

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Participación de *Shigella* en Diarrea Aguda Infantil

* V. Prado J.

ANTECEDENTES

La *Shigellosis* es considerada habitualmente como sinónimo de disentería, reconociéndose de este modo su expresión clínica y patogénica más relevante, aunque no necesariamente la más frecuente.

El cuadro clínico de la disentería causada por *Shigella* fue reconocido desde el tiempo de Hipócrates y aparece descrito en los textos de esa época, pero fue en las postrimerías del siglo pasado, en 1898, cuando, con poca diferencia de tiempo, Shiga en Japón y Flexner, trabajando en Filipinas, identificaron bioquímicamente y serológicamente los Bacilos Gram negativos, inmóviles, que se encontraban en las deposiciones de pacientes con disentería y a los cuales se denominó *Shigella*.

En muchas de las crónicas de importantes campañas bélicas de la historia como las guerras napoleónicas o las campañas británicas, se puede ver que la disentería era un problema grave y frecuente entre las tropas. Cuando se dan las condiciones de comunidades viviendo hacinadas, con saneamiento básico deficiente y hábitos inadecuados de higiene personal, *Shigella* es capaz de provocar epidemias e incluso pandemias que pueden tener elevada letalidad, como ha ocurrido en épocas más recientes en Centro-América (1968-1970), Bangladesh y África Central (1973).

Además de ser capaz de producir epidemias y pandemias, *Shigella* provoca infecciones intestinales en forma endémica, principalmente en países

en desarrollo. En Chile, *Shigella* se asocia con frecuencia entre 8 y 12% a cuadros de diarrea aguda en lactantes y se aísla en el 52,5% de los casos de síndrome disentérico que requieren hospitalización.

En estudios que se están desarrollando actualmente hemos observado que la frecuencia de *Shigella* en casos de diarrea en pre-escolares asciende al 23% en el grupo entre 2 y 3 años y a 30% en los niños entre 3 y 4 años.

En países industrializados, la *Shigellosis* también constituye un problema endémico, provocando brotes de diarrea aguda en salas cunas, jardines infantiles e instituciones para enfermos mentales.

MICROBIOLOGIA

Se han descrito por lo menos 39 serotipos diferentes de *Shigella*, los cuales se incluyen en cuatro especies, o grupos, de acuerdo a su composición antigénica y características bioquímicas.

Grupo A : *Shigella dysenteriae*, comprende 10 serotipos

Grupo B : *Shigella flexneri*, con 13 serotipos

Grupo C : *Shigella boydii*, tiene 15 serotipos

Grupo D : *Shigella sonnei*, que tiene sólo un serotipo.

De las diferentes especies, *Shigella dysenteriae* es la que posee mayor virulencia y la capacidad de producir los cuadros de mayor gravedad, con características epidémicas o pandémicas; le siguen en importancia *S. flexneri* y *S. sonnei*, siendo *S. boydii* muy poco frecuente.

* Unidad Microbiología, División Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

S. dysenteriae y *S. flexneri* son más prevalentes en países menos desarrollados y *S. sonnei* es la especie predominante en países industrializados.

En Chile, hemos observado variaciones interesantes en este sentido; antes de la década del 80, *S. flexneri* correspondía al 70- 80% de los aislamientos, situación que se ha ido modificando y a partir de 1983, la proporción de *S. flexneri* y *S. sonnei* ha sido similar observándose en el último período de verano un predominio de *S. sonnei* (68%) en relación a *S. flexneri* (26%) y *S. boydii* (6%).

Shigella tiene gran labilidad frente a las condiciones del ambiente y es afectada por la temperatura y sequedad; sobrevive pobremente en presencia de otra flora. Esto significa que persiste muy poco tiempo en el ambiente y requiere para su transmisión un contacto personal estrecho a través de la vía fecal-oral.

Estas características biológicas también son importantes de considerar para lograr su aislamiento en el laboratorio; se requiere de medios selectivos que inhiban el crecimiento de flora comensal como son XLD, Mac Conkey o SS y de muestras de deposición recién emitidas, recogiendo de preferencia la porción más alterada (mucus-pus-sangre).

Se recomienda la siembra de la muestra de inmediato, al lado del paciente, procedimiento que tiene el mayor rendimiento, o bien el uso de medios de transporte como Cary Blair o glicerol fosfato tamponado, que también garantiza buenos resultados.

EPIDEMIOLOGIA

La *Shigellosis* es una infección exclusiva del hombre, el cual es su reservorio. Es un agente cosmopolita que se encuentra distribuido en todas las latitudes y diferentes tipos de climas. En una región, su incidencia aumenta en épocas más calurosas y de mayor humedad respecto de las frías; algunos estudios han mostrado en USA un aumento de la incidencia al inicio del otoño.

Como señalamos previamente, factores importantes son: el hacinamiento y condiciones sanitarias e higiénicas deficientes, lo que explica su mayor frecuencia en países en desarrollo.

La dosis infectante de *Shigella* es la más pequeña que se conoce; basta ingerir 10 a 200 bacterias viables para provocar enfermedad, lo que explica la fácil transmisión persona a persona a

través, fundamentalmente, de manos contaminadas.

La transmisión de *Shigella* a través de contaminación de alimentos, como ensaladas en restaurantes u hospitales, o de fuentes de agua, es menos frecuente. Las moscas también pueden jugar un rol como vector mecánico, aunque el infecto epidemiológico es menor.

Constituyendo la *Shigellosis* una infección propia del hombre, su persistencia en una comunidad se explica a través de las infecciones agudas y de las infecciones asintomáticas o sub-clínicas, que podrían considerarse portación transitoria, ya que eliminan *Shigella* por las deposiciones por períodos de 1 a 3 semanas.

El estado de portador crónico de *Shigella* es un fenómeno raro; en cambio, niños menores de 4 años en zonas endémicas pueden presentar infección asintomática por *Shigella* con una frecuencia entre 4-12%.

MECANISMOS DE VIRULENCIA Y PATOGENIA

En la expresión clínica de la infección por *Shigella* participan los siguientes factores:

- Presencia de un lipopolisacárido, (antígeno O) en la pared celular, con una estructura química definida por la presencia de un plasmidio de 120 megadaltons. La pérdida de este plasmidio se traduce por la pérdida de la virulencia de la cepa; hay evidencias de laboratorio que indican que la composición de los azúcares del lipopolisacárido juega un rol importante en la interacción de *Shigella* con la célula intestinal.
- Capacidad para invadir células epiteliales estimulando un fenómeno de pinocitosis, el cual significa una participación metabólica activa por parte de la bacteria y de la célula. Posteriormente *Shigella* debe ser capaz de multiplicarse intracelularmente e invadir células vecinas. Esta habilidad depende de múltiples genes presentes tanto en el cromosoma como en un plasmidio de gran tamaño. La invasividad de las cepas de *Shigella* evidenciada en el laboratorio por la capacidad de multiplicarse en cultivo de células Hela o en células de la conjuntiva de cobayo, tiene una buena correlación con la capacidad para provocar diarrea en voluntarios.

- Producción de una exotoxina en etapa posterior a la invasión. Esta exotoxina es elaborada fundamentalmente por *S. dysenteriae* 1, pero también la producen algunos serotipos de *S. flexneri* aunque con menor actividad. Se le reconocen diferentes actividades biológicas:
 - a) destrucción de células *in vitro*: acción citotóxica,
 - b) estimulación de secreción intestinal a nivel de yeyuno o íleon, actuando como enterotoxina,
 - c) parálisis de extremidades en animales: neurotoxicidad. Recientemente se ha demostrado que la toxina inhibe la síntesis proteica y se plantea que a través de este mecanismo produciría muerte de las células epiteliales.

Cuando se ingiere la dosis infectante de *Shigella*, éstas resisten sin problemas la acidez gástrica y colonizan la mucosa intestinal, principalmente colon y parte terminal del íleon; mediante los mecanismos patogénicos previamente descritos se multiplican activamente en la mucosa intestinal hasta el corion. A este nivel se produce una respuesta inflamatoria con infiltración de polimorfonucleares; hay necrosis celular, formación de microabscesos y ulceraciones con pérdida de proteínas plasmáticas, eritrocitos y polimorfonucleares hacia el lumen intestinal. *Shigella* coloniza, sin invadir, el intestino delgado y a ese nivel elabora la toxina que se une a receptores del enterocito y ejerce su actividad secretoria.

Las alteraciones destructivas a nivel del colon se traducen por el característico síndrome disentérico en la mitad de los pacientes y por la presencia de leucocitos polimorfonucleares casi en el 100% de los casos.

CUADRO CLINICO

La infección por *Shigella* puede traducirse por una enfermedad inaparente sin síntomas detectables, por cuadros de diarrea aguda con deposiciones acuosas sin fiebre, o por el típico cuadro de disentería, caracterizado por fiebre alta, toxemia, calofríos, tenesmo, dolor abdominal, convulsiones y deposiciones con mucus, pus y/o sangre. El período de incubación es generalmente de 1 a 4 días.

En la interacción agente-huésped cualquier serotipo de *Shigella* puede provocar, ya sea una infección inaparente o una disentería grave, pero

la situación más frecuente es que los cuadros más severos sean producidos por *S. dysenteriae* o *S. flexneri*.

La enfermedad suele tener dos fases: una etapa inicial con fiebre y deposiciones acuosas y dolor abdominal en que pueden presentarse convulsiones que se observan con una frecuencia de alrededor del 12% en los niños que se hospitalizan. La diarrea puede desaparecer en 2 ó 3 días, o pueden mantenerse las deposiciones líquidas, o bien observarse una segunda etapa con un intervalo de 12-24 horas, en que disminuye la fiebre y las deposiciones son más frecuentes y de menor volumen, con mucus, pus y/o sangre, además de tenesmo y/o pujo, que en lactantes encuentran su expresión máxima en el prolapso rectal. En nuestra experiencia sólo la mitad de los niños infectados con *Shigella* desarrollan el síndrome disentérico típico.

La bacteremia por *Shigella* (*Shigellemia*) es poco frecuente y hay muy pocos casos comunicados en la literatura. Generalmente ocurre en niños desnutridos, o con un curso clínico prolongado y severo de su *Shigellosis* y tiene una elevada letalidad.

La *Shigellosis* generalmente es autolimitada, pero en algunos huéspedes puede determinar una diarrea prolongada con un curso mayor de 15 días.

Las infecciones por *Shigella* pueden producir como complicaciones: artritis, vulvovaginitis en niñas pre-escolares (en ocasiones con características hemorrágicas), queratoconjuntivitis, síndrome hemolítico-urémico e hipoproteïnemia. Algunas de estas complicaciones representan localizaciones secundarias de *Shigella* y otras, como el síndrome hemolítico-urémico, son determinadas por efecto de productos bacterianos, entre ellos la exotoxina.

En países en desarrollo, se ha observado que en niños con estado nutricional precario, la *Shigellosis* puede influir negativamente en la curva de desarrollo pondoestatural.

DIAGNOSTICO

La confirmación bacteriológica es posible aislando la *Shigella* en muestras de deposición recién emitida, sembrada de inmediato en los medios selectivos adecuados o transportada en medios que mantengan la viabilidad de *Shigella*. El rendimiento es óptimo con el estudio de tres muestras obte-

nidas de diferentes evacuaciones; curiosamente un número mayor de muestras no mejora los resultados.

La identificación bacteriológica se efectúa mediante pruebas bioquímicas y serológicas; estas últimas permiten diferenciar las especies y serotipos según los determinantes antigénicos.

TRATAMIENTO

Existe consenso, respaldado por estudios clínicos bien controlados, de que el uso de antimicrobianos disminuye la severidad y duración de la diarrea por *Shigella*, lográndose la eliminación por las deposiciones al segundo o tercer día de iniciada la terapia.

Está indicado el uso de antibióticos apropiados en los casos severos y cuando exista riesgo de transmisión secundaria, como en salas cunas, pacientes hospitalizados e instituciones para pacientes con problemas mentales.

Los antimicrobianos de elección son: Ampicilina en dosis de 100 mg/kg/día, dividida en 4 dosis durante 5 días, o Cotrimoxazol en dosis de 10 mg de Trimetoprin y 50 de Sulfametoxazol por kg/día, cada 12 horas, por igual período.

Es necesario mantener una vigilancia constante de la sensibilidad de las cepas de *Shigella* frente a los antimicrobianos, ya que históricamente han demostrado gran capacidad para adquirir resistencia. En nuestro medio, la resistencia a Ampicilina fluctúa entre 7-10% y la resistencia a Cotrimoxazol va en aumento, de acuerdo a los resultados de un estudio en marcha en nuestro laboratorio. Frente a cepas resistentes se recomienda el uso de Cloramfenicol y existe experiencia limitada con ácido nalidíxico y fluoroquinolonas.

PREVENCIÓN

Tratándose de una enfermedad que se transmite de persona a persona y por alimentos contaminados, para el adecuado control de *Shigellosis* es importante insistir en los hábitos de higiene personal, especialmente lavado de manos, después de utilizar el baño y en la manipulación de alimentos. Se debe controlar la calidad bacteriológica del agua y pasteurización de la leche y eliminar las moscas en las áreas donde se preparan los alimentos.

Se han desarrollado algunas vacunas contra *Shigella*; una de ellas una cepa de *S. sonnei*, Estreptomocina dependiente, demostró ser eficaz en

la prevención de *Shigellosis* en niños en centros cerrados pero no ha sido utilizada en estudio más amplios porque esta cepa puede revertir a la forma virulenta.

Otra vacuna interesante ha sido obtenida mediante ingeniería genética y es un híbrido de la cepa de la vacuna antitífica oral Ty21a con la incorporación de un plasmidio que codifica la estructura de la pared celular de *S. sonnei* que ha demostrado ser inmunogénica y segura en voluntarios.

Se requieren estudios de campo que demuestren su efectividad en zonas endémicas. Mientras no se disponga de una vacuna segura y eficaz, la estrategia más importante en el control de la *Shigellosis* será la educación sanitaria y el mejoramiento de las condiciones de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shiga, K.: The trend of prevention, therapy and epidemiology of dysentery since the discovery of its causative organism. *N. Engl. J. Med.* 215:1205, 1936.
2. Mata, L.J.; et al: Epidemic *Shiga bacillus* dysentery in Central América I. Etiologic investigations in Guatemala, 1969. *J. Infect. Dis.* 122:170.
3. Gangarosa, E.I., et al.: Epidemic *Shiga bacillus* dysentery in Central América II. Epidemiologic studies in 1969. *J. Infect. Dis.* 122:181, 1970.
4. Prado, V.; et al: Prevalencia de agentes enteropatógenos en síndrome diarreico agudo en niños hospitalizados y ambulatorios. *Rev. Chil. Pediatr.* 58:285, 1987.
5. Prado, V.; et al.: Síndrome disentérico: panorama etiológico. *Resúmenes XVI Congreso Chileno de Pediatría*, pág. CL 156, 1986.
6. Fereccio, C.; et al.: Impacto de las infecciones por *Shigella* en niños menores de 4 años de estrato bajo. *Resúmenes Cuarto Congreso Chileno de Infectología*, 1987.
7. Morris, G.K.; et al.: Comparison of media for direct isolation and transport of *Shigellae* from fecal specimens. *Appl. Microbiol.* 19:434, 1970.
8. Levine, M.M.; et al.: Pathogenesis of *Shigella dysenteriae* I (Shiga) dysentery. *J. Infect. Dis.* 127:261, 1973.
9. Cruickshank, R. and Swyer, R.: An outbreak of *sonnei* dysentery. *Lancet* 2: 803, 1940.
10. Kopecko, D.; et al: Genetic and physical evidence for plasmid control of *Shigella sonnei* form I cell surface antigen. *Infect. Immunn.* 29:207, 1980.

11. Dupont, H.L.; et al.: Immunity in shigellosis I. Response of man to attenuated strains of *Shigella*. *J. Infect. Dis.* 125:5, 1972.
12. O'Brien, A.D.; et al.: Characterization of *Shigella dysenteriae I* (Shiga) toxin purified by anti-Shiga toxin affinity chromatography. *Infect. Immunn.* 30:170, 1980.
13. Prado, V.; et al.: Evaluación clínico-bacteriológica del uso de Cotrimoxazol en *Shigellosis*. *Rev. Chil. Pediatr.* 46:25, 1975.
14. Duvean, B.; et al.: *Shigella* sepsis. *Am. J. Dis. Child.* 135:151, 1981.
15. Scragg, J.N.; et al.: *Shigella* infection in African and Indian children with special reference to *Shigella* septicemia. *J. Pediatr.* 93:796, 1978.
16. Black, R.E.; et al.: Longitudinal studies of infectious diseases and physical growth of children in rural Bangladesh II Incidence of diarrhea and association with known pathogens. *Am. J. Epidemiol.* 115:315, 1982.
17. Prado, V.; Requisitos para realizar un coprocultivo actualizado y útil. *Rev. Chil. Infectol.* 1:49, 1984.
18. Prado, V.; et al.: Resistencia de bacterias enteropatógenas a antimicrobianos de uso habitual. *Rev. Chil. Ped.* 55:308, 1984.
19. Levine, M.M.; et al.: Shigellosis in custodial institutions. *Am. J. Epidemiol.* 104:88, 1976.
20. Tramont, E.C.; et al.: Safety and antigenicity of typhoid-*Shigella sonnei* vaccine (strains 5076-10). *J. Infect. Dis.* 149:133, 1984.

