose morfológicamente a los enterovirus y parvovirus, Cuadro 5.

Cuadro 5: Virus Fecales Esféricos de 18 a 43 nm

A: Sin rasgos; Sin superficie estructurada; borde externo completo	1. Enterovirus (20–30 nm); 1,34g/cm ³ * 2. Parvovirus (18–26 nm); 1,38–1,40 g/cm ³ e.g. enteritis del visón. 3. Ditchling } relacionados; 22 - 26 nm; 4. "W" } 1,38 - 1,40g/cm ³
B Con superficie estructurada	1. Astrovirus estrella 5–6 puntas. 28–30 nm, 1,36–1,38g/cm ³ 2. Calcivirus; huecos en superficie; borde externo irregular; 30- 38 nm; 1,36–1,39g/cm ³
C: Con superficie estructurada	1. Norwalk } relacionados 1. Montgomery } 3. Hawaii } 4. Otofuke } 5. Minirotavirus } 28–40 nm 1,36--1,40g/cm ³

* Densidad en CsCl.

En vista de que no ha sido posible ni replicarlos en células, ni propagarlos en animales de laboratorio ni recuperarlos en cantidades considerables a partir de las heces, no se ha podido estudiar su ácido nucleico ni clasificarlo apropiadamente (35, 62).

2.2.2. Cuadro clínico

La diarrea generalmente leve, tiende a presentarse en brotes a nivel familiar, comunidades, y poblaciones escolares. Los síntomas incluyen náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, malestar y fiebre moderada, y tienden a desaparecer después de 24 a 48 horas. En el brote original en una escuela de Norwalk, Ohio, la mitad de los alumnos y maestros y un tercio de sus contactos familiares resultaron enfermos. En 32 de 55 voluntarios que recibieron filtrados fecales se observaron síntomas similares a los descritos bajo condiciones naturales.

2.2.3. Patogenia

Hay ensanchamiento y acortamiento de las microvellosidades de la mucosa yeyunal, y el retículo endoplásmico, mitocondrias y lisosomas aparecen hinchados. El infiltrado es generalmente mononuclear. El AMP cíclico no está aumentado.

2.2.4 Epidemiología

La prevalencia geográfica y etaria es universal. La administración cruzada en voluntarios indica que el agente Norwalk está relacionado antigénicamente con el agente Montgomery, mientras que es distinto de los agentes Hawaii, 'W' y Ditchling (cuadro 5). Un grupo de voluntarios reinoculado con el agente Norwalk dos a cuatro años después de la infección experimental inicial, desarrolló diarrea también en la segunda ocasión. No hubo correlación entre los títulos de anticuerpos séricos y yeyunales y la resistencia a la enfermedad. Paradójicamente aquellos individuos que cayeron enfermos tenían títulos más altos y la diferencia fue estadísticamente significativa (62).

2.2.5. Diagnóstico

Para la detección de los virus la IEM es casi esencial. Se ha desarrollado también un radioinmunoensayo para la detección de antígeno. Para los anticuerpos se ha usado la fijación de complemento, la inmunoadherencia y el radioinmunoensayo (13, 76). Este último ha servido para analizar grandes cantidades de muestras incluyendo sueros, aspirados intestinales y leche materna.

2.3. Adenovirus

Por muchos años se había sospechado que los adenovirus causaban gastroenteritis pero los estudios mostraban la misma frecuencia en los casos de diarrea que en los testigos sin diarrea. Algunos adenovirus entéricos no se replican en cultivos celulares. Así, en un brote hospitalario, diez de veinte

casos excretaron adenovirus en las heces pero ninguno pudo ser cultivado (44). Los adenovirus entéricos no-cultivables han sido incriminados como causantes de brotes diarreicos en niños e incluso se ha propuesto un nuevo serotipo para agruparlos (71). Recientemente se ha logrado cultivar un número importante de adenovirus en células conjuntivales de Chang (83). Por otro lado, algunos serotipos de los adenovirus "clásicos" (cultivables) se han encontrado asociados a brotes comunitarios (108).

2.4. Partículas semejantes a Coronavirus

Se ha observado — en heces diarreicas— partículas pleomórficas con márgenes de 20-28 nm que presentan espículas espaciadas regularmente, compatibles con la morfología de coronavirus. Se demostró que un alto porcentaje de sujetos con diarrea en cierta población de la India y Australia (113, 142) excretaban este tipo de partículas. En la Gran Bretaña se les ha implicado en brotes de diarrea aguda, lográndoseles cultivar en células embrionarias de riñón humano; los agentes fueron evidenciados por ME e inmunofluorescencia (21). No se han descrito estudios en voluntarios ni existe evidencia seroepidemiológica que les asocie convincentemente con la enfermedad diarreica en el hombre, a pesar de que pueden inducir diarrea en animales. Incluso se ha sugerido que estas partículas son meros artefactos que semejan virus (32).

2.5. Otros virus

2.5.1. Calicivirus

Los calicivirus fueron descritos en Escocia en 1976 (96) como partículas de 30-35 nm de diámetro con simetría cúbica, que en preparaciones teñidas negativamente semejan según la orientación del virión, una estrella de David, o mejor, huecos romboidales, Cuadro 5. Se les encuentra con poca frecuencia en heces humanas, pero recientemente se les ha implicado en brotes en niños escolares (115), pudiéndose demostrar seroconversión por IEM. En otro estudio se encontraron calicivirus tanto en casos de diarrea y vómitos como en testigos (151).

2.5.2. Astrovirus

Son partículas isométricas de 28 nm de diámetro (Cuadro 5) que al ser teñidas negativamente dan la impresión de tener una estrella de cinco puntas en su interior (95). A veces se presentan en forma de agregados en los cuales las partículas aparecen "borrosas". Se les ha encontrado en brotes de diarrea infantil (89) aunque la infección en neonatos es generalmente asintomática. Sólo uno entre 17 voluntarios adultos desarrolló infección posterior a la administración de astrovirus, y no se logró pasar seriadamente el

material a la administración de astrovirus, y no se logró pasar seriadamente el material de este caso (88).

2.5.3. Enterovirus

Aún no se ha presentado evidencia clara de que estos agentes sean causantes frecuentes de enfermedad diarreica. Informes ocasionales incriminan a los Echovirus y coxsachievirus en brotes diarreicos en la población abierta, en nosocomios y en accidentes de laboratorio (108).

2.5.4. Agente de Otofuke, Minirovirus y agentes de 40-43 nm

El llamado agente de Otofuke (Cuadro 5), que mide 35-40 nm de diámetro, ha sido incriminado en varios brotes de diarrea en niños institucionalizados y en escolares del Japón (156). Además, se han descrito minirovirus (117) y partículas de 40-43 nm de diámetro semejantes a virus en niños con gastroenteritis (84).

3. AGENTES BACTERIANOS

3.1. Escherichia coli

La complejidad antigénica de *E. coli* es considerable, y se reconocen más de 160 antígenos 'O' y 90 antígenos 'K'. Se han encontrado 14 grupos antigénicos 'O' asociados a la diarrea epidémica del neonato. Sin embargo, no existe una buena correlación entre el serotipo y la toxigenicidad, invasividad y enteropatogenicidad de la *E. coli*, Cuadro 6.

Cuadro 6: *Escherichia Coli* en la diarrea, antígenos "O"

ECEP		ECET		ECEI
18	112	6	73	28ac
20	114	7	78	112ac
25	119*	8	114	124
26*	125	9	115	136
28	126	15	128	143
44	127	20	148	144
55	128	25	153	152
86	142	27	159	164
111	158	63	x2	

* Frecuente

3.1.1. *E coli enterotoxigénica (ECET)*

Se ha demostrado en los últimos años que cepas de *E. coli* enterotoxigénica causan diarrea severa en el hombre (33, 55, 140). Se conocen una enterotoxina termolábil (TL) de alto peso molecular y antigénicamente similar a la toxina del cólera; y otra termoestable (TE) de alrededor de 5000 de peso molecular, no antigenica, y por lo tanto de difícil caracterización, aunque su asociación con la diarrea es evidente (120).

La síntesis de ambas toxinas es regulada por plásmidos que pueden transmitirse a otras bacterias por conjugación. Los plásmidos de las toxinas ('Ent') determinan la síntesis de TL, TE o de ambas (65). Se ha descrito que el gene que codifica la producción de TE es a su vez un trasposón. La adhesividad de ECET a las vellosidades intestinales está mediada por pili o fimbrias en su mayoría reguladas por plásmidos (40, 93, 128). Cuadro 7.

Cuadro 7: Pili (fimbrias) de *Escherichia Coli*

Factores de colonización (codificados por plásmidos).

CFA I	hombre
CFA II	
K88	
K89	cerdo
987p	
Pili común, fimbria común (codificados por cromosoma) pili tipo 1	

Los pili son apéndices filamentosos, no-flagelares, de constitución proteínica que difieren entre sí antigénica-, física- y químicamente. Hasta el momento se han descrito dos fimbrias o factores de colonización en ECET humanas de los serotipos 078 (CFA I) y 06 y 08 (CFA II) (38). Estudios en voluntarios revelaron que el CFA es un prerequisite de virulencia (39) y es posible que existan otros factores de adherencia o colonización.

TL tiene un mecanismo de acción similar al de la toxina del cólera, esto es, por estimulación de la actividad de la adenil ciclase con el consiguiente aumento de AMP cíclico (c). La TE tiene una acción más rápida y menos prolongada que la de TL y se ha demostrado que actúa estimulando el GMP cíclico (42). En ambos sistemas ocurren cambios en el flujo iónico a través de la mucosa intestinal que resultan en la pérdida de agua y electrolitos.

Existen variaciones geográficas en la prevalencia de cepas productoras de TL, TE y TL/TE (35). La TL es más frecuente en México, Brasil y Ken-ya. En Bangladesh, la mayoría de las cepas de ECET producen sólo TE, algunas producen TE y TL y muy pocas sólo TL; además, la ECET fue el agente más frecuente (32%) entre 6352 personas observadas durante todo un año (11).

La resistencia natural a la ECET es mayor en sujetos que han vivido por períodos prolongados en áreas endémicas. Análogamente, la tasa de diarrea en estudiantes norteamericanos que permanecieron en México durante un año fue menor (20%) que en sus compatriotas recién llegados (40%), sugiriendo el desarrollo de resistencia (34). La inmunidad a la ECET probablemente está mediada por anticuerpos secretores anti-factores de adherencia o colonización, y por anticuerpos anti-toxina y anti-antígenos somáticos y capsulares (48). En la actualidad se está trabajando en la producción de vacunas que induzcan anticuerpos anti-CFA (35), mientras que se estudia la posibilidad de inmunizar con toxoides que protejan simultáneamente contra TL y toxina del cólera (132). Para el diagnóstico de ECET se utilizan diversos bioensayos e inmunoensayos, Cuadro 8. El ELISA es la

Cuadro 8: Pruebas para el diagnóstico de TL y TE

	Referencia
1. Toxina lábil	
Bioensayo: Asa intestinal del conejo	Sack y col., 1971
Permeabilidad en piel de conejo	Craig, 1966
Células suprarrenales Y1	Sack y Sack, 1975
Células ováricas del hamster chino	Guerrant y col., 1974
Inmunoensayo: Inmunohemólisis pasiva	Evans y col., 1978
Coaglutinación estafilocócica	Brill y col., 1979
Radioinmunoensayo	Greenberg y col., 1977
ELISA	Yolken y col., 1977
	Svennerholm y col. 1978
	Bach y col., 1979
	Sack y col., 1980
Inmunodifusión (ELEK)	Honda y col., 1981
2. Toxina estable	
Bioensayo: Ratón lactante (intra-gástrico)	Dean y col., 1972
Ratón lactante (per os)	Stavric y Jeffrey, 1977
Inmunoensayo: Radioinmunoensayo	Gianella y col., 1981
	Frantz y Robertson, 1981

Adoptado de Simhon y colab., (1981).

prueba de elección para el estudio de la TL en gran cantidad de muestras y además es adaptable a condiciones de campo. Hasta hace poco el diagnóstico de TE podía hacerse únicamente por bioensayo utilizando la técnica del ratón lactante (30, 152), cuadro 9. Sin embargo, recientemente se ha informado del desarrollo de radioinmunoensayos para la detección de TE que facilitarían su diagnóstico (47, 54).

Cuadro 9: Bioensayo de Toxina Estable

-
1. Mezclar 1 ml de toxina y 0,05 ml de azul Evans al 2 %
 2. Inocular 0,1 ml per os en c/u de 3 – 4 ratones de < 3 días.
 3. Incubar 90 min a 25°C
 4. Pesar intestinos (I) y carcasa (C).
 5. Calcular razón I/C
 6. Resultados:

Positivo	> 0,09
Negativo	< 0,07
Dudoso	0,07 – 0,09: Repetir
- Testigos: Positivo: E. Coli H10407
 Negativo: E. Coli K – 12
-

Modificado de Stavric y Jeffrey (1977).

3.1.2. *E coli enteropatógena (EPEC)*

Con el desarrollo de técnicas serológicas en la década de 1950, se reconoció ciertos serotipos de *E. coli*, asociados a brotes de diarrea en neonatos institucionalizados (80). Las cepas denominadas enteropatógenas (EPEC, Cuadro 6) fueron encontradas frecuentemente en infecciones asintomáticas en neonatos, niños mayores y en adultos (127, 149). Sin embargo, en muchas instancias es posible establecer la causalidad de la enfermedad mediante sero conversión y aislamiento de la bacteria en hemocultivos. Existe la disyuntiva de si el laboratorio clínico debe estudiar rutinariamente la EPEC por coprocultivo y diagnóstico serológico. Probablemente el diagnóstico debe limitarse a la investigación de brotes epidémicos (35) mediante tamizaje con sueros polivalentes, aglutinación con sueros O y K empleando bacterias vivas y hervidas, y luego por titulación contra antisuero O específico para confirmar que se trata de un grupo O de EPEC.

3. 1. 3 *E. coli* enteroinvasora (ECEI)

Algunos serotipos de *E. coli* (Cuadro 6) pueden producir una enteritis por invasión del epitelio que asemeja la shigelosis. Estas cepas son identificadas mediante serología y el bioensayo de Sereny en el cual el cobayo desarrolla una queratoconjuntivitis al ser inoculado con una suspensión densa de bacterias (120).

3. 2. *Shigella*

3. 2. 1. Agente

Las shigelas, parásitos obligatorios y específicos del hombre, son las bacterias de las diarreas más importantes en países en vías de desarrollo. Existen más de treinta serotipos agrupados en las "especies" *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei*. Son bacilos anaerógenos no móviles que se excretan en concentraciones de 10^6 - 10^8 bacterias por gramo de heces fluidas en casos agudos, y en concentraciones de 10^2 - 10^3 bacilos por gramo en portadores asintomáticos (27, 110). Las shigelas generalmente acarrean plásmidos de virulencia que adquieren (o donan) de otras enterobacteriáceas. Los principales plásmidos son los factores R que le confieren resistencia a los antibióticos y que los hace más difíciles de tratar en epidemias y en ambientes nosocomiales. Las shigelas son relativamente sensibles al ambiente en donde se mantienen viables sólo por unas pocas horas o días (161).

3. 2. 2. Cuadro clínico

La sintomatología de la shigelosis es característica ya que los pacientes frecuentemente tienen un aspecto tóxico. La diarrea es de inicio súbito y violento después de un corto período de incubación, al cabo del cual se presenta fiebre, vómitos y postración (35, 104). Puede presentarse tenesmo leve o moderado, excepto en la disentería Shiga en que es intenso (106). Las heces presentan moco y a menudo sangre y pus, y el examen microscópico revela abundancia de células inflamatorias, eritrocitos frescos, y pocas bacterias inmóviles. La *S. sonnei* tiende a ser más benigna y predomina en áreas urbanas mientras que *S. flexneri* y *S. dysenteriae* tienden a inducir cuadros más serios y más frecuentes (en especial *S. flexneri*) en el área rural.

Puede suscitarse confusión con respecto al diagnóstico diferencial de la shigelosis con la amebiasis. El Cuadro 10 resume diferencias fundamentales en la epidemiología y clínica de ambas entidades, debiéndose añadir el que la disentería bacilar responde fácilmente al tratamiento con antibióticos. No obstante, se han presentado problemas en el pasado al equivocarse el diagnóstico y tratamiento por falta de una adecuada identificación del agente causal. En la epidemia de disentería en Mesoamérica (52, 106), el Bacilo de Shiga portaba el superplásmido de la resistencia múltiple hereditaria (re-

sistencia a cloranfenicol, tetraciclina, estreptomycin y sulfonamidas). Tal evento complicó el manejo de los pacientes al abocarse el cuerpo médico al empleo de emetina creyéndose que la disentería era causada por *E.histolytica* complicada con un "virus" desconocido. El error fue coadyuvado al confundirse en diversos laboratorios el exudado inflamatorio de las heces con trofozoitos de *E.histolytica*. El establecimiento del diagnóstico correcto después de que habían ocurrido varios miles de muertes en Guatemala, permitió reducir la letalidad mediante el manejo adecuado del problema (51).

Cuadro 10: Disentería: diagnóstico diferencial

	A m e b i a n a	B a c i l a r
Brotos epidémicos	raros	frecuentes
Casos familiares	generalmente uno	varios
Inicio	insidioso	súbito
Aspecto	no-tóxico	tóxico
Fiebre	poco frecuente	frecuente
Deshidratación	rara	frecuente
Vómitos	raros	frecuentes
Tenesmo	intenso	leve o moderado*
Hepatomegalia	frecuente	rara
Heces	semiformadas	no formadas
Sangre y moco	necrosados	frescos
Leucocitos	raros	frecuentes
Macrófagos	raros	frecuentes
Úlceras	discretas, ciego	difusas, recto**

* Excepto en disentería Shiga, en que es intenso.

** En la disentería Shiga, todo el colon y a veces parte del intestino delgado.

3. 2. 3. Patogenia

La invasividad y virulencia en la shigelas están altamente correlacionadas según se determina en modelos experimentales con animales modificados (154). Después de la internalización del agente en la célula, ocurre multiplicación intracelular y diseminación del agente a células vecinas. Eventualmente se forman úlceras microscópicas en la superficie de la mucosa, suscitándose una extensa reacción inflamatoria (35). Frecuentemente ocurre fusión de microúlceras y formación de úlceras confluentes serpiginosas que se extienden transversalmente al eje del intestino. Las lesiones se presentan generalmente en el colon, recto y sigmoideo, aunque en la disentería Shiga pueden extenderse a la región terminal del ileon, e incluso a otras por-

ciones del intestino delgado (102). Estudios en voluntarios han demostrado dos fases patogénicas en la shigelosis. Aproximadamente 12 horas después de la infección oral experimental, las shigelas se han multiplicado en el intestino delgado hasta alcanzar concentraciones de 10^7 a 10^9 células/ml de contenido intraluminal. Durante esa fase se presenta fiebre y retortijones abdominales que subsiden al cabo de 1 a 3 días. En la segunda fase aparece dolor abdominal circunscripto al cuadrante inferior, y tenesmo, cólico y pujo con evacuación de moco, sangre y a veces pus (35, 104, 106). La patogenia de ambas fases no está dilucidada pero es posible que en la primera intervengan enterotoxinas (82) con propiedades citotóxicas y a veces neurotóxicas, mientras que en la segunda lo sea la inflamación y necrosis producto de la invasión de las shigelas (81).

3. 2. 4. Epidemiología

Nuevos serotipos y cepas de *Shigella* son acarreados a la comunidad por personas enfermas o convalecientes que se infectan en los grandes centros urbanos primordialmente. En un momento dado pueden detectarse varios serotipos en cualquier localidad de bajo nivel socioeconómico (86, 97). En la comunidad, los nuevos serotipos inducen casos esporádicos y brotes familiares y comunitarios que suelen perdurar por varias semanas, meses o años (56, 99). Los brotes se extinguen por sí solos y en forma natural cuando los susceptibles se han agotado y probablemente las cepas han perdido virulencia. En ciertos casos los portadores pueden eliminar bacilos por varios meses, incluso años (92, 99) constituyéndose en focos para la persistencia de la endemia, sobre todo en ambientes pobres e insalubres.

Las shigelas son altamente infecciosas requiriéndose de sólo 10 a 100 bacilos virulentos para inducir infección en personas susceptibles (35). Los más afectados lógicamente son los niños, pero cuando no existe experiencia previa a algún serotipo particular, como ocurrió en la *S.dysenteriae* tipo 1 en Centro América y Bangladesh, la infección aparece en todos los grupos etarios (excepto lactantes al seno materno) con mucha severidad (106, 131). La transmisión es de persona a persona por contacto de la boca con las manos, alimentos o el agua contaminados con el agente.

La persistencia de las shigelas es favorecida por la contagiosidad de los bacilos, su capacidad de sobrevivir en el medio durante días, la deficiencia en la barrera gástrica en poblaciones desnutridas, y las deficiencias en higiene personal y saneamiento ambiental (162). Otros factores complicantes son la facilidad de modificación genética de las bacterias por adquisición de plásmidos que les confiere resistencia a los antibióticos (24, 125).

3. 2. 5. Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la inoculación de heces frescas (o hisopos rectales) directamente sobre agares apropiados como el MacConkey, XLD, Ter-

gitol con cloruro de trifeniltetrazolio (106). Las colonias no fermentadoras de lactosa son fácilmente identificables y pueden ser probadas directamente con antisueros de especie y serotipo, o después de haberlas subcultivado en agar TSI. La caracterización es sencilla, por reacciones de aglutinación en lámina con antisueros específicos. Pueden realizarse pruebas bioquímicas sencillas como investigación de ureasa, utilización del citrato, y fermentación de xilosa, ramnosa y manitol, y la virulencia mediante la prueba de Sereny en la conjuntiva del cobayo. Anticuerpos séricos de tipo IgM pueden evidenciarse mediante la hemaglutinación pasiva empleando glóbulos rojos humanos (Rh positivo, 0) recubiertos de polisacárido O de *Shigella* (19). Los pacientes con diarrea muestran una elevación de anticuerpos al cabo de una o dos semanas después de la infección.

3. 2. 6. Tratamiento

El manejo de la shigelosis sin toxicidad ni complicaciones es igual que el de las otras diarreas. La rehidratación oral es efectiva y en pocos días el paciente se ha recuperado totalmente. Cuando el paciente se muestra tóxico y tiene fiebre, es conveniente prescribir un antibiótico efectivo, especialmente después de aislar y diagnosticar el germen responsable y su perfil de sensibilidad a los antibióticos. Un laboratorio eficiente puede establecer el diagnóstico 24 a 36 horas después de obtenerse los cultivos. Los sujetos desnutridos a menudo presentan diarrea crónica con mala absorción en cuyo caso es conveniente prescribir un antibiótico adecuado. La alimentación al seno materno no debe interrumpirse. Si el niño está destetado, debe darse mucho énfasis a la dieta en vista de los serios daños nutricionales que induce la shigelosis.

3. 3. *Campylobacter fetus jejuni*

En 1972 se describieron los primeros aislamientos de *Campylobacter fetus jejuni* (*Vibrio fetus*) en ese entonces a partir de heces diarreicas humanas (31). Poco después se le encontró como causante del 5,2% de casos con gastroenteritis, principalmente en niños (17) y posteriormente se la aisló en 7,2% de pacientes diarreicos de todas las edades (146). La prevalencia oscila entre 5 y 14 % en países industrializados. En Costa Rica y Perú se les encuentra más frecuentemente en casos (10-18%) que en testigos (5-8%). En Bangladesh y Sudáfrica se han descrito hasta en el 40% de casos, pero también en los testigos sin diarrea (18, 133).



Figura 4: *Campylobacter fetus jejuni* cultivado de las heces de un niño diarreico. Nótese la morfología curva y el flagelo polar. Preparación sombreada con cromo; 51.000 aumentos; microscopio electrónico de barrido (Foto cortesía de M.Vives, INISA).

Los *Campylobacter* son bacilos gram-negativo (Figura 4) de la familia *Spirillaceae* (147, 148), que por su contenido de G+ C de 30-35% no pertenecen al género *Vibrio*. Son microaerofílicos estrictos tolerando para su crecimiento sólo 5% O_2 ; son oxidasa-positiva, reducen nitratos, son no-proteolíticos y no-sacarolíticos. Para su aislamiento es necesario usar medios y temperaturas altamente selectivas, Cuadro 11.

Cuadro 11: Medicos selectivos para *Campylobacter*

Campy-BAP	Agar Butzler	Agar Skirrow
<i>Brucella</i> agar (BBL)	Caldo de tioglicolato (Merk)	Base agar sangre (Oxoid 2)
Sangre de carnero al 5%	Agar al 1,5 %	Sangre lisada de caballo al 7 %
Vancomicina 10 ug/ml	Sangre de carnero al 15 %	Vamcomicina 10 ug/ml
Polimixina B: 2,5 UI/ml	Bacitracina 25 UI/ml	Polimixina B: 2,5 UI/ml
Trimetoprim 5 ug/ml	Novobiocina 5 ug/ml	Trimetoprim 5 ug/ml
Cefalotina 15 ug/ml	Cicloheximida 50 ug/ml	
Anfotericina B 2 mg/ml	Colistina 10 UI/ml	
	Cefazolina 15 ug/ml	

El cuadro clínico es variable y va desde la excreción asintomática hasta el cuadro severo con heces disentéricas, fiebre, y dolor abdominal que puede confundirse con colitis, apendicitis (especialmente en adolescentes y adultos jóvenes) e intususcepción en niños. La diarrea aguda dura 3-4 días pero el malestar abdominal persiste por unos días más. Algunos pacientes experimentan cuadros recurrentes. El coprocultivo continúa positivo durante una a cinco semanas más. La enfermedad tiende a ser menos severa en niños que en adultos, algunos de los cuales sufren de recidivas o infecciones persistentes (135).

El yeyuno y el ileon son los órganos más afectados y hay indicios de que la enteritis por *Campylobacter* es de tipo invasor. Estudios *in vitro* han demostrado penetración de células embrionarias de pollo y también de la pared del ciego de pollos de ocho días de nacidos inoculados intragástricamente, que curiosamente no desarrollan enfermedad (18).

Las condiciones microaerófilas para su cultivo pueden lograrse mediante generadores GasPak o GasKit en jarras del tipo BBL sin catalizador, método costoso pero de fácil ejecución. Un poco más complicado pero muy barato es la evacuación del 75% de la atmósfera y reemplazo con mezclas de nitrógeno y CO₂ usando jarras anaerobias comerciales del tipo Barid Tatlock. Alternativamente, se puede usar el principio de Fortner según el cual se incuban platos para el aislamiento de *Campylobacter* con un segundo plato inoculado con *Proteus* o alguna otra bacteria adecuada, el cual consumirá el O₂ y liberará CO₂ dentro de bolsas herméticas (79). La temperatura de incubación es muy importante para lograr condiciones selectivas. *C. fetus jejuni* es termofílico y crece abundantemente a 42-43°C.

3.4. Vibrios

El género *Vibrio* comprende dos especies importantes para el hombre: *V. cholerae* con sus variantes clásica, El Tor y NAG (no aglutinables; no poseen el antígeno O-1); y *V. parahaemolyticus*.

3.4.1. *Vibrio cholerae*

V. cholerae es un bacilo que ha causado vastas epidemias en todo el mundo. Recientemente se ha despertado interés por esta bacteria clásica al aparecer el variante El Tor en el Asia causando epidemias regionales de importante magnitud. El *V. cholerae* es un microorganismo que se distribuye en el agua salada, en concentraciones que varían de acuerdo a la salinidad. Se le considera un habitante natural del agua salobre de los mares y de los sedimentos en los lechos marinos y estuarios. Aparece también en bajo número en ostras que se contaminan al bombear agua para su subsistencia. La temperatura ambiental en que se le encuentra varía de 0,2 a 27,5°C y no parece presentar variación estacional en el habitat natural. Se le ha aislado del abono de excremento, de desagües y de lirios de agua en Bangladehs.

Recientemente se le ha identificado en la Bahía Chesapeake en los Estados Unidos y de algunos puntos de Latinoamérica. Actualmente existen más de 50 países afectados en el Asia, Africa y Europa. Así, la concepción clásica de que el *V.cholerae* es una bacteria indígena del hombre, se ha ampliado al considerársele un habitante ubicuo del ambiente físico (162).

Existen portadores sanos que pueden convertirse en excretores después de la administración de un laxante. Los portadores y los casos de cólera contaminan el ambiente, primordialmente el agua, y diseminan la infección por contacto interpersonal y mediante los alimentos y utensilios (35).

La enfermedad se caracteriza por un inicio abrupto con pérdida profusa de fluidos por los vómitos y las evacuaciones que tienen aspecto de agua de arroz. El paciente se deshidrata fácilmente y puede colapsar en cuestión de pocas horas sobreviniendo la muerte. Ninguna otra enteritis es tan violenta como el cólera y es en ésta que los efectos de la rehidratación oral son más dramáticas. La técnica consiste en reponer tanto líquido como se pierda por la diarrea y los vómitos. Los antibióticos también tienen un efecto notorio sobre el bacilo en el lumen intestinal (35).

La patogenia implica que la enterotoxina liberada por la bacteria altera la fisiología de la célula cilíndrica del epitelio intestinal al aumentar el AMP cíclico y ocurrir pérdida profusa de fluidos y electrolitos. No se produce ningún daño estructural a la mucosa intestinal y la lesión que se observa de tipo inflamatorio crónico es más bien compatible con la yeyunitis que también se observa en personas sin diarrea que viven en ambientes insalubres (50).

3. 4. 2. *Vibrio parahaemolyticus*

V.parahemolyticus es más importante en Iberoamérica puesto que es causa de diarrea en todo país en donde se le ha investigado. Los envenenamientos alimentarios tienen origen en alimentos marinos contaminados, principalmente cangrejos, langostinos y camarones, que suelen consumirse crudos o medio cocidos. En países de clima templado los brotes se manifiestan durante los meses cálidos, mientras que en los trópicos pueden ocurrir durante todo el año.

El cuadro clínico se caracteriza por diarrea y vómitos con dolor abdominal, calofríos, cefalea y disnea. El diagnóstico es relativamente fácil y consiste en aislar el bacilo gram-negativo, móvil, en medios apropiados. Crece bien entre 22 y 42°C en presencia de altas concentraciones de sal. El caldo glucosa-sal-teepol sirve para enriquecer la bacteria, y el aislamiento en agar tiosulfato-citrato-bilis-sacarosa (TCBS) permite visualizar colonias lisas, verdosas y circulares que luego son identificadas por métodos bioquímicos y serológicos (35, 162).

3.5. Salmonella

Salmonella contrasta con *Shigella* y *Campylobacter* en que puede constituir parte de la flora indígena de los animales en concentración relativamente baja y sin causar enfermedad aparente. La infección en el hombre requiere de dosis de hasta 10^5 bacilos (35) siendo que la administración oral de antibióticos, particularmente en el ambiente hospitalario, puede facilitar la infección y prolongar el estado de portador al alterarse la microflora intestinal (3). Las salmonelas son fundamentalmente invasoras, y trasladan rápidamente al sistema linfático y torrente sanguíneo. Así, es fácil aislar la bacteria de la sangre en la fase aguda de las enterocolitis (35). Si la dosis infectante es baja, la bacteria no se aísla fácilmente pues es eliminada al activarse el macrófago. El efecto opuesto se obtiene cuando la dosis infectante es alta. El sitio de acción de las salmonelas es el ileon, aunque también invaden el ciego y el resto del colon. Se cree que la infección en el humano sigue un curso similar al descrito en el modelo experimental (cobayo), en que las salmonelas entran en contacto con las microvellosidades del borde en cepillo, aparentemente disolviéndolas y penetrando en la célula dentro de vesículas limitadas por membranas. La patogenia de la salmonelosis se refleja en la sintomatología de tipo sistemático en que la fiebre y el malestar general son hallazgos adicionales a la diarrea y deshidratación. La pérdida de fluidos y electrolitos es corregible mediante rehidratación oral. La salmonelosis —exceptuando las fiebres tifoidea y paratíficas— es una enfermedad relativamente benigna, excepto en niños muy pequeños, viejos o sujetos débiles o deficientes. Muchos pediatras e infectólogos consideran apropiada la administración de antibióticos cuando el cuadro es serio.

Las infecciones por salmonela son mucho menos frecuentes que las de shigela y tienden a ser de más corta duración (99). La salmonelosis es esporádica en países en desarrollo y resulta de la ingestión de alimentos y agua contaminados por excretas humanas y de animales. En países industrializados, por el contrario, la fuente principal son los alimentos elaborados en forma masiva por la industria alimentaria.

El diagnóstico se fundamenta en el cultivo de las heces en medios para enriquecimiento (caldos de tetracionato y selenito) y en el aislamiento del germen en agaros diferenciales. Existen miles de variedades (serotipos) de *Salmonella* que se agrupan en un número pequeño de especies de fácil identificación. Las salmonelas poseen plásmidos de virulencia que se transfieren fácilmente por conjugación. Los factores R son importantes por conferir multirresistencia a cepas de origen hospitalario. En el Brasil se han descrito cepas multirresistentes que además poseen otro plásmido que las hace fermentadoras de lactosa.

3.6. Otras bacterias

3.6.1. *Yersinia enterocolitica*

En los niños la diarrea varía desde el cuadro muy leve hasta la enteritis ulcerativa fulminante que compromete todo el tracto gastrointestinal. Se observa sangre y en ocasiones pus en las heces. Es una causa poco importante de la diarrea en los trópicos, y parece tener una importancia relativa mayor en países industrializados.

Aunque no se ha demostrado definitivamente su carácter invasor para el ser humano, el estudio del modelo experimental (ratón) y el cuadro clínico en el hombre, permiten postular que sí lo es. La bacteria penetra células de las Placas de Peyer a nivel de ileon incitando una infiltración neutrofílica. Hay diseminación a los nódulos mesentéricos vecinos produciéndose abscesos intramedulares. Eventualmente se generan lesiones supurativas del hígado, bazo y pulmón, y ulceración es en el intestino compatibles con ileitis terminal y adenopatía mesentérica como pseudo-aperidicitis (35, 162).

3.6.2. *Aeromonas* y otros agentes

Las *Aeromonas* productoras de enterotoxinas se han encontrado asociadas a la diarrea en países en vías de desarrollo (162). *Edwardsiella tarda* es un habitante de la flora indígena de animales silvestres; se le ha encontrado en casos esporádicos de diarrea en niños de Iberoamérica (87). *Arizona* y *Plesiomonas shigelloides* también pueden causar diarrea pero su incidencia es relativamente baja. Por otro lado, se han descrito enteropatías en el cerdo asociadas con *Treponema iododysenteriae*, *Campylobacter fetus*, *Megaphaera elsdenii* y *Escherichia coli* que hace pensar en la posibilidad que algo similar en el hombre, en analogía con la situación de *Campylobacter*, *Salmonella*, *E.coli* y otros agentes. Finalmente, se han descrito lesiones rectales "en fresa" en el ser humano que parecen causadas por fusospiroquetas.

4. PROTOZOARIOS

4. 1. *Entamoeba histolytica*

Este parásito puede comportarse como comensal y excretarse asintómicamente, o como patógeno invasor de la mucosa del colon y tejidos extraintestinales. Puede producir un cuadro disentérico agudo con dolor abdominal y escalofríos que debe diferenciarse de la shigelosis (cuadro 3), o bien malestar intestinal leve y recurrente. Se producen abscesos amebianos en colon, hígado, pulmón y cerebro que deben diferenciarse de otros procesos patológicos (35). Tiene una distribución cosmopolita y el modo de transmisión (quistes) es feco-oral, de persona a persona, o por el agua, alimentos y utensilios. Diversas encuestas de prevalencia revelan que en Iberoamérica hasta el 30-40% de los niños excretan quistes o quistes y trofozoitos en un

momento dado. Sin embargo, la enfermedad es rara si se la compara con la shigelosis y otras diarreas específicas. La excepción se da en México —en donde la amebiasis intestinal es muy frecuente— y también en ciertos ambientes en donde existe hacinamiento y gran contaminación fecal, por ejemplo, en instituciones mal atendidas.

El método clásico de diagnóstico es la identificación microscópica de quistes y trofozoitos en heces frescas o en material sigmoidoscópico, pero el diagnóstico debe basarse en preparaciones teñidas con hematoxilina férrica o colorante tricrómico (Gomori). Los métodos de diagnóstico serológico son la fijación de complemento, inmunofluorescencia, hemaglutinación y ELISA (72). Estas técnicas no son adecuadas para el diagnóstico de portadores asintomáticos, pero permiten el diagnóstico rápido de la enfermedad amebiana. El metronidazole es la droga de elección al perder popularidad la emetina.

4.2. *Giardia lamblia*

Este protozoo infecta la mucosa del intestino delgado pudiendo llegar a inducir diarrea aguda, diarrea crónica, esteatorrea y síndrome de malabsorción en niños y adultos (35, 162). La *Giardia* se adhiere por su ventosa a la superficie de las vellosidades intestinales por donde ocurre la absorción. La adhesión es tan fuerte que deja un surco bien marcado que corresponde a la imagen invertida de la ventosa del parásito. Se ha aportado evidencia de que la acción patógena es el resultado de interferencia mecánica con la absorción, lesión directa a la superficie de la mucosa, liberación de sustancias que alteran la fisiología intestinal, y reacción inflamatoria (35). En niños desnutridos e inmunodeficientes la *Giardia* tiende a persistir por meses debido probablemente a la deficiencia en IgA secretora que es el principal mecanismo de defensa contra la colonización por este parásito. El diagnóstico es por examen microscópico de quistes y trofozoitos en heces frescas, o bien en aspirados o biopsias duodeno-yeyunales. La droga de elección es el metronidazole. La cápsula de Beal (sonda de hilo dentro de una cápsula), permite la identificación certera de infecciones por *Giardia* y otros agentes en que el examen seriado de las heces no permite establecer el diagnóstico.

4.3. *Balantidium coli*

Este ciliado puede producir enterocolitis y disentería, con tenesmo y vómitos. El cuadro puede ser muy grave, y aun fatal. Su prevalencia en la población general es muy baja, pero en el área rural la zoonosis con el cerdo ofrece un riesgo aumentado para el niño en ambientes insalubres. El diagnóstico se basa en la identificación microscópica de quistes y trofozoitos en heces frescas o material sigmoidoscópico.

4.4. Otros protozoarios

Dientamoeba fragilis, *Isoospora belli* y *Sarcocystis hominis* han sido ocasionalmente asociados como causantes de enfermedad diarreica y disentería. El diagnóstico de éstos parásitos es relativamente difícil por haber menos familiaridad con ellos debido a su baja prevalencia. *D. fragilis* se diagnostica con relativa facilidad en preparaciones teñidas con Gomori. *I. belli* puede requerir del examen de biopsias del intestino delgado.

5. HELMINTOS

5.1. *Trichuris trichiura*

La infección por este nemátodo empieza con la ingestión de huevecillos embrionados que provienen de tierra contaminada, y la salida y adhesión de la larva a la mucosa del colon y el ciego. Alcanzan su maduración alrededor de tres meses después de la infección en que se pueden eliminar huevecillos en las heces. La infección generalmente es asintomática, pero las infecciones masivas suelen causar dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, prolapso rectal, y pérdida de peso. Los huevecillos son muy resistentes a cambios ambientales, y ello ofrece riesgos aumentados cuando las excretas son usadas como fertilizante (15).

5.2. *Strongyloides stercoralis*

Larvas filariformes que maduran en el suelo contaminado penetran la piel y llegan al pulmón donde ascienden por la tráquea para ser deglutidas y llegar a la madurez en el intestino delgado. Los parásitos se caracterizan por tener ciclos alternantes de formas parasitarias y de vida libre. Las hembras adultas partenogénicas eliminan huevecillos que dan origen a larvas rhabditiformes de primer estadio las cuales son evacuadas y pueden dar origen a una larva filariforme o estrongiloide infectante (ciclo homogónico); o alternativamente maduran hasta producir machos y hembras de vida libre. Estas ponen huevecillos que producen larvas infectantes. La autoinfección e hiperinfección en el huésped hacen que aumente la carga del parásito sin haber aumentado la exposición (1, 28). Los síntomas pueden ser leves o severos dependiendo del número de parásitos y son náusea, vómitos, diarrea o estreñimiento, y pérdida de peso. El diagnóstico se hace por identificación microscópica de larvas móviles excretadas en heces. La enfermedad puede ser transmitida de persona a persona, tiene una distribución mundial, pero la prevalencia es mayor en el trópico y subtropical.

5.3. *Trichinella spiralis*

La ingestión de triquinas en carne cruda, semicruda o insuficientemen-

te cocinada conduce a la infección. En la primera fase de la enfermedad generalmente hay gastroenteritis inespecífica con anorexia, vómitos, dolor abdominal y diarrea. En la segunda fase, 7 a 11 días después de la infección, las larvas que invaden han migrado al músculo y producen edema palpebral, un signo común y patognomónico. Puede haber síntomas neurológicos y respiratorios y paro cardíaco 4 a 8 semanas post-infección.

El diagnóstico definitivo se hace por biopsia de músculo para visualizar triquinias enquistadas. Sin embargo, para tamizar gran cantidad de sueros, especialmente de ovinos y porcinos, se han desarrollado técnicas serológicas. Comparando la inmunofluorescencia indirecta, fijación del complemento, pruebas intradérmicas, precipitinas y ensayo de floculación de bentonita (FB) se concluyó que la FB y las pruebas intradérmicas son las más sensibles y específicas (49, 62).

5.4. *Capillaria philippinensis*

La enfermedad, descrita por primera vez en Filipinas en 1973, se inicia con el consumo de pescado de agua dulce con las larvas. Hembras y machos alcanzan su madurez en el intestino delgado del hombre; algunas hembras ponen huevecillos que son evacuados y que alcanzan su madurez larvaria en peces. Otras, además de poner huevecillos, producen larvas directamente en el intestino, que participan en un ciclo interno de autoinfección, aumentándose así la carga de la parasitosis sin nueva exposición.

El parásito induce una enteropatía severa con malabsorción y pérdida masiva de proteína, y puede haber mortalidad de hasta del 10% si no se trata con thiabendazole. La diarrea es intermitente por dos a tres semanas y luego se hace persistente (160). El diagnóstico se basa en el examen de adultos, larvas, y huevecillos, que deben diferenciarse de los de *Trichuris*.

5.5. Otros helmintos

Otros helmintos se caracterizan por inducir, entre otros síntomas, diarrea a veces asociada con pérdida de sangre, Cuadro 12.

6. IMPLICACIONES NUTRICIONALES

6.1. Influencia de la desnutrición sobre la infección

El niño desnutrido está en desventaja con respecto al bien nutrido en cuanto al manejo de la diarrea específica (143). Así, el estado de portador en shigelosis es exageradamente prolongado en niños con achicamiento y desgaste. Un estudio prospectivo en una población indígena reveló que el 10% de las infecciones por *S.dysenteriae* se prolongó por más de cuatro meses, mientras que el 12% de las causadas por *S.flexneri* continuaba excre-

Cuadro 12: Helmintos que causan diarrea en el hombre

*Trichinella spiralis**
Dracunculus medinensis
*Ancylostoma duodenale**, *Necator americanus**
*Strongyloides stercoralis**, *S. fülleborni*
*Trichuris trichiura**
Capillaria philippinensis
*Schistosoma mansoni**, *S. japonicum*, *S. intercalatum*
Fasciolopsis, *Heterophyes*, *Metagonimus*, *Echinostoma*

* Prevalente en las regiones de América

tando bacilos después de tres meses de iniciada la infección (99). La tendencia a la cronicidad en pacientes que no recibieron tratamiento antimicrobiano correlacionó con la recurrencia de la diarrea. Es evidente que el niño desnutrido es deficiente en responder inmunológicamente (en especial con mecanismos de amplificación) a la infección entérica por gérmenes invasores. No debe perderse de vista que los niños estudiados continuaron viviendo en un ambiente sumamente hostil, en donde las mismas infecciones son responsables de la desnutrición prevaleciente. Además, es factible que parte de la cronicidad de los portadores se debió a reinfecciones a partir de focos recalcitrantes en la comunidad.

6.2. Efecto de la infección sobre el estado nutricional

Observaciones en Guatemala demostraron que niños que se habían recuperado de la desnutrición y que sufrieron shigelosis, entraban en balance negativo de nitrógeno (143). Recientemente se comprobó que existe una pérdida de proteínas en la shigelosis y otras diarreas específicas, a juzgar por una razón de alfa₁-antitripsina heces/suero mayor a 1,0. Así, el 87% de 15 niños con shigelosis mostró una enteropatía perdedora de proteínas (159). Por otro lado, estudios en Bangladesh revelaron una disminución marcada en el consumo calórico y en el coeficiente de absorción de niños con *Shigella*, rotavirus y ECET (119). El coeficiente de absorción de nitrógeno en la shigelosis disminuyó en 41% durante la fase aguda, y se mantenía deprimido hasta ocho semanas después del ataque. El efecto de la diarrea en restringir el consumo calórico ya había sido previamente demostrado en niños preescolares de Guatemala (109).

Estudios de campo que permitieron obtener curvas detalladas de crecimiento de niños en el área rural en Guatemala y Costa Rica mostraron que la shigelosis y otras diarreas específicas inciden sobre el crecimiento produciendo desgaste y achicamiento nutricionales (101, 111). Por ejem-

plo, la figura 5 representa el peso durante los tres primeros años de vida de un niño de Santa María Cauqué (107) evidenciando que la mayoría de los episodios de diarrea se asociaron con disminución en la velocidad de crecimiento, estancamiento o pérdida de peso. Colateralmente, la mayoría de las infecciones intestinales asociadas a diarrea coinciden con períodos de estancamiento en el crecimiento longitudinal (figura 6), esto es, inducen achicamiento (101). Los procesos infecciosos, en particular la diarrea, son los factores más importantes inductores de desgaste y desnutrición en países en desarrollo (99, 101, 111).

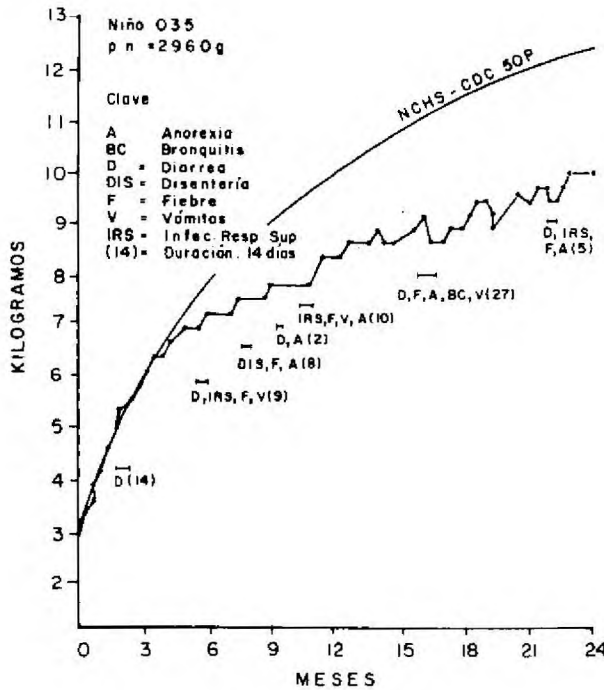


Figura 5: Curva de peso de un niño de Santa María Cauqué durante los primeros tres años de vida, en comparación con el 50 por ciento de la curva de referencia del NCHS. Nótese la alta recurrencia de la diarrea, y cómo la mayoría de los episodios se asocia con períodos de estancamiento o pérdida de peso. Eventualmente se produce desgaste nutricional.

7. RESISTENCIA DEL HUESPED

El feto está protegido de las infecciones por las barreras mecánicas y fisiológicas que le provee el ambiente intrauterino. Desde el momento del nacimiento y a través de toda su vida, el ser humano entra en contacto continuo con el ambiente biológico y es invadido por gérmenes patógenos que pueden causarle enfermedades, en especial diarrea. El huésped responde a la agresión mediante mecanismos de resistencia e inmunidad, fundamental-

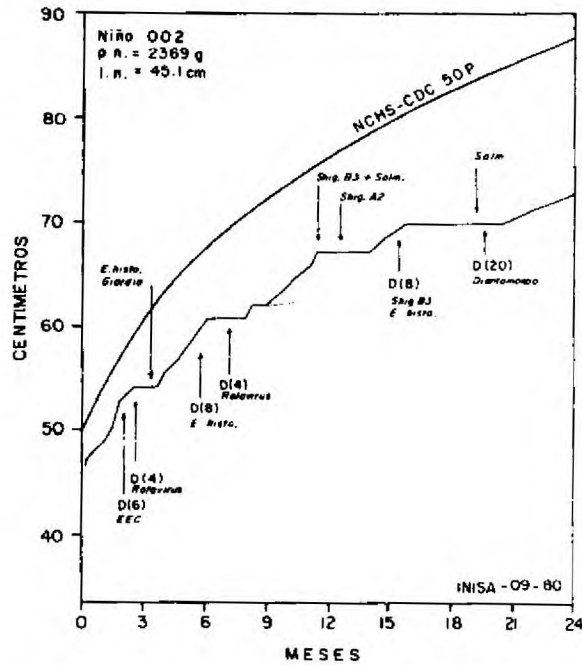


Figura 6: Curva de estatura de un niño indígena de Guatemala que nació con déficit de peso y de talla. Nótese como la mayoría de las diarreas asociadas a algún agente etiológico coincide con períodos de estancamiento en el crecimiento longitudinal. La suma de los eventos parece explicar buena parte del "achicamiento" (déficit de talla para edad) de los niños del área rural que sufren de diarrea.

mente no-específica y específica, presentándose una mezcla de ambas en la leche humana. Los factores no-específicos consisten en (a) la barrera gástrica, (b) la movilidad intestinal, y (c) la microflora indígena. La barrera gástrica está determinada fundamentalmente por una alta concentración de iones hidrógeno y probablemente por acciones enzimáticas que reducen significativamente la población de bacterias y protozoarios patógenos (53). La movilidad intestinal asegura el tránsito normal del bolo y de los gérmenes y virus disminuyendo las oportunidades de infección. Finalmente, la microflora intestinal es responsable de la inhibición y eliminación de una amplia variedad de microorganismos, principalmente bacterias, levaduras y protozoarios con potencial patogénico (35, 64).

7.1. Inmunidad secretora

El linfocito B tiene la capacidad de sintetizar inmunoglobulinas de las que la IgA secretora (IgA-S) es predominante, distinta, y la más importante. La IgA-S está constituida por dos moléculas de IgA séricas (IgA) unidas por la pieza secretora (sintetizada *in situ* en el intestino) y una cadena J que puede inducir polimerización de la IgA y de la IgM *in vivo* (66). Tal propie-

dad está ligada a una marcada resistencia a la acción de los jugos digestivos sin que se pierda su acción antimicrobiana.

La IgA-S se sintetiza primordialmente en células plasmáticas de la *lamina propria*, principalmente en acúmulos en las Placas de Peyer. Su acción está dirigida a los virus y bacterias y puede ser independiente de los mecanismos clásicos en que median las opsoninas y el complemento. El efecto antimicrobiano de la IgA-S puede aumentar, sin embargo, al interactuar con la lisozima y ciertos factores del complemento. Los coproanticuerpos frecuentemente aparecen antes que los anticuerpos séricos y correlacionan bien con el estado inmune, incluso mejor que los anticuerpos séricos. Una ausencia de coproanticuerpos va paralela a una mayor susceptibilidad del huésped a los patógenos. Por el contrario, niveles adecuados de anticuerpos pueden inhibir la adhesión, colonización e invasión por bacterias y virus intestinales (35).

7.2. Inmunidad celular

Esta reside en los precursores linfoides que se encuentran en la *lamina propria*, placas de Peyer, apéndice y otros "tejidos linfoides asociados al intestino" (GALT) (23). Una proporción importante de las células de los nódulos linfoides mesentéricos, de las Placas de Peyer, y de los linfocitos de la *lamina propria* tienen un origen tímico (35). La respuesta celular no sólo ocurre *in situ* sino a distancia, consecuente a la migración de células linfoides a órganos como la mama, después de haber sido estimulados por antígenos a nivel intestinal. El mecanismo de translocación y eventual anidamiento en otro órgano parece tener gran importancia en la protección del niño alimentado al seno materno. Las células con memoria inmunológica eventualmente pueden regresar al intestino ("homing") (67).

7.3. Alteraciones de la resistencia

Una disminución en la acidez gástrica, un aumento en el peristaltismo intestinal y una perturbación en la microbiota indígena, favorecen la adhesión, colonización o penetración de agentes de la diarrea. Tales alteraciones suelen ocurrir en la desnutrición severa. Por otro lado, los antibióticos, la diarrea crónica y malabsorción, particularmente consecuente a la disentería, pueden resultar en perturbaciones profundas de la microbiota y por ende favorecer las infecciones recurrentes (143).

Observaciones en poblaciones en desarrollo han revelado que los niños severamente desnutridos presentan una atrofia marcada del timo, amígdalas, ganglios linfáticos y placas de Peyer, que denotan una disminución en la proliferación celular (41). Además, en la desnutrición es posible que ocurra una disminución en la capacidad de síntesis de inmunoglobulinas y en la función del linfocito T. Así, se presenta un deterioro en la hipersensibilidad

tardía y en la transformación blástica y otras funciones del linfocito. Tales alteraciones son persistentes pero se corrigen rápidamente durante la recuperación nutricional. Debe advertirse que esas anomalías suelen presentarse cuando los estados de privación y desnutrición son marcados, aunque ciertas alteraciones en la función del timocito ocurren en niños que sufrieron desnutrición fetal (25).

A pesar de que existen alteraciones en los factores de resistencia no específicos y específicos en niños con desnutrición, debe indicarse que éstos pueden no ser los más importantes en determinar la mayor susceptibilidad y menor capacidad de respuesta a la infección que se observa en países en desarrollo. Más bien es evidente que la calidad del ambiente biológico en que el niño se encuentra es el factor principal (99).

7.4. Calostro y leche humanos

La leche humana es el factor más importante en determinar la alta resistencia del niño hacia las infecciones entéricas. Tal observación reviste mayor trascendencia por cuanto el efecto de la lactancia materna ofrecida en forma exclusiva durante los primeros meses de vida, protege al niño durante el período de mayor vulnerabilidad y riesgo, esto es, durante el primer año de vida (70, 98, 105).

La capacidad inmune de la leche materna se deriva de factores diversos que van de la barrera mecánica que se establece entre la boca del niño y el ambiente biológico, a la acción específica de anticuerpos y otros principios inherentes, cuadro 13. A pesar de que existe una variada flora microbiana en la areola y ducto externo de la mama, la mayoría de las bacterias que ahí se encuentran están en concentraciones relativamente bajas y usualmente no son patógenas (163). Por otro lado, siendo la concentración de electrolitos en la leche humana homeostática, el niño queda saciado y de esa manera se evita la necesidad de agua adicional que en gran probabilidad estaría contaminada en ambientes de pobreza (70, 98).

Sin embargo, son los factores propiamente anti-infecciosos los que le dan a la leche su carácter único e inimitable. Tales factores actúan específicamente sobre los agentes entéricos, como es el caso de los anticuerpos en las fracciones IgA-S, IgM e IgG.

Se han encontrado anticuerpos contra prácticamente todos los agentes que han sido investigados, incluyendo virus, bacterias, protozoarios y levaduras (59, 105). La concentración de inmunoglobulinas es alta en el calostro temprano decreciendo en pocos días para mantener un nivel bajo pero constante en la leche madura. No obstante, si se hace la corrección correspondiente al volumen de leche producido, se observa una alta concentración a través de toda la lactancia, incluso después de un año de lactación. Tales anticuerpos son bastante resistentes a la acción de los jugos gástricos e intestinales y mantienen su acción en el intestino (67). Asimismo, los lin-

Cuadro 13 : Factores anti-infecciosos en la leche humana

ESPECIFICOS

Anticuerpos (IgA, IgM, IgG)	Inactivación de virus, bacterias, protozoarios.
Linfocitos	Síntesis de anticuerpos
Factor anti-estafilococo	Inhibe infección sistémica por <i>Staphylococcus</i>

NO ESPECIFICOS

Lactoferrina	Bacteriostasis
Lisozima	Bacteriolisis
Lactoperoxidasa	Bacteriolisis
Complemento (C3, C4)	Opsonización
Factor (es) bífido (s)	Crecimiento de bifidobacterias
Factor RNAsa	Inhibición viral
Interferón	Inhibición viral
Macrófagos, polimorfon	Bactericida, fagocitosis
Ligandos	Inhibición bacteriana
Lípidos	Inhibición bacteriana y viral

focitos sintetizan anticuerpos, mientras que el factor anti-estafilococo tiene un efecto positivo sobre el curso de las infecciones sistémicas.

Aparte de esos factores, existen otros de naturaleza no específica, entre los cuales la lactoferrina posee un efecto quelante que liga al hierro libre manteniéndolo biodisponible para el organismo, pero removiéndolo del beneficio de las bacterias que lo requieren para su crecimiento. El efecto es tan poderoso como para inhibir el crecimiento bacteriano en leche humana mantenida sin refrigeración durante varias horas.

El factor (o factores) bífido es una sustancia poco estudiada cuya concentración es muchas veces mayor en la leche humana que en otros tejidos. La sustancia tiene la capacidad de estimular la proliferación de bacilos gram-positivo anaerobios no esporulados, principalmente *Bifidobacterium*, probablemente en cooperación con la lisozima y el complemento. Así, niños que nacen en forma tradicional en el hogar con amplia exposición a las materias fecales de la madre, y que son alimentados exclusivamente al seno desde su nacimiento desarrollan una flora predominante en bifidobacterias. La producción de ácidos grasos de cadena corta por dichas bacterias y el bajo pH resultante inhiben a los coliformes y otras bacterias fermentadoras y putrefactivas (103).

Los macrófagos y polimorfonucleares ejercen una función bactericida por fagocitosis y liberación de ciertos principios, que se cree previene el desarrollo de la enterocolitis necrotizante aguda. Finalmente, existen ligandos

y lípidos en la leche humana que ejercen acciones bacteriostáticas y bactericidas ya por la remoción de elementos necesarios a las bacterias, o directamente por interacción con los gérmenes.

Los factores anti-infecciosos de la leche humana son responsables de mantener una higiene homeostásica en el tracto gastrointestinal, por inhibición o eliminación de virus y gérmenes patógenos. Los anticuerpos, lactoferrina, complemento y células mononucleares actúan fundamentalmente a nivel del intestino delgado. Los anticuerpos, factor bífido, lisozima, complemento, y lactoferrina ejercen su acción a nivel del colon. Tal característica de la leche humana explica la baja incidencia de enfermedad diarreica en niños al seno materno en contraposición con niños destetados, ya sea en países industrializados o en los trópicos (70, 91, 98, 101).

8. TRATAMIENTO

Mucho se ha avanzado sobre el tratamiento de la enteritis y colitis infecciosas desde aquella posición ortodoxa que recomendaba el empleo de mezclas "antidiarreicas", laxantes, y drogas cardiotónicas, antiespasmódicas, y antieméticas. Modernamente el tratamiento de la diarrea se establece sobre una base científica y consiste primordialmente en corregir los efectos de la deshidratación y en eliminar el agente sólo cuando sea del caso.

8.1. Rehidratación oral

El avance en este campo se derivó de la demostración de que la absorción de agua y sodio se favorecía con la presencia de glucosa. Estudios clínicos y de laboratorio permitieron desarrollar una fórmula que aporta sodio, potasio y bicarbonato junto con glucosa, en tal composición como para lograr la rehidratación en pocas horas aún en niños que sufren del 10% de deshidratación (122, 130). La fórmula, Cuadro 14, divulgada por la Orga-

Cuadro 14: Composición (g/l) de las soluciones para lograr la rehidratación, O. M. S.

	v. b.	v. i.
Cloruro de sodio	3,5	4,0
Cloruro de potasio	1,5	1,0
Bicarbonato de sodio	2,5	-----
Acetato de sodio	-----	6,5
Glucosa	10,0	10,0

v. b. : vía bucal

v. i.: vía intravenosa

zación Mundial de la Salud, emplea soluciones orales que contienen en milimoles por litro, 90 de sodio, 20 de potasio, 80 de cloruro, 30 de bicarbonato y 111 de glucosa. La solución oral rehidratante glucosa-electrolitos (SOR) es efectiva en niños con infecciones por rotavirus, bacterias enterotoxigénicas y diarreas inespecíficas (123). Experiencias recientes en Costa Rica demostraron que también es eficaz en la diarrea por *C.fetus jejuni*. El método consiste en administrar la SOR (ORALYTE, UNICEF/WHO) ligeramente tibia por vía oral mediante el biberón, vaso o cucharita. Existen varios esquemas para la administración de la solución, y uno muy empleado alterna volúmenes de SOR con agua hervida. El procedimiento es efectivo aún en casos en que exista diarrea profusa y vómitos; el objetivo es administrar tanto fluido como el paciente pierda. La rehidratación casi siempre se logra en el término de seis horas o antes. La práctica actual es suspender los alimentos durante ese período, exceptuando la lactancia materna que debe continuar (162). Al lograrse la rehidratación y mejorarse el estado general del paciente, debe iniciarse la alimentación con alimentos sólidos o leche. Ciertos niños continúan con evacuaciones anormales durante algunas horas o días, y en tales casos se debe continuar administrando la SOR hasta la cesación de los síntomas.

8.2. Rehidratación intravenosa

Este método debe emplearse únicamente en aquéllos casos en que no ha sido factible o recomendable emplear la rehidratación oral. Existen diversos tipos de soluciones para rehidratación por venoclisis, pero una de las más recomendadas se ilustra en el Cuadro 14 (162).

9. COMENTARIO

Grandes progresos se han logrado en los últimos años en caracterizar los aspectos epidemiológicos, etiológicos, nutricionales y sanitarios de la enteritis y colitis infecciosas. Colateralmente, la Organización Mundial de la Salud, el UNICEF, el Banco Mundial y otras organizaciones internacionales, han reconocido la importancia de la diarrea como inductores de buena parte de la desnutrición en poblaciones en vías de desarrollo. La política de esas instituciones ha permitido estructurar programas e intervenciones para fomentar la lactancia materna y la rehidratación oral. Tales medidas reducirán la morbi-mortalidad por diarreas en las áreas intervenidas. Por otro lado, la Organización de las Naciones Unidas ha declarado como prioridad impostergable la cobertura del máximo porcentaje de la población con agua potable intradomiciliaria. Las intervenciones del agua y la educación en salud también afectarán la morbilidad por diarreas como ha sido el caso de ciertas naciones latinoamericanas en transición que han logrado disminuir significativamente la incidencia de diarrea y la mortalidad asociada.

En la presente discusión se puso énfasis en las diarreas en países en vías de desarrollo las cuales son causadas primordialmente por rotavirus, *E. coli* enterotoxigénica, *Shigella* y *Campylobacter*. En países industrializados, en donde la higiene es mejor, los rotavirus también son preponderantes, pero las intoxicaciones alimentarias tienen importancia relativa debido a la masificación de la industria de los alimentos. Por razones obvias, no se cubrieron las intoxicaciones por *Staphylococcus aureus*, *Clostridium* y *Bacillus cereus*. Por tratarse de procesos de naturaleza endógena y de relativa poca importancia en países en desarrollo, también se dejaron de lado la enterocolitis pseudomembranosa (*Clostridium difficile*), la enterocolitis necrotizante aguda (*Clostridium* spp. y cepas de *Klebsiella*) y las diarreas por levaduras y hongos.

Se espera que la investigación en el campo continúe con la búsqueda del posible papel etiológico de *Mycoplasma*, *Chlamydia*, otros virus, e incluso viroides y otras entidades moleculares. No obstante, la investigación de mayor interés para la protección de la salud será aquella que permita mejorar los conocimientos y técnicas para la prevención y control de la diarrea infecciosa.

10. BIBLIOGRAFIA

1. ADAM M, MORGAN O, PERSAUD C, GIBBS WN: Hyperinfection syndrome with *Strongiloides stercoralis* in malignant lymphoma. *Brit. Med. J.* 1: 264-266, 1973.
2. AMATO S, SIMHON A, YOLKEN RH, MATA L: El ensayo inmunosorbente enzima-conjugada en el diagnóstico de rotavirus. *Rev. Med. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)* 12: 73-78, 1977.
3. ASERKOF B, BENNETT JV: Effect of antibiotic therapy in acute salmonellosis in the fecal excretion of salmonellae. *N. Engl. J. Med.* 281: 636-640, 1969.
4. BACK E, SVENNERHOLM A-M, HOLMGREN J, MOLBY R: Evaluation of ganglioside immunosorbent assay for detection of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *J. Clin. Microbiol.* 10: 791-795, 1979.
5. BANATVALA JE, TOTTERDELL BM, CHRYSTIE IL, WOODS GN: In-vitro detection of human rotavirus. *Lancet* 2: 821, 1975.
6. BANWELL JG, SHERR H: Effect of bacterial enterotoxins on the gastrointestinal tract. *Gastroenterol.* 65: 467-497, 1973.
7. BEARD GM, PILFORD JN, THOULESS ME, FLEWETT TH: Rotavirus serotypes by serum neutralisation. *J. Med. Virol.* 5: 231-237, 1980.
8. BISHOP RF, CEMERON DJS, VEENSTRA AA, BARNES GL: Diarrhea and rotavirus infection associated with different regimens for postnatal care of newborn babies. *J. Clin. Microbiol.* 9: 525-529, 1979.
9. BISHOP RF, DAVIDSON GP, HOLMES IH, RUCK BJ: Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute gastroenteritis. *Lancet* 2: 1281-1283, 1973.
10. BLACK RE, MERSON MH, HUQ I, ALIM ARM, YANUS M: Incidence and seve-

- rity of rotavirus and *Escherichia coli* diarrhoea in rural Bangladesh. Implications for vaccine development. *Lancet* 1: 141-143, 1981.
11. BLACK RE, MERSON MH, RAHMAN ASMM, YANUS M, ALIM ARMA, HUO I, YOLKEN RH, CURLIN GT: A two-year study of bacterial, viral, and parasitic agents associated with diarrhea in rural Bangladesh. *J. Infect. Dis.* 142: 660-664, 1980.
 12. BLACKLOW NR, CUKOR G: Viral gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.* 304: 397-406, 1981.
 13. BLACKLOW NR, CUKOR G, BEDIGIAN MK, ECHEVERRIA P, GREENBERG HB, SCHREIBER DS, TRIER JS: Immune response and prevalence of antibody to Norwalk enteritis virus determined by radioimmunoassay. *J. Clin. Microbiol.* 10: 903-909, 1979.
 14. BLACKLOW NR, ECHEVERRIA P, SMITH DH: Serological studies with reovirus-like agent. *Infect. Immun.* 13: 1563-1566, 1976.
 15. BLUMENTHAL DS: Intestinal nematodes in the United States. *N. Engl. J. Med.* 297: 1437-1439, 1977.
 16. BRILL BM, WASILAUKAS BL, RICHARDSON SH: Adaptation of staphylococcal coagglutination technique for detection of heat-labile toxin of *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.* 9: 49-45, 1979.
 17. BUTZLER JP, DEKEYSER P, DETRAIN M, DEHAEN F: Related vibrios in stools. *J. Pediatr.* 82: 493-495, 1973.
 18. BUTZLER JP, SKIRROW MB: *Campylobacter* enteritis. *Clinics Gastroenterol.* 8: 737-765, 1979.
 19. CACERES A, MATA L: Serologic response of patients with Shiga dysentery. *J. Infect. Dis.* 129: 439-443, 1974.
 20. CAPPARELLI E, MATA LJ: Microflora of maize prepared as tortillas. *Appl. Microbiol.* 29: 802-806, 1975.
 21. CAUL EO, EGGLESTONE SI: Further studies on human enteric coronaviruses. *Arch. Virol* 54: 107-117, 1977.
 22. CRAIG JP: Preparation of vascular permeability factor of *Vibrio cholerae*. *J. Bacteriol.* 92: 793-795, 1966.
 23. CRAIG SW, CEBRA JJ: Peyer's patches: an enriched source of precursors for IgA-producing immunocytes in the rabbit. *J. Exp. Med.* 134: 188-200, 1971.
 24. CROSA JA, OLARTE J, MATA LJ, LUTTROPP LK, PEÑARANDA ME: Characterization of an R-plasmid associated with ampicillin resistance in *Shigella dysenteriae* type 1 isolated from epidemics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11: 553-558, 1977.
 25. CHANDRA RK, NEWBERNE PM: Nutrition, immunity and infection. Mechanisms of interactions pp 246, Plenum Press, New York, 1977.
 26. CHRYSTIE IL, TOTTERDELL BM, BANATVALA JE: Asymptomatic endemic rotavirus infections in the newborn. *Lancet* 1: 1176-1178, 1978.
 27. DALE DC, MATA LJ: Studies of diarrheal disease in Central America. XI Intestinal bacterial flora in malnourished children with shigellosis. *Am. J. Trop. Med.* 17: 397-403, 1968.
 28. DANCESCU P: Observations concerning the parasitic load, duration of infection and clinical manifestations of strongyloidiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 70: 162, 1976.

29. DAVIDSON GP, GOLLER I, BISHOP RF, TOWNLEY RRW, HOLMES IH, RUCK BJ: Immunofluorescence in duodenal mucosa of children with acute enteritis due to a new virus. *J. Clin. Pathol.* **28**: 263-266, 1975.
30. DEAN AG, CHING YC, WILLIAMS G, BARDEN B: Test for *Escherichia coli* enterotoxin using infant mice: application in a study of diarrhea in children in Honolulu. *J. Infect. Dis.* **125**: 407-411, 1972.
31. DEKEYSER P, GOSSUIN-DETRAIN M, BUTZLER JP, STERNON J: Acute enteritis due to related vibrio: first positive stool cultures. *J. Infect. Dis.* **125**: 390-392, 1972.
32. DOORMASHKIN RR, DAVIES HA, SMITH H, BIRD: Are coronavirus-like particles seen in diarrhoea stools really viruses? *Lancet* **1**: 199-200, 1980.
33. DUPONT HL, FORMAN SB, HORNICK RB, SNYDER MJ, LIBONATI JP, SHEAHAN DG, LABREC EH, KALAS JP: Pathogenesis of *E. coli* diarrhea. *N. Engl. J. Med.* **258**: 1-9, 1971.
34. DUPONT HL, OLARTE J, EVANS DG, PICKERING LK, GALINDO E: Comparative susceptibility of Latin American and United States students to enteric pathogens. *N. Engl. J. Med.* **295**: 1520-1521, 1976.
35. DUPONT HL, PICKERING LK: En: Infections of the gastrointestinal tract. Microbiology, pathophysiology and clinical features, pp 273, Plenum Medical Book Co., New York, 1980.
36. ESPARZA JÉ, VIERA DE TORRES B, PINERO A, CARMONA FO, MAZZALI DE ILJA R: Rotaviruses in Venezuelan children with gastroenteritis. *Am J. Trop. Med. Hyg.* **26**: 148-151, 1977.
37. ESPEJO RT, CALDERON E, GONZALEZ N, SALOMON A, MARTUSCELLI A, ROMERO P: Presence of two distinct types of rotavirus in infants and young children hospitalized with acute gastroenteritis in Mexico City, 1977. *J. Infect. Dis.* **139**: 474-477, 1979.
38. EVANS DG, EVANS DJ: New surface-associated heat-labile colonization factor antigen (CFA/II) produced by enterotoxigenic *Escherichia coli* of serogroups O6 and O8. *Infect. Immun.* **21**: 638-647, 1978.
39. EVANS DG, SATTERWHITE TK, EVANS DJ, DUPONT HL: Differences in serological responses and excretion patterns of volunteers challenged with and without the colonization factor antigen. *Infect. Immun.* **19**: 883-888, 1978.
40. EVANS DG, SILVER RP, EVANS DK JR, CHASE DG, GORBACH SL: Plasmid controlled colonization factor associated with virulence in *Escherichia coli* enterotoxigenic for humans. *Infect. Immun.* **12**: 656-667, 1975.
41. FAULK WP, MATA LJ, EDSALL G: Effects of malnutrition on the immune response in humans: a review. *Trop. Dis. Bull.* **72**: 89-103, 1975.
42. FILED M, GRAF LH, LAIRD WJ, SMITH PL: Heat-stable enterotoxin of *Escherichia coli*: in-vitro effects on guanylate cyclase activity, cyclic GMP concentration, and ion transport in small intestine. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **75**: 2800-2804, 1978.
43. FLEWETT TH, BRYDEN AS, DAVIES H: Diagnostic electromicroscopy of faeces. I. The viral flora of the faeces as seen by electron microscopy. *J. Clin. Pathol.* **27**: 603-608, 1974.
44. FLEWETT TH, BRUDEN AS, DAVIS H: Epidemic viral enteritis in a long-stay children's ward. *Lancet.* **1**: 4-5, 1975.

45. FLEWETT TH, DAVIES HA, BRYDEN AS, ROBERTSON MJ: Diagnostic electron microscopy of faeces. II. Acute gastroenteritis associated with reovirus-like particles. *J. Clin. Pathol.* **27**: 608-614, 1974.
46. FLORES J, GREENBERG H, KALICA A, WYATT R, KAPIKIAN A, CHANOCK R: Use of transcription probes to genotype rotaviruses. En: Abstracts, Fifth International Congress of Virology P47/10, p 429, Strasbourg, France, 1981.
47. FRANTZ JC, ROBERTSON DC: Immunological properties of *Escherichia coli* heat-stable enterotoxins: development of a radioimmunoassay specific for heat-stable enterotoxins with suckling mouse activity. *Infect. Immun.* **33**: 193-198, 1981.
48. FRETER R: Association of enterotoxigenic bacteria with the mucosa of the small intestine: mechanisms and pathogenic implications. En: Cholera and related diarrhoeas. 43rd Nobel Symposium, pp 155-170, Karger, Basel, 1980.
49. GANCARZ Z: Immunobiological methods in the diagnosis of human and animal trichinosis. *Exp. Med. Microbiol.* **20**: 219-225, 1968.
50. GANGAROSA EJ, BEISEL WR, BENYAHATI C, et al: The nature of the gastrointestinal lesion in Asiatic cholera and its relation to pathogenesis: a biological study. *Am. J. Trop. Med.* **9**: 125-131, 1960.
51. GANGAROSA EJ, MATA LJ, PERERA D, BARTH-PELLER L, MENDIZABAL C: Shiga bacillus dysentery in Central America. En: Proc. VIth Internatl. Epidemiol. Assoc. pp 254-267, 1971.
52. GANGAROSA EJ, PERERA D, MATA LJ, MENDIZABAL G, GUZMAN G, BARTH-PELLER L: Epidemic Shiga bacillus dysentery in Central America. II. Epidemiologic studies in 1969. *J. Infect. Dis.* **122**: 182-190, 1970.
53. GIANELLA RA, BROITMAN SA, ZAMCHECK N: Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: Studies in-vivo and in-vitro. *Gut* **13**: 251-256, 1972.
54. GIANELLA RA, DRAKE KW, LUTTRELL M: Development of a radioimmunoassay for *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin: comparison with the suckling mouse bioassay. *Infect. Immun.* **33**: 186-192, 1981.
55. GORBACH SL, KHURANA CN: Toxigenic *Escherichia coli* as a cause of infantile diarrhea in Chicago. *N. Engl. J. Med.* **187**: 791-795, 1972.
56. GORDON JE, ASCOLI W, PIERCE V, GUZMAN MA, MATA LJ: Studies of diarrheal disease in Central America. VI. An epidemic of diarrhea in a Guatemalan highland village with a component due to *Shigella dysenteriae* type 1. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **14**: 404-411, 1965.
57. GORDON JE, CHITKARA ID, WYON JB: Weanling diarrhea. *Am. J. Med. Sci.* **245**: 345-377, 1963.
58. GORDON JE, WYON JB, ASCOLI W: The second year death rate in less developed countries. *Am. J. Med. Sci.* **254**: 357-380, 1967.
59. GOLDMAN AS, SMITH CW: Host resistance factors in human milk. *J. Pediatr.* **82**: 1082-1090, 1973.
60. GREENBERG HB, KALICA AR, WYATT RG, JONES RW, KAPIKIAN AZ, CHANOCK RM: Rescue of non-cultivable human rotavirus by gene reassortment during mixed infection with ts mutants of a cultivatable bovine rotavirus. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* **78**: 420-424, 1981.
61. GREENBERG HB, SACK DA, RODRIGUEZ W, SACK RB, WYATT RG, KALICA AR, HORNSWOOD RL, CHANOCK RM, KAPIKIAN AZ: A microtiter soli-

- phase radioimmunoassay for detection of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *Infect. Immun.* 17: 541-545, 1977.
62. GREENBERG HB, WYAT RG, KALICA AR, YOLKEN RH, BLACK R, KAPIKIAN AZ, CHANOCK RM: New insights in viral gastroenteritis. En: *Perspectives in virology XI*, pp 163-187. Alan R. Liss Inc., New York, 1981.
 63. GUERRANT RL, BRUNTON IL, SCHNAITMAN TC, REBHUN LI, GILMAN AG: Cyclic adenosine monophosphate and alteration of Chinese hamster ovary cell morphology: a rapid, sensitive assay for the enterotoxins of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli*. *Infect. Immun.* 10: 320-327, 1974.
 64. GUERRANT RL: Pathophysiology of enterotoxic and viral diarrheas. En: *Workshop of Interactions of Diarrhea and Malnutrition*, Plenum Press, 1982, en prensa.
 65. GYLES C, SO M, FALKOW S: The enterotoxin plasmids of *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* 130: 40-49, 1974.
 66. HANSON LA, Comparative immunological studies of the immune globulins of human milk and of blood serum. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 18: 241-267, 1961.
 67. HANSON LA, CARLSSON B, AHLSTEDT S, SVANBORG C, KAIJSER B: Immune defense factors in human milk. *Mod. Probl. Pediatr.* 15: 63-72, 1975.
 68. HOLMES IH: Viral gastroenteritis. *Prog. Med. Virol.* 25: 1-35, 1979.
 69. HONDA T, TAGA S, TAKEDA Y, MIWATANI T: Modified Elek test for detection of heat-labile enterotoxin of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.* 13: 1-5, 1981.
 70. JELLIFFE DB, JELIFFE EFP: Human milk in the modern world. Psychological, nutritional and economic significance. Oxford University Press, New York, 1978.
 71. JOHANSSON ME, UHNOO I, KIDD AH, MADELEY CR, WADELL G: Direct identification of enteric adenovirus, a candidate new serotype, associated with infantile gastroenteritis. *J. Clin. Microbiol.* 12: 95-100, 1980.
 72. KAGAN IG: Serodiagnosis of parasitic infections. In: *Manual of clinical immunology*, 2nd Edition. Rosa NR and Friedman H, Ed. pp 573-604, American Society for Microbiology, Washington D.C., 1980.
 73. KALICA AR, PURCELL RH, SERENO MM, WYATT RG, KIM HW, CHANOCK RM, KAPIKIAN AZ: A microtiter-solid-phase radioimmunoassay for detection of human reovirus-like agent in stools. *J. Immunol.* 118: 1275-1279, 1977.
 74. KAPIKIAN AZ, CLINE WL, GREENBERG HB, WYATT RG, KALICA AR, BANKS CE, JAMES HD, FLORES J, CHANOCK RM: Antigenic characterization of human and animal rotaviruses by immune adherence hemagglutination assay (IAHA): evidence for distinctness of IAHA and neutralization antigens. *Infect. Immun.* 33: 415-425, 1981.
 75. KAPIKIAN AZ, CLINE WL, MEBUS CA, WYATT RG, KALICA AR, JAMES HD, WANKIRK D, CHANOCK RM, KIM HW: A new complement fixation test for the human reovirus-like agent of infantile gastroenteritis using the Nebraska calf diarrhea virus as antigen. *Lancet* 1: 1056-1061, 1975.
 76. KAPIKIAN AZ, YOLKEN RH, GREENBERG HB, WYATT RG, KALICA AR, CHANOCK RM, KIM HW: Gastroenteritis viruses. En: *Diagnostic procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections*. Lennette EH and Schmidt NJ, Ed. pp 927-995. American Public Health Association, Washington, D.C., 1979.
 77. KAPIKIAN AZ, WYATT RG, DOLIN R, THORNHILL TS, KALICA AR, CHA-

- NOCK RM: Visualization by immune electron microscopy of a 27 nm particle associated with acute infectious non-bacterial gastroenteritis. *J. Virol.* 10: 1075-1081, 1972.
78. KAPIKIAN AZ, WYATT RG, GREENBERG HB, KALICA AR, KIM HW, BRANDT CD, RODRIGUEZ WJ, PARROTT RH, CHANOCK RM: Approaches to immunization of infants and young children against gastroenteritis due to rotaviruses. *Rev. Infect. Dis.* 2: 459-469, 1980.
 79. KARMALI MA, FLEMMING PC: Application of the Fortner principle to isolation of *Campylobacter* from stools. *J. Clin. Microbiol.* 10: 245-248, 1979.
 80. KAUFFMAN F, DUPONT AJ: *Escherichia coli* strains from infantile epidemic gastroenteritis. *Acta Pathol, Microbiol. Scand* 27: 552-564, 1970.
 81. KEUSCH GT, JACEWICZ M: The pathogenesis of *Shigella* diarrhea. V. Relationship of Shiga enterotoxin, neurotoxin, and cytotoxin. *J. Infect. Dis* 131: S33-39, 1975.
 82. KEUSCH GT, JACEWICZ M: The pathogenesis of *Shigella* diarrhea. VI. Toxin and anti-toxin in *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* infections in humans. *J. Infect. Dis* 135: 552-556, 1977.
 83. KIDD AH, MADELEY CR: In-vitro growth of some fastidious adenoviruses from stool specimens. *J. Clin. Pathol.* 34: 213-216, 1981.
 84. KJELDSBERG E: 40-43 nm viruslike particles associated with gastroenteritis. *Ultrastruct. Pathol.* 1: 457-459, 1980.
 85. KONNO T, SUZUKI H, IMAI A, KUTSUZAWA T, ISHIDA N, KATSUSHIMA N, SAKAMOTO M, KITAOKA S, TSUBOI R, ADACHI M: A long-term survey of rotavirus infection in Japanese children with acute gastroenteritis. *J. Infect. Dis.* 138: 569-576, 1978.
 86. KOURANY M, VASQUEZ MA, MATA LJ: Prevalence of pathogenic enteric bacteria in children of 31 Panamanian communities. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 20: 608-615, 1971.
 87. KOURANY M, VASZQUEZ MA, SAENZ RE: Edwardsiellosis in man and animals in Panama. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J. Trop. Med. Hyg.* 26: 1183-1190, 1977.
 88. KURTZ JB, LEE TW, CRAIG JW, REED SE: Astrovirus infections in volunteers. *J. Med. Virol.* 3: 221-230, 1979.
 89. KURTZ JB, LEE TW, PICKERING D: Astrovirus-associated gastroenteritis in a children's ward. *J. Clin. Pathol.* 30: 948-952, 1977.
 90. LEE JA, KEAN BH: International conference on the diarrhea of travellers - new directions in research: a summary. *J. Infect. Dis.* 137: 355-369, 1978.
 91. LEPAGE P, MUNYAKAZI C, HENNART P: Breast-feeding and hospital mortality in children in Rwanda. *Lancet* 2: 409-411, 1981.
 92. LEVINE MM, DUPONT HL, KHODABAUELOU M, et al.: Long-term *Shigella*-carrier state. *N. Engl. J. Med.* 288: 1169-1171, 1973.
 93. LEVINE MM, RENNELS MB, DAYA V, HUGHES TP: Hemagglutination and colonization factors in enterotoxigenic and enteropathogenic *Escherichia coli* that cause diarrhea. *J. Infect. Dis.* 141: 733-737, 1980.
 94. LEWIS HM, PARRY JV, DAVIES HA, PARRY RP, MOTT A, DOURMASHKIN RR, SANDERSON PJ, TYRELL DAJ, VALMAN HB: A year's experience of the rotavirus syndrome and its association with respiratory illness. *Arch. Dis. Childh.* 54: 339-346, 1979.

95. MADELEY CR, COSGROVE BP: 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. *Lancet* 2: 451-452, 1975.
96. MADELEY CR, COSGROVE BP: Caliciviruses in man. *Lancet* 1: 199-200, 1976.
97. MATA L: Estudio sobre la incidencia de shigellosis en Guatemala. *Rev. Biol. Trop. (Costa Rica)* 5: 211-230, 1957.
98. MATA L: Breast-feeding: main promoter of infant health. *Am. J. Clin. Nutr.* 31: 2058-2065, 1978.
99. MATA LJ: The Children of Santa María Cauqué: A prospective field study of health and growth. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, 1978.
100. MATA L: Perspectiva epidemiológica, control, prevención e investigación de la diarrea en Costa Rica. *Rev. Méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica)*. 15: 1-20, 1980.
101. MATA L: Breast-feeding, diarrhea and malnutrition in less developed countries. En: *Clinical Disorders in Pediatric Nutrition*. Lifshitz F, Ed. Marcel Dekker, Inc. New York 1981, en prensa.
102. MATA LJ, CASTRO F: Epidemiology, diagnosis and impact of Shiga dysentery in Central America. En: *Industry and Tropical Health. VII. Proc. 8th Conf. Indust. Counc. Trop. Health* p 30-37, 1974.
103. MATA LJ, URRUTIA JJ: Intestinal colonization of breast-fed children in a rural area of low socioeconomic level. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 176: 93-109, 1971.
104. MATA LJ, URRUTIA JJ: Shigellosis. En: *Diseases of children in the Subtropics and Tropics*. Jelliffe DB, Stanfield JP, Ed., 3rd Ed. Edward Arnold, London p 492-498, 1978.
105. MATA LJ, WYATT RG: The uniqueness of human milk: host resistance to infection. *Am. J. Clin. Nutr.* 24: 976-986, 1971.
106. MATA LJ, GANGAROSA EJ, CACERES A, PERERA D, MEJICANOS ML: Epidemic Shiga bacillus dysentery in Central America. I. Etiologic investigations in Guatemala, 1969. *J. Infect. Dis.* 122: 170-180, 1970.
107. MATA LJ, KRONMAL RA, VILLEGAS H: Diarrheal diseases: a leading world health problem. En: *Cholera and related diarrheas*. 43rd Nobel Symposium. Stockholm, Karger, Basel, p 1-14, 1980.
108. MATA L, MOHS E, HERNANDEZ F: Los virus de las diarreas. En: *Enfermedades diarreicas en el niño*. 4 Ed. Hosp. Inf. Méx. p 105-112, 1977.
109. MATA LJ, KRONMAL RA, URRUTIA JJ, GARCIA B: Effect of infection on food intake and the nutritional state: perspectives as viewed from the village. *Am. J. Clin. Nutr.* 30: 1215-1227, 1977.
110. MATA LJ, CORDON M, FERNANDEZ R, MEJICANOS ML, URRUTIA JJ: Estudio cuantitativo de la flora fecal en pacientes con disentería Shiga. En: *Simposio sobre Disentería Shiga en Centroamérica*. OPS, Publ. Cient. No. 283, p 95-101, 1974.
111. MATA L, JIMENEZ P, ALLEN MA, VARGAS W, GARCIA ME, URRUTIA JJ, WYATT RG: Diarrhea and malnutrition. Intervention for their control in a transitional population. Nobel Conference 3. *Acute Enteric Infections in Children*. New Prospects for Treatment and Prevention, Stockholm, 1981, en prensa.
112. MATA L, LIZANO C, HERNANDEZ F, MOHS E, HERRERO L, PEÑARANDA ME, GAMBOA F, LEON J. Agentes infecciosos en la diarrea del niño hospitalizado en Costa Rica. *Bol. Hosp. Inf. Méx.* 34: 955-969, 1977.
113. MATHAN M, MATHAN VI, SWAMINATHAN SP, YESSUDASS S, BAKER SJ:

- Bay of Bengal. *J. Infecto. Dis.* **132**: 15-19, 1975.
132. RAPPAPORT RS, BONDE G: Development of a vaccine against experimental cholera and *Escherichia coli* diarrheal disease. *Infect. Immun.* **32**: 534-541, 1981.
 133. RETTIG PJ: *Campylobacter* infections in human beings. *J. Pediatr.* **94**: 855-864, 1979.
 134. RHODE JE, NORTHRUP RS: Taking science where the diarrhoea is. En: Acute diarrhoea in childhood. Ciba Found Symp. 42 (new ser.) 0339-358, Elsevier/Excerpta/North Holland, Amsterdam, 1976.
 135. RICHARDSON NJ, KOORNHOF HJ, BOKKENHEUSER VD: Long-term infections with *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni*. *J. Clin. Microbiol.* **13**: 846-849, 1981.
 136. RODRIGUEZ WJ, KIM HW, BRANDT CD, BISE B, KAPIKIAN AZ, CHANOCK RM, CURLIN G, PARROTT RH: Rotavirus gastroenteritis in the Washington, D. C. area. *Am. J. Dis. Child.* **134**: 777-779, 1980.
 137. ROWLAND MGM, BARRELL RAE, WHITEHEAD RG: Bacterial contamination in traditional Gambian weanling foods. *Lancet* **1**: 136-138, 1978.
 138. SACK DA, SACK RB: Test for enterotoxigenic *Escherichia coli* using Y1 adrenal cells in miniculture. *Infect. Immun.* **11**: 334-336, 1975.
 139. SACK DA, HUDA S, NEOGI PKB, DANIEL RD, SPIRA WM: Microtiter ganglioside enzyme-linked immunosorbent assay for *Vibrio* and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxins and antitoxin. *J. Clin. Microbiol.* **11**: 35-40, 1980.
 140. SACK RB, GORBACH SL, BANWELL JG: Enterotoxigenic *Escherichia coli* isolated from patients with severe cholera-like disease. *J. Infect. Dis.* **123**: 378-385, 1971.
 141. SCHNAGL RD, RODGER SM, HOLMES IH: Variation of human rotavirus electropherotypes occurring between rotavirus gastroenteritis epidemics in central Australia. *Infect. Immun.* **33**: 17-21, 1981.
 142. SCHNAGL RD, HOLMES IH, MACKAY-SCOLLAY EM: Coronavirus-like particles in Aboriginal and non-Aboriginals in Western Australia. *Med. J. Aust.* **1**: 307-309, 1978.
 143. SCRIMSHAW NS, TAYLOR CE, GORDON JE: Interactions of nutrition and infection. W.H.O. Monograph Series No. 57, 329 pp, Geneva, 1968.
 144. SIMHON A, CHRYSTIE IL, TOTTERDELL BM, BANATVALA JE, RICE SJ, WALKER-SMITH JA: Sequential rotavirus diarrhoea caused by virus of the same subgroup. Submitted to *Lancet*, 1981.
 145. SIMHON A, REYES L, PADILLA R, MATA L: Ensayo inmunosorbente enzima-conjugada (ELISA) e inmunohemólisis pasiva (IHP) de la toxina lábil de *Escherichia coli*. *Rev. Latinoa. Microbiol.* En prensa.
 146. SKIRROW MB: *Campylobacter* enteritis - A new disease. *Brit. Med. J.* **2**: 9-11, 1977.
 147. SMIBERT RM: Family 1. *Spirillaceae* Genus II *Campylobacter*. En: *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*, 8th Ed. Buchanan RE and Gibbons NE, Ed. pp 207-212, Williams and Wilkins, Baltimore, 1974.
 148. SMIBERT RM: The genus *Campylobacter*. *Ann. Rev. Microbiol.* **32**: 603-709, 1978.
 149. SOLOMAN P, WEINSTEIN L, JORESS SM: Studies of the incidence of carriers of enteropathogenic *Escherichia coli* in a pediatric population. *J. Pediatr.* **58**: 716-

- 721, 1961.
150. SONZA S, HOLMES IH: Coproantibody response to rotavirus infection. *Med. J. Aust.* 2: 496-499, 1980.
 151. SPRATT JC, MARCKS MI, GOMERSALL M, GILL P, PAI CH: Nosocomial infantile gastroenteritis associated with minirovirus and calicivirus. *J. Pediatr.* 93: 922-926, 1978.
 152. STAVRIC S, JEFFREY D: A modified bioassay for heat-stable *Escherichia coli* enterotoxin. *Can. J. Microbiol.* 23: 331-336, 1977.
 153. SVENNERHOLM A-M, HOLMGREN J: Identification of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin by means of a ganglioside immunosorbent assay (GMI-ELISA). *Curr. Microbiol.* 1: 19-23, 1978.
 154. TAKEUCHI A, SPRINZ H, LABREK EH: Experimental bacillary dysentery: An electron microscopic study of the response of the intestinal mucosa to bacterial invasion. *Am. J. Pathol.* 47: 1011-1044, 1965.
 155. TALLET S, MACKENSIE C, MIDDLETON P, KERZNER B, HAMILTON R: Clinical laboratory and epidemiological features of viral gastroenteritis in infants and children. *Pediatrics* 60: 217-222, 1977.
 156. TANIGUCHI K, URASAWA S, URASAWA T: Further studies of 35-40 nm virus-like particles associated with outbreaks of acute gastroenteritis. *J. Med. Microbiol.* 14: 107-118, 1981.
 157. TUFVESSON B, JOHNSON T: Immunoelectroosmophoresis for detection of reo-like virus: methodology and comparison with electron microscopy. *Acta Pathol. Microbiol. Scand. Section B* 84: 225-228, 1976.
 158. TUFVESSON B, JOHNSON B, PERSSON B: Family infections by reolike virus. *Scand. J. Infect. Dis.* 9: 257-261, 1977.
 159. WAHED MA, RAHAMAN MM, GILMAN RH, GREENOUGH WB, SARKER SA: Protein-losing enteropathy in diarrhoea: application of 1-antitrypsin assay. ICDDR B, Work. Paper 22, 12 pp, Bangladesh 1981.
 160. WATTEN RH, BECKNER WM, CROSS JH: Clinical studies of capillariasis philippinensis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 66: 828-834, 1972.
 161. W.H.O. SCIENTIFIC WORKING GROUP: Rotavirus and other viral diarrhoeas. *Bull. W.H.O.* 58: 183-198, 1980.
 162. WORLD HEALTH ORGANIZATION: Scientific working group reports, 1978-1980. W.H.O. Geneva, 1980.
 163. WYATT RG, MATA LJ: Bacteria in colostrum and milk of Guatemala Indian women. *J. Trop. Pediatr.* 15: 159-162, 1969.
 164. WYATT RG, JAMES WD, BOHL EH, THEIL KW, SAIF LJ, KALICA AR, GREENBERG HB, KAPIKIAN AZ, CHANOCK RM: Human rotavirus type 2: Cultivation in-vitro. *Science* 207: 189-191, 1980.
 165. WYATT RG, YOLKEN RH, URRUTIA JJ, MATA L, GREENBERG HB, CHANOCK RM, KAPIKIAN AZ: Diarrhea associated with rotavirus in rural Guatemala: a longitudinal study of 24 infants and young children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 28: 325-328, 1979.
 166. YOLKEN RH, GREENBERG HB, MERSON MH, SACK RB, KAPIKIAN AZ: Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin. *J. Clin. Microbiol.* 6: 439-444, 1977.
 167. YOLKEN RH, KIM HW, CLEM T, WYATT RG, KALICA AR, CHANOCK RM,

- KAPIKIAN AZ: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of human reovirus-like agent of infantile gastroenteritis. *Lancet* 2: 263-266, 1977.
168. YOLKEN RH, WYATT RG, KALICA AR, KIM WH, BRANDT CD, PARROTT RH, KAPIKIAN AZ, CHANOCK RM: Use of free viral immunofluorescence assay to detect human reovirus-like agent in human stools. *Infect. Immun.* 16: 467-471, 1977.
169. YOLKEN RH, WYATT RG, ZISSIS G, BRANDT CD, RODRIGUEZ WJ, KIM HW, PARROTT RH, URRUTIA JJ, MATA L, KAPIKIAN AZ, CHANOCK RM: Epidemiology of human rotavirus types 1 and 2 as studied by enzyme-linked immunosorbent assay. *N. Eng. J. Med.* 299: 1156-1161, 1978.

AGRADECIMIENTOS

Se deja constancia del apoyo recibido de la Vicerrectoría de Investigación (Universidad de Costa Rica), del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas, y del Proyecto de Alimentación y Nutrición (AID 515 - T - 026), Costa Rica. Los autores agradecen la colaboración de las señoritas Giovanna Carrillo, Patricia González y Rita Vargas.