

## Mesa Redonda

### Infecciones gastrointestinales prevalentes en pediatría

A. GRANDE BENITO, P. GAYOL BARBA, J.C. REDONDO ALONSO, P. GONZÁLEZ HERNÁNDEZ

*Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca.*

Pese a los enormes esfuerzos realizados en el campo de la prevención, las infecciones gastrointestinales constituyen hoy día uno de los grupos de enfermedades más importantes y de mayor significado en la práctica pediátrica. Son la principal causa de morbilidad y mortalidad infantil en todo el mundo, especialmente en los países en vías de desarrollo y se ha llegado a decir que si no existiesen las infecciones gastrointestinales, el índice de mortalidad sería el mismo entre los países del tercer mundo y los países desarrollados. En el conjunto de países de Asia, África y América del Sur existen unos 338 millones de niños menores de 5 años de los cuales un 7% muere de diarrea antes de cumplir dicha edad. Además, una gran parte de los supervivientes tienen como secuela una malnutrición y una alteración digestiva severa que se mantiene a lo largo de toda la vida<sup>(1)</sup>.

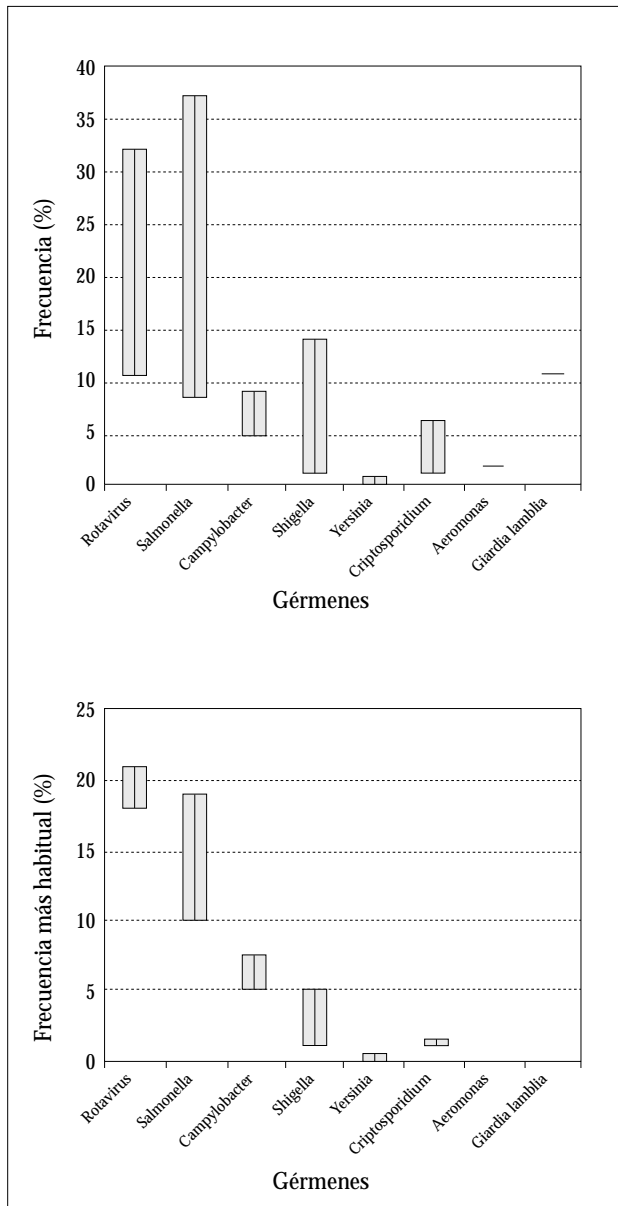
En nuestro medio esta situación no existe en su grado extremo, pero, sin embargo, puede observarse cómo existe una diferencia notable en cuanto a frecuencia de infecciones gastrointestinales en niños con diferentes factores ambientales, tanto en lo referente a tipo de alimentación, como nivel económico-cultural, condiciones de vivienda y hábitat geográfico. La incidencia anual de diarrea aguda infantil en los países industrializados se estima actualmente entre 1,3 y 2,3 episodios por niño, siendo las cifras más elevadas en niños que asisten a colectividades. En EE.UU. más de 200.000 niños son hospitalizados cada año por diarrea aguda lo que representa unas 900.000 jornadas de hospitalización<sup>(2)</sup>.

Según la procedencia geográfica de la información que se utilice van a manejarse prevalencias porcentuales muy diferentes de los diferentes agentes etiológicos que causan estas patologías. Ello es fácilmente explicable, porque los gérmenes causales son muy distintos entre sí según el área

geográfica estudiada y aun dentro de ella, según el hábitat socio-económico considerado, la estación del año o las edades de los niños estudiados.

A pesar de los progresos en la identificación de los agentes etiológicos, el esclarecimiento de los mecanismos patogénicos y en el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas, las causas específicas de las gastroenteritis agudas (GEA) siguen sin determinarse en un alto número de casos. En los países desarrollados, donde predominan las infecciones por virus, un diagnóstico etiológico puede llegar a hacerse en el 50-80% de los procesos, aunque con costes muy elevados; entre el 10 y el 20% son de causa bacteriana siendo *Salmonella* y *Campylobacter* los más frecuentes; el resto corresponden a infecciones víricas y parasitarias. En los países en desarrollo el porcentaje de las causas bacterianas y parasitarias puede llegar al 65%, siendo los patógenos causales en orden de frecuencia *Shigella*, *Vibrio cholerae* y *E. Coli* enterotoxigénico<sup>(3)</sup>.

En España, en la revisión efectuada por Del Castillo<sup>(4)</sup> sobre la mayoría de los trabajos publicados en revistas médicas o comunicaciones a congresos médicos durante el periodo 1980-1990, el predominio de los enteropatógenos causantes de infecciones gastrointestinales en niños menores de 14 años corresponde en primer lugar a los virus: Rotavirus (RV) que representan el 18-21%, seguido en orden de frecuencia por *Salmonella*, con porcentajes entre el 10-19%, *Campylobacter*, con frecuencia entre el 5-7,5%, *Shigella* entre el 1-5% y *Yersinia* que es la bacteria menos frecuente encontrada, menos del 1%. (Fig. 1 y Tabla I). Con ligeras variaciones, similares tasas de incidencia han sido también obtenidas, al igual que por otros autores<sup>(5,6)</sup>, por nosotros en un estudio efectuado en nuestro medio en los años 1996 y 1997 (Fig. 2 y Tablas II y III).



**Figura 1.** F. del Castillo. Estudio de los principales enteropatógenos en las diarreas infantiles en España. Med Clin 1992; 99:69-74. Período: 1980-1990. N° de casos: 86.798. Edades: < 14 años.

**Agentes infectantes del aparato digestivo:** La lista de enteropatógenos causantes de infecciones gastrointestinales ha ido creciendo a medida que se ha ido disponiendo de métodos de cultivo con mayor sensibilidad y especificidad, de anticuerpos monoclonales, de sondas moleculares y de atmósferas controladas (Tabla IV).

**TABLA I.** FRECUENCIA DE ENTEROPATÓGENOS EN GASTROENTERITIS INFANTILES EN ESPAÑA, DURANTE EL PERIODO 1980-1990<sup>(6)</sup>.

	N° de casos	Edades	Periodo analizado
	86.798	< 14 años	1980-1990
Gérmene	Frecuencia (%)	Frecuencia más habitual (%)	
Rotavirus	10,5-32,2	18-21	
Salmonella	8,5-37,2	10-19	
Campylobacter	5-9	5-7,5	
Shigella	1-14	1-5	
Yersinia	0,1-0,8	0,1-0,4	
Criptosporidium	0,9-6,1	0,9-1,4	
Aeromonas*	1,7		
Giardia lamblia*	10,7		

\* Sólo una publicación

F. del Castillo. Estudio de los principales enteropatógenos en las diarreas infantiles en España. Med Clin 1992;99:69-74.

## PATOGÉNESIS DE LAS INFECCIONES GASTROINTESTINALES

La probabilidad de infección intestinal refleja el equilibrio entre los factores de virulencia intrínsecos de los patógenos intestinales (capacidad de adherencia, invasión, secreción de toxinas o lesión anatómica) y los mecanismos de defensa del huésped.

### 1.-Factores microbianos

**A.- Bacterianos:** La mayor parte de los enteropatógenos que causan GEA, penetran en el organismo a través de la vía oral y colonizan el intestino antes del comienzo de la sintomatología de la enfermedad diarrea. Una etapa fundamental del proceso de colonización en casi todos los casos, es la **adherencia** al epitelio intestinal: para que una bacteria pueda alterar la función intestinal es preciso que sea capaz de adherirse a la mucosa<sup>(7)</sup>.

Los mecanismos de adherencia son muy específicos y están mediados por interacciones del tipo hormona-receptor entre **estructuras bacterianas (pili)** y los puntos **receptores específicos de la superficie del enterocito**. Este proceso utiliza a menudo lectinas o adhesinas, moléculas muy

Infecciones gastrointestinales prevalentes en pediatría

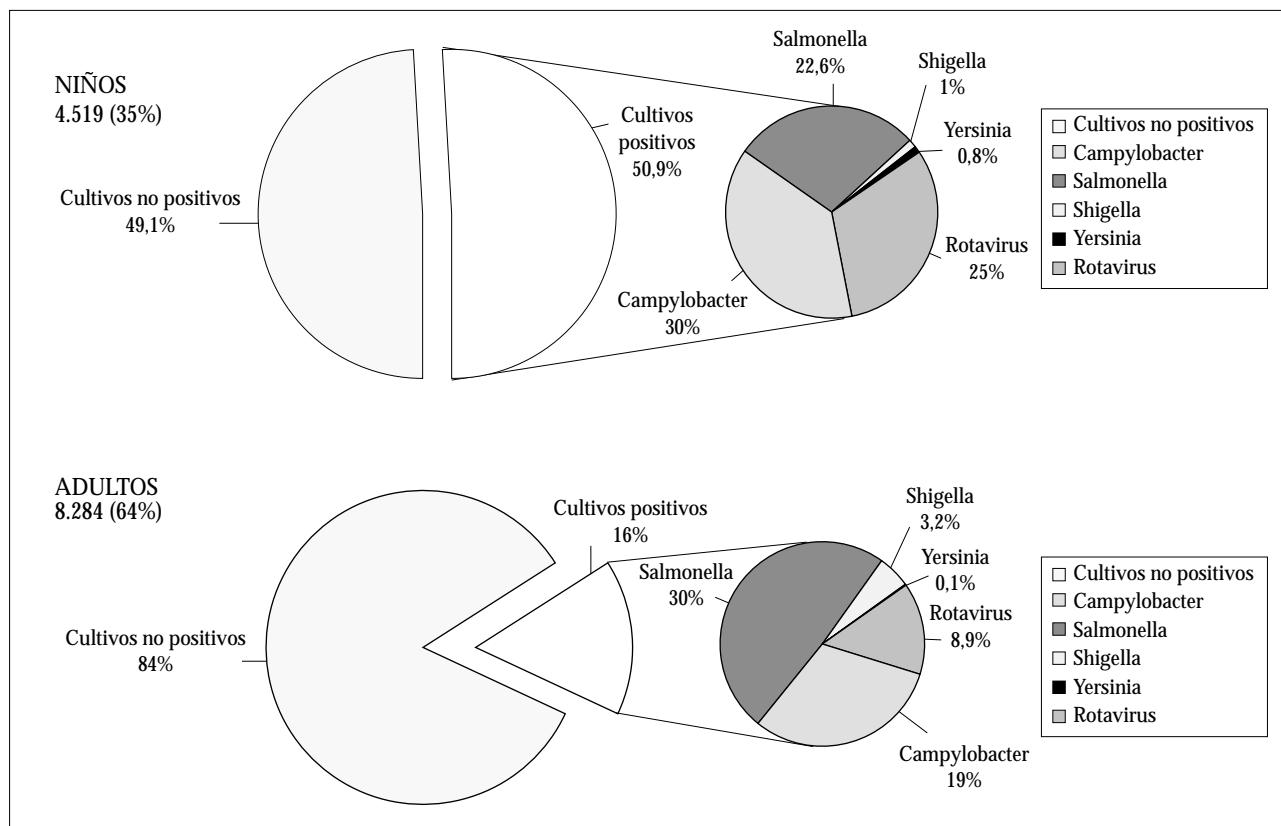


Figura 2. Etiología de GEA. Hospital Santa Cruz y San Pablo de Barcelona (1992-1995). *Enferm Infecc Microb Clin* 1997, 15.

TABLA II. ETIOLOGÍA DE GEA. HOSPITAL SANTA CRUZ Y SAN PABLO DE BARCELONA (1992-1995).

	Cultivos	Cultivos Positivos	Campylo.	Salmonella	Shigella	Yersinia	Rotavirus
Niños	4.519	2.301	611	460	21	17	512
%	(35)	(50,9)	(30)	(22,6)	(1)	(0,8)	(25)
Adultos	8.284	1.349	257	405	44	2	120
%	(64)	(16)	(19)	(30)	(3,2)	(0,1)	(8,9)
Total	12.793	3.380	868	865	65	19	632
(%)	(26,5)	(25,6)	(25,6)	(1,9)	(0,5)		(18,7)

Cultivos mixtos

6,8%

*Enferm Infecc y Microbiol Clín* 1997; 15: 349-356

F. del Castillo. Estudio de los principales enteropatógenos en las diarreas infantiles en España. *Med Clin* 1992;99:69-74.

similares que interactúan con fracciones hidrocarbonadas de la membrana vellositaria favoreciendo la adherencia. Las lectinas y adhesinas, están localizadas en las bacterias en los pili, membranas filamentosas de la superficie bacteriana for-

madadas por proteínas y, en los protozoos, *entamoeba* y *giardia lamblia*, en la membrana superficial<sup>(8)</sup>. La existencia de **receptores específicos** (gangliósidos GM1) en la membrana de los enterocitos se halla bajo control genético y depen-

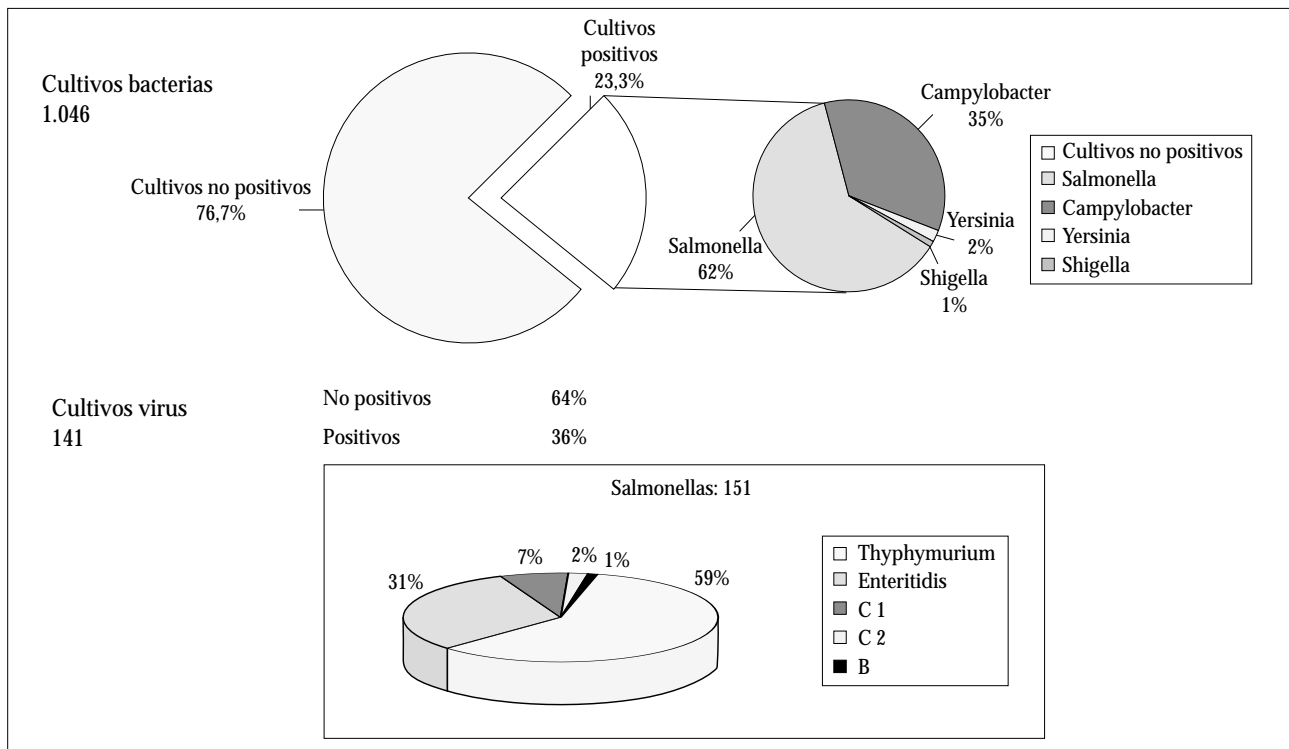


Figura 3. GEA infantil. Hospital universitario de Salamanca (1996-1997).

de de un fenotipo heredado según el modelo mendeliano. Ello explicaría porqué en el seno de una misma población en contacto con un mismo agente infeccioso sólo resultan afectados unos sujetos y otros son respetados: en el caso del *E. Coli* enterotoxigénico (ECET) los que carecen de receptor específico, que va a permitir la adherencia<sup>(9)</sup>.

Una vez terminado el proceso de adherencia, la bacteria puede volverse enteropatógena bien por **secreción de toxina** que atraviesa el enterocito y activa la adenilciclasa o bien por **invasión de la mucosa**.

- **Secreción de toxinas:** Las *enterotoxinas* son sustancias elaboradas por las bacterias capaces de provocar la secreción de fluidos y electrolitos por el intestino. Comprenderían dos tipos de sustancias:

**a.-exotoxinas** que provocan diarrea por modificación del transporte de los electrolitos a través del enterocito "sin inducir alteración de la mucosa" (por estimular la adenilciclasa del enterocito que produce una elevación de la síntesis de AMP cíclico por la mucosa del intestino delgado lo que produce menor absorción y mayor secreción de Na, Cl y agua); ejemplo la toxina del *V. Colera* y del *ECET*, *Clo-*

*tridium difficile* y *Yersinia*. *Stafilococcus aureus*, *Bacillus cereus* y *Clostridium perfringens* producen la toxina previamente a la llegada de la bacteria al huésped, tras contaminar alimentos que, al ser ingeridos, junto a las toxinas, producen la enfermedad.

**b.-citotoxina:** toxinas que provocan alteración directa de la mucosa intestinal hasta el punto de causar muerte celular epitelial: ejemplo ciertas cepas de *E. Coli* y el *Clostridium difficile*.

Algunos gérmenes producen toxina con capacidades mixtas (toxina shiga de la *Shigella* y toxina vero del *E. Coli* enterohemorrágico (ECEH). La capacidad de producir toxinas está regulada por plásmidos (material genético extracromosómico) siendo posible la transmisión de esta capacidad de unas bacterias a otras.

-**Capacidad de invasión:** Algunas bacterias el prototipo de las cuales es la *Shigella*, aunque también la *Salmonella*, *Yersinia*, *Campilobacter* y ciertas cepas de *E. Coli*, van a producir invasión de la mucosa intestinal pudiendo producir úlceras sangrantes localizadas, sobre todo en colon e íleon terminal. Aunque también pueden producir toxinas pode-

TABLA IV. GÉRMENES PREVALENTES EN LAS INFECCIONES GASTROINTESTINALES EN PEDIATRÍA.

**1.- Bacterias:**

- Gástricas: *Helicobacter pylori*
- Intestinales:
  - *Salmonella: enteritidis, typhimurium, cholera suis.*
  - *Shigella: 4 especies: dysenteriae, sonnei, flexneri y boydii.*
  - *Campylobacter.*
  - *Yersinia.*
  - *E. coli: enteropatógeno, enterotóxico enteroinvasivo y enterohemorrágico.*
  - Otros: *Vibrio. Aeromonas. Clostridium perfringens y difficile, Plesiomonas.*
  - Tras ingestión alimenticia de toxinas: *Bacillus cereus. Staphylococcus aureus y Clostridium perfringens.*

**2.- Virus:**

- Rotavirus
- Adenovirus entérico
- Agente Norwalk
- Astrovirus
- Coronavirus

**3.- Parásitos:**

- Protozoos: *Giarda lamblia*  
 Amebas: *Entamoeba*  
*Criptosporidium*
- Nematodos. *Ascaris. Trichuris. Strongyloides. Ancylostoma.*
- Cestodos o gusanos planos: *Hymenolepis nana*

**4.- Hongos:** *Candida*

rosas, para producir la infección necesita tener poder invasivo. Contrariamente a los agentes enterotoxigénicos que colonizan esencialmente el intestino delgado, las bacterias que actúan de modo invasivo colonizan en primer lugar el colon aunque pueda afectarse también íleon (en *Salmonellas* y al inicio de la infección por *Shigellas*).

Tras la llegada de los gérmenes al intestino, se multiplican en los enterocitos difundiendo lateralmente a otros enterocitos (*Shigella*) o hacia la lámina propia (*Salmonella* y *Yersinia*) pudiendo secundariamente producir una diseminación a partir del intestino. Esta invasión de la mucosa con multiplicación de gérmenes, va a producir una reacción inflamatoria aguda y ulceración y la consiguiente pérdida de agua y electrolitos por hipersecreción, probablemente causada esta por la acción de una enterotoxina que también producen estas bacterias y que además tiene capacidad de inhibir la síntesis proteica ocasionando la muerte celular<sup>(7,10)</sup>.

La dosis infectante que se requiere para desencadenar la infección gastrointestinal varía de una especie de enteropatógeno a otro y va desde 100 microorganismos en el caso de la *Shigella* y *Giarda* hasta cerca de un millón para el *E. Coli* enteropatógeno y la *Salmonella*<sup>(11)</sup>.

El *Helicobacter pylori* (HP), a diferencia de los demás patógenos que son incapaces de colonizar en el estómago, ha encontrado en la cavidad gástrica su hábitat natural, causando allí el proceso inflamatorio que acompaña de manera prácticamente constante al individuo infectado por este bacilo: gastritis crónica antral y, más raramente en el niño, úlcus.

Para ello este bacilo microaerófilo, produce una proteína, la *ureasa*, factor enzimático fundamental para su supervivencia, ya que al desdoblar la urea, el amonio resultante envuelve al germen "como una nube", neutralizando la acidez gástrica y consiguiendo en su alrededor un pH de

6-7 que le permite sobrevivir e iniciar la colonización desde el espesor del moco gástrico. La hidrofobia de su superficie le facilita su penetración en la mucosa gástrica, adheriéndose firmemente al epitelio en algunos casos o sobreviviendo en el moco en otros. Algunas cepas (aproximadamente el 50%) producen una citotoxina vacuolizante (VacA) con efecto citopático sobre los cultivos celulares y que produce vacuolas en las células epiteliales. Algunos de los antígenos del HP, especialmente la ureasa, atraen y activan a los macrófagos de la lámina propia, liberando interleucinas 1 y 6 y factor de necrosis tumoral alfa que atrae a los leucocitos y promueve su adhesión a las células endoteliales con el consiguiente aumento de la permeabilidad y, en suma, efecto inflamatorio. Los mismos antígenos bacterianos estimulan a las células T y B que producen anticuerpos específicos. Los mecanismos por los que el HP produce gastritis y en unos pocos pacientes úlcera o cáncer, se desconocen<sup>(12)</sup>.

**B- Víricos:** Tras la llegada de las partículas virales al intestino delgado, íleon incluido, invaden las células maduras del epitelio de la mucosa (**mecanismo citopático**), que al ser afectadas se descaman a la luz liberando partículas víricas que luego se pueden ver en las heces. La diarrea no sobreviene cuando las células de las vellosidades están invadidas por los virus, sino cuando estas células son reemplazadas en la vellosidad por células inmaduras que provienen de las criptas. La diarrea parece ser el resultado, no tanto de un daño viral directo, sino de este estado subsiguiente poco diferenciado del revestimiento intestinal.

Las lesiones que afectan a determinadas zonas del intestino delgado proximal, (afectación parcheada) van a producir un acortamiento de las vellosidades con hipertrofia de las criptas. El epitelio se ocupa por células que han emigrado rápidamente desde las criptas y que no han pasado el proceso de diferenciación normal. Estos enterocitos inmaduros presentan a nivel del borde de la vellosidad intestinal una disminución de su actividad de transporte de sodio acoplado a la glucosa y de la actividad lactasa. La pérdida hidroelectrolítica que se produce tras la eliminación del virus de las células epiteliales del intestino, se debe a dos causas: a la disminución de la capacidad de absorción de los enterocitos inmaduros y a un fenómeno osmótico secundario a la malabsorción de lactosa producida por insuficiencia de la actividad lactasa<sup>(9)</sup>.

Después de la agresión viral la recuperación depende del rápido recambio del epitelio y de que este recupere su función normal. En sujetos bien alimentados este proceso de restauración suele estar completado en 4-5 días; la malnutrición altera este proceso de reparación intestinal.

## 2.-Factores de defensa del huésped

-Jugo gástrico: La mayoría de los enteropatógenos son susceptibles al pH ácido por lo que la exposición a la **acidez gástrica** (pH < 4) reduce significativamente el número de bacterias viables que llegan al intestino delgado. Numerosas cepas bacterianas, *Salmonellas*, *Colibacilos* y *Vibrio cholerae*, son destruidas a un pH < 4. Pacientes con resección gástrica y aclorhidria tienen mayor tendencia a estas infecciones. Experimentalmente se ha demostrado que el bicarbonato por vía oral aumenta la susceptibilidad a infección por *Shigella*, *E. coli* y *Vibrio cholerae*. El **vaciado gástrico rápido**, también se ha postulado como factor predisponente a la infección, ya que permite una exposición más corta del organismo al ambiente ácido del estómago<sup>(11)</sup>.

-Otro medio de defensa importante es la **actividad peristáltica**, que cuando es normal desocupa rápidamente el intestino delgado de los microorganismos atrapados en el moco. El peristaltismo intestinal barre las bacterias ingeridas pasándolas del intestino delgado directamente al colon; los opiáceos y bloqueantes ganglionares que inhiben la motilidad permiten un mayor contacto entre mucosa y enteropatógeno, pudiendo favorecer el sobrecrecimiento bacteriano.

-El **sistema inmunitario de la mucosa** representa otro medio de defensa del intestino frente a las bacterias. La respuesta inmune a los enteropatógenos depende, tanto de componentes sistémicos, como de la mucosa: IgA secretora, linfocitos intraepiteliales, linfocitos y macrófagos de la submucosa, dispuestos a lo largo del intestino y reagrupados irregularmente en nódulos linfáticos y en ciertos puntos en las placas de Peyer.

-La **lactancia materna**: la leche de madre contiene anticuerpos específicos, como la lactoferrina, lisozima, lactoperoxidasa, glicolípidos, oligosacáridos fucosilados y otros agentes que tienen propiedades antimicrobianas "in vitro". Un niño alimentado al pecho de forma exclusiva recibe no sólo el alimento con mejor calidad nutritiva, sino también 0,5 g de IgA secretora cada día lo cual lo protege frente a los gérmenes patógenos; además con la leche materna se pro-

duce un efecto barrera químico por el ácido láctico derivado de la lactosa no absorbida, ayudando a impedir con ello la colonización bacteriana.

-**Microflora intestinal:** compite en espacio y nutrientes con los microorganismos patógenos: efecto barrera frente a patógenos externos. Además la flora intestinal, produce fermentación de los oligosacáridos y proteínas presentes en el colon y como consecuencia se liberan ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato y butirato) que, además de un efecto nutriente, inhiben el crecimiento de los patógenos por modificación del pH intestinal además de estimular la absorción cólica de agua, sodio y cloro.

## EPIDEMIOLOGÍA Y CLÍNICA

El *Helicobacter pylori*, se considera en la actualidad el agente causal de la infección bacteriana crónica más frecuente después de la caries dental con una prevalencia aproximada del 50%, lo que significa que aproximadamente la mitad de la población está infectada. Estudios realizados en nuestro país mediante ELISA, encuentran prevalencia de seropositividad en individuos asintomáticos del 60% existiendo correlación clara con la edad: 20% en el grupo de 1-20 años y 70% en mayores de 70 años.

El hombre es el huésped natural del germen, pero se ha demostrado la viabilidad del microorganismo en su forma cocoide durante largo tiempo en el agua. Hulten y cols mediante técnicas de PCR, logran demostrar la presencia de HP en la mitad de 48 muestras de agua para consumo de ciudades cercanas a Lima (Perú), un buen número, aguas municipales tratadas adecuadamente<sup>(13)</sup>. El principal mecanismo de transmisión de la infección por HP, en los países en vías de desarrollo, es el contagio oral-fecal. En los países desarrollados probablemente la transmisión más importante es la intrafamiliar, persona a persona: la frecuencia de serología positiva en niños con padres serológicamente positivos es en algunos estudios superior al 50% y la presencia de serología positiva en padres y hermanos de niños con demostración de infección por HP es del 80% frente a un 20% en un grupo control.

El nivel socioeconómico y las condiciones higiénico-sanitarias tienen una clara influencia en la adquisición de esta infección en el niño. Es más frecuente en poblaciones que

viven hacinadas y con bajo nivel económico: en la India la prevalencia de infección es del 60% en el grupo de edad de 1-20 años y del 80% a partir de los 20 años. Tanto en niños como en adultos se han descrito altos índices de prevalencia en comunidades cerradas y en centros para enfermos mentales en comparación con sujetos que no habitan en dichas instituciones<sup>(14,15)</sup>. Aunque algunos lactantes pueden infectarse, el paso de anticuerpos a través de la placenta y la existencia de anticuerpos anti HP en la leche humana, hacen que sea muy rara la infección en el primer año de vida, aunque sus madres sean portadoras del germen.

En el niño la mayor parte de los infectados están asintomáticos. A pesar de la incuestionable relación entre el HP y la gastritis antral, es muy discutible que en ausencia de úlcera péptica dicha gastritis se asocie a una determinada sintomatología específica del tipo de dolor abdominal u otros síntomas gastrointestinales, siendo imposible de distinguir antes de la endoscopia entre niños colonizados por HP y aquéllos no infectados, en base a sus síntomas<sup>(16)</sup>.

La infección por *Salmonella* entérica se adquiere mediante ingestión de microorganismos contenidos en la comida y bebida. Se requieren aproximadamente de 10.000 a 100.000 organismos para producir infección. Estas cifras hacen poco probable que, fuera del periodo de lactante en la guardería, el contagio interpersonal sea el mecanismo de transmisión de la infección<sup>(7)</sup>.

Los reservorios principales son los animales infectados, incluyendo aves, tortugas y otros reptiles así como animales de compañía. Los principales vehículos de transmisión son los alimentos de origen animal: pollo, carnes rojas, huevos y leche no pasteurizada. También se han involucrado verduras, frutas y arroz. Todos ellos se contagian por contacto con personal infectado. Otros mecanismos de transmisión son la ingesta de agua contaminada y la transmisión directa de persona a persona a través de vía oral-fecal: portadores crónicos y niños que no controlan heces en guarderías. No obstante, la mayoría de los casos de infecciones son esporádicos, pudiéndose probar pocas veces la fuente de contagio.

Las especies causantes de GEA varían según la localización geográfica, siendo en España la *typhimurium* y *enteritidis* las más frecuentemente aisladas, aunque la frecuencia es cambiante. Durante el periodo 1987-1995 el principal agente bacteriano causante de GEA en España fue la *Sal-*

*monella*; los 3 serotipos que se aíslan con más frecuencia son: *enteritidis*, *typhimurium* y Virchow; en algunas series se aprecia en los últimos años, un importante aumento del serotipo Haddar habiéndose descrito también casos de serotipo Ohio tras beber agua contaminada<sup>(17,18)</sup>.

La infección por *S. enteritidis* se ha considerado un problema internacional asociado en gran parte al consumo de huevo crudo. A partir de 1985-1989 se han citado ascensos importantes de las tasas de infecciones (en USA la proporción de brotes pasó del 5% en el 85 al 43 % en el 89). Brotes semejantes se han producido en Suecia, Inglaterra, Italia, Hungría y España. El serotipo *enteritidis* que aumentó mucho desde 1987 en nuestro país, llegando en algunas series pediátricas a representar el 70% de las infecciones intestinales por *Salmonella*, ha disminuido posteriormente, a consecuencia de las medidas tomadas que han hecho especial hincapié en el control de los alimentos preparados con huevo crudo o poco hecho, donde este serotipo es especialmente frecuente<sup>(6,19-21)</sup>. Las medidas adoptadas inicialmente dirigidas al control de las mayonesas no industrializadas en comedores colectivos, no fueron suficientes, ya que se demostró que el problema residía en la contaminación de los huevos no solamente en la cloaca de la gallina, sino también desde el ovario (transmisión vertical) y, por tanto, anterior a la elaboración de la cáscara, por lo que las medidas debían ser más amplias y adoptarse a nivel internacional: no sólo huevos limpios con integridad de la cáscara, sino introducir medidas de higienización del huevo si éste no va a ser ingerido tras cocción, tales como el uso generalizado de pasteurización o mantener el huevo a bajas temperaturas en todo el proceso de comercialización<sup>(22)</sup>.

El periodo de incubación es de 12-72 horas y la diarrea mucosanguinolenta, el dolor abdominal espasmódico y a la palpación y la fiebre son, junto a las náuseas y los vómitos, las manifestaciones más frecuentes. La bacteriemia se da en el 1 al 10% considerándose grupos de riesgo para la aparición de bacteriemia los recién nacidos (RN), lactantes pequeños, inmunodeprimidos y desnutridos. Su incidencia es mayor durante periodo estival y en gran proporción suele existir un ambiente epidémico familiar o colectivo que permite la sospecha de un determinado alimento como fuente de contagio. En RN, se puede producir un cuadro grave con hipotermia, irritabilidad y sepsis o meningitis, pudiendo preceder estos síntomas a la infección intestinal. En ellos

la duración de la excreción de salmonellas por heces va a ser prolongado (próxima a un año). Se han descrito casos en el primer día de vida por lo que esta forma de infección debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la hematoquecia en RN<sup>(23)</sup>.

El reservorio de los gérmenes del grupo **Campylobacter** es el tracto gastrointestinal de animales de granja: vacas, pollos, patos y pavos, animales en cuyas heces se puede encontrar el germen. Animales domésticos, perros y gatos en especial, también pueden propagar la enfermedad. Los brotes se han relacionado con consumo de aguas, huevos, leche o carne, sobre todo de aves de corral, contaminadas; más raramente, se ha demostrado transmisión de persona a persona, en especial si el caso índice es lactante y usa pañales y, en RN hijos de madres contaminadas<sup>(24)</sup>, bien tras infección placentofetal o por transmisión fecal-oral durante el parto. Sin embargo, la mayor parte de las infecciones son esporádicas y es difícil establecer su origen<sup>(7)</sup>.

El periodo de incubación se estima de 2 a 11 días y la bacteriemia es rara, calculándose que 1,5 por 1.000 infecciones producidas por *Campylobacter* cursan con bacteriemia, la mayoría en lactantes, malnutridos e inmunodeprimidos. La edad de máxima incidencia es el primer año de vida describiéndose con frecuencia creciente enteritis por *Campylobacter* en el RN<sup>(25)</sup>.

Los síntomas clínicos aparecen después de la ingestión de los microorganismos y tras invadir éstos yeyuno, íleon y colon se produce una enfermedad muy similar a la shigellosis: inicio como diarrea acuosa y posteriormente como muco-hemorrágica con deposiciones abundantes en número (a veces más de 20 diarias) y cantidad. Se suele acompañar de cefaleas, dolores musculares y dolor abdominal importante que, junto a la fiebre elevada e irritabilidad, pueden preceder al cuadro. Las deposiciones pueden ser disentericas (moco y sangre en heces) basadas en el poder invasivo del germen o, líquidas, profusas, muy numerosas, sin indicios de sangre ni leucocitos en heces. Esta segunda forma es la más frecuente en niños y posiblemente esté mediada por la producción de una enterotoxina termolábil que es muy similar a la toxina del cólera.

La intensidad de la sintomatología es variable: desde ausencia total de síntomas hasta grave enterocolitis<sup>(11)</sup>. En algunos casos se ha asociado la infección por *Campylobacter* con posterior aparición síndrome de Guillain Barré<sup>(26)</sup>.



La excreción de gérmenes durante la convalecencia dura 2-3 semanas sin tratamiento y 2-3 días en la infección tratada, no existiendo prácticamente estado de portador asintomático. La evolución es, por tanto, autolimitada y la mayoría de los pacientes se recuperan espontáneamente antes de una semana, aunque en el 20% puede haber recaídas o persistencia de la infección de forma leve o intensa.

Los organismos del género *Shigella*, en España, aparecen como la tercera causa de diarrea bacteriana, tanto en niños, como en adultos, tras *Campylobacter* y *Salmonella*; tiene una incidencia que puede evaluarse en 1,8 casos por 100.000 habitantes/año. Afecta principalmente a la población infantil y es más frecuente a finales de verano y en otoño, siendo el agente más implicado en los brotes epidémicos de transmisión hídrica. La especie más frecuente es la *S. sonnei* seguida de la *S. flexneri* y siendo excepcional la *S. Boydii*<sup>(4-6,27)</sup>.

Para que se produzca la infección se precisa una carga infectiva muy pequeña (de 10 a 100 microorganismos), por lo que el contacto directo es el principal mecanismo responsable de la transmisión de la enfermedad y, por tanto, de la alta infecciosidad. El hombre y los primates superiores son los únicos huéspedes conocidos de la *Shigella*. La enfermedad se disemina por vía fecal-oral, pero también puede contraerse a través de los alimentos o el agua en especial si las prácticas higiénicas son insuficientes.

Tras un periodo de incubación de 48-72 horas, la enfermedad pasa por una primera fase, a nivel yeyunal, donde mediante la producción de una **enterotoxina** (shiga toxina) se va a producir una diarrea secretora, generalmente acompañada de fiebre moderada, dolor cólico abdominal y más raramente vómitos. Luego, tras varios días de evolución se produce una **invasión** masiva del colon, causando proliferación intraepitelial e inflamación, y produciendo las típicas heces disintéricas: con sangre, moco y pus, junto a tenesmo rectal. Pueden producirse abscesos en las criptas y necrosis. La presencia de manifestaciones disintéricas es muy variable lo que implica que la ausencia de estas manifestaciones no excluye la participación de la *Shigella* en el proceso. La deshidratación constituye una de las complicaciones más graves en especial en niños de corta edad. Es más frecuente en meses cálidos y en menores de 6 meses es rara, sin que esté claro el porqué, salvo en los que están alimentados con lactancia materna, ya que la leche tiene anti-

cuerpos frente a lipopolisacáridos y frente a los antígenos codificados en el plásmido de la virulencia.

El curso natural de la enfermedad es la remisión espontánea al cabo de 3-7 días<sup>(11)</sup>. La septicemia no es frecuente: sólo en un 5% de las formas graves, se detecta hemocultivo positivo.

En los niños pequeños la subida inicial de la fiebre se suele acompañar de postración, meningismo o convulsiones febriles. Las complicaciones neurológicas en particular las crisis convulsivas son frecuentes (aparecen en un 12-45% de los niños) en la shigellosis y a menudo preceden a la aparición de la diarrea<sup>(28)</sup>. La existencia de alucinaciones y encefalopatía benigna transitoria son menos frecuentes y cursan sin secuelas posteriores<sup>(29)</sup>. Una encefalopatía aguda mortal ha sido descrita como complicación más grave de esta infección digestiva<sup>(30,31)</sup>.

Los síntomas neurológicos en la shigellosis se han atribuido a la neurotoxina extracelular: la toxina-shiga. Recientemente se ha confirmado que no es esencial la presencia de dicha toxina para el desarrollo de manifestaciones neurológicas, siendo otras proteínas neurotóxicas las implicadas en la patogenia del proceso neurológico que reciben el nombre de shiga like toxins<sup>(32)</sup>.

Días o semanas después de la infección se desarrollan IgA secretora y anticuerpos séricos que protegen contra la infección subsiguiente. Hay datos que sugieren que la protección es específica de serotipo, pero también se piensa que se produce una cierta protección cruzada contra todas las shigelas después de la infección por un determinado serotipo.

Las epidemias entre 1950-1960 por *E. Coli* fueron frecuentes y graves en los países industrializados de Europa y América.

Netter en 1955 denomina **enteropatógenos** (ECEP) a ciertos serogrupos de *E. Coli* (O26, O55, O111) que se asociaban a epidemias de GEA infantil. Al comienzo de los años 60 había 170 serotipos conocidos, aunque sólo unos 12 eran frecuentemente hallados como causa de infección digestiva. Desde 1970 cada vez son más raras las infecciones por el ECEP, hasta el punto que algunos ponen en duda el papel patógeno de estas cepas; no obstante, su rol es perfectamente conocido y en los países en vías de desarrollo constituyen la primera o segunda causa de diarrea. A finales de los años 70, cuando se descubren las enterotoxinas, el serotipaje para

el ECEP se volvió impopular como procedimiento rutinario. En la actualidad es poco importante como causa de diarrea en lactantes y niños pequeños en países industrializados, aunque aún es frecuente en los países con clima tropical y con malas condiciones de higiene<sup>(33)</sup>.

No produce enterotoxina ni invasión de las células epiteliales de la mucosa, desconociéndose el mecanismo exacto por el que produce la diarrea; sin embargo, en la biopsia se puede ver lesión anatómica de la mucosa del intestino delgado y colon, caracterizada por aplanamiento de las vellosidades, con las bacterias estrechamente *adheridas* en la membrana.

Produce fiebre, vómitos, diarrea mucosa, pero sin sangre, habitualmente intensa y prolongada y afecta a neonatos o lactantes de países subdesarrollados, ya sea en forma de casos aislados o en epidemias. Las epidemias de ECEP en salas de RN, antes frecuentes y ahora ya más raras, se transmiten por vía fecal oral, del personal al niño (a través de las manos) o de niño a niño. Puede haber transmisión de madre a niño durante el parto. El portador asintomático es común<sup>(21)</sup>.

Conocidas desde 1967, las cepas **enteroinvasivas** de *E. coli* (ECEI), son muy similares a la *Shigella*, bioquímicamente, aunque a diferencia de ésta se requieren inóculos importantes para producir infección experimental:  $10^8$  frente a  $10^2$ . Se adhieren a las células intestinales y luego invaden el epitelio produciendo disentería (fiebre, cólico, tenesmo, moco y menos frecuentemente sangre) provocando muerte celular y reacción inflamatoria. En colon se aprecian ulceraciones, hemorragias, edema mucoso y submucoso con infiltración de PMN. La invasividad es una característica mediada por un plásmido al igual que en la *Shigella* y puede demostrarse con el modelo de queratoconjuntivitis en el cobaya (prueba de Sereny).

Las cepas **enterotoxicógenas** del *E. coli* son las causantes principales de la diarrea del viajero en adultos y, en niños, constituye una de las más importantes causas de enfermedad diarreica, sobre todo en países en vías de desarrollo en los primeros años de vida. Por infección cruzada y malas condiciones de asistencia pueden producir diseminaciones en hospitales y guarderías infantiles. En niños mayores pueden propagarse brotes por alimentos y agua contaminados.

Coloniza primero el intestino delgado donde se adhiere, pero sin alterar la membrana del borde en cepillo de la

vellosidad. Una vez colonizado el intestino delgado, se produce la secreción de enterotoxinas, controladas por plásmidos, que producen secreción de líquidos y electrolitos. Pueden producir enterotoxina termolábil (TL) termoestable (TE) o ambas. La TL, estructural, funcional e inmunológicamente, está relacionada con la toxina del *V. Cholerae* y reacciona con ella inmunológicamente de forma cruzada; estimula la síntesis de AMP-c por activación de la adenilciclase, lo que conduce a secreción aumentada de líquidos y electrolitos. La TE, tiene que ver con la enterotoxina producida por algunas cepas de *Yersinia enterocolitica*; actúa sobre los enterocitos de la mucosa vía guanilciclase bloqueando también la absorción de Na y Cl<sup>(10)</sup>. Se han descrito más de 170 serogrupos de *E. coli* y sólo unos 20 son ECET. Causan diarrea acuosa y deshidratación que pueden ser graves en especial en lactantes y niños pequeños. No hay sangre ni leucocitos en heces y la evolución suele ser autolimitada y durar alrededor de 5 días.

Las cepas de *E. coli* **enterohemorrágico** están asociadas con la presentación de diarrea, colitis hemorrágica, síndrome hemolítico-urémico (SHU) y púrpura trombótica trombocitopática, especialmente en pacientes pediátricos y ancianos, siendo el serotipo O157:H7 el agente sobre el que existen más datos epidemiológicos y clínicos como germen causal de tales procesos<sup>(21)</sup>. Además de él, están implicados en la colitis hemorrágica del SHU otras bacterias como *Shigella*, *Citrobacter* y otros serotipos de *E. coli*: O26H11, O11H8 y O103H2<sup>(34)</sup>.

El ECEH serotipo O157:H7 fue aislado por primera vez en 1982 por Rylei en Michigan y Oregon cuando 47 pacientes desarrollan diarrea sanguinolenta después de ingerir hamburguesas contaminadas por esos organismos. Después de 1982 en USA, en Canada y en otros muchos países se han descrito brotes y casos esporádicos de enteritis caracterizada por un cuadro diarreico, afebril, con presencia de sangre en heces, que se denominó **colitis hemorrágica**. La gran mayoría estaban producidos por el *E. coli* O157H7, productores de una toxina semejante a la de *Shigella dysenteriae* tipo 1 (toxina Shiga) que se denominó verotoxina (VT) por su actividad citotóxica sobre células de la línea vero de riñón de mono verde africano y de la que posteriormente se describieron 2 variantes mayores: VT-1 y VT-2 (también conocidas como toxinas similares a la toxina Shiga SLT-1 y SLT-2). El último brote en enero de 1993 afectó en Seattle,

estado de Washington, a 371 niños que habían comido hamburguesas en mal estado; 37 (el 10%) hicieron un SHU de los que 3 fallecieron<sup>(35)</sup>.

A diferencia de las otras cepas de *E. coli*, cuya fuente de contagio son las personas infectadas con o sin diarrea, el agua y los alimentos contaminados con heces humanas, los ECEH tienen un reservorio bovino, siendo transportados en el intestino de ganado vacuno asintomático. En el 16% del vacuno de engorde y en el 8,3% de las vacas lecheras del estado de Washington, han encontrado *E. coli* O157:H7 con mayor frecuencia en los meses de verano. Estudios hechos en ganado vacuno gallego sugieren que los ECEH forman parte de la flora fecal del ganado vacuno aislándose en el 12% de los animales con diarrea y en el 19% de los sanos<sup>(36)</sup>.

La hamburguesa es el vector más frecuente probablemente por la contaminación fecal bovina durante la matanza. El proceso de picado de la carne introduce microorganismos protegidos de toda manipulación excepto de la cocción. Otros vectores son las ostras, el agua y otros alimentos, frutas y verduras, contaminados por heces bovinas. Especial atención merecen la leche y queso no pasteurizados, vectores importantes en Argentina lugar con la mayor tasa de frecuencia del SHU: 21,7 de cada 100.000 niños de 6-48 meses hacen un SHU cada año, encontrándose en el 67% anticuerpos antiverotoxinas. Alguna transmisión intrafamiliar podría involucrar a la transmisión persona-persona, al igual que en centros para ancianos con desórdenes mentales.

La importancia de la colitis hemorrágica radica en su capacidad para aparecer de forma epidémica dando lugar a brotes muy importantes como el ocurrido en USA en 1993 que afectó a 600 personas, ocasionando graves complicaciones: SHU y púrpura trombótica-trombocitopénica. En España la incidencia es baja: < 0,03% de los pacientes estudiados<sup>(34,36)</sup>.

El periodo de incubación para la mayoría de las cepas de *E. coli* oscila entre 10 horas y 6 días. En el *E. coli* O157 H7 generalmente es de 3-4 días, pero puede llegar hasta los 10 días.

Los **rotavirus** (RV) son los virus que con más frecuencia infectan al ser humano; constituyen el principal agente etiológico asociado con la diarrea grave en los niños menores de dos años, tanto en países desarrollados, como en países en desarrollo, ocasionando, sobre todo en estos últimos una

importante mortalidad estimada en unas 600.000 a 1 millón de muertes anuales en el mundo. El virus se propaga de persona a persona, probablemente por vía fecal-oral, siendo muy resistente: se mantiene en estructuras de hospitales y guarderías (enseres y paredes) durante varios días, por lo que tiene gran capacidad para producir infecciones nosocomiales. No se ha demostrado transmisión de animales-humanos aunque en muchas especies animales se producen infecciones por RV. Suelen desaparecer de heces a los 8 días del inicio de la diarrea.

Un número importante de niños asintomáticos, incluso recién nacidos, eliminan RV en sus deposiciones pudiendo actuar como reservorios para la extensión del virus a otros niños susceptibles. Diversos estudios han puesto de manifiesto que la incidencia de RV es muy parecida en niños con diarrea que en controles<sup>(1,21,37)</sup>.

La infección por RV induce seroconversión y aumento de los títulos de anticuerpos durante 2 años o más; no obstante, la infección puede producirse a pesar de la presencia de anticuerpos circulantes, puesto que las sucesivas infecciones pueden producirse por cepas diferentes. La presencia de anticuerpos frente a RV en un 80-90% de niños pequeños, en la mayoría de las zonas donde se han buscado, sugiere que habría muchas infecciones sin diagnosticar que no causan enfermedad declarada. Aunque la lactancia materna (LM) no previene la infección, los criados al pecho sufren enfermedad más leve y algunos datos, evidencian que la LM ejerce una función protectora sobre la probabilidad de enfermar y sobre el pronóstico si bien no protege totalmente: la flora bífida bacteriana que predomina en los criados con LM interactúa con la IgA secretora ejerciendo así un efecto protector contra el anclaje del virus en el borde en cepillo del enterocito.

La gastroenteritis por RV es predominantemente una enfermedad de los niños menores de 2 años, con máxima incidencia entre 3-15 meses de edad y, de los meses de invierno, en especial en climas templados. En RN y lactantes pequeños la infección es generalmente asintomática. El periodo de incubación es de 1-3 días. La enfermedad, que puede ir precedida por síntomas de vías respiratorias altas, dura de 5 a 7 días, se inicia con fiebre y vómitos, por la lentificación que se produce del vaciado gástrico y por el ileo funcional del intestino delgado, para posteriormente aparecer diarrea acuosa no sanguinolenta y deshidratación gene-

ralmente leve o moderada. En casos graves puede producir síntomas neurológicos o por desequilibrios electrolíticos o por infección vírica directa del sistema nervioso central. En inmunodeprimidos la infección puede ser persistente evolucionando a diarrea crónica y malnutrición. En algunos casos se producen ligeras elevaciones de las transaminasas en especial de la AST sin que se eleve la ALT. Puede agravar una enteritis bacteriana si coincide con ella o se padece un poco después.

### DIAGNÓSTICO

Durante los últimos años se ha avanzado enormemente en el diagnóstico etiológico de las infecciones gastrointestinales, pero el procedimiento microbiológico para llegar a la certeza diagnóstica es todavía lento.

El examen directo mediante tinción (Gram), posee escaso valor diagnóstico, excepto para el *Campylobacter* que se puede identificar en ocasiones por tinción, apreciándose las típicas formas en "coma" o "gaviota".

El rendimiento de los coprocultivos es bajo, son caros y no suelen alterar el tratamiento. No obstante, son la base en el diagnóstico microbiológico. Dado que la proporción de coprocultivos positivos en los países desarrollados, es inferior al 20% y dado que en la mayoría de las GEA bacterianas no se recomienda actualmente tratamiento antibiótico, en el paciente pediátrico que sufre una diarrea acuosa sólo deberían realizarse estudios virológicos y microbiológicos cuando se piense que los resultados van a alterar el manejo del paciente, si se quiere tratar a los contactos o para la protección de otros pacientes hospitalizados (Tabla V).

Por la elevada relación coste/beneficio de los cultivos de heces y por el colapso que en el laboratorio de microbiología puede producirse en determinadas épocas del año, sería de gran interés disponer de métodos más simples y económicos que distingan, con aceptable seguridad, aquellos niños con una alta o baja probabilidad de tener una infección gastrointestinal aguda bacteriana, con el fin de seleccionar la población de alto riesgo a la que sí procedería pedir coprocultivo con mayor eficacia y rentabilidad y ello con independencia de determinadas situaciones coyunturales en que pueda estar indicado conocer la etiología de la gastroenteritis: guarderías, internados, brotes epidémicos, y del papel que el hospital debe cumplir como orientador de la epidemiología dentro del área sanitaria<sup>(11,37)</sup>.

TABLA V. INDICACIONES DE COPROCULTIVO EN GASTROENTERITIS INFANTILES.

Diarrea muco-sanguinolenta
Diarrea en inmunodeprimidos
Diarrea en malnutridos
Brotos de diarrea en guarderías u hospitales
Diarreas tras tratamiento antibiótico
Diarreas tras viajes a países con endemias
Niños que no responden a medidas iniciales o con síntomas graves de inicio.

TABLA VI. SISTEMA DE PUNTUACIÓN PARA APROXIMACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE GASTROENTERITIS AGUDAS INFANTILES<sup>(40)</sup>

Signo	Puntuación	
	Presente	Ausente
Fiebre < 38	3	1
Vómitos >2	2	3
Moco fecal	4	1
Sangre fecal	7	2
Grupo I: >12 puntos	Alta probabilidad de diarrea bacteriana	
Grupo III: < 9 puntos	Baja probabilidad	
Grupo II: entre 8 y 12	Hacerle leucocitos en heces: si (+) o (-) al Grupo I o III	

Algunos autores han establecido sistemas de puntuaciones (Tabla VI), al igual que en otros procesos como faringitis estreptocócica o meningitis bacteriana, basados en datos clínicos y analíticos que buscan aproximación al origen bacteriano o no bacteriano de las GEA, y a los que debería solicitarse coprocultivo y, si el estado general y la edad del niño lo aconsejan iniciar tratamiento con antimicrobianos antes de su recepción<sup>(38-41)</sup>. Con esta puntuación se podría seleccionar con rapidez el grupo de enfermos a los que por su alta probabilidad de padecer una diarrea bacteriana, se debería practicar coprocultivo (grupo I), limitando así mucho su práctica, aunque el coprocultivo seguirá siendo indispensable en algunos casos para la realización de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. El almacenamiento prolongado de las muestras en frío antes de su análisis, el tratamiento previo con antibióticos y la imposibilidad técnica para determinar cepas de *ECEH* o *ECEI*, puede explicar ciertos hallazgos negativos en niños con puntuaciones elevadas.

Otros autores,<sup>(39)</sup> buscan variables de la **historia clínica** que sean concordantes con la fisiopatología de la diarrea bacteriana que tiende a afectar al colon predominantemente: comienzo agudo, ausencia de vómitos, más de 4 deposiciones/día. Entre los pacientes con alta probabilidad clínica, la presencia de leucocitos PMN en heces identifica a los pacientes con más probabilidad de tener infección bacteriana por gérmenes invasores. Se estima que en presencia de leucocitos fecales (más de 5 leucocitos/campo) la probabilidad de diarreas bacterianas es aproximadamente de un 70% y en el caso de la *Shigella* es de un 90%<sup>(38)</sup>. No obstante, la ausencia de leucocitos no descarta infección bacteriana: hay un 10-15% de muestras fecales sin leucocitos con coprocultivos positivos por patógenos invasores.

Si se sospecha infección por toxina de *Staphylococcus aureus*, debe cultivarse el alimento sospechoso en busca de la toxina productora de la infección.

La toxina del *Clostridium difficile*, puede detectarse directamente en las heces y mediante test de EIA. La endoscopia colónica puede confirmar el diagnóstico: colitis distal con pseudomembranas, eritema, edema, friabilidad y ulceraciones.

### Diagnóstico de las infecciones por *E. coli*

En la práctica clínica el diagnóstico de infección por *E. coli* es una tarea difícil, puesto que este microorganismo suele encontrarse en heces como flora habitual. El estudio sistemático de ECET, ECEI y ECEH no se recomienda por su escasa frecuencia en nuestro país. Incluso se duda del interés en la búsqueda sistemática de los serotipos enteropatógenos clásicos del *E. coli*. A excepción de *E. coli* O157 H7 y ECEI en los que puede establecerse una identificación presuntiva, los laboratorios clínicos no pueden diferenciar rutinariamente *E. coli* asociado a diarrea, del presente en la flora normal de heces.

La no recomendación de la identificación de las cepas de ECEP en casos aislados de diarrea, se basa en que su papel etiológico en los mismos es dudoso y no existen pruebas disponibles que detecten todos los serotipos. En laboratorios especializados se identifican las cepas ECEP mediante serotipificación con antisueros específicos o bien al demostrar una adherencia anómala a las células HEP-2 o el gen del factor de adherencia. Las cepas ECET se identifican presuntivamente mediante serotipificación y definitivamente

al demostrar la producción de enterotoxinas. La identificación presuntiva de cepas ECEI se realiza también mediante serotipificación y la definitiva mediante la demostración de capacidad invasiva en células cultivadas o de segmentos de ADN relacionados con esta propiedad patogénica<sup>(21)</sup>.

Las cepas de ECEH, en casos aislados o epidémicos de colitis hemorrágicas, sobre todo si van asociadas a SHU, pueden identificarse mediante **cultivo** de las heces en medio de agar McConkey con sorbitol en lugar de lactosa. La mayor parte de las cepas intestinales humanas (90% aproximadamente) fermentan rápidamente el sorbitol, mientras que las cepas de *E. coli* O157 H7 no lo hacen. La incapacidad de fermentar el sorbitol y su carácter betaglucuronidasa negativo son datos que sugieren infección por *E. coli* O157:H7. Las cepas de *E. coli* sorbitol-negativas pueden ser serotipadas mediante antisueros comerciales a fin de determinar si pertenecen al serotipo O157 H7. No obstante, el aislamiento de los ECEH en los coprocultivos es bastante difícil debido a que la liberación de las bacterias toxicógenas en las heces cesa a los pocos días del inicio de la diarrea, a que el porcentaje de colonias verotoxigénicas puede ser inferior al 1% de las aisladas y a que los genes que codifican la producción de verotoxinas se pueden perder al realizar los cultivos<sup>(36)</sup>. La PCR, el empleo de cultivos celulares (técnica lenta y laboriosa) y el EIA pueden ser útiles para **detectar la verotoxina en heces**, resultando más fácil detectar ésta que demostrar la presencia del ECEH en los coprocultivos<sup>(34)</sup>.

Actualmente existen **métodos serológicos** que mediante EIA detectan anticuerpos frente al lipopolisacárido O157 y anti-verotoxinas VT1 y VT2 con buena sensibilidad y especificidad que además tienen la ventaja con respecto a la PCR y los cultivos celulares, que el tiempo para el diagnóstico es muy corto: unas 18 horas frente a los 3 y 5 días respectivamente<sup>(42)</sup>. Igualmente se han publicado excelentes resultados con una técnica de aglutinación de látex: sensibilidad y especificidad muy elevadas cuando se comparan con la técnica de PCR y el cultivo celular (100%); el método es fidedigno y fácil de realizar en cualquier laboratorio<sup>(43)</sup>.

### Diagnóstico de las infecciones por rotavirus

Detección de antígenos de RV en heces: se dispone de pruebas de diagnóstico rápido: EIA o aglutinación con látex para **detectar antígenos de rotavirus en heces**. Ambos métodos son sensibles para detectar antígenos durante la infec-

ción sintomática. Los métodos de EIA son más sensibles para detectar antígenos en las fases tardías de la enfermedad y sólo detectan el RV del tipo A; el coste es más elevado que la aglutinación por látex, siendo este método ligeramente menos sensible pero de fácil aplicación.

También puede hacerse por **visión directa del virus** mediante microscopía electrónica (ME) en heces o en mucosa de intestino delgado y técnicas de ampliación de ácidos nucleicos. La ME es sencilla y permite la visualización de diversos virus además de los RV.

Diagnóstico serológico: es de menor utilidad clínica. Se considera como marcador más sensibles de infección, en la fase de convaleciente, el aumento evidente del título de IgA secretoras antirrotavirus en heces (EIA). En la fase aguda, concentraciones elevadas en suero de IgM antirrotavirus por EIA, indicarían infección primaria. La presencia de IgG sérica antirrotavirus, con títulos más elevados en la fase de convalecencia, indicaría exposición al virus<sup>(44)</sup>.

### Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*.

#### A.-MÉTODOS INCRUENTOS O NO INVASIVOS:

Administración de Urea marcada con C 13-14: test del aliento. El *H. pylori* con su potente actividad ureasa hidroliza rápidamente la urea ingerida, marcada con C 13, produciendo CO<sub>2</sub> y amonio. El CO<sub>2</sub> se elimina y se puede medir en la muestra del aliento (cromatografía de gas o espectrofotometría de masas). Es la prueba ideal: sencilla, reproducible, con gran sensibilidad y especificidad. Para algunos es el "gold standar" en detrimento del cultivo y/o la histología.

Determinaciones serológicas: Ig G (EIA): Los anticuerpos son IgG, aunque un porcentaje de afectos no manifiestan respuesta sistémica. Los EIA más recientes que usan antígenos muy purificados obtienen una especificidad del 95-100%, pero la sensibilidad es del 65-85%.

Estudios en cavidad bucal: en saliva: test serológicos y cultivo de saliva: dificultad técnica. En placa dental: estudios aún contradictorios (técnica de PCR).

Estudios sobre orina: son alentadores. Se basan en la determinación de IgG anti HP. Algunos encuentran correlación con los niveles de sangre en un 95%.

#### B.-MÉTODOS INVASIVOS: precisan fibroscopia.

Histología: aunque hay bacterias que pueden convivir

con mucosa normal, la mayoría de las veces se constata la presencia de gastritis crónica superficial, siendo más raramente afectada la capa glandular profunda. En casos aislados, se produce asociación con úlcera gástrica o duodenal.

Cultivo: es considerado como el patrón oro alcanzando una especificidad del 100% aunque la sensibilidad sea menor. Se recomienda extraer más de una muestra y es muy importante que el transporte sea rápido. La ingesta de antibióticos activos frente al HP puede dar falsos negativos.

Test de ureasa: método fácil, rápido y fiable basado en la capacidad del HP de producir ureasa. Si la cantidad de gérmenes es pequeña puede dar falsos negativos (pierde validez en la erradicación). Se recomienda usarlo junto al cultivo y/o la histología<sup>(45)</sup>.

## TRATAMIENTO

Las bases fundamentales del tratamiento son: restablecer el equilibrio hidroelectrolítico mediante hidratación adecuada, realimentación precoz y tratamiento farmacológico.

**A.- Rehidratación oral:** tras más de 20 años de experiencia, la eficacia de las soluciones de rehidratación oral (SRO) ha sido ampliamente demostrada: administrando a los pacientes que son capaces de beber, una solución oral con hidratos de carbono, agua y sales y tratando al resto por vía intravenosa, se ha conseguido, en el caso del cólera, reducir las tasas de mortalidad de la diarrea líquida grave de más de un 50% a menos de un 1%. Por ello, estas soluciones son aceptadas actualmente como la fórmula universal de terapéutica; sólo en graves deshidrataciones, ileo paralítico, vómitos incoercibles o rechazo total de las fórmulas por parte del niño, habrá que recurrir a tratamiento intravenoso. Se dispone de una amplia variedad de SRO en el mercado, (Tabla VII) existiendo discusión sobre la osmolaridad de las soluciones, el aporte hidrocarbonado de las mismas y las distintas sustancias aditivas que mejoren y no encarezcan los preparados<sup>(46)</sup>.

La adición de glucosa a la solución fisiológica incrementa la absorción intestinal de agua y cloruro sódico que luego pasan al torrente circulatorio. Una molécula de glucosa "cotransporta" activamente un ion de Na. Se ha demostra-

TABLA VII. COMPOSICIÓN DE LAS SOLUCIONES EN ESPAÑA.

	Bebesales	Huberlitren	Sueroral hiposódico	Sueroral	Isotonar	OMS 1984	ESPGAN 1988
Na (mEq/L)	50	50	50	90	60	90	60
K	20	20	20	20	25	20	20
Cl	50	30	40	80	50	80	50
Bases	20	35	30	30	28	20	30
Glucosa (g%)	2	5	2	2	6 *	2	2
Glucosa/Na			2	1,2		1,2	
Proteínas (g/L)					1,8		
Osmolar.(mOsm/L)			225	331	250	310	250

\* En vez de glucosa aportan dextrinomaltoza, harina de arroz y zanahoria.

do que las SRO con una proporción entre glucosa y Na de 3:1 o inferior son clínicamente eficaces. Si la proporción es mayor el efecto osmótico de la glucosa es posible, sacando agua al tubo digestivo y aumentando la diarrea. La presencia de K en la solución compensa las pérdidas fecales y la de bicarbonato aumenta la absorción de agua y ClNa.

Las soluciones de baja osmolaridad (entre 200-250 mOsm/L) son más seguras que las estándar, por su mejor absorción intestinal, lo que conlleva también a una mayor reducción del volumen de las heces y en definitiva un acortamiento de la duración de la diarrea. Con las soluciones estándar (osmolaridad de 330 mOsm/L), sobre todo en menores de 3 meses, se corre el riesgo de producir aumento de osmolaridad intraluminal con aumento del volumen de las heces; se debe ofrecer en los intervalos agua libre, leche materna u otras bebidas hipotónicas.

Se han probado en países en vías de desarrollo, en vez de glucosa, soluciones preparadas a base de 50-80 g/L de harina de cereales (arroz, trigo maíz, sorjo, mijo) o alimentos feculentos cocidos (patata, o plátano), además de agua y sal, que han sido eficaces en la rehidratación, reduciendo el volumen de las deposiciones y la duración de la diarrea. Estas soluciones contienen polímeros de glucosa, lisina, leucina y oligopéptidos que actúan como moléculas co-transportadoras de agua y sodio, dado que estas moléculas son de gran tamaño, no existe efecto osmótico posible. La hidrólisis de los almidones así aportados, gracias al efecto de las amilasas salivar y pancreática que aumentan en los

procesos diarreicos, libera lentamente al intestino moléculas pequeñas con baja carga osmótica: 80 gramos de cereales tienen una carga osmótica similar a 20 gramos de glucosa. Aunque la rehidratación oral exige tiempo y espacio, su coste es inferior a la décima parte de los gastos ocasionados por la terapia intravenosa.

**B.- Realimentación precoz:** en el tratamiento de las GEA, el aporte de líquidos es sólo una parte de la solución. Durante la enfermedad diarreica la alimentación mantiene o mejora el estado nutricional y, en muchos casos, consigue reducir las pérdidas fecales, acortando la duración de la diarrea. La nutrición es, por tanto, un componente esencial del tratamiento, puesto que las SRO por sí solas, incluso añadiéndole féculas, no son suficientes para cubrir la demanda nutritiva de los lactantes durante el curso de la enfermedad.

Las restricciones dietéticas en la diarrea aguda durante 24-48 horas, se realizaban tradicionalmente basándose en el concepto de que los lípidos, proteínas e hidratos de carbono no absorbidos que permanecen en la luz intestinal, crean un efecto osmótico que atrae agua al interior de la luz lo que aumenta el peristaltismo, produce distensión abdominal e incrementa las pérdidas de agua y electrolitos. Este planteamiento fue cuestionado por Brown<sup>(47)</sup> y, ya en la mitad del presente siglo, algunos autores habían mostrado la superioridad de una alimentación normal contra la introducción progresiva de los alimentos, en lo concerniente a la pérdida de peso y a la duración del episodio de diarrea<sup>(48)</sup>.

El concepto de realimentación precoz mucho tiempo inaceptado, es aún ahora controvertido y todavía poco aplicado en la práctica. En 1985, el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAP), publicó un informe de actuación<sup>(49)</sup> en el que recomendaba una alternativa al planteamiento tradicional del tratamiento ambulatorio de la diarrea aguda, con deshidratación leve o moderada. Dicha pauta clásica, rehidratación con líquidos durante 24-48 horas, seguida de fórmula diluida o leche cuya concentración se aumenta lentamente hasta la habitual, se sustituye por una rehidratación rápida en 4-6 horas con SRO conteniendo glucosa y electrolitos y seguida de fórmula diluida o leche. No era necesario eliminar rutinariamente la lactosa de la dieta de los lactantes que se recuperan de una diarrea (aunque algunos médicos con experiencia siguieron eliminándola). Se sugirió que en los lactantes con mayor edad y en niños debía ofrecerse arroz, plátano, patatas y otros alimentos ricos en carbohidratos poco después de haberse producido de forma satisfactoria la rehidratación.

En cuanto a si se diluyen las fórmulas o no, la AAP recomendaba en el informe de 1985 diluirlas, pero se ha demostrado que la administración de fórmulas a su concentración normal inmediatamente después de la rehidratación, puede ser bien tolerada por lactantes y niños con diarrea aguda. Incluso algunos sostienen que comenzando con fórmula a concentración normal, se produce menor duración de la diarrea, balance de nitrógeno positivo y mayor ganancia de peso. Por tanto, debemos defender el uso de fórmulas no diluidas en lactantes con diarrea aguda después de la rehidratación y en los niños de mayor edad usar la dieta con plátano, manzana, arroz y yogur, como parte de los sólidos iniciales.

Ha existido cierta controversia en el empleo de fórmulas sin lactosa para la realimentación de lactantes con diarrea aguda. Unos autores demuestran que las fórmulas adaptadas y la leche entera son bien aceptadas por niños con diarrea aguda y otros encuentran aumento de la masa fecal, junto a evidencias analíticas de malabsorción de lactosa, usando fórmulas con contenido normal en lactosa. La publicación de multitud de estudios posteriores a 1985 demostrando que las tasas globales de fracasos del tratamiento eran iguales en los niños realimentados con fórmulas sin lactosa a los que se alimentaban con leche con lactosa, hace que se reco-

miende en la actualidad que los niños con diarrea aguda con deshidratación leve o moderada, pueden ser tratados con el mismo éxito con dietas que contengan lactosa que con dietas carentes de lactosa.

Ha sido preciso llegar al comienzo de los años 90 para que los estudios publicados en la decena precedente encuentren un eco favorable. Los resultados de estos trabajos han sido resumidos y evaluados en un metaanálisis por Brown et al<sup>(50)</sup> Las conclusiones de 29 estudios relativos a 2.210 lactantes afectados de diarrea severa y moderada coinciden con los realizados en 230 niños en el grupo de trabajo sobre diarreas agudas infantiles de la ESPGAN<sup>(51)</sup>. Las conclusiones pueden resumirse en:

-Para los niños afectados de GEA moderada o benigna en Europa una introducción rápida de la alimentación con leche habitual no diluida debe ser propuesta después de 3-4 horas de rehidratación con una SRO. Si está al pecho se mantiene tal alimentación durante todo el episodio.

-No hay complicaciones ni recaídas en los niños con deshidratación moderada, que reciben de entrada una leche no diluida en comparación con los que se realiza introducción progresiva.

-La utilización sistemática de fórmulas sin lactosa no está justificada cuando el niño ha recibido de entrada una SRO y está por otra parte alimentado con alimentos sólidos.

**C.- Tratamiento medicamentoso.** Aún en el tercer mundo, donde las diarreas bacterianas son una causa mayor de mortalidad en el niño, la mayor parte de los episodios de GEA debidas a gérmenes, curan espontáneamente. Sólo tres diarreas infecciosas deben ser tratadas sistemáticamente con antibióticos: la fiebre tifoidea, la shigellosis y el cólera<sup>(52)</sup>. A estas recomendaciones de la OMS aceptadas por todos es preciso agregar las salmonelosis severas en el niño pequeño, raras en relación con el gran número de diarreas benignas a *Salmonella* y ciertos casos especiales de infecciones a *Colibacilos* y *Campylobacter*.

**1.- Tratamiento antimicrobiano:** aunque la diarrea aguda bacteriana en el niño, en la mayoría de los casos, sólo necesita medidas dietéticas y de rehidratación al ser un proceso autolimitado, el tratamiento específico tiene sus indicaciones. En niños menores de 3-6 meses, en malnutridos, inmunodeficientes o cuando la evolución no sea favorable, puede estar indicado el uso de antibióticos de modo generalizado.



El tratamiento antibiótico puede mejorar la diarrea, pero su principal objetivo es limitar la pululación microbiana en la luz intestinal y las paredes digestivas que son el origen de la diseminación bacteriana, tratando así la invasión extradigestiva.

La mayoría de los autores coinciden en tratar con antibióticos a las *Shigellas*, excepto en los casos leves en que ya la enfermedad está en fase de remisión al recibir el cultivo de heces. Por contra, los modificadores del peristaltismo están formalmente contraindicados, pues prolongan la fiebre y la excreción de gérmenes, favoreciendo la septicemia.

Algunos sostienen, no obstante, que debido a que es una entidad autolimitada que con frecuencia va a producir curación espontánea, la bacteriemia es excepcional, no se produce estado de portador prolongado y a que tiene una elevada tendencia a desarrollar resistencias antibióticas, el uso sistemático de antibióticos no debería aconsejarse. Una pauta prudente sería tratar a los enfermos graves o con complicaciones y en aquéllos que siguen con síntomas tras recibir el cultivo, siendo los antibióticos la base del tratamiento en estos pacientes.

Un problema importante es el aumento, en todo el mundo, de las cepas resistentes a los antibióticos: ampicilina, amoxicilina, cloranfenicol, cotrimoxazol y ácido nalidíxico. La ceftriaxona y las fluorquinolonas pueden ser la solución en los casos de cepas multirresistentes, pudiendo usarse la segunda en un tratamiento corto: una sola dosis<sup>(53)</sup>.

Se han descrito en nuestro país, al igual que otras partes del mundo, elevadas resistencias de las cepas aisladas a ampicilina (84%) y al SXT (81%)<sup>(54,55)</sup>, por lo que se desaconseja su uso en el tratamiento empírico. Si se demuestra sensibilidad, usar ampicilina dosis durante 5 días, aunque probablemente sea mejor SXT por su rapidez para resolver los síntomas. El lavado de manos después de defecar y manipular o consumir alimentos, ha llegado a ser tan efectivo como el uso de antimicrobianos para detener las epidemias.

En la infección por *Salmonella*, la decisión de tratar con antibióticos es controvertida. Las formas de gastroenteritis no complicadas ocasionadas por serotipos no tifoideos, no suelen tratarse con antibióticos, ya que su uso puede prolongar el estado de portador, no modificándose el curso clínico de la enfermedad ni el periodo de excreción fecal de

los gérmenes<sup>(56)</sup>. Tampoco se recomienda tratamiento antibiótico en individuos infectados de forma **asintomática**, personas con enterocolitis no complicada o personas expuestas a un individuo infectado.

Estaría justificado usar antibióticos, en los pacientes con formas severas: diarrea sanguinolenta y profusa, fiebre persistente y afectación del estado general, así como en los que presentan riesgo elevado de bacteriemia y posterior enfermedad invasiva (meninges, huesos, endocardio): menores de 3-6 meses, pacientes con cáncer, hemoglobinopatías, SIDA, tratamiento con inmunosupresores y enfermedades inflamatorias crónicas de aparato digestivo: colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

El antibiótico de elección hasta hace una década era la ampicilina, pero las tasas de *Salmonella* resistentes van en aumento lo que hace que deban tenerse en cuenta otros: cloranfenicol, cotrimoxazol, cefalosporinas de tercera generación y amoxicilina-clavulánico. La resistencia antibiótica de la *S. enterica* ha aumentado en los últimos años. En España en los años 94-95 se citan tasas de resistencia a ampicilina y Cloranfenicol entre el 25 y 45% respectivamente, siendo las del serogrupo B las que muestra mayores resistencias. La causa de este aumento podría deberse al incremento del consumo de antibióticos<sup>(57)</sup>.

A veces no obstante, los antibióticos, aunque activos "in vitro" fracasan en la clínica, por su mala penetración intracelular. En estos casos donde el tratamiento ha fracasado, así como en las infecciones resistentes a la ampicilina, las quinolonas por su excelente penetración y actividad intracelular, sitio donde se produce la replicación de las bacterias, en tratamientos de una semana, han dado muy buenos resultados, produciéndose rápido cese de la diarrea y la fiebre. Otra ventaja de las quinolonas es que reducen de manera importante la frecuencia de portadores asintomáticos. La potencial toxicidad sobre el cartílago articular en el niño, podría quedar minimizada por la brevedad de la duración del tratamiento<sup>(53,58)</sup>.

En la diarrea por *Campylobacter* tampoco existen datos seguros de los beneficios del tratamiento antibiótico, dado que la afección es autolimitada y se resuelve generalmente antes de llegar al diagnóstico del agente causal. Probablemente la mayoría de los niños no precisan tratamiento antibiótico<sup>(7)</sup>, no obstante, su uso podría estar indicado en los casos más graves, para acortar el estado de portador (2-4

semanas en los no tratados) y para evitar recaídas o contaminaciones en las familias, colectividades o el medio hospitalario, si bien el uso de quimioterapia, aún precozmente, no parece modificar la duración de la enfermedad<sup>(59)</sup>.

Es sensible a la eritromicina "in vivo" por lo que sería el antibiótico de elección por vía oral durante 5-7 días, siendo la forma de estearato la más idónea por ser ácido resistente y reabsorberse incompletamente alcanzando así niveles terapéuticos útiles, tanto en la luz intestinal, como en sangre<sup>(60)</sup>. Se han descrito resistencias a la eritromicina y otros macrólidos, mediada por plásmidos y, por tanto, transmisible a otras cepas. En las infecciones sistémicas se prefiere el uso de aminoglucósidos; en casos de meningitis, cloranfenicol y cefotaxima dada la mejor difusión de estos a través de la barrera hematoencefálica.

En las diarreas por el *E. coli* si se identifican ECEP, aunque el principal tratamiento es el de la deshidratación y la desnutrición, pueden administrarse antibióticos no absorbibles por vía oral (neomicina o gentamicina) durante cinco días, aunque se corre el riesgo de que se creen resistencias. Si son sensibles puede usarse el cotrimoxazol. Si se sospecha infección sistémica se deben usar antibióticos parenterales.

En la disentería por ECEI puede usarse, en base a la sensibilidad del germen aislado, cotrimoxazol, habiéndose demostrado eficaz también la amoxicilina.

La utilidad de los antibióticos en la infección por ECEH es dudosa. No previenen la aparición del SHU y para algunos autores pueden agravar este cuando ya está iniciado. Un tratamiento innovador se está evaluando en Canadá: la administración oral de SYNSORB-Pk un material compuesto por receptores de SLT (toxina shiga like) ligados a tierra de diatomeas que atrapan e inactivan eficazmente la toxina "ex vivo"<sup>(35)</sup>.

En la infección por *rotavirus* con el propósito de disminuir la duración de la diarrea se han probado experimentalmente la inmunoglobulina sérica oral en dosis única de 300 mg/kg de una preparación comercial de inmunoglobulina sérica humana<sup>(61)</sup>, subsalicilato de bismuto, 20 mg/kg cinco veces al día durante cinco días<sup>(62)</sup> y *Lactobacillus reuteri*<sup>(63)</sup>. Son imprescindibles las medidas de aislamiento durante la hospitalización, sobre todo frente a inmunodeprimidos. Una vez que se detectan RV en las heces de un niño, debe ser aislado, efectuando estudios de heces en todos los

de alrededor. Otras medidas generales de prevención incluyen el lavado de manos de cuidadores y vigilancia de los fómites, sobre todo en hospitales y guarderías. Los niños afectos, no deben acudir a guardería hasta que no ceda la diarrea en fase aguda.

**2.- Tratamiento antimicrobiano empírico:** dado que el diagnóstico etiológico de las infecciones gastrointestinales no siempre es posible y en ocasiones el resultado del cultivo de heces se recibe 4-5 días después de recogidas, cuando la situación clínica lo sugiera, estará indicado realizar tratamiento empírico. El problema principal, una vez tomada la decisión de realizar tratamiento antibiótico, surge a la hora de elegir el antimicrobiano. A la vista de los datos conocidos probablemente la ampicilina deba ser invalidada tal y como sugiere Del Castillo<sup>(4)</sup> en el tratamiento empírico de la diarrea aguda en España. Dado que el SXT es útil para *Salmonella* pero no para *Campylobacter* ni para *Shigella* resistentes, las alternativas serían el cloranfenicol, las cefalosporinas de tercera generación la amoxicilina-clavulánico y las quinolonas que a dosis adecuadas y en tratamientos cortos pueden ser usadas, de ser necesario, en el niño<sup>(52,58)</sup>.

**3.- Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*.** El tratamiento ideal para erradicar el HP debe ser sencillo, barato, sin apenas efectos secundarios y eficaz (que consiga la erradicación) en más del 90%. No hay todavía consenso sobre cual es el fármaco o la asociación de fármacos ideales, ni existe un acuerdo unánime en cuanto a quién y con qué tratar la infección por *H. pylori*, habiéndose empleado, tanto en adultos, como en niños, numerosas pautas terapéuticas combinando diversos fármacos, a distintas dosis y durante diferentes periodos de tiempo. Los fármacos más utilizados son las sales de bismuto (subcitrato en España), nitroimidazoles, amoxicilina, claritromicina y omeprazol<sup>(64)</sup>.

Las pautas de monoterapia son poco eficaces; las terapias con dos fármacos tampoco llegan a conseguir los niveles de eficacia que se logran con la terapéutica aceptada hoy día como ideal: la triple terapia mantenida durante 2 semanas (Tabla VIII).

#### PREVENCIÓN: USO DE VACUNAS

Como en otras enfermedades infecciosas, los esfuerzos

TABLA VIII. PAUTAS DE TRIPLE TERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* EN EL NIÑO.

Menores de 12 años (Gastritis predominante)	Mayores de 12 años (Úlcus más frecuentemente)
Subcitrate de bismuto: 8 mg/kg/día 2 dosis	Omeprazol: 20-40 mg/día 2 dosis
Metronidazol: 15-20 mg/kg/día	Clarithromicina: 500 mg/día 2 dosis
o tinidazol: 30 mg/kg/día 2 dosis	Amoxicilina: 50 mg/kg/día
Amoxicilina 50 mg/kg/día	o tinidazol
o claritromicina: 15-20 mg/kg/día 2 dosis	

realizados en la prevención de las infecciones gastrointestinales han supuesto una constante labor investigadora en las últimas décadas, teniendo en cuenta la importancia, que como causantes de enfermedad y en muchos casos mortalidad, han tenido los patógenos intestinales en todo el mundo, especialmente en aquellos países con peores condiciones sociosanitarias.

En la actualidad se está avanzando en la búsqueda de una estrategia vacunal frente a *H. pylori*, *Salmonella*, *Shigella* y cepas enterotoxigénicas de *E. coli*. La variabilidad de cepas y serotipos hace que la inmunización sea difícil de conseguir en todos los casos, pero, tanto las vacunas parenterales recombinantes, como las administradas por vía oral (en algunos casos tras la ingestión de alimentos transgénicos: patata y plátano), están demostrando eficacia en la producción de anticuerpos frente a los patógenos anteriormente citados<sup>(65)</sup>.

Las importantes repercusiones sanitarias y económicas de las infecciones por RV (Tabla IX) han condicionado que, desde hace más de una década se hayan desarrollado investigaciones en busca de una vacuna que al igual que con otras ya existentes, aplicadas en la primera infancia, puedan prevenir la enfermedad. Debido a la magnitud global del problema y al hecho de que la incidencia de infección por RV es la misma en todo el mundo independientemente de la calidad sanitaria o higiénica, la estrategia principal de prevención es la vacunación.

Los primeros ensayos de vacunación oral con resultados prometedores se realizaron en Finlandia utilizando la cepa monovalente atenuada bovina RIT 4237. La cepa de rotavirus bovino procedente de heces de ternera con diarrea se atenúa tras sucesivos pases por cultivos celulares

TABLA IX. ESTIMACIÓN ANUAL DEL IMPACTO SOCIO-ECONÓMICO DE LA ENFERMEDAD POR RV<sup>(66)</sup>.

	EE.UU.	A nivel mundial
Nacimientos	4,1 millones	140 millones
GEA por RV	3,5 millones	130 millones
Diarrea moderada/severa	85.000	18 millones
Fallecimientos	75-125 (1/40.000)	873.000 (1/160)
Costes (dólares/año)	1.700 millones	

bovinos. Posteriormente, para su uso en humanos se atenúa en cultivos celulares de riñón de mono. La eficacia en la década de los 80 era variable con rangos del 20-58% contra la diarrea por rotavirus en general y del 0-100% contra las formas graves<sup>(67)</sup>.

Luego se han usado vacunas monovalentes primero y tetravalentes después, obtenidas de cepas recombinantes preparadas a partir de cultivos celulares procedentes de la coinfección de RV humanos pertenecientes al grupo A, con la cepa simia RRV serotipo G3, que da lugar a cepas reasortantes atenuadas. La vacuna tetravalente oral atenuada, (RRV-TV) consigue una eficacia superior al 90% en las formas graves y del 70% para cualquier forma de diarrea y desde 1998 está disponible en USA y en Europa.

La vacuna está indicada fundamentalmente en lactantes; para conseguir una buena inmunización es preciso administrar 3 dosis de los 2 a los 7 meses de edad, con lo que se consigue una inmunogenicidad del 98%: la máxima eficacia se consigue cuando se administra la vacuna justo antes de que se inicie la temporada de la infección. Puede

administrarse simultáneamente con la antipoliomielítica oral. La protección conferida se mantiene durante 4 años, siendo la eficacia de las vacunas tetravalentes (combinan los serotipos humanos G1, G2 y G4, del grupo A, con el serotipo G3 de la cepa RRV del mono) mayores que las monovalentes (combinan sólo un serotipo humano, G1 o G2, con el serotipo G3 de la cepa RRV). Una reacción febril que ocurre en menos del 25% de los vacunados es la complicación más frecuente referida; la fiebre no se prolonga más de 24 horas<sup>(68)</sup>.

La elaboración de vacunas basadas en técnicas de biología molecular y el desarrollo de vacunas frente a RV constituidas por subunidades víricas de elevada inmunogenicidad, abrirá la posibilidad de nuevas alternativas de inmunización y su incorporación a otras vacunas parenterales usadas en pediatría.

## BIBLIOGRAFÍA

- Vázquez C. El pediatra y la diarrea aguda (Editorial). *Actualidad Nutricional* 1992; **9**:3-4
- American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Acute Gastroenteritis. *Pediatrics* 1996; **97**:424-425.
- Atanda HL, Bon JC, Force-Barge P, Rodier J. Etude des principaux agents pathogènes des syndromes dysentériques chez l'enfant. *Arch Pédiatr* 1997; **4**:585
- Del Castillo F. Estudio de los principales enteropatógenos en las diarreas infantiles en España. *Med Clin* 1992; **99**:69-74.
- Gómez JA, Rodríguez R, López F y Navarro ML. Gastroenteritis bacteriana en pediatría: revisión etiológica. *Act Ped Esp* 1995; **53**,10:624-630.
- Prats G, Llovet T, Muñoz C y cols. Etiología de la enteritis en un hospital general universitario de Barcelona (1992-1995). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; **15**:349-356.
- Bishop WP, Ulshen MH. Gastroenteritis bacteriana. *Clin Ped Nort Am* (ed. esp.) 1988; **1**:
- Farting M. La enfermedad diarreica. Resumen 38º Seminario Nestlé Nutrición Services. Islamabad, Pakistan, 1996 pág. 7.
- Dupont C. Diarrhée aiguë: un defect de control de l'enterocyte. *Le Journal des Agrégés* 1982; **15**,11:382.
- Gracey M. Etiología de la diarrea en los niños. *Anales Nestlé* 1989; **47**:1-15.
- Walker-Smith JA, Hamilton JR, Walker WA. Gastroenterología Pediátrica Práctica. Ediciones Ergon. S.A. (2ª Edición) 1996.
- Camarero C, Parejo R. Infección por *Helicobacter Pylori* en el niño. *Rev Esp Pediatr* 1997; **53**:49:287-304.
- Hultén K, Han SW, Enrot H y cols. *Helicobacter Pylori* in the drinking water in Perú. *Gastroenterology* 1996; **110**:1031-1035.
- Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of HP. *Gut* 1994; **35**:742-745.
- Kalach N, Raymond J, Benhamou PH, y cols. Etude sérologique de l'incidence de l'infection á HP chez l'enfant encephalopathe institutionnalisé. *Arch Fr Ped* 1997; **4**:385-386.
- Reigen R, Rasooly I, Drum B, Murphy K, Sherman P. *Helicobacter Pylori* infection in children: is there specific symptomatology?. *Dig Dis Sci* 1994; **39**:1488-1492.
- Usera MA, Cano R, Echeita A. Análisis de los serotipos de *Salmonella* sp. Aislados en España en el periodo 1982-1992. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; **13**:138-145.
- Moliner FA, Fernández I, García-Calabuig MA, Peiro E. Investigación de un brote de origen hídrico de *Salmonella* Ohio. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1998; **16**:230-232.
- Martínez M, Miguélez M, Barbero A, Rodríguez-Corona C, Muro J, Mena EJ. Gastroenteritis Bacteriana. Estudio clínico-epidemiológico de 462 casos. *Bol. Pediatr* 1997; **37**:40-45.
- Menéndez-Rivas M, Moyano C, Menéndez Rivas MA, Omeñaca C, Varela S, Vázquez JA. El coprocultivo en la edad pediátrica. Estudio de 3 años. *Rev Esp Microbiol Clin* 1990; **5**:307-311.
- Academia Americana de Pediatría. Informe del Comité sobre Enfermedades Infecciosas (Libro rojo). 1994, 23 ed.: 191-198.
- Dorransoro I, Sarasqueta R, Perfecto B, González AI. Epidemiología de las gastroenteritis por *Salmonellas* (1983-1994). *Enf Infecc Microbiol Clin* 1996; **14**:604-607.
- Chhabra RS, Glaser JH. Infección por *Salmonella* con hematoquecia como forma de presentación en el primer día de vida. *Pediatrics* (ed. esp.) 1994; **38**:299-300.
- Baraibar R, Viñallonga X, Molina V, Viñas LL. Sepsia neonatal Precoz por *Campylobacter jejuni*. *Pediatr Catalana* 1998; **58**:18-21.
- Reina J, Borrell N, Fiol M. Rectal bleeding caused by *Campylobacter jejuni* in a neonate. *Pediatr Infect Dis J* 1992; **6**:500-501.
- Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RA. *Campylobacter jejuni* infection and Gillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995; **333**:1374-1379.
- Jiménez M, Fuster C, Raya C, Díaz A, Carbajal J. Brote de disenteria por *Shigella boydii* en la comarca del Bierzo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; **14**:155-159.
- Ashzenaki S, Dinari G, Zevulunov et cols. Convulsions in childhood shigellosis. *Am J Dis Chil* 1987; **141**:208-210.

29. Ashzenaki S, Bellah G, Cleary TG. Hallucinations as an initial manifestation of childhood shigellosis. *J Pediatr* 1989; **114**:95-96.
30. Goren A, Freier S, Passwell JH. Encefalopatía tóxica mortal debida a shigellosis infantil en un país desarrollado. *Pediatrics* 1992; (ed. esp.) **33**:321-325.
31. Tarridas M, Palomeque A, Pastor X, Ristol A, Rodríguez E. Encefalopatía aguda por *Shigella sonnei*. *An Esp Pediatr* 1993; **39**,4:354-356.
32. Ashkenazi S, Cleary KR, Pickering LK et al. The association of Shiga toxin and other cytotoxins with the neurologic manifestations of Shigellosis. *J Infect Dis* 1990; **161**:961-965.
33. Leclerc H, Les E. Coli responsables de diarrhée. *Arch Fr Pediatr* 1993; **50**:57-67.
34. Prats G, Frías C, Margalla N et al. Colitis hemorrágica por *Escherichia Coli* verotoxigénico. Presentación de 9 casos. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1996; **14**:7-15.
35. Siegler RL. Síndrome hemolítico urémico en niños. *Current Opinion in Pediatrics* (ed esp.) 1996; **2**:9-13.
36. Blanco J, Blanco M, Escribano A et al. *Escherichia coli* verotoxigénicos y el síndrome urémico hemolítico. Aspectos clínicos y microbiológicos. *An Esp Pediatr* 1995; **42**:95-106.
37. Chrystie IL, Toterdel BM, Banatvala JE. Asymptomatic endemic infection in the newborn. *Lancet* 1978; **1**:1176-1178.
38. Navarro J, Ródenas G, Rodríguez J. Valoración clínica del coprocultivo en diarreas. *An Esp Pediatr* 1989; **30**,6:457-462.
39. Velasco AC, Barrio MI. Predicción de la etiología de la diarrea por criterios clínicos y de laboratorio. *An Esp Pediatr* 1992; **36**,6:423-427.
40. Fontana M, Zuirri G, Paccagnini S et al. Simple clinical score and laboratory method to predict bacterial etiology of acute diarrhea in child. *Pediatr Infect Dis J* 1987; **6**:1088-1091.
41. Guerrero J. Avances diagnósticos en gastroenterología: diarreas agudas. *An Esp Pediatr* 1990; **33**,S43:171-176.
42. Frías C, Majo M, Margalla N, Llobet T, Mirelis B, Prats G. Evaluation of an enzyme assay for verotoxin detection in *Escherichia coli*. *Microbiología* 1996; **12**:395-404.
43. Kai A, Obata H, Hatakeyama K, Igarashi H, Itoh T, Kudoh Y. Evaluation of a latex agglutination method for detecting and characterizing verotoxin produced by *E. Coli*. *Kansenshogaku zasshi* 1997; **71**:248-254.
44. Colomina J, Raga J, Gil MT, Buesa J. Anticuerpos séricos y coproanticuerpos específicos en niños con gastroenteritis por rotavirus. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998; **16**:55-60.
45. Varea V. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *An Esp Pediatr* 1997 **Libro Actas** (II): 234-235.
46. De Lucas MC, San Román JM, Gómez JA, López-Herce J. Presente y futuro de las soluciones de rehidratación oral. *Acta Pediatr Esp* 1998; **56**:387-389.
47. Brown KH, Maclean WCJ. Nutritional management of acute diarrhea: an appraisal of the alternatives. *Pediatrics* 1984; **73**:119-125.
48. Chung AW, Viscorova B. The effect of oral feeding versus aerly oral starvation on the course of infantile diarrhea. *J pediatr* 1948; **33**:14-22.
49. Commite on nutrition. Utilización de la rehidratación oral y forma de realimentación ante la enteritis en un país desarrollado. *Pediatrics* 1985 (ed esp) **19**:126-129.
50. Brown KH, Peerson JM, Fontaine O. Use of non human milk in the dietary management of young children with acute diarrhea: a meta-analysis. *Pediatrics* 1994; **93**:17-27.
51. Sandhu BK, Isolauri E, Walker-Smith JA et als. Early Feeding in Childhood Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; **24**:522-527.
52. OMS. Usage rationel des médicaments dans le traitement des diarrées aiguës de l'enfant. 1992; 1 vol Geneve OMSed.
53. Gendrel D. Traitement des diarrhées bacteriennes. *Arch Pédiatr* 1998; **5**(sup2):195s-197s.
54. Reina J, Salva F, Morales C, Blanco I, Gil J y Alomar P. Shigellosis infantil: características clínicas y microbiológicas. *An Esp Pediatr* 1989; **30**:15-18.
55. Srison D, Pornpatkul V. Shigellosis in Thailand children experience from a rural hospital 1985-1993. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1995; **26**:347-349.
56. Gorbach SL. Bacterial diarrhea. And its treatment. *Lancet* 1987; **2**:1378-1382.
57. Galán JC, Varea M, Castillo FJ, Clavel A, Gómez-Lus R. Resistencia antibiótica en *Salmonella* entérica: un problema en aumento. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996; **14**:528-532.
58. Gendrel D, Sauve-Martin H, Ravilly S, Moulin F, Raymond J. Ciprofloxacin after faillure of convencional therapy in Children with severe salmonellosis. 36th ICAAC, septemb 1997. Toronto.
59. Aristegui J, Hernaiz JR, Martínez A, Rojo P y Delgado A. Gastroenteritis por *Campylobacter jejuni* en la edad pediátrica. estudio de 100 observaciones. *An Esp Pediatr* 1987; **27**,4:
60. Skirrow MB. *Campylobacter* enteritis: A new disease. *Br Med J* 1977; **2**:9-11.
61. Guarino A, Canan RB, Russo S y cols. Inmunoglobulinas orales para el tratamiento de la gastroenteritis aguda por rotavirus. *Pediatrics* (ed esp.) 1994; **37**,1:25-29.
62. Soriano-Brucher H, Avendano P, O'Ryan M et al. Bismuth subsalicylate in the treatment of acute diarrhea in children: a clinical study. *Pediatrics* 1991; **87**:18-27.

63. Shornikova AV, Casas IA, Isolauri E, Mykkanen H, Vesikari T. Lactobacillus reuteri a therapeutic agent in acute diarrhea in children. *J Pediatr Gastroent Nutr* 1997; **24**,4:399-404
64. Prieto G. Tratamiento de la infección por Helicobacter Pylori. *An Esp Ped* 1997. **Libro de Actas (II)**:236-237.
65. Tacket C, Mason H, Losonsky G, Clemens J, Levine M, Artzen J. Immunogenicity in humans of a recombinant bacterial antigen delivered in a transgenic potato. *Nature Med* 1998; **2**:607-609.
66. Colomina J, Gil Borja MT, Buesa J. Rotavirus: estrategias de vacunación. *An Esp Pediatr* 1997; **47**:341-345.
67. Vesikari T, Ruuska T, Delem A y cols. Efficacy of two doses of RIT 4237 bovine rotavirus vaccines for prevention or rotavirus vaccines for prevention or rotavirus diarrhoea. *Acta Paediatr Scand* 1991; **80**:173-180.
68. Aristegui J. Vacunas pediátricas no incluidas en el calendario vacunal. *Rev Esp Pediatr* 1998; **54**:163-177.