

Monografías

Diarrea por *Escherichia Coli*

1a de tres partes

Alejandro Cravioto, Juan José García, Carlos Eslava
Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM

El estudio de la asociación entre ciertos serotipos de *Escherichia coli* (*E. coli*) con procesos diarreicos ha conducido a la identificación de tres diferentes mecanismos por medio de los cuales este tipo de bacterias interactúa con las células epiteliales del intestino: 1) adherencia, indispensable para que la bacteria pueda acercarse, pegarse y colonizar en el epitelio de ciertas áreas del intestino; 2) producción de proteínas bacterianas (toxinas), que se liberan una vez que la bacteria ha colonizado el intestino, dando lugar a la estimulación de la secreción de agua y electrolitos; y 3) invasión y reproducción bacteriana dentro del citoplasma de las células epiteliales del intestino, lo cual permite a las bacterias evadir los mecanismos de protección del hospedero, una vez que se encuentran en el interior de la célula.

El desarrollo de diversas técnicas de laboratorio ha permitido clasificar a las cepas de *E. coli* en cuatro grupos principales: enteropatógeno (EPEC), enterotoxigénico (ETEC), enteroinvasivo (EIEC) y enterohemorrágico (EHEC). Existe la propuesta para considerar un quinto

grupo a que se ha denominado enteroagregativo (EAggEC) el cual incluye cepas de *E. coli* que se adhieren con un patrón específico a células de cultivo en el laboratorio¹. En el cuadro 1 se presenta un resumen de las principales características de estas diferentes cepas.

Cepas EPEC. Las cepas EPEC afectan la mucosa intestinal conduciendo a la disolución del borde en cepillo mediante vesiculación de las microvellosidades, lo cual da como resultado la pérdida de disacaridasas y de una extensa superficie de absorción. Es una causa importante de diarrea en recién nacidos y en lactantes, así como de brotes en cuneros².

Las manifestaciones clínicas más comunes de las infecciones producidas por EPEC, además de diarrea, son la presencia de fiebre en cerca del 60% de los pacientes afectados y síntomas respiratorios hasta en el 50% de ellos. En menores de un año la deshidratación se observa hasta en una tercera parte de los casos. La duración habitual de la enfermedad es de una semana. En los cuadros severos se

Cuadro 1. Características de los tipos de *Escherichia Coli* causantes de diarrea en seres humanos

Características	EPEC	ETEC	EIEC	EHEC	EAggEC
Mecanismo de patogenicidad	Adherencia a células epiteliales, producción de citotoxina	Enterotoxinas termolábil (LT) y termo estable (ST)	Invasión y multiplicación en las células epiteliales	Producción de citotoxina vero (tipo shiga)	Aún no definidos
Grupos de edad afectados	Recién nacidos y lactantes, viajeros y turistas	Menores de 5 años de edad, viajeros, o turistas	Todas las edades	Todas las edades	
Distribución geográfica	Mundial	Países en desarrollo	Mundial	Mundial, predomina en países desarrollados	Niños menores
Serogrupos asociados	44,55,86,111,119, 125,126,127,142	6,8,15,20,25,27, 63,78,114,128, 148,153,159,167,169	28ac,112ac,124, 136,143,144,152, 164,167	O126:H11,O128:H2, 145,O157:H7	44,86,111,125,126, Insuficiente como herramienta diagnóstica

Fuente: Levine MM, et. al. J. INFECT DIS, 1987; 155:337-89

refiere distensión abdominal sugestiva de fleo paralítico en aproximadamente el 10% de los pacientes. En niños menores de un mes, estos cuadros pueden cursar con septicemia, alcanzando una letalidad hasta del 70%³.

En un estudio realizado por Cravioto et al.⁴ sobre el riesgo de diarrea durante el primer año de vida asociado con colonización inicial y subsecuente por enteropatógenos específicos, los autores encontraron que 34 de 53 (64%) niños colonizados por EPEC presentaron diarrea, con una duración promedio de 8 días, acompañada de fiebre en el 63% y de vómito en el 48% de los casos. Los casos más severos se observaron en niños menores de 6 meses, requiriendo hospitalización e hidratación parenteral dos de ellos. Los niños mayores de seis meses estudiados por estos autores⁴, fueron tratados exitosamente solo con rehidratación oral. Los autores destacaron el hecho de que 8 de los 53 niños antes referidos se re infectaron con otra cepa EPEC durante el primer año de vida, pero sólo en dos de ellos se presentó un cuadro diarreico. Esta observación así como la distribución por edades que tiene la infección causada por estos gérmenes, sugieren el desarrollo de inmunidad protectora posterior a una infección inicial.

Cepas ETEC. La diarrea producida por cepas ETEC se presenta como consecuencia del efecto de una o dos enterotoxinas, una termolábil y otra termoestable. El cuadro clínico que inducen estas bacterias es similar al que se observa en el caso del cólera, presentándose de ocho a doce evacuaciones al día por un período de cuatro a cinco días. Las cepas ETEC son una causa importante de diarrea en niños menores de cinco años de edad y la causa más importante de diarrea del viajero. Los casos fatales son poco frecuentes.

Dupont et al.³ refieren un paciente con antecedente de gastrectomía infectado por una cepa ETEC que requirió hasta treinta litros de líquidos intravenosos para mantener su hidratación.

Cravioto et al.⁴ describen que 93% de los niños de una cohorte conformada por 72 niños rurales, seguidos por dos años a partir del nacimiento, fueron colonizados por cepas ETEC durante el primer año de vida.

En 23 (33%) de 70 niños infectados por ETEC se presentó un cuadro de diarrea asociado al microorganismo. La mayor frecuencia de asociación se observó con cepas productoras de enterotoxina termoestable sola o en combinación con

enterotoxina termolábil. Los primeros casos de diarrea se presentaron a partir del sexto mes de vida. El riesgo de diarrea estuvo asociado además de la producción de enterotoxinas con la expresión de un factor de adherencia fimbriado; y la presencia de éste se relacionó, a su vez, con la adquisición de inmunidad natural contra infección subsecuente por cepas productoras del mismo antígeno fimbriado.

En la mayoría de los casos se observó una diarrea leve, asociada en menor frecuencia con vómito o fiebre que cuando los niños se infectaron con cepas EPEC.

El tipo de enterotoxina producida no estuvo relacionado con los síntomas o la severidad del cuadro diarreico. Independientemente de la edad, todos los niños con diarrea asociada a infección por ETEC fueron tratados en su hogar con soluciones de rehidratación oral.

Cepas EIEC. Las cepas EIEC afectan la mucosa del colon y producen un cuadro disintérico similar, aunque habitualmente menos severo, al que produce *Shigella dysenteriae* tipo 1. Las manifestaciones clínicas asociadas con esta infección son evacuaciones en poca cantidad acompañadas de moco y sangre, dolor abdominal tipo cólico y fiebre. Como ocurre con la shigelosis, la enfermedad habitualmente es autolimitada y las muertes ocasionadas por ella son poco comunes³.

Cepas EHEC. El aislamiento de cepas EHEC se ha relacionado con la presencia de diarrea esporádica, de colitis hemorrágica o febril, de síndrome urémico hemolítico y de púrpura trombótica trombocitopénica en niños, adultos y ancianos⁵. La colitis hemorrágica asociada a infección por cepas EHEC es un padecimiento autolimitado, caracterizado por diarrea de inicio brusco con dolor abdominal⁶. Las evacuaciones líquidas se acompañan de una descarga hemorrágica, la cual semeja un sangrado de tubo digestivo bajo. Este padecimiento infeccioso se distingue de una colitis inflamatoria por no acompañarse de fiebre y por la ausencia de leucocitos y piocitos en las heces^{5,6}. Las cepas EHEC afectan tanto la mucosa del íleon terminal como la del colon a través de la liberación de citotoxinas que destruyen células VERO, (VT1 y VT2), similares en estructura y función a la toxina producida por *shigella dysenteriae* tipo I2.

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es una de las principales causas de daño renal en niños^{5,7}; se define por

la presencia de anemia hemolítica microangiopática, insuficiencia renal aguda y trombocitopenia. La forma clásica o idiopática del SUH se presenta principalmente en lactantes y preescolares⁸ precedida, por lo general, de un cuadro de diarrea aguda con sangre. El daño renal se caracteriza por edema y desprendimiento de las células endoteliales del glomérulo, con coagulación intravascular y presencia de depósitos de fibrina⁶¹. Estas alteraciones disminuyen el flujo sanguíneo glomerular, lo cual probablemente conduce al daño renal⁹. El mecanismo por medio del cual las cepas EHEC producen este daño a nivel del riñón no se ha definido aún, como tampoco la participación de las verotoxinas en la fisiopatología del padecimiento. Se conoce, sin embargo que el SUH se presenta con mayor frecuencia en individuos infectados por cepas que producen VT2 sola o asociada con la producción de VT15.

Louis y Obrig¹⁰ han propuesto que la colitis hemorrágica favorece la aparición de SUH al facilitar el acceso a la circulación tanto de las Verotoxinas como del lipopolisacárido (LPS) de las bacterias. Estos mismos autores han propuesto que la inhibición de la síntesis de proteínas por la citotoxinas facilita el efecto coagulante del LPS o del LPS-unido a interleucina-1B (IL-1B) y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) sobre las células endoteliales. Esta respuesta induce cambios importantes en el balance homeostático del glomérulo renal, conduciendo a un cuadro de SUH. Aunque estos resultados requieren de estudios confirmatorios, es probable que la interacción del LPS bacteriano con las células endoteliales pueda dar lugar a cambios glomerulares que conduzcan a la aparición de SUH, sin la necesidad de la participación de las citotoxinas fuera del ámbito intestinal^{11, 13}.

En la cohorte estudiada por Cravioto et al.⁴ 82% de las cepas EHEC se aislaron durante un episodio de colitis hemorrágica o de diarrea severa con sangre. Otros estudios muestran que la enfermedad es autolimitada, cuando no se complica con SUH.

Cepas EA_ggEC. Las cepas EA_ggEC constituye el grupo más recientemente descrito de cepas de *E. coli* causantes de diarrea. Estas bacterias, al parecer, dañan las vellosidades del colon produciendo una necrosis hemorrágica, aunque los mecanismos patogénicos de estos gérmenes aún no están totalmente esclarecidos. Epidemiológicamente se considera como una causa importante de diarrea persistente en niños. En la cohorte estudiada por Cravioto et al.¹⁴ se informó

una frecuencia de 636 episodios de diarrea durante los dos años de seguimiento, de los cuales el 9% tuvo una duración mayor a 14 días, encontrándose cepas EA_ggEC en el 51% de éstos y con menor frecuencia en casos de diarrea aguda o en las heces de niños sin diarrea. Adicionalmente, en los 78 cuadros de diarrea en los que se aislaron cepas EA_ggEC en 25 se observaron heces con sangre, siendo estas bacterias el patógeno aislado con mayor frecuencia de un total de 71 episodios de diarrea con sangre¹⁴. Los serotipos de EA_ggEC identificados en cuadros de diarrea con sangre y en casos de diarrea persistente fueron similares.

Ciclo biológico. Dada la naturaleza del cuadro clínico y del tipo de agente involucrado, destaca el hecho de que el reservorio de *E. coli* es el intestino del ser humano, aunque hay cepas que provienen del intestino de otras especies, en particular del ganado (Fig. 1).

De esta manera, la fuente de infección la constituyen los individuos enfermos o los portadores que eliminan en sus heces estas bacterias, por lo que las condiciones de higiene

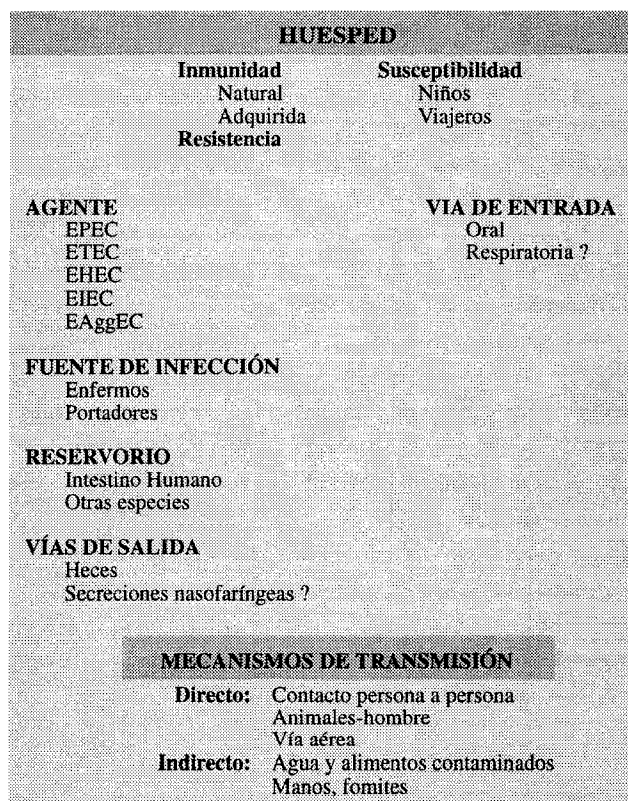


Fig. 1 Cadena de transmisión de cepas de *Escherichia Coli* causantes de diarrea.

y saneamiento ambiental inmersas dentro de las características ecológicas que introduce el hombre en razón de sus actividades sociales, económicas y políticas, van a propiciar el surgimiento o desaparición de este tipo de padecimientos^{15,16}. Los variados mecanismos de transmisión, aunque comunes a las diferentes cepas de *E. coli*, aparentemente no incluyen la participación de vectores, pero presentan algunas particularidades que a continuación se señalan.

Las cepas EPEC se transmiten predominantemente por vía fecal-oral, aunque se ha sugerido que la infección puede ocurrir también por contacto directo de persona a persona, habiéndose demostrado hace tiempo, la participación de un perro mascota en un brote intrafamiliar³. En el ambiente hospitalario se considera que es posible la transmisión por polvo y fomites. Tanto el personal de salud, como los miembros de la familia, pueden excretar el serotipo de EPEC involucrado en un brote sin presentar manifestaciones clínicas y, por lo tanto, actuar como portadores. Dada la asociación de sintomatología respiratoria asociada con cuadros de diarrea causados por EPEC, se plantea que esta vía pueda participar también en la transmisión de la enfermedad.

Las Cepas ETEC se transmiten por ingestión de alimentos contaminantes como ensaladas, frutas crudas y vegetales, y en el caso de los lactantes se considera que tienen un papel importante los alimentos utilizados durante la ablactación y el destete; el agua de consumo pueda contaminarse también con esta bacteria. Las infecciones experimentales en voluntarios humanos han permitido conocer que la dosis infectante de ETEC es de aproximadamente 100 millones de bacterias.

En el caso de las cepas EIEC la información disponible a partir del estudio de brotes reconoce la asociación de casos con el consumo de alimentos contaminados^{3,15}, aunque la forma más frecuente de infección es probablemente de persona a persona.

La infección por cepas EHEC se considera como una zoonosis. Se han aislado cepas EHEC del ganado bovino, así como de carne molida de res responsable de brotes a través del consumo de hamburguesas cocinadas insuficientemente³. Existen informes sobre la transmisión de EHEC a través de la red municipal de agua¹⁷, así como por la ingestión de una bebida preparada a base de manzana¹⁸.

Existe falta de información precisa con respecto a las fuentes de infección de cepas EAggEC, aunque por su comportamiento endémico a nivel comunitario puede suponerse que su fuente de transmisión sea por alimentos y agua contaminados¹⁵. En el cuadro 1 se presenta un resumen de algunas características relativas al comportamiento epidemiológico de las diversas cepas de *E. coli* causante de diarrea en seres humanos.

El ingreso de estos microorganismos al hospedero se realiza por vía oral, y el desarrollo o no de un cuadro clínico va a depender de los mecanismos de defensa constitucionales del individuo, los relacionados a la inmunidad, a la dosis del inóculo y a factores de patogenicidad de la cepa infectante. De los primeros, las barreras más importantes que deben superar estas bacterias son el pH del estómago, la presencia de sales biliares en el duodeno y el movimiento peristáltico del intestino¹⁹.

La inmunidad natural desempeña un importante papel en la protección contra las infecciones por *E. coli*. En lo que respecta a la de tipo pasivo destaca que en las comunidades en que perdura la alimentación al seno materno como forma prioritaria o única de alimentación infantil, la incidencia de diarrea es menor en comparación con aquellas en que la leche materna se ha sustituido por el uso de fórmulas, probablemente debido al riesgo de contaminación fecal en la preparación de la leche de vaca y en el manejo de los biberones. Estudios recientes han mostrado que la protección que aporta la leche materna contra la diarrea es altamente específica, dirigida contra los elementos que permiten a las bacterias interactuar con las células intestinales. Un ejemplo al respecto es el estudio realizado por Cravioto et al.²⁰ en el que se demuestra la presencia de una respuesta específica de IgA secretora (sIgA) en muestras de calostro y leche materna contra una adhesina de 94 kDa producida por cepas EPEC, la cual le permite a la bacteria adherirse y esfacelar el intestino humano. Experimentalmente se ha identificado también la presencia de anticuerpos específicos tipo sIgA en calostro y leche materna contra cada tipo de fimbrias producidas por cepas ETEC, las cuales pueden conferir inmunidad pasiva y transitoria en seres humanos y animales infectados por estas bacterias²¹.

La inmunidad adquirida por infección natural queda de manifiesto, en los grupos de riesgo, ya que, en particular los cuadros producidos por cepas EPEC y ETEC predominan en edades tempranas, tanto en nuestro medio

como en otros países en desarrollo. La falta de experiencia inmunológica en zonas de mayor desarrollo socioeconómico propicia que quienes viajan a lugares de alta prevalencia de diarrea lleguen a exponerse y presentar enfermedad clínica. Cravioto et al.⁴ observaron una baja incidencia de diarrea

en infecciones subsecuentes causadas por una cepa de *E. coli* similar a la que había colonizado previamente el intestino de niños estudiados longitudinalmente por estos autores. La figura 1 resume la cadena de transmisión de cepas *E. coli* causantes de diarrea.

Referencias

1. Cravioto A, Eslava C. Vacunas contra *Escherichia coli* causante de diarrea en humanos. En: Escobar GA, Valdespino GJL, Sepúlveda AJ (ed.) Vacunas, ciencia y salud. México, Secretaría de Salud 1992;493-501.
2. Hart CA, Batt RM, Sauders JR. Diarrhea caused por *Escherichia coli*. *Ann Trop Paediatr* 1993;13:121-31.
3. Dupont H, Mathewson JJ. *Escherichia coli* Diarrhea. In: Evans AS, Brachman PS (ed.) Bacterial Infections of Humans. Epidemiology and control. United States of America: Plenum Medical Book Company. 1991;239-54.
4. Cravioto A, Reyes RE, Trujillo F, Uribe F, Navarro A, De la Roca JM, Hernández JM, Pérez G, Vázquez V. Risk of diarrhea during the first year of life associated with initial and subsequent colonization by specific enteropathogens. *Am J Epidemiol* 1990;131:886-904.
5. Karmali MA. Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1989;2:15-38
6. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983;308:681-5.
7. Kleanthous H, Smith HR, Scotland SM y col. Haemolytic uraemic syndrome in the British Isles, 1985-88: association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 2: Microbiological aspects. *Arch Dis Childh* 1990;65:722-7.
8. Grandesen WR, Damm MAS, Anderson JA y col. Further evidence associating hemolytic uremic syndrome with infection by verotoxin producing *Escherichia coli* 0157:H7. *J. Infect Dis* 1986;154:522-4.
9. Koster F, Boonpucknavig V, Sajaho S y col. Renal histopathology in the hemolytic-uremic syndrome following shigellosis. *Clin Nephrol* 1984;21:126-33.
10. Louise CB, Obrig TG. Shiga toxin-associated hemolytic-uremic syndrome: combined cytotoxic effects of Shiga toxin, interleukin-1B, and tumor necrosis factor alpha on human vascular endothelial cells in vitro. *Infect Immun* 1991;59:4173-9.
11. Moore KM, Andreoli SP, Esmon NL y col. Endotoxin enhances tissue factor and suppresses thrombomodulin expression of human vascular endothelium in vitro. *J Clin Invest* 1987;79:124-30.
12. Lindberg AA, Karnell A, Wentraub A. The lipopolysaccharide of *Shigella* bacteria as a virulence factor. *Rev Infect Dis* 1991;13(suppl):S279-84.
13. Keusch GT, Thea D. Invasive and tissue-damaging enteric bacterial pathogens: bloody diarrhea and dysentery. In: Schaechter M, Medoff G, Eisenstein B. (ed) Mechanisms of Microbial Disease. United States of America: Williams and Wilkins. 1993;264-80.
14. Cravioto A, Tello A, Navarro A, Ruíz J, Villafan H, Uribe F, Eslava C. Association of *Escherichia coli* Hep-2 adherence patterns with type and duration of diarrhea. *Lancet* 1991;337:262-4.
15. Benenson AS. (ed.) el control de las enfermedades transmisibles en el hombre. Publicación Científica no. 538. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud. 1992;97-106.
16. Levine MM, Levine OS: Changes in human ecology and behavior in relation to the emergence of diarrheal diseases, including cholera. *Proc Natl Acad Sci USA*.1994;91:2390-4.
17. Swerdlow DL, Woodruff BA, Brady RC, Friffin PM, Tippen S, Donnell HD Jr, Gelreich E, Payne BJ, Meyer A Jr, Wells JG, et al. A waterborne outbreak in Missouri of *Escherichia coli* 0157:H7 associated with bloody diarrhea and death. *Ann Intern Med* 1992;117:812-9.
18. Besser RE, Lett SM, Weber JT, Doyle MP, Barrett TJ, Wells JG, Griffin PM. An outbreak of diarrhea and hemolytic uremic syndrome from *Escherichia coli* 0157:H7 in fresh-pressed apple cider. *JAMA* 1993;269:2264-6.
19. Schaechter M, Eisenstein BI. Establishment of infectious diseases. In: Schaechter M, Medoff G, Eisenstein B. (ed.) Mechanisms of Microbial Disease. United States of America: Williams and Wilkins. 1993;3-15.
20. Cravioto A, Tello A, Villafan H, Ruíz J, del Vedoso S, Neeser JR. Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to Hep-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human calostrum and breast milk. *J Infect Dis* 1991;163:1247-55.
21. Cravioto A. Presencia de factores específicos en leche materna contra cepas de *Escherichia coli* causantes de diarrea en humanos. *Gac Med Mex* 1990;126:35-42.