

II INFECCIONES POR BACILOS GRAM NEGATIVOS

DR. ROBERT H. RUBIN

Salmonelosis

Existen más de 2 000 serotipos de *Salmonella* antigénicamente distintos que se agrupan en tres divisiones ecológicas: (1) los que están muy adaptados a los humanos (2) los que están muy adaptados a huéspedes no humanos y (3) los que no están adaptados a huéspedes específicos. En la primera división se encuentran cepas de *S. typhi* y paratifoidea. La segunda incluye organismos que rara vez son patógenos para los humanos con la excepción ocasional de *S. dublin* (un patógeno equino) y de *S. cholerae-suis* (un patógeno porcino). La tercera categoría contiene más de 1,800 serotipos que están ampliamente distribuidos en la naturaleza y que causan más del 80 por ciento de las infecciones por *Salmonella* en los Estados Unidos y Europa.¹

Las salmonellas se distinguen con base en las pruebas serológicas que definen al antígeno O (somático o de la pared celular) y al H (flagelar). El antígeno O define el serogrupo al que pertenece una cepa determinada: todos los miembros de un serogrupo comparten un antígeno O común. Se han definido nueve serogrupos del A al I; los grupos A el E son responsables de más del 90 por ciento de las enfermedades en humanos. Los antígenos H determinan los serotipos individuales dentro del grupo. Las pruebas serológicas son de gran importancia clínica y epidemiológica: ciertos serotipos tienden a asociarse con algunos síndromes clínicos en particular y los serotipos pueden servir para el control y rastreo durante epidemias en gran escala.¹

EPIDEMIOLOGIA

Se calcula que en los Estados Unidos se presentan dos millones de infecciones por *Salmonella* cada año. La incidencia máxima ocurre en el verano y otoño y se relaciona con brotes de intoxicación alimentaria. No hay predominio de sexo, siendo su frecuencia más alta en personas menores de 20 y mayores de 70 años; el promedio más elevado se encuentra en los niños (cerca de 130 casos por 100,000 habitantes). Una vez que un miembro de una familia es infectado por salmonelas la probabilidad de que cuando menos otro miembro desarrolle la enfermedad es de cerca del 60 por ciento.¹

En los humanos la infección no tifoídica por *Salmonella* ocurre por la ingesta de alimentos (v.gr. aves, derivados de huevo, leche cruda y carne) que han sido contaminados con salmonelas que son endémicas en la población de aves y ganado. Además, la enfermedad puede diseminarse por la transmisión de

persona a persona. *S. enteritidis* es responsable en la actualidad del 25 por ciento de los casos de salmonelosis en los Estados Unidos, y más del 80 por ciento de estas infecciones se han debido a huevos mal cocinados. Este organismo infecta los ovarios de las gallinas ponedoras, causando la contaminación del contenido interno de los huevos con cascarrón intacto, con transmisión vertical de las poblaciones de crianza a las gallinas ponedoras de huevo. La infección se mantiene por contaminación del ambiente, distribución de los cascarrones de huevos y la práctica de cocinar combinando varios huevos. Se requieren medidas de control agresivo en el ganado y la industria del huevo para manejar esta epidemia creciente, que ha tenido mayor impacto en hospitales, guarderías e instituciones psiquiátricas. En estos sitios, la tasa de casos fatales es de 2.3 por ciento, que es 10 veces mayor que en la población general, afectando especialmente a los ancianos y neonatos.²⁻⁵

Otras fuentes no alimentarias de infección por *Salmonella* no tifoídica de importancia son las mascotas exóticas (en especial tortugas, iguanas y otros reptiles⁶) y el fumar marihuana contaminada.

S. typhi se encuentra solo en los humanos. En un punto en el ciclo epidemiológico de la fiebre tifoidea un portador humano disemina la enfermedad por contacto directo o en forma indirecta a través de la contaminación fecal del agua o alimentos. Más de la mitad de los casos en los Estados Unidos ocurren en viajeros que regresan de áreas endémicas como México y la India.^{1,7}

PATOGENIA Y PATOLOGIA

La infección por *Salmonella* requiere de un número suficiente de organismos para colonizar el intestino delgado, para *S. typhi*, la dosis infecciosa media (DI_{50}) varía del 10^6 a 10^9 organismos. Debido a que el ambiente ácido del estómago protege contra la infección, la posibilidad de infección aumenta por el uso de antiácidos o si existe aclorhidria de cualquier causa. Los opiáceos, que disminuyen la motilidad gastrointestinal, pueden permitir la proliferación bacteriana y empeorar la infección.

Las salmonelas usan proyecciones de sus superficies denominadas fimbrias para adherirse a células epiteliales especializadas del intestino denominadas células M. Las células M son especialmente numerosas en las placas de Peyer del íleon. Después de su adherencia las bacterias se internalizan por endocitosis y después inducen las enzimas responsables de la producción de prostaglandinas. La inflamación generada por las bacterias invasoras y por la producción de prostaglandina E2 causa secreción de cloro y diarrea. Las cepas no invasoras son incapaces de invadir las células M del íleon. En el caso especial de *S. typhi*, su polisacárido capsular Vi tiene un papel patogénico importante al conferir resistencia a la fagocitosis mediada por anticuerpos, la activación del complemento por la vía alterna y la lisis mediada por complemento.^{1,8-10}

Después de que las salmonelas penetran la pared intestinal se multiplican dentro de los folículos linfoides intestinales. Si no son contenidas por las defensas locales se extienden hacia el drenaje de los ganglios linfáticos mesentéricos. En la mayoría de las infecciones por *Salmonella*, los nódulos linfáticos o la pared intestinal marcan el límite de la invasión. Sin embargo *S. typhi*, y en menos grado otras

salmonelas, pueden pasar hacia el conducto linfático torácico y de ahí alcanzar la circulación general. Con la infección por *S. typhi*, los pacientes que al inicio tenían coprocultivos positivos eliminarán después la infección intestinal; sin embargo, debido a que la bacteremia persiste ocurre infección hepática y del árbol biliar. La bilis infectada reinfecta el intestino alrededor de dos semanas después de la ingestión inicial.¹ Existen variaciones a este patrón.

S. anatum, *S. derby* y *S. newport* generalmente solo tienen fase intestinal. *S. typhimurium* parece tener una virulencia intermedia. *S. cholerae-suis* pasa con rapidez hacia la circulación sanguínea, por lo que apenas llega a tener repercusión sobre el intestino y ganglios linfáticos.¹

Se entiende de manera muy incompleta el papel de las defensas específicas del huésped en la salmonelosis. La importancia de la actividad fagocítica y bactericida se demuestra con claridad por la mayor incidencia y severidad de las infecciones en pacientes con anemia de células falciformes o lupus eritematoso generalizado y en los que han sufrido una esplenectomía. La inmunidad mediada por células tal vez también sea importante, como se pone de manifiesto en los informes de bacteremia severa por *Salmonella* en pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Aunque la inmunidad humoral parece tener una función protectora importante, aún no se ha definido por completo el antígeno específico contra el que deben dirigirse los anticuerpos.¹

Las características patológicas de la infección por *Salmonella* son la hiperplasia e hipertrofia reticuloendotelial, en particular de los ganglios linfoides intestinales y abdominales, aunque también del bazo, hígado y médula ósea. La lesión típica revela fagocitosis intensa de las bacterias por macrófagos activados. Cuando la infección está limitada al intestino (gastroenteritis por *Salmonella*) existe inflamación ileal relativamente superficial que afecta la mucosa y la lámina propia. Los ganglios de drenaje linfático mesentérico están edematizados y pueden tener pequeños sitios de necrosis focal. Si no se resuelve la hiperplasia de los folículos linfoides del intestino, la mucosa suprayacente puede necrosarse 1 a 2 semanas después del inicio de los síntomas clínicos. Ocurre hemorragia o perforación si la necrosis es extensa.¹

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la salmonelosis pueden dividirse en gastroenteritis, fiebre entérica (enfermedad parecida a la tifoidea), bacteremia con o sin infección diseminada y estado de portador asintomático. Cada serotipo de *Salmonella* puede producir cualquiera de los síndromes clínicos. Sin embargo, ciertos serotipos tienden a asociarse en forma constante con manifestaciones específicas: *S. newport*, *S. enteritidis*, *S. anatum* y muchos otros serotipos se asocian con gastroenteritis; *S. typhi* y las bacterias de la paratifoidea se asocian con la fiebre entérica, mientras que *S. cholerae-suis* se relaciona con bacteremia. El estado de portador puede ser producido por todas las salmonelas. *S. typhimurium* es de particular interés ya que es la causa más frecuente de gastroenteritis, bacteremia y estado de portador.¹

Gastroenteritis Las salmonelas no tifoídicas son responsables de cerca del 10 al 15 por ciento de todos los síndromes de intoxicación alimentaria que ocurren en los Estados Unidos cada año. El periodo de incubación suele ser de 8 a 48 horas. Los síntomas iniciales son náusea y vomito seguido a las pocas horas por cólico abdominal y diarrea. El dolor es típicamente periumbical o localizado en el cuadrante inferior derecho del abdomen. La diarrea persiste de 3 a 4 días, pero en raras ocasiones dura más de una semana. La gastroenteritis varía en severidad desde un síndrome leve a un cuadro muy severo con evacuaciones sanguinolentas, mucosas y con tenesmo importante. Las formas más graves tienden a ocurrir en pacientes con aclorhidria. Tanto la incidencia como la severidad de la gastroenteritis por *Salmonella* parecen estar aumentadas en los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria.

La temperatura está moderadamente elevada (> 102°F [38.9°C]) en casi la mitad de los casos, y por lo común retorna a la normalidad después de 1 a 2 días. Una curva de temperatura en agujas sugiere la presencia de bacteremia y/o infección metastásica. Se considera que ocurre bacteremia transitoria en el 1 a 4 por ciento de los casos. Otros hallazgos físicos importantes se localizan en el abdomen e incluyen dolor leve o signos que semejan una apendicitis aguda, colecistitis o ruptura visceral.¹

Fiebres entéricas El periodo de incubación de la infección por *Salmonella* es inversamente proporcional al tamaño de inóculo infectante, siendo en general de 1 a 2 semanas.¹ Cerca del 10 por ciento de los pacientes tienen diarrea al principio. La fiebre aparece una semana después de la exposición y aumenta lentamente en un periodo de varios días. Pronto le siguen malestar general, anorexia, mialgias, artralgias, tos, dolor de garganta y cefalea [ver tabla 1].¹

Tabla 1 Datos clínicos y de laboratorio en la fiebre tifoidea no tratada

Periodo después de la ingestión (semanas)	Manifestaciones de la enfermedad	Hemocultivos	Coprocultivos/ urocultivos	Prueba de Widal
Periodo de incubación (0-1)	Diarrea en el 10 a 20% de los pacientes	Negativo	Positivo en forma temporal/negativo	Negativa
Fase de invasión activa (1-2)	Cefalea, malestar, mialgias, anorexia, náusea, tos, ardor, faríngeo, constipación y quizá diarrea	80-90% positivo	Negativo/negativo	20% positiva
Enfermedad establecida (2-4)	Toxemia, molestia abdominal, síndromes neuropsiquiátricos, ulceración intestinal, síndromes genitorurinarios, bronquitis, bradicardia relativa, esplenomegalia, hepatomegalia, manchas rosas, anemia, leucopenia y quizá perforación y hemorra intestinal	80-90% positivo	80% positivo/ 25% positivo	50% positiva
Periodo de convalecencia (4-5)	Posibles recaídas intercurrentes	Negativo a menos que la enfermedad continúe u ocurra una recaída	50% positivo/ 10% positivo	80% positiva
Periodo de complicaciones focales tardías (después de 5)	Colecistitis, osteomielitis y abscesos de tejidos blandos	Negativo a menos que la enfermedad continúe u ocurra una recaída	Ambos disminuyen en cultivos positivos con el tiempo	

Hacia el final de la primera semana de síntomas (2 a 3 semanas después de la exposición) los pacientes no tratados suelen tener fiebre persistente, confusión mental, coriza, tos, dolor de garganta, dolor

torácico, anorexia, dolor abdominal, náusea y vomito, así como un supuesto olor corporal fétido y rancio. La constipación es más común en la diarrea. El examen físico revela bradicardia relativa para el grado de fiebre, esplenomegalia. Aparecen manchas de color rosa en forma típica en la cara anterior del tórax, siendo máculas irregulares elevadas, de 2 a 4 mm de diámetro, que desaparecen a la presión, aparecen en racimos de 5 a 15, duran de 3 a 4 días y después desaparecen sin dejar cicatriz. Los cultivos de estas máculas a menudo son positivos para *S. typhi*.¹

Aún sin tratamiento, los pacientes con fiebre tifoidea pueden comenzar a mejorar después de 2 a 4 semanas. La recuperación es gradual y la fiebre desaparece en forma lenta. Sin embargo, pueden ocurrir varias complicaciones no metastásicas durante este periodo: perforación intestinal (en 2 a 3 por ciento de los pacientes), hemorragia intestinal (en 3 a 20 por ciento), colecistitis aguda (2 por ciento), neumonía (5 por ciento) y miocarditis (1 a 2 por ciento). Alrededor del 25 por ciento de los pacientes excretan *S. typhi* en la orina, una pequeña fracción tiene pielonefritis, prostatitis o epididimitis (con o sin orquitis) clínica. La glomerulonefritis por complejos inmunes, el aborto espontáneo y el parto prematuro son otras complicaciones importantes.¹

Bacteremia e infección focal Una bacteremia transitoria insignificante puede acompañar a una gastroenteritis que cursa sin más complicaciones. La bacteremia sostenida que produce una incidencia relativamente alta (de 8 a 10 por ciento) de infección metastásica se desarrolla en pacientes con trastornos linfoproliferativos, cardiopatías valvulares y aneurismas ateroscleróticos de la aorta. *S. cholerae-suis* es la causa más frecuente del síndrome de bacteremia sostenida,¹ *S. typhimurium* y *S. heidelberg* también son organismos causales comunes.

Cuando la bacteremia es muy importante sugiere la presencia de una infección local intravascular, y los organismos infectantes más comunes son *S. cholerae-suis* y *S. typhimurium*; los principales sitios de infección son el endotelio de grandes arterias (en especial la aorta abdominal y los vasos íleofemorales) y el endocardio. Virtualmente todas las infecciones intravasculares por *Salmonella* ocurren en individuos mayores de 50 años.^{11,12}

La endocarditis por *Salmonella* tiende a afectar sitios atípicos, como la pared de aneurismas ventriculares, los trombos murales auriculares o la pared de las aurículas reumáticas. Estas infecciones responden poco al tratamiento médico. Suelen requerirse antibióticos más cirugía.^{11,12}

La meningitis por *Salmonella* puede presentarse a cualquier edad, pero es seis veces más frecuente en niños que en adultos; tres cuartas partes de los pacientes son menores de 2 años (la mayoría recién nacidos).

La osteomielitis por *Salmonella* puede afectar cualquier hueso, pero principalmente los huesos largos, las uniones costoesternales y la columna vertebral, en especial en pacientes con enfermedad de células falciformes o prótesis esqueléticas.¹ Puede ocurrir una artritis supurativa por diseminación contigua desde el hueso infectado. La artritis reactiva que recuerda al síndrome de Reiter ocurre en alrededor del

2 por ciento de las personas con gastroenteritis por *Salmonella*. Pueden desarrollarse eritema nodoso e iritis como una complicación posinfecciosa. El fenotipo HLA-B27 contribuye no solo a la severidad de la enfermedad aguda pos-*Salmonella* sino también a su pronóstico a largo plazo. La incidencia de estos síndromes reactivos es mayor en individuos que portan el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27; en forma semejante, la artritis recurrente o crónica, la iritis o la sacroilitis aparecen solo en pacientes con este antígeno de histocompatibilidad.^{13,14}

Estado de portador El estado de portador puede seguir a una enfermedad sintomática o ser la única manifestación de la ingestión de *Salmonella*. En especial, la exposición a un inóculo pequeño conduce al desarrollo del estado de portador. La incidencia de coprocultivos positivos posterior a una infección sintomática por salmonelas no tifoídicas es de 92.5 por ciento después de dos semanas, 41 por ciento a las cuatro semanas, 17.2 por ciento a las nueve semanas, 11.6 por ciento a las 10 semanas y de 4.6 por ciento después de 20 semanas. El verdadero estado de portador de *Salmonella* ocurre si el organismo persiste en las heces fecales por 1 año o más. Esta condición se presenta del 0.2 al 0.6 por ciento de las personas infectadas con salmonellas no tifoídicas.¹ Las cifras comparables para *S. typhi* son las siguientes: 50 por ciento de cultivos positivos al mes, 20 por ciento después de 2 meses y 10 por ciento después de 3 meses, con un promedio de 3 por ciento de portadores crónicos.¹ Las dificultades para erradicar el estado de portador se relacionan con la presencia de litiasis y cicatrices en el árbol biliar, el sitio de la infección crónica. El estado de portador crónico también ocurre en pacientes con infección secundaria de las vías urinarias. La uropatía obstructiva, causada por litiasis, estenosis, tumores, hidronefrosis, tuberculosis o esquistosomiasis, predispone al estado de portador crónico de *Salmonella*.¹

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de infección por *Salmonella* se basa en el aislamiento con éxito del organismo infectante de un sitio tisular apropiado. En el caso de la fiebre tifoidea, la probabilidad de hacer un diagnóstico certero en el laboratorio se relaciona con el estadio de la enfermedad [ver tabla 1]. Los cultivos de médula ósea y de las máculas rosadas llegan a ser positivos aún cuando los cultivos de sangre, excremento y orina sean negativos, en particular en los pacientes que ya han recibido antibióticos orales.

Los resultados de los análisis hematológicos y químicos de rutina se alteran en forma no específica en la fiebre tifoidea. La anemia es común y se relaciona tanto con inflamación como con pérdida sanguínea, el número de leucocitos es normal o bajo. La leucocitosis sugiere la presencia de una complicación, como perforación intestinal o infección metastásica.

Desde su introducción en 1896, la prueba de Widal, que mide los títulos de aglutininas dirigidas contra los antígenos O y H de la *Salmonella*, ha sido utilizada para el diagnóstico de diversas infecciones por *Salmonella*. Sin embargo, la gastroenteritis y el estado de portador por *Salmonella* no inducen una respuesta de anticuerpos contra estos antígenos; por lo tanto, la utilidad clínica de la prueba se limita a las fiebres entéricas e infecciones invasivas crónicas como la osteomielitis. Aún en estas situaciones, hay algunas variables que pueden dar lugar a confusión. La administración de la vacuna llega a elevar los

títulos de aglutininas; los títulos de anti-O pueden persistir elevados por meses, mientras que los anti-H por años. Estos títulos se comportan como reactantes de fase aguda, por lo que también aumentan con cualquier inflamación significativa (v.gr., hepatitis crónica activa). Además, algunos pacientes, en particular los que son tratados en forma temprana con antibióticos, quizá nunca induzcan una respuesta de anticuerpos. Por último, puede haber reacciones cruzadas entre salmonelas diferentes. Por consiguiente, la prueba de Widal es mucho menos útil que los hemocultivos cuidadosos.

TRATAMIENTO

Solo ciertos síndromes de *Salmonella* justifican un tratamiento antibiótico; en ciertos casos los antibióticos pueden incluso ser dañinos. El tratamiento antimicrobiano de las infecciones por *Salmonella* se complica por varios factores. Las salmonelas muestran una elevada frecuencia de resistencia antibiótica mediada por plásmidos; cuando los antibióticos están indicados es esencial la demostración de sensibilidad in vitro. Sin embargo, la sensibilidad in vitro no asegura la eficacia.

Gastroenteritis El tratamiento de la gastroenteritis por *Salmonella* requiere la corrección de la deficiencia de líquidos y electrolitos, el control de síntomas como dolor, náusea y vómito, y la profilaxis con antibióticos contra las consecuencias de las bacteremias aún transitorias en ciertas poblaciones de riesgo alto. La mayor parte de los antibióticos parecen aumentar la incidencia y duración del estado de portador intestinal, por lo que se emplean sólo para proteger contra la bacteremia en pacientes con riesgo alto de bacteremia e infección metastásica. Sin embargo, las fluoroquinolonas pueden disminuir la duración de los síntomas gastrointestinales y la presencia de *Salmonella* en las heces. A pesar de ello, no son raras las recaídas, por lo que en la actualidad no se recomienda el uso rutinario de estos fármacos para tratar la gastroenteritis por *Salmonella*.¹⁵⁻¹⁷

Los pacientes candidatos para la profilaxis con antibióticos incluyen: (1) recién nacidos y ancianos, los primeros por el riesgo de meningitis y los últimos por el riesgo de invasión de placas ateroscleróticas o de un aneurisma, (2) pacientes con trastornos linfoproliferativos o con inmunosupresión, incluyendo los pacientes con SIDA, (3) pacientes con alteraciones cardiovasculares conocidas o probables, (4) pacientes que presentan padecimientos de huesos y articulaciones, incluyendo la presencia de cuerpos extraños, y (5) pacientes con enfermedad de células falciformes u otras formas de hemólisis crónica.

Fiebre entérica Durante mucho tiempo el cloranfenicol ha sido la piedra angular en la terapia de la fiebre entérica. Con el advenimiento de infecciones por *S. typhi* resistente a múltiples fármacos en Latinoamérica, Africa y el Sureste de Asia, el cloranfenicol y las alternativas como ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol han dejado lugar a otros tratamientos. En la actualidad las fluoroquinolonas (v.gr., ciprofloxacina en dosis de 500 mg dos veces al día por vía oral o intravenosa por 10 a 14 días) son los medicamentos de elección en el tratamiento de la fiebre entérica por varios motivos: la incidencia de resistencia aún es baja (pero requiere de vigilancia constante), las fluoroquinolonas alcanzan concentraciones altas en los macrófagos, en los que tienen un efecto bactericida, y logran una concentración especialmente alta en la bilis, intestino y vías urinarias. Otras alternativas eficaces de

tratamiento incluyen los beta-lactámicos de espectro avanzado como ceftriaxona (1 a 2 g IV dos veces al día) y el imipenem (750 a 1,000 mg IV cada 8 horas).^{1,17,18} Aunque no se requiere en la mayoría de los pacientes con fiebre entérica, la dexametasona (administrada en una dosis inicial de 3 mg/kg, seguida de 1 mg/kg cada 6 horas por 8 dosis) en combinación con terapia antimicrobiana adecuada, parece aumentar en forma significativa la supervivencia en los pacientes que llegan a presentar delirio, obnubilación, estupor, coma o estado de choque como consecuencia de la fiebre entérica.¹⁸ Además del tratamiento médico, los pacientes con fiebre entérica que desarrollan perforación intestinal deben ser sometidos a intervención quirúrgica temprana.¹

Bacteremia e infección focal En el tratamiento de pacientes con bacteremia es necesario demostrar la gravedad de ésta. Los pacientes que no tienen defectos en las defensas del huésped y que sufren bacteremia sostenida, deben someterse a evaluación cuidadosa del sistema cardiovascular en busca de datos de enfermedad localizada. En las personas mayores de 50 años está indicada la angiografía para descartar la presencia de aneurismas infectados, en particular de los vasos aortoiliacos. Si se demuestra una aneurisma, resulta obligado el remplazo quirúrgico con administración de dosis elevadas de antibióticos. Una superficie cardíaca infectada, en especial una válvula, por lo general requiere un tratamiento similar, aunque resulta razonable un tratamiento médico inicial de prueba. En pacientes que no son candidatos para cirugía, el tratamiento crónico con antibióticos por vía oral, como el trimetoprim con sulfametoxazol o la ciprofloxacina, también pueden suprimir la infección y prolongar la vida.

Los antibióticos beta-lactámicos (v.gr., ceftriaxona) o las fluoroquinolonas (v.gr., ciprofloxacina) en dosis máximas son el tratamiento preferido para la infección bacterémica.¹ Si estos agentes están contraindicados, pueden usarse tabletas de trimetoprim-sulfametoxazol de dosis doble, dos a cuatro tres veces al día o la dosis intravenosa equivalente. Para la bacteremia sostenida el antibiótico se administra durante 4 a 6 semanas si se usa solo manejo médico o durante por lo menos 4 semanas después de cirugía. En las bacteremias recurrentes por *Salmonella* en pacientes con SIDA el tratamiento prolongado con ciprofloxacina ha demostrado ser benéfico. La zidovudina (también conocida como AZT) es sinergista con el tratamiento anti-salmonela específico en pacientes con SIDA.¹ En la bacteremia no sostenida y en la infección extraintestinal no vascular se requiere un esquema de antibióticos similar durante 2 o 4 semanas; el drenaje quirúrgico deberá llevarse a cabo cuando esté indicado.¹

Estado de portador crónico Los intentos no invasivos para eliminar el estado de portador crónico probablemente están indicados en todos los casos que tienen coprocultivos positivos durante más de un año. La administración de ampicilina o amoxicilina (2 a 4 g/día), durante 4 a 6 semanas, es eficaz en más del 80 por ciento de los pacientes que tienen infección sensible a la ampicilina sin enfermedad del árbol biliar. En pacientes alérgicos a la ampicilina o con infecciones resistentes a la misma, es igual de eficaz el trimetoprim con sulfametoxazol o la ciprofloxacina, administrados dos veces al día, durante un periodo similar. La combinación de cirugía y tratamiento con antibióticos en los pacientes con enfermedad vesicular está indicada solo en las personas que tienen mala higiene personal, una ocupación que obliga a eliminar el estado de portador crónico en la vesícula (v.gr., personas que manipulan alimentos, personal médico) o cuando existen otros motivos de salud pública. La colecistectomía, aunada a tratamiento

durante 10 a 14 días con alguno de los esquemas usados para tratar una bacteremia, da muy buenos resultados.¹

VACUNACION

El gran número de serotipos de *Salmonella* impide el desarrollo una vacuna polivalente. La vacuna parenteral o la nueva vacuna oral ofrecen un 70 por ciento de protección contra la infección adquirida en forma natural, sobre todo cuando esta es causada por un inóculo pequeño [ver *Aspectos clínicos esenciales, Subsección VII*].

Shigelosis

La shigelosis es una enfermedad inflamatoria aguda del aparato digestivo humano causada por bacterias del género *Shigella*. Las shigelas son bacilos gram negativos aeróbicos facultativos que pertenecen a la familia *Enterobacteriaceae* agrupados antigénicamente en cuatro serogrupos diferentes: el grupo A consiste en *S. dysenteriae*, el grupo B en *S. flexneri*, el grupo C en *S. boydii* y el grupo D en *S. sonnei*. *S. dysenteriae* tipo 1, el bacilo Shiga, sigue siendo la especie de *Shigella* más virulenta. En los Estados Unidos *S. sonnei* causa las dos terceras partes de todos los casos clínicos cada año mientras que los serotipos de *S. flexneri* producen el resto de todas las infecciones. *S. boydii* y *dysenteriae* son poco frecuentes en los Estados Unidos y por lo general se obtienen de viajeros que retornan de regiones en vías de desarrollo.

EPIDEMIOLOGIA

La shigelosis ha sido reconocida desde la antigüedad. Ocurre siempre que hay guerras y en las calamidades naturales como terremotos e inundaciones o cualquier otra situación que propicie pobres condiciones higiene. Tres características de la infección por *Shigella* ayudan a explicar el patrón epidemiológico típico:

1. En la naturaleza las shigelas se aíslan solamente del hombre; así difieren de las salmonelas no tifoídicas en el sentido de que no tienen huésped intermediario natural.
2. Las shigelas son patógenos extremadamente eficientes; sólo se requieren 200 microorganismos para producir enfermedad en un adulto normal (se necesitan alrededor de 10^6 a 10^9 organismos para causar otras infecciones bacterianas entéricas).
3. Las shigelas pueden persistir por semanas en alimentos y por horas en dedos contaminados y otros objetos inanimados como tuberías, aunque esto es raro.

Por lo tanto, las shigelas están muy adaptadas para una rápida diseminación de la enfermedad de persona a persona por la vía fecal-oral y en la forma epidémica siempre que ocurra la contaminación

fecal de los alimentos o el agua. En los trópicos la mosca común puede transmitir los organismos desde una fuente fecal a los alimentos. En los Estados Unidos se identifican de 15,000 a 20,000 casos de shigelosis cada año, de los cuales del 50 al 65 por ciento afecta a niños menores de 10 años, presentándose la incidencia máxima entre 1 y los 4 años de edad. Alrededor de 20 por ciento de los contactos intradomiciliarios adquirirán la infección cuando ocurre un caso índice, aunque la mayoría de estas infecciones secundarias son asintomáticas. En los Estados Unidos las poblaciones con mayor riesgo incluyen a quienes habitan en reservaciones Indias, residen en instituciones de custodia, presidiarios, los niños que asisten a guarderías y los varones homosexuales.¹⁹⁻²¹ El nadar en aguas contaminadas con materia fecal también se asocia con epidemias por *Shigella*. Los viajeros que adquieren la infección en el extranjero tienen mayor probabilidad de infectarse con una cepa resistente a antibióticos.¹⁹

PATOGENIA Y PATOLOGIA

Desde un punto de vista patogénico y clínico existen dos estadios en la shigelosis. El primero abarca el periodo en el que los organismos atraviesan el estómago y establecen una colonización en el intestino delgado proximal. Durante este tiempo no ocurre invasión tisular ni reacción inflamatoria y es probable que una enterotoxina específica sea la responsable de las manifestaciones clínicas iniciales. Estos síntomas, que consisten en náusea, vómito, cólicos abdominales en mesogastrio y diarrea acuosa, se asemejan a los producidos por una enfermedad inducida por toxinas y se llegan a observar en muchos pacientes antes de que se inicie la verdadera disentería.²² La disfunción del colon que ocasiona la falta de absorción de agua a través de la mucosa gastrointestinal desempeña una función importante en el desarrollo de la diarrea acuosa. En el segundo estadio de la enfermedad los microorganismos viajan hacia el colon e inician la invasión de la mucosa; la región rectosigmoidea es la más afectada.

La disentería es causada por invasión de las células epiteliales de la mucosa colónica, lo que causa destrucción celular e inflamación. La diseminación continua a los enterocitos adyacentes amplifica el proceso, con infección intracelular de los enterocitos y macrófagos, ocurriendo tanto citotoxicidad como apoptosis de estas células. Estos eventos provocan inflamación marcada, aumento en el recambio de células en la lámina propia y el epitelio colónico y mayor concentración de sintetasa inducible de óxido nítrico en los sitios de afección. La información genética que codifica estas etapas es transportada en grandes plásmidos de virulencia que expresan con precisión algunas proteínas claves sobre la superficie de los microorganismos virulentos. Estas proteínas interactúan con los microfilamentos de las células del huésped, sobre todo la actina F, para facilitar la diseminación intracelular e intercelular de las bacterias.²³⁻²⁵ La respuesta patológica incluye una reacción inflamatoria difusa que se concentra en el colon distal y recto, produciendo un infiltrado abundante de leucocitos polimorfonucleares, ulceración epitelial superficial y la formación de microabscesos.

Un grupo de citotoxinas producidas por *Shigella* y algunas cepas de *Escherichia coli* parecen desempeñar una función importante en la patogenia de la shigelosis. La toxina prototipo es la toxina Shiga, aislada por primera vez en 1903 de *S. dysenteriae* tipo 1, y posee propiedades neurotóxicas, citotóxicas y enterotóxicas.. Más del 99 por ciento de las citotoxinas producidas por *S. dysenteriae* tipo 1

corresponden a la toxina Shiga. La mayoría de los otros serogrupos de *Shigella* elaboran aproximadamente solo una milésima parte de esta citotoxina, y la mayor parte de la actividad citotóxica se debe a toxinas que son inmunológicamente diferentes a la toxina Shiga, aunque muy relacionadas a ésta. Algunas especies de *Shigella* producen citotoxinas Shiga y no Shiga. Aunque las funciones patogénicas de estas toxinas aún se están identificando, se ha propuesto que están muy relacionadas con la patogenia de los dos estadios de la shigelosis clínica; en el intestino delgado proximal actúan como enterotoxinas y en el colon son mediadores de daño vascular, agravando de esta forma la disentería.^{23,26,27}

MANIFESTACIONES CLINICAS

El periodo de incubación usual es de 36 a 72 horas. Síntomas no específicos, como fiebre, dolor en el mesogastrio y diarrea acuosa, indican el principio de las manifestaciones clínicas. En muchos pacientes el síndrome se limita a estos síntomas, por lo que no puede distinguirse clínicamente de otras diarreas agudas y febriles. En algunos casos, en las siguientes 24 a 72 horas las manifestaciones clínicas se localizan en el colon distal; aparece la disentería clínica caracterizada por evacuaciones intestinales frecuentes que contienen sangre, moco y pus, acompañadas de tenesmo y urgencia rectal. Los ruidos intestinales están hiperactivos, y se aprecia dolor a la palpación abdominal localizado en el cuadrante inferior izquierdo. Rara vez se desarrolla prolapso rectal, y cuando se presenta es sobre todo en ancianos y desnutridos. En los adultos con buen estado de salud los síntomas por lo general duran menos de una semana y la fiebre desaparece varios días antes de que ceda la disentería. La morbimortalidad es particularmente alta en los niños pequeños, debido a deshidratación y desarrollo de alteraciones electrolíticas que requieren atención urgente. La desnutrición exacerbada y prolonga los síntomas. Las shigelas pueden aislarse hasta tres meses después de que los síntomas desaparecen en personas normales, y el estado de portador crónico o la enfermedad recurrente es rara, excepto en niños desnutridos y en pacientes con SIDA.

En los Estados Unidos la obstrucción intestinal y el megacolon tóxico son complicaciones poco frecuentes de la shigelosis; en países desarrollados estas complicaciones ocurren en forma regular y pueden asociarse con perforación intestinal. La desnutrición y la infección con *S. dysenteriae* tipo 1 parece especialmente relacionada con estas complicaciones, lo mismo que la ocurrencia de enteropatía perdedora de proteínas como consecuencia de la shigelosis.²³⁻²⁸

La shigelosis también puede producir manifestaciones extraintestinales Aunque la septicemia por *Shigella* es muy rara en individuos sanos, es común en pacientes con SIDA y personas desnutridas.²² Por otra parte, el daño a la mucosa producida por las shigelas puede ser la vía de entrada para otros microorganismos, presentes normalmente en la materia fecal, sobre todo *E. coli* y *Klebsiella*. Esta complicación es más común en niños pequeños, desarrollándose bacteremias por gram negativos hasta en el 10 por ciento de los niños con disenteria bacilar. Las complicaciones neurológicas son menos comunes, aunque en ocasiones se observan convulsiones en los niños. A veces aparece neuritis periférica después de infecciones por *S. dysenteriae*.²²

En los pacientes con shigelosis rara vez se presentan manchas rosadas similares a las que se observan clásicamente en los casos de fiebre tifoidea. La colitis por *Shigella* asociada con endotoxemia puede dar lugar al síndrome urémico hemolítico (SUH). Algunas veces, en los adultos la infección por *Shigella* origina el desarrollo de síndrome de Reiter. Este evento está muy relacionado con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27; la severidad y cronicidad del síndrome de Reiter son notablemente mayores en pacientes que tienen este antígeno. Se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el antígeno HLA-B27 tienen reacción cruzada con los antígenos de superficie de *Shigella*. Por otra parte, se ha descubierto un plásmido característico en cepas de *Shigella* artritogénicas que codifica un epítipo idéntico a una proteína particular del HLA-B27. Por consiguiente, cada vez es más evidente que la semejanza molecular desempeña una función importante en la patogenia de este proceso.²⁹

DIAGNOSTICO

La infección por *Shigella* puede causar virtualmente cualquier síndrome diarreico febril, pero se sospecha sobre todo en los pacientes con diarrea mucosa y sanguinolenta acompañada de tenesmo y urgencia rectal. En estos pacientes el examen proctoscópico revela una mucosa friable, intensamente hiperémica, con múltiples sitios sangrantes muy pequeños; áreas dispersas de exudado fibrinoso que cubren la mucosa y pérdida de los pliegues mucosos transversos usuales. Deberán hacerse intentos para cultivar el exudado, ya que produce un mayor número de organismos que los exámenes de materia fecal de rutina. El examen proctoscópico deberá hacerse con mucho cuidado para evitar la perforación. Si sólo se dispone de muestras de materia fecal, debe cultivarse sobre todo el material que contenga moco sanguinolento. Todas las muestras para cultivo deben colocarse en agar sangre, agar de xilosa-lisina desoxicolato y agar de *Salmonella-Shigella*. Con excepción de *S. dysenteriae* tipo 1, todos los serotipos se desarrollan en forma adecuada en medios de *Salmonella-Shigella*.²²

El examen de un frotis con una pequeña porción de materia fecal líquida que contenga sangre y moco teñida con azul de metileno mostrará muchos leucocitos polimorfonucleares. Aunque este hallazgo no es específico (también se observa en pacientes con gastroenteritis por *Salmonella*, enteritis por *Campylobacter*, colitis ulcerosa o disentería amibiana), en la situación clínica y epidemiológica apropiada, la demostración de grandes cantidades de leucocitos fecales puede ser una clave importante.²⁸

TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes, sobre todo los adultos en buen estado de salud, se recuperan en forma espontánea sin antibióticos. En los niños y adultos con síntomas más severos los antibióticos acortan tanto la duración de los síntomas como el transporte de organismos en las heces fecales. La prevalencia de resistencia a los antibióticos mediada por plásmidos ha complicado el tratamiento. En los Estados Unidos, el 32 por ciento de los cultivos de *Shigella* son resistentes a ampicilina, el 7 por ciento a trimetoprim-sulfametoxazol y menos del 1 por ciento es resistente a fluoroquinolonas. La incidencia de

resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol es de 20 por ciento entre los cultivos obtenidos de pacientes infectados en el extranjero (comparado con 4 por ciento de las infecciones locales). Las fluoroquinolonas deben considerarse como los medicamentos de elección para los adultos que requieran tratamiento, sobre todo para los que adquirieron la infección fuera de los Estados Unidos. Una dosis grande y única de ciprofoxacina, ofloxacina o norfloxacin puede ser suficiente para erradicar la infección, aunque el esquema habitual consiste en 3 a 5 días de tratamiento dos veces al día.^{22,30} La azitromicina oral (500 mg el primer día seguido de 250 mg al día por 4 días) ha demostrado ser una alternativa eficaz a las fluoroquinolonas en el tratamiento de la shigelosis.³¹

Los agentes antidiarreicos como el Lomotil (hidrocloruro de difenoxilato con sulfato de atropina), están contraindicados porque prolongan los síntomas y la duración de la eliminación fecal de los organismos. Estos agentes deben utilizarse sólo en los pacientes con riesgo de prolapso rectal o que tienen dolor abdominal muy intenso. Es de gran importancia, en especial en los pacientes muy jóvenes o débiles, la reposición de las pérdidas de líquidos y electrolitos secundarias a la diarrea. No existe una vacuna eficaz contra la shigelosis.²²

Enfermedades entéricas causadas por *Escherichia coli*

Ciertas cepas de *E. coli* que no forman parte de la flora normal son capaces de producir enfermedad diarrea cuando se introducen en números adecuados en el tubo digestivo. Las diferentes cepas producen diarrea por varios mecanismos:^{32,35} (1) enterotóxico (parecido al cólera) (2) enteroinvasor (parecido a *Shigella*), (3) enteropatógeno (adhesión a la mucosa GI con un efecto destructivo) (4) enteroagregación y adhesión difusa a la mucosa GI y (5) enterohemorrágico (compuesto principalmente por el serotipo de *E. coli* O157:H7, que produce citotoxinas parecidas a la *Shigella*). Existen otras cepas de *E. coli* productoras de diarrea y la transmisión genética que codifica para varias propiedades tales como la elaboración de diferentes toxinas y adhesinas de superficie se está diseminando cada vez más entre las cepas de *E. coli* y en menor grado entre otras enterobacterias que residen en el tubo digestivo.³²⁻³⁸

EPIDEMIOLOGIA

El factor más importante que afecta la diseminación de la infección por *E. coli* enterotóxica es el gran tamaño del inóculo que se requiere para producir enfermedad, que es cerca de 10^6 a 10^8 organismos. Por consiguiente la diseminación de persona a persona es rara. En los países desarrollados las epidemias son poco comunes y se asocian con prácticas de salud pública deficientes que afectan el suministro de agua o los alimentos de los restaurantes.

Por el contrario, las cepas enterotóxicas de *E. coli* son muy frecuentes en regiones menos desarrolladas y constituyen una causa importante de diarrea en esos lugares, sobre todo en niños pequeños y en los casos de diarrea del viajero. En vista de que estos microorganismos enteropatógenos son resistentes a temperaturas muy bajas (4°C) y muy altas (55°C), en las regiones subdesarrolladas todos los alimentos deben someterse a temperaturas de ebullición antes de su ingestión.

La epidemiología de la infección por *E. coli* enteroinvasora es menos clara. Ciertas cepas producen una enfermedad semejante a la disentería por *Shigella*. Se han documentado casos ocasionales de diarrea del viajero y diarrea infantil epidémica debido a *E. coli* enteroinvasora en áreas menos desarrolladas, y en los Estados Unidos se desarrolló una epidemia por queso francés contaminado. Sin embargo, las cepas enteroinvasoras parecen ser responsables de menos del 5 por ciento de las enfermedades diarreicas causadas por *E. coli*.

Al principio de la década de los 60 se habían definido algunos serotipos de *E. coli* que producían enfermedad diarreica epidémica denominándose enteropatógenos a los organismos que tenían estos serotipos. Después se demostró que estas cepas enteropatógenas explicaban virtualmente todas las diarreas infantiles asociadas a *E. coli* en los países desarrollados y que no eran enterotóxicas ni enteroinvasoras. Es raro que estas cepas causen enfermedad en los adultos, ya que la mayoría de los individuos adquieren inmunidad a la infección producida por estos microorganismos durante la infancia. Se diseminan de persona a persona por vía fecal-oral.

En la actualidad se sabe que *E. coli* serotipo O157:H7 es una causa importante de casos esporádicos y epidémicos de diarrea sanguinolenta, con frecuencia seguida de síndrome urémico-hemolítico en los niños.⁷⁸ La infección hemorrágica inducida por *E. coli*, que originalmente se atribuyó a la ingestión de hamburguesas mal cocinadas (aún la fuente más común de infección) es causada también por nadar en lagos de agua dulce contaminados y por la ingestión de leche bronca y carne de venado. Se han observado casos tanto esporádicos como epidémicos y alrededor de las dos terceras partes ocurren en los meses de verano. Es importante que otros serotipos de *E. coli* que portan los mismos genes que *E. coli* O157:H7 han sido identificados como causa de casos ocasionales de diarrea sanguinolenta y síndrome urémico hemolítico. Es probable que la infección enterohemorrágica por *E. coli* causada por la cepa O157:H7 y otras sea mucho más común de lo que se reconoce en la actualidad.^{35,39,40}

PATOGENIA Y PATOLOGIA

El primer paso en la patogenia de la enfermedad diarreica es la adherencia de *E. coli* enterotóxica a la superficie mucosa del intestino delgado proximal. Este paso es mediado por varias clases de adhesinas bacterianas de superficie denominadas antígenos de colonización. Estos se adhieren a receptores específicos en el enterocito, asegurando que las toxinas que median la enfermedad lleguen al sitio apropiado.

Se han identificado dos tipos de enterotoxinas de *E. coli*: la enterotoxina termolábil (TL) y la enterotoxina termoestable (TE). La TL está relacionada estrechamente con la toxina del cólera, pero es mucho menos potente. Actúa al estimular la adenil ciclasa, lo que causa secreción del ion cloro y bloqueo de la absorción del ion sodio. La TE actúa principalmente por activación de la guanilato ciclasa, de nuevo causando secreción de cloro. El resultado es una diarrea acuosa (secretora). *E. coli* enterotoxigénica y las toxinas que produce no causan daño a las células epiteliales, inflamación o reacciones sistémicas. Los

plásmidos que interfieren en la producción de TL y/o TE están ocasionalmente presentes en otras especies de enterobacterias, habiéndose descrito cepas de *Aeromonas*, *Enterobacter* y *Klebsiella* productoras de toxina.³⁷

Los organismos *E. coli* enteroinvasoras producen enfermedad que se parece mucho a la shigelosis; tiene la misma patología y probablemente se produce por un mecanismo similar.

Las cepas de *E. coli* enteropatógena producen diarrea al adherirse a la mucosa del intestino delgado, penetrando el glicocáliz de las células epiteliales y rompiendo las microvellosidades del borde en cepillo. La adhesión parece ser bloqueada por las inmunoglobulinas y la fracción oligosacárida del calostro humano y la leche materna.^{41,42} Los estudios patológicos muestran acortamiento de las vellosidades, hipertrofia de las criptas, infiltración histiocítica de la lámina propia, disminución de las enzimas del borde en cepillo, activación de la proteína cinasa C de la célula huésped (que per se causa diarrea secretora) y fosforilación de la cadena ligera de la miosina (que aumenta la permeabilidad epitelial).^{43,44}

Los organismos *E. coli* enterohemorrágicos (incluyendo la cepa O157:H7) producen una colitis hemorrágica al elaborar una o más de una familia de citotoxinas que están muy relacionadas con la toxina de la *Shigella*. Estas toxinas, denominadas toxina Shiga (ver antes) o citotoxina Vero (por la línea celular usada para probar la presencia de estas toxinas), son la causa de la colitis hemorrágica asociada con los organismos *E. coli* enterohemorrágicos. Es probable que la absorción sistémica de las citotoxinas sea también responsable del desarrollo del SUH. Los organismos enterohemorrágicos tienen genes específicos de virulencia para la producción de toxinas y la capacidad de causar fijación y lesiones destructivas en las células epiteliales. La localización extracromosómica de estos genes clave explica la diseminación gradual del fenotipo enterohemorrágico en las cepas no-O157:H7.^{45,46}

Los organismos *E. coli* enteroagregantes causan inflamación intestinal y trastornos del crecimiento, quizá relacionados en parte con la liberación de interleucina-8 (IL-8) de las células epiteliales del intestino, que puede aumentar la respuesta inflamatoria local.⁴⁷

MANIFESTACIONES CLINICAS

La enfermedad clínica causada por *E. coli* enterotóxica y enteroinvasora suele iniciarse unas semanas después de que un viajero llega a un medio ambiente en el que estos mecanismos son endémicos. La enfermedad se caracteriza por dolor mesogástrico de aparición súbita y diarrea acuosa. No hay fiebre, escalofríos, ni signos o síntomas sistémicos, ya que no existe inflamación o invasión tisular. El cuadro clínico es muy variable, desde unas cuantas evacuaciones intestinales hasta un franco síndrome colérico que produce pérdidas importantes de líquidos y electrolitos. La enfermedad es más grave en los ancianos y en los niños pequeños. El promedio de duración de los síntomas es de alrededor de una semana entre los viajeros; una enfermedad más corta es característica de los individuos que residen en áreas endémicas. En la mayoría de las personas el estado de portador fecal persiste menos de una semana después de que cede la diarrea.

La enfermedad por *E. coli* enteropatógena suele estar limitada a los niños pequeños.

Las principales manifestaciones son fiebre, diarrea acuosa y deshidratación y trastornos electrolíticos secundarios, con duración de 3 a 7 días y en ocasiones por más tiempo.

Con las infecciones enterohemorrágicas los cólicos abdominales y la diarrea sanguinolenta son las principales manifestaciones. Aunque la náusea y el vómito no son raros, no suele observarse fiebre. Desde el punto de vista clínico, radiográfico y endoscópico, esta entidad es indistinguible de una enfermedad inflamatoria del intestino en algunas personas.⁴⁸

DIAGNOSTICO

La enfermedad diarreica a por *E. coli* se diagnostica principalmente con base en los datos clínicos y epidemiológicos. El diagnóstico por laboratorio es difícil, ya que las cepas productoras de diarrea difieren poco morfológicamente y bioquímicamente de las cepas que están presentes en las condiciones normales. Los frotis de materia fecal con cepas enterotóxicas y enteropatógenas son normales, pero cuando la enfermedad es causada por cepas enteroinvasoras suelen presentar grandes cantidades de leucocitos polimorfonucleares. La colitis hemorrágica inducida por *E. coli* se asocia con la presencia de glóbulos rojos, y no de leucocitos, en las heces. En la actualidad, las pruebas para identificar cepas productoras de diarrea por medio de sondas específicas de ADN, están disponibles sólo para estudios de investigación.

TRATAMIENTO

La piedra angular del tratamiento es la reposición de líquidos y electrolitos. Es preferible la administración oral de una solución de electrolitos que contenga glucosa (ver adelante), pero deben darse soluciones intravenosas cuando no es posible la rehidratación por vía oral. La doxiciclina en dosis de 100 mg diarios previene la diarrea del viajero por más de 3 semanas. Sin embargo, si la doxiciclina se suspende mientras el viajero permanece en el área endémica se pierden todas las ventajas del tratamiento. El trimetoprim (200 mg) o una tableta con doble concentración de trimetoprim con sulfametoxazol (160 mg y 800 mg) administrados dos veces al día durante 5 días, acorta en forma eficaz la duración de la enfermedad. Las fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina, ofloxacina y norfloxacina, parecen ser eficaces en la prevención y el tratamiento de la diarrea del viajero.³⁴ Los tratamientos menos específicos se prestan a discusión. El subsalicilato de bismuto (Pepto-Bismol) puede proporcionar profilaxis significativa durante el tiempo que se administra.³⁴ Los medicamentos antiperistálticos no son benéficos en el tratamiento de la infección por *E. coli* toxigénica y aumentan el riesgo de SUH en las infecciones asociadas con toxinas Shiga.⁴⁹ El papel de los antibióticos en el tratamiento del SUH es motivo de controversia.

Infecciones por *Campylobacter*

Los organismos *Campylobacter* son bacilos gram negativos cortos, en forma de coma, muy móviles, microaerofílicos y coprofílicos. Se ha reconocido a *C. fetus* como causa ocasional de infección sistémica en huéspedes debilitados. Después de que se desarrollaron técnicas adecuadas para el cultivo de *C. jejuni* este organismo fue identificado como fuente importante de enteritis bacteriana.⁴⁸⁻⁵²

Otras especies *Campylobacter* son causa importante de diarrea en los pacientes con SIDA.^{50,51}

EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología de la infección por *Campylobacter* es quizá similar a la de la infección por *Salmonella* no tifoídica. Los organismos *Campylobacter* no forman parte de la flora normal pero se ingieren por vía oral. Se han asociado casos con contacto con aves de corral infectadas, perros enfermos, leche no pasteurizada, niños infectados y agua contaminada.

Cerca de las dos terceras partes de los casos de infección por *C. fetus*, el principal causante de campilobacteriosis sistémica, ocurre en hombres, a menudo a mitad de los 50 años. La mayoría de los pacientes tienen una enfermedad subyacente de importancia, como alcoholismo, cirrosis, diabetes mellitus, cardiopatía valvular o aterosclerótica o enfermedad linfoproliferativa, o están recibiendo tratamiento inmunosupresor. Al menos una cuarta parte de los pacientes son granjeros, carniceros y trabajadores de rastro, lo cual refleja la distribución endémica de la infección por *Campylobacter* en los animales.

En la actualidad, *C. jejuni* es considerado como la causa más común de diarrea bacteriana, con una incidencia mayor que la atribuida a *Salmonella* o *Shigella*. La gastroenteritis por *Campylobacter* afecta a todos los grupos de edad pero parece ser más común en niños pequeños. Ocurren infecciones secundarias, la mayoría asintomáticas, hasta en dos terceras partes de los contactos familiares. Los hijos de madres que tienen enteritis aguda por *Campylobacter* en el momento del parto tienen un riesgo muy alto de sufrir una infección grave por este organismo.

PATOGENIA Y PATOLOGIA

La patogenia de la campilobacteriosis sigue siendo poco clara. Los organismos pueden ser ingeridos por vía oral y después penetran el aparato gastrointestinal de manera análoga a la observada con *S. cholerae-suis*, pueden participar varios tipos de defectos en las defensas del huésped.

La enteritis es causada por la ingestión de un inóculo adecuado (que puede ser tan pequeño como de 500 organismos) y tiene un periodo de incubación de 2 a 4 días.⁵² Desde el punto de vista endoscópico y microscópico, las lesiones simulan una colitis ulcerativa granulomatosa o idiopática. La presencia de sangre y leucocitos en las heces de los pacientes que tienen enteritis por *Campylobacter* sugiere en forma extensa que puede ocurrir invasión a la mucosa, necrosis e inflamación en el intestino delgado. La diarrea acuosa, con frecuencia profusa y asociada con dolor periumbilical aumenta la posibilidad de

enfermedad secretora del intestino delgado.

C. jejuni es sensible a las defensas inespecíficas del huésped como el pH gástrico, la motilidad intestinal normal y el complemento sérico. Además, las respuestas de anticuerpos específicos (probablemente tanto de IgA intestinal como sistémicas de IgG e IgM) parecen ser importantes para limitar la magnitud y recurrencia de estas infecciones. Han ocurrido infecciones intestinales y extraintestinales severas, recurrentes y prolongadas en pacientes con hipogamaglobulinemia.⁵¹ Además, la mayor incidencia de infecciones severas en los pacientes con SIDA sugiere que la inmunidad celular también puede ser importante.⁵³

MANIFESTACIONES CLINICAS

Infección sistémica La manifestación clínica más común de campilobacteriosis es la bacteremia sin infección localizada. Los pacientes presentan fiebre, malestar general, cefalea, calosfríos, diaforesis nocturna, anorexia y dolor abdominal. Con frecuencia ocurre somnolencia y confusión sin datos de alteraciones neurológicas focales, además de los no productiva sin datos pulmonares objetivos. La diarrea sólo se observa en la tercera parte de los pacientes.

Se ha informado de una gama de síndrome bacterémicos, que varían desde la bacteremia asintomática transitoria que desaparece sin tratamiento antimicrobiano, hasta una sepsis aguda fulminante o una bacteremia crónica acompañada de fiebre, que persiste de semanas a meses.⁵⁴ Cerca de un 10 por ciento de los pacientes muestran datos de endocarditis y se ha publicado un número similar de casos con meningitis. Los recién nacidos tienen un riesgo particularmente alto de meningitis.

Enteritis La enteritis por *Campylobacter* se inicia con un ataque súbito de fiebre y dolor periumbilical de tipo cólico, seguido de diarrea profusa de olor desagradable. En ocasiones es posible aislar a *C. jejuni* de los hemocultivos. Las características clínicas de la enteritis por *Campylobacter* son muy parecidas a las observadas en la gastroenteritis por *Salmonella*. Puede presentarse un dolor muy agudo que sugiera apendicitis aguda, perforación intestinal o invaginación; por el contrario, en otras ocasiones el dolor abdominal llega a ser muy leve.

Se observan evacuaciones sanguinolentas o melénicas hasta en el 30 por ciento de los pacientes, mientras que un 30 por ciento adicional presenta hemorragia en cantidad suficiente para dar una prueba positiva para sangre oculta en heces. La duración usual de la enfermedad es de 3 a 5 días (del 60 al 80 por ciento se recuperan al final de la primera semana). Se han informado diarreas recurrentes por periodos hasta de 9 meses.⁵² Pueden observarse infecciones graves y persistentes por *C. jejuni*, a menudo asociadas a bacteremia, en pacientes con SIDA.^{50,51,55} Las infecciones fatales suelen ocurrir sólo en lactantes o individuos debilitados.⁵²

Tres enfermedades posdiarreicas se han observado después de la enteritis por *C. jejuni*: el SUH,⁵⁶ la artritis posinfecciosa⁵⁷ y el síndrome de Guillain-Barré.^{58,59} La artritis posinfecciosa es sobre todo común

y se presenta como una poliarteritis migratoria o una monoartritis que comienza algunos días o semanas después del episodio de enteritis. Cerca del 60 por ciento de los casos ocurre en individuos con el haplotipo HLA-B27.⁵⁷

Otros microorganismos parecidos a *Campylobacter* han sido aislados de homosexuales con proctitis que no tiene otras causas aparentes.^{50,51}

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de enteritis por *Campylobacter* debe sospecharse en cualquier paciente que curse con un cuadro agudo de diarrea acuosa (particularmente si tiene sangre), fiebre y dolor periumbilical. El examen microscópico de las heces muestra leucocitos polimorfonucleares en el 80 por ciento de los casos. El examen de una muestra de materia fecal fresca mediante microscopía de contraste de fase, demuestra por lo general los organismos característicos móviles en forma de coma. La tinción de Gram puede revelar vibrios típicos como alas de gaviota hasta en los dos tercios de los casos. La cuenta de leucocitos en sangre está elevada en la mayoría de los pacientes.

El diagnóstico definitivo depende de la demostración del organismo en el cultivo. Los medios selectivos utilizados para aislar otras bacterias patógenas entéricas no son adecuados para *Campylobacter*. De hecho, el descubrimiento de la enteritis por *Campylobacter* coincidió con el desarrollo de nuevos medios selectivos. El diagnóstico de infección sistémica por *Campylobacter* se facilita por el hecho de que el organismo crece en especímenes que normalmente son estériles (v.gr., sangre, orina y líquido cefalorraquídeo), sobre agar- sangre, agar de Mueller-Hinton, agar *Brucella* o en medios de hemocultivo de rutina, siempre y cuándo los cultivos sean incubados en condiciones atmosféricas adecuadas. Los microorganismos del grupo *Campylobacter* crecen con lentitud en los hemocultivos, lo que requiere su incubación durante 2 o más semanas antes de que puedan demostrarse.

TRATAMIENTO

El tratamiento antimicrobiano ideal para la infección por *Campylobacter* aún no se ha establecido. Informes clínicos anecdóticos y estudios in vitro sugieren que el cloranfenicol, los aminoglucósidos y las tetraciclinas son eficaces contra la infección sistémica. La mayor parte de las cepas de *Campylobacter* son resistentes a las penicilinas, cefalosporinas, colistina, polimixina B, lincomicina, rifampicina y vancomicina. Menos del 1 por ciento de las cepas de *Campylobacter* son resistentes a imipenem o gentamicina y estos medicamentos, usados solos o en combinación, son la base del tratamiento para la infección sistémica. Además, el cloranfenicol ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de las meningitis causadas por *Campylobacter*.

La enteritis por *Campylobacter* suele ser autolimitada; por consiguiente, a menudo no es necesario el tratamiento antimicrobiano específico en el huésped normal. La administración de eritromicina, en dosis de 50 mg/kg/día por vía oral en cuatro dosis divididas al día durante 7 días, erradicará los

microorganismos del tubo digestivo. Los pacientes que están muy enfermos por la infección y los pacientes con inmunosupresión requieren tratamiento, lo mismo que las mujeres embarazadas porque la infección puede tener efectos nocivos sobre el feto o el infante durante el periodo neonatal.⁵³

La reposición de líquidos y las medidas de sostén dependerán del estado clínico del paciente. En la mayoría de los casos la deshidratación es leve. A pesar que no se dispone de datos directos, las observaciones clínicas de casos de gastroenteritis por *Salmonella* o *Shigella* sugieren que deben evitarse los agentes antidiarreicos como el Lomotil.

Infección por *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori es un bacilo gram negativo microaerofílico pequeño, muy móvil, en forma de curva, que está especialmente adaptado para sobrevivir en el medio gástrico ácido. La infección del estómago por *H. pylori* se ha relacionado en forma evidente con la patogenia de la gastritis crónica activa, la enfermedad ulcerosa péptica, el cáncer gástrico y quizá algunas formas de linfoma gástrico.⁶⁰⁻⁶⁴

EPIDEMIOLOGIA

H. pylori causa infección crónica en todo el mundo, con mayor prevalencia con la edad. En los países desarrollados la tasa de adquisición es de alrededor de 1 por ciento por año, de modo que alrededor del 50 por ciento de la población está infectada para la sexta década de la vida. La prevalencia de la infección en individuos de países subdesarrollados es incluso mayor, con un cálculo de 60 por ciento de la población infectada para los 20 años de edad. En los Estados Unidos la tasa de infección es 7 veces mayor entre población hispana y afroamericana que entre la población caucásica, una diferencia que parece reflejar las condiciones socioeconómicas y de hacinamiento, más que predisposición genética.⁶⁰⁻⁶⁷

La diseminación de *H. pylori* ocurre de persona a persona por vía fecal-oral, oral-oral (siendo la diseminación por endoscopios contaminados una variante de este tipo) o ambas, causando brotes de casos intrafamiliares e institucionales. En los países desarrollados el agua contaminada y las frutas y vegetales no lavadas se han asociado con la adquisición de la infección. Una vez adquirida, la infección persiste y la erradicación espontánea del organismo es muy rara. Con el tiempo existe una evolución de los efectos de la infección que va de asintomática a sintomática, desde una gastritis trivial hasta una úlcera franca y de una enfermedad benigna a una maligna. La edad en el momento de la adquisición, la virulencia de la cepa infectante, las características genéticas del huésped y cofactores exógenos como consumo de alcohol, tabaquismo y la dieta, tienen un papel significativo para modular los efectos de esta infección crónica.⁶¹⁻⁶⁷

PATOGENIA Y PATOLOGIA

La consecuencia más común de la infección por *H. pylori* es la gastritis superficial crónica, que se caracteriza por un infiltrado inflamatorio mixto del epitelio gástrico. Este puede variar en magnitud

desde infiltración inflamatoria mínima de la lámina propia a inflamación densa y severa con formación de microabscesos, atipia epitelial reactiva, neutrófilos intraepiteliales e infiltración con células B y T. Los cambios asociados incluyen degeneración del epitelio, depleción de mucina, vacuolización citoplásmica y desorganización glandular. Con el tiempo este proceso se extiende a los niveles más profundos de la mucosa, con sustitución progresiva de las células normales con metaplasia intestinal. Al parecer existe asociación entre el número de organismos *H. pylori* presentes y la severidad de la inflamación que se induce. Con frecuencia se observa hiperplasia linfoide con desarrollo de numerosos folículos linfoides en la mucosa gástrica, y se postula que este es un paso en el desarrollo del linfoma gástrico. Después del tratamiento eficaz para la infección la normalización de la histología mucosa puede tardar meses a años, y la recaída o reinfección se asocia con exacerbación significativa de la condición patológica.⁶⁰⁻⁶⁷

Los organismos *H. pylori* residen en el estómago, debajo de la capa mucosa, solo algunos organismos se adhieren en forma directa al epitelio gástrico, mientras que la mayoría flota libre en el moco. La ureasa producida por los organismos parece protegerlos al generar amoníaco, que ofrece protección del ácido gástrico y ayuda a dañar la mucosa, proporcionando así nutrientes y facilitando la fijación. Una citotoxina vacuolante producida por el microorganismo parece ser un factor esencial en la virulencia. Una proteína particular, CagA, es un marcador fácilmente demostrable que distingue entre las cepas virulentas y no virulentas. Se liberan citocinas proinflamatorias, en especial IL-8, en respuesta a la citotoxina, la ureasa y otras proteínas producidas por *H. pylori*. Existe una correlación excelente entre la cantidad de citotoxina producida y el grado de inflamación que se genera. El resultado neto es infección e inflamación crónicas, que son progresivas, y la posibilidad de convertir la enfermedad benigna a una neoplasia gástrica, como adenocarcinoma o linfoma.⁶⁰⁻⁶⁷

MANIFESTACIONES CLINICAS

Hasta el 60 por ciento de los individuos con infección aguda por *H. pylori* pueden sufrir un síndrome de gastroenteritis caracterizado por náusea, vómito, dolor epigástrico y fiebre de 3 a 14 días de duración. Algunas semanas después puede demostrarse un periodo de hipoclorhidria temporal (2 a 8 meses) que se asocia con gastritis histológica y establecimiento de inflamación gástrica crónica y que causa la mayoría del complejo sintomático por el que se solicita atención médica.^{60,61,68}

La infección crónica puede ser asintomática, pero se asocia cada vez más con úlceras gástrica y duodenal que no se relaciona con antiinflamatorios no esteroideos (50 a 80 por ciento de estos pacientes con úlcera gástrica y 95 por ciento de los que tienen úlcera duodenal están infectados con *H. pylori*). En los pacientes con úlcera que no toman AINE el tratamiento para la infección por *H. pylori* disminuye en forma importante la tasa de recaídas que se observan con el tratamiento convencional. Es menos claro cuál es el papel del *H. pylori* en la patogenia de la dispepsia no ulcerosa, en especial en los pacientes que usan AINE.^{60,61,68} En un estudio reciente, la erradicación de *H. pylori* en personas que usaban AINE en forma crónica no mejoró la dispepsia y causó menor cicatrización de las úlceras gástricas.⁶⁹

Está bien establecido que la gastritis por *H. pylori* puede progresar a gastritis atrófica crónica, que se

piensa es un precursor del adenocarcinoma gástrico. Tres puntos merecen énfasis a este respecto: (1) el cáncer gástrico se desarrollará en solo una minoría de los pacientes con gastritis atrófica crónica inducida por *H. pylori*, (2) el tratamiento eficaz para la infección por *H. pylori* puede causar cicatrización de la gastritis, y (3) puede ocurrir cáncer gástrico en pacientes sin infección por *H. pylori* debido a otros factores patogénicos, incluyendo exposición nutricional y predisposición genética.^{60-62,68}

Los organismos *H. pylori* participan en el desarrollo del linfoma en el tejido linfoide asociado a mucosas, y más del 90 por ciento de los pacientes con este padecimiento tienen evidencia de infección por *H. pylori*. De hecho, en una etapa temprana de la enfermedad (la fase premaligna), la erradicación de la infección causará que el proceso linfomatoso desaparezca.^{63,64,68,70}

DIAGNOSTICO

Las pruebas disponibles para el diagnóstico de infección por *H. pylori* pueden dividirse en dos categorías: directas e indirectas. Una prueba diagnóstica directa es la biopsia realizada con un endoscopio, que tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 95 por ciento en manos experimentadas, siempre y cuando se tomen por lo menos dos biopsias del antro gástrico y dos del cuerpo. El cultivo de los organismos añade poca información en términos de diagnóstico, pero puede facilitar la elección del tratamiento al permitir realizar pruebas de sensibilidad a antibióticos.⁶⁸

Entre las pruebas indirectas, la detección de anticuerpos contra *H. pylori* por ensayo inmunsorbente ligado a enzimas (ELISA) tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 90 por ciento para el diagnóstico inicial, pero por lo menos el 50 por ciento de los pacientes siguen siendo seropositivos después del tratamiento eficaz. La prueba del aliento después de la administración de urea marcada con carbono 13 o carbono 14, que es metabolizada por la ureasa del *H. pylori*, tiene una sensibilidad y especificidad mayor del 95 por ciento y es especialmente adecuada para la realización de estudios en serie para evaluar la eficacia del tratamiento.⁶⁸ Debido a que los inhibidores de la bomba de protones como el lansoprazol y el omeprazol pueden suprimir a *H. pylori* sin erradicarlo, su uso debe evitarse durante 2 semanas antes de realizar la prueba de urea en el aliento.

TRATAMIENTO

El tratamiento dirigido a erradicar a *H. pylori* está indicado en los pacientes con síntomas clínicos relacionados con esta infección, en especial en los que tienen enfermedad ulcerosa no relacionada al uso de AINE. Los dos esquemas de tratamiento más empleados, cada uno con una tasa de éxito inicial de alrededor del 80 por ciento, son los siguientes: (1) La combinación de subsalicilato de bismuto (dos tabletas cuatro veces al día) o subcitrato de bismuto (dos tabletas dos veces al día) más metronidazol (250 a 500 mg tres veces al día) y tetraciclina (500 mg cuatro veces al día) o amoxicilina (500 mg cuatro veces por día), por 2 semanas, tomando el bismuto antes de las comidas y por lo menos 30 minutos antes o después de los antibióticos (este es el esquema menos costoso disponible), y (2) la combinación de omeprazol (20 mg dos veces al día por 2 semanas) y amoxicilina (1 g dos veces al día por 2 semanas), que

es más costoso que el primer esquema pero más fácil de usar. (Como se mencionó antes, el omeprazol debe evitarse por 2 semanas si va a realizarse una prueba del aliento.) Si no se erradica la infección debe considerarse el retratamiento con el primer esquema durante 4 semanas o el tratamiento con una combinación de omeprazol y claritromicina por 2 semanas. El tratamiento óptimo de los fracasos terapéuticos no se ha definido aún y es en estos casos en los que puede ser más útil la determinación de la sensibilidad antibiótica. Debe realizarse prueba de la curación por medio de evaluación endoscópica en todos los pacientes con enfermedad ulcerosa asociada con *H. pylori* y gastritis crónica significativa.^{68,72}

Cólera

El cólera es una enfermedad diarreica aguda producida por una enterotoxina secretada por microorganismos *Vibrio cholerae* que se establecen en el intestino delgado proximal. Estos bacilos gram negativos cortos, en forma de coma, se observan con facilidad en frotis con tinción de Gram de las heces fecales de pacientes con cólera clínico. *V. cholerae* crece con rapidez sobre diversos medios selectivos, de los cuales el agar de tiosulfato-citrato bilis salsucrosa (TCBS) es el más fácil de utilizar.

Existen 139 serotipos de *V. cholerae* según se definen por el antígeno O en la superficie de la pared celular de los organismos. Hasta 1992 prácticamente todos los casos epidémicos de enfermedad por *V. cholerae* eran causados por el serotipo O1. Después ocurrió una epidemia de cólera en la India y Bangladesh que se supo fue causada por un nuevo serogrupo, el O139-Bengal, que se diseminó con rapidez en Asia. Los estudios de epidemiología molecular han demostrado que el *V. cholerae* O139-Bengal está muy relacionado con el O1 biotipo El Tor, pero el cambio que ocurrió en el antígeno O ha hecho que los adultos previamente inmunes sean nuevamente susceptibles al cólera.⁷³⁻⁷⁵

EPIDEMIOLOGIA

Por décadas, el cólera parecía confinado a la India, sureste de Asia y China. En 1961, en la primera de las pandemias causadas por el biotipo El Tor, el cólera comenzó a dispersarse desde Indonesia hasta África y Europa. En 1991 el cólera llegó al hemisferio occidental, apareciendo primero en Perú y diseminándose a Latinoamérica. Desde entonces, más de un millón de casos de cólera y 9,000 muertes relacionadas han ocurrido en Latinoamérica, con casos en Estados Unidos de personas que viajaron de las áreas epidémicas o tomaron alimentos provenientes de estos sitios.⁷⁵⁻⁷⁷

Varios factores son importantes al considerar la epidemiología del cólera:

1. Los humanos son los únicos huéspedes naturales conocidos del *V. cholerae*; aunque los organismos sobreviven muy bien en agua salobre y estuarios, en donde el plancton y los mariscos pueden servir como reservorios, siendo los mariscos crudos o mal cocinados una fuente potencial de infección humana. Sin embargo, el cólera se disemina principalmente por agua y alimentos contaminados con heces, y ocurre diseminación de persona a persona por vía fecal-oral.

2. Los microorganismos *V. cholerae* son sumamente sensibles al ácido gástrico, por lo que en personas normales se requieren inóculos extremadamente grandes (10^{10} organismos o más) para producir la enfermedad. Sin embargo si una persona tiene aclorhidria por cualquier causa, está tomando antiácidos o ingiere los microorganismos en un medio que los protege del ácido gástrico, con sólo 10^6 o menos organismos se puede producir la enfermedad. Debido a que el agua pasa con más rapidez a través del estómago que los alimentos sólidos, el inóculo necesario para causar enfermedad es menos cuando se ingiere agua contaminada. La mayoría de las epidemias de cólera y una gran proporción de las enfermedades endémicas rurales se propagan por el agua.

3. Son bien reconocidos en el cólera un estado crónico de portador vesicular y una frecuencia elevada de infecciones subclínicas (que pasan desapercibidas). Durante la pandemia más reciente se demostró que hasta un 5 por ciento de los pacientes adultos eran portadores vesiculares crónicos (este fenómeno no ha sido demostrado en niños). La proporción entre infecciones no evidentes e infecciones clínicas ha variado desde 4:1 hasta 100:1 en los diferentes brotes. El biotipo El Tor se asocia a estas infecciones subclínicas en una frecuencia mucho más elevada que el biotipo clásico.

4. La inmunidad natural para el cólera parece ser prolongada. En áreas endémicas, tales como Bangladesh y la India, el cólera es una enfermedad que predomina en niños entre 1 y 5 años de edad. En las áreas epidémicas la frecuencia de ataques es similar entre todos los grupos de edad.

Por ejemplo, en la infección epidémica por *V. cholerae* O139-Bengal, la tasa de ataque fue mayor entre varones adultos, lo que enfatiza el significado del cambio en la especificidad antigénica entre la cepa endémica *V. cholerae* O1 y esta nueva cepa epidémica.^{73-75,77}

PATOGENIA Y PATOLOGIA

El primer paso esencial en la patogenia del cólera consiste en la colonización del intestino delgado proximal; la adherencia a las microvellosidades de las células epiteliales del intestino delgado asegura que la enterotoxina colérica sea liberada en estrecha proximidad con un receptor de membrana específico, el gangliosido GM₁ sobre la membrana de la célula epitelial. La interacción toxina-receptor activa la adenilciclase asociada a la membrana, produciendo acumulación de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). El AMPc estimula la secreción activa de iones cloro e inhibe la absorción del sodio. El agua sigue pasivamente a estos iones, lo que da como resultado la excreción de un líquido isotónico libre de proteínas que es rico en sodio, potasio, cloro y bicarbonato. La toxina del cólera induce también producción de ácido nítrico, que aumenta el flujo sanguíneo del área del intestino afectada y la peristalsis. Además, existen algunos datos que la toxina del cólera produce la secreción de 5-hidroxitriptamina. Este compuesto estimula las síntesis de prostaglandina E₂, que contribuye al flujo de líquidos del intestino delgado.

La toxina del cólera tiene un peso molecular de 84 kd y consiste en dos subunidades: la A, la cual es responsable de su toxicidad, y la B, que se une al receptor de la membrana. Aparecen anticuerpos

antitoxina y contra los vibrios en el suero de los pacientes que se recuperan del cólera clínico, pero su importancia no se ha esclarecido. Las vacunas del cólera administradas por vía parenteral también inducen la aparición de dichos anticuerpos. La protección incompleta que ofrecen estas vacunas sugiere que los coproanticuerpos locales u otros factores que operan a nivel de la célula epitelial poseen mayor importancia en la protección del individuo contra la reinfección.⁷⁹

V. cholerae no invade los tejidos ni da lugar a una reacción inflamatoria tisular. Las manifestaciones clínicas son secundarias a la pérdida de líquidos y electrolitos. Debido que el epitelio intestinal no se daña, los procesos de absorción que no son afectados por el AMPc continúan funcionando en forma normal. El cólera no impide la llamada absorción facilitada por glucosa de sal y agua, que proporciona las bases para el tratamiento del cólera con soluciones orales de glucosa y electrolitos.⁷⁸

MANIFESTACIONES CLINICAS

El cólera clínico se inicia súbitamente a los pocos días de la exposición a los organismos con un ataque de diarrea acuosa masiva no dolorosa. Poco tiempo después se agregan vómitos copiosos sin náuseas. Las evacuaciones pierden rápidamente su carácter fecal, pasando a ser un líquido café-gris tenue acompañado de moco (las llamadas evacuaciones en agua de arroz). Cantidades extraordinarias de líquidos se pierden en el cólera grave, alcanzando un promedio hasta de 1 L de líquido isotónico por hora en su producción máxima en el adulto. En ocasiones se desarrollan calambres musculares intensos sobre todo en las pantorrillas y los muslos en los pacientes que presentan mayor grado de trastornos hidroelectrolíticos. Las manifestaciones clínicas son secundarias a la pérdida importante de volumen y de bicarbonato y se manifiestan como hipotensión, taquicardia, pérdida de la turgencia de la piel, hipotermia, necrosis tubular aguda y acidosis metabólica.. En los niños la hipoglucemia e hipernatremia en combinación con un remplazo de líquidos muy vigoroso pueden dar lugar a convulsiones. A pesar de que en adultos son poco usuales las pérdidas de potasio suficientes para producir arritmias cardíacas, son muy comunes en los niños. Si no se trata, la enfermedad prosigue de un día a una semana y produce una mortalidad hasta del 50 por ciento en los pacientes con pérdidas graves de volumen.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico debe sospecharse en cualquier persona con antecedente de exposición geográfica y que presente diarrea acuosa, aguda y afebril, en particular si se acompaña de pérdida de volumen e hipotensión arterial graves.⁸⁰

El examen microscópico de las heces no muestra leucocitos y puede demostrar bacilos gram negativos en forma de coma. Es posible hacer un diagnóstico probable rápido por observación en el microscopio en campo oscuro de la movilidad característica de los bacilos en forma de coma en muestras de material fecal fresca. Existen técnicas para buscar anticuerpos por fluorescencia y establecer un diagnóstico rápido. Sin embargo, el diagnóstico definitivo depende del crecimiento de las colonias amarillo opacas sobre el agar y de su identificación formal mediante reacciones bioquímicas e inmunológicas.

TRATAMIENTO

La reposición rápida de las pérdidas gastrointestinales de líquidos y electrolitos es el elemento base del tratamiento. Si se dispone de la vía parenteral deberá administrarse rápidamente (hasta 50 a 100 ml/min) una solución intravenosa que contengan 5g de NaCl, 4 g de NaHCO₃ y 1g de KCl por litro de agua estéril, hasta que logre percibirse un pulso enérgico. A partir de ese momento los líquidos pueden reponerse con mayor cuidado con base en las mediciones hemodinámicas del paciente, el estado electrolítico, el volumen urinario y el promedio de las pérdidas gastrointestinales constantes. La mayoría de los pacientes adultos requieren más de 10 litros durante las primeras 24 horas. Debido a que está intacta la absorción de agua y sodio facilitada por glucosa es posible la reposición de agua y electrolitos por vía oral. Una solución oral de glucosa y electrolitos compuesta de un litro de agua más 20 g de glucosa, 3.5 g de NaCl, 2.5 g de NaHCO₃ y 1.5 g de KCl es ideal para este propósito, y es particularmente útil en zonas rurales donde no se dispone de tratamiento parenteral. La rehidratación por vía oral puede servir como el único tratamiento en el cólera leve y puede utilizarse en los casos más severos después de la corrección parenteral del choque hipovolémico. Se ha demostrado que la adición de L-alanina a la solución de glucosa y electrolitos mejora de manera notable su eficacia en pacientes con diarrea ocasionada por cólera o por infección por *E coli* enterotóxica. La administración de líquidos en los niños requiere de precauciones especiales para evitar la hipernatremia, hipoglucemia y edema cerebral.

No obstante que la corrección adecuada de las pérdidas de líquidos y electrolitos es todo lo que se necesita para asegurar la recuperación, la duración de los síntomas y de la infección, así como la cantidad de soluciones electrolíticas administradas, pueden reducirse en gran medida con la administración de antibióticos. Se obtienen muy buenos resultados en la erradicación de los microorganismos con tetraciclinas en dosis de 40 a 50 mg/kg/día, dividido en cuatro dosis por vía oral durante dos días. Una sola dosis de 1g de tetraciclina oral también controlará los síntomas, aunque pueden ocurrir recaídas bacteriológicas asintomáticas. En algunas áreas del mundo, principalmente en zonas de Latinoamérica, Bangladesh y Tanzania se ha demostrado infección resistente a las tetraciclinas. La ciprofloxacina (una sola dosis de 1 g), la eritromicina (250 mg cuatro veces al día por 3 días) o el trimetoprim-sulfametoxazol (una tableta de doble concentración dos veces al día por 3 días) son alternativas útiles en estas circunstancias.⁸¹⁻⁸⁴

La vacuna del cólera, dos inyecciones de 0.5 ml aplicadas con un intervalo mayor de una semana, confiere una protección el 50 por ciento durante 3 a 6 meses a los adultos que viajan a las zonas endémicas. Debido a que la protección es incompleta, los viajeros deben tener mucho cuidado al beber agua.⁸¹

INFECCION POR OTRAS ESPECIES *VIBRIO*

Estos microorganismos incluyen a *V. cholerae* no-01, que puede proliferar en un medio sin cloruro de sodio, y las especies halófilas, de las cuales las más importantes son *V. vulnificus* y *V.*

parahaemolyticus, que requieren concentraciones mayores de cloruro de sodio para su crecimiento y supervivencia. Estos microorganismos pueden aislarse de sitios normalmente estériles utilizando un medio de cultivo con sangre o en placas con agar-sangre; sin embargo, se requieran medios que contengan TCBS o agar MacConkey para su aislamiento de la materia fecal.

***Vibrio cholerae* No-01** Estos microorganismos pueden ser aislados de bahías, estuarios, lagos salados, pescados y crustáceos de todo el mundo. No producen la toxina del cólera pero pueden ocasionar gastroenteritis febril en personas que han ingerido mariscos crudos, sobre todo ostras. En algunos casos puede aparecer celulitis localizada. La septicemia es rara, excepto en personas inmunosuprimidas y tal vez en lactantes, que posteriormente tienen el riesgo de desarrollar meningitis. La enfermedad gastrointestinal parece responder a la administración de tetraciclina; el tratamiento de la enfermedad extraintestinal debe ser una combinación de antibióticos beta-lactámicos y aminoglucósidos, basado en pruebas de sensibilidad in vitro.⁸⁵

Vibrio vulnificus *V. vulnificus* puede ser aislado de rutina del mar, el plancton animal y los mariscos del Golfo de México y a lo largo de la costa Este (hacia el norte, hasta el Cabo Cod)) y Oeste de los Estados Unidos, en especial durante los meses de verano. Entre los vibrios no cólera, es la causa más importante de enfermedades graves. *V. vulnificus* es muy invasor y puede producir vasculitis necrosante, gangrena y choque. No obstante, suele estar más relacionado con dos padecimientos: la infección de las heridas acompañada de celulitis progresiva, fascitis o miositis después de la exposición al agua del mar o después de limpiar mariscos y la septicemia primaria, que puede presentarse después de ingerir mariscos crudos, sobre todo ostras. Una clave importante para pensar en infección por *V. vulnificus* es el desarrollo de lesiones bulosas en la piel. Cerca de tres cuartas partes de los pacientes infectados por *V. vulnificus* que desarrollan septicemia primaria u otra enfermedad crónica padecen hepatopatía subyacente.⁸⁷ El tratamiento consiste en la debridación adecuada de las lesiones y la administración parenteral de antibióticos; tal vez la tetraciclina es el antibiótico de elección.⁸⁵⁻⁸⁸

Vibrio parahaemolyticus *V. parahaemolyticus* es un microorganismo halófilo que puede ser aislado del mar, el plancton animal, los pescados y los mariscos. Estas cepas, que producen una hemolisina, son patógenas y ocasionan un síndrome diarreico febril (a menudo diarrea sanguinolenta), por lo general después de la ingestión de mariscos crudos. Por lo tanto, no es sorprendente que *V. parahaemolyticus* sea una causa importante de gastroenteritis en Japón y una causa no tan rara de intoxicación alimentaria en los Estados Unidos, sobre todo en el área de la Bahía de Chesapeake, a lo largo de la costa del Golfo, y en la región noroeste del Pacífico. En general la diarrea es autolimitada y dura menos de una semana. No se sabe con precisión si el tratamiento con antibióticos es eficaz en este padecimiento. No obstante, la tetraciclina es la mejor opción para el tratamiento.⁸⁹

Infecciones por *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*

El género *Yersinia* consiste en tres especies: *Y. pestis*, que causa la peste bubónica [ver adelante, Peste bubónica], *Y. enterocolitica*, que es una fuente cada vez más importante de enteritis bacteriana; y *Y.*

pseudotuberculosis, que produce en forma ocasional adenitis mesentérica purulenta.

Estos organismos son bacilos gram negativos grandes, aerobios facultativos, lactosa negativos que pueden distinguirse de otras enterobacterias con base en pruebas serológicas y pruebas bioquímicas específicas. Aunque se han descrito 34 serotipos de *Y. enterocolitica*, los que producen enfermedad humana con más frecuencia son el 03, 08 y 09. Se han reconocido 5 serotipos de *Y. pseudotuberculosis*, siendo el tipo 1 el que produce casi todas las infecciones en humanos. Se requieren métodos bacteriológicos elaborados para aislar estos organismos de las muestras de materia fecal. La apreciación de su importancia como agentes infecciosos apenas está surgiendo.⁹⁰

EPIDEMIOLOGIA

Y. enterocolitica está ampliamente distribuida en la naturaleza. La infección gastrointestinal es consecuencia de la ingestión de un inóculo relativamente grande (cerca de 10⁹ organismos). *Y. enterocolitica* es mucho muy resistente; el bacilo puede multiplicarse a la temperatura de una habitación y sobrevive durante muchos meses a 4°C en muy diversas situaciones ambientales. Aunque el microorganismo se aísla a menudo en agua dulce, sólo algunos casos en humanos se han asociado a esta fuente. Son mucho más comunes los brotes causados por alimentos contaminados como carnes, leche y otros productos lácteos, almejas, melcocha y ostiones.⁹⁰⁻⁹⁴ Se ha demostrado que las transfusiones de eritrocitos contaminados con *Y. enterocolitica* causan reacciones transfusionales graves.^{90,94}

La diseminación de persona a persona está bien documentada en familias y en hospitales. De hecho, un estudio demostró la diseminación al 47 por ciento de los miembros de una familia de un caso índice.⁹³ Se calcula que *Y. enterocolitica* es responsable el 2 al 5 por ciento de los casos de enterocolitis aguda, porcentaje comparable al observado por shigelas y salmonelas. La mayoría de las infecciones clínicas ocurren en los niños menores de 10 años de edad.^{90,91,93}

En forma similar *Y. pseudotuberculosis* se encuentra en un gran número de especies animales; los reservorios más importantes para la enfermedad humana son las aves de corral y los perros y gatos domésticos. La mayoría de los casos en humanos son esporádicos, siendo el sexo masculino el más afectado. *Y. pseudotuberculosis* se ha aislado con mucho mayor frecuencia en Europa, sobre todo en Escandinavia, que en Norteamérica.⁹³

PATOGENIA Y PATOLOGIA

Tanto *Y. enterocolitica* como *Y. pseudotuberculosis* comparten varias características relacionadas con la producción de enfermedad humana. El íleon terminal es el sitio exacto de invasión; después de la misma, los organismos se relacionan en forma notable con el tejido linfoide asociado al intestino, causando tanto hipertrofia linfoide local como estimulación inmunológica sistémica, los microorganismos suelen tener supervivencia prolongada dentro de las células fagocíticas. El principal efecto clínico de la infección por *Y. enterocolitica* es la enteritis, mientras que *Y. pseudotuberculosis* produce adenitis

mesentérica purulenta, quizá por estímulo en la secreción de IL-8, con muy poca diarrea.⁹⁵

Y. enterocolitica elabora una enterotoxina similar a la producida por *E. coli*. Sin embargo, *Y. enterocolitica* sólo elabora esta enterotoxina en cantidades importantes a 25°C, por lo que es dudoso qué tan importante sea el papel que tenga esta enterotoxina como causa de enfermedad humana.⁹¹ El factor crítico en la patogenia parece ser la invasión de la mucosa ileal, ya que las cepas no invasoras son eliminadas con rapidez del tubo digestivo y no causan enfermedad clínica.⁹¹

Debido a que la infección por *Y. enterocolitica* produce inflamación intensa del íleon terminal, muchos pacientes son sometidos a laparatomía por sospecha de apendicitis, aunque durante esta infección el apéndice se llega a inflamar sólo en forma mínima. Durante la cirugía, por lo común sólo se encuentra adenopatía mesentérica. El íleon terminal puede estar tan inflamado que su aspecto general sea muy parecido al de la ileítis de la enfermedad de Crohn. El diagnóstico puede sospecharse también por el estudio radiológico con bario. Por consiguiente; está indicado un examen bacteriológico cuidadoso en busca de *Y. enterocolitica* en los pacientes en quienes se sospeche un nuevo ataque de la enfermedad de Crohn.

La estimulación intensa del tejido linfoide que se observa en la infección por *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis* se asocia con diversos trastornos autoinmunes: artritis no supurativa y síndrome de Reiter (sobre todo en individuos con el haplotipo HLA-B27), eritema nodoso, uveítis, oftalmitis, anemia hemolítica, glomerulonefritis y otras condiciones.^{91,96} La infección por *Yersinia* también se asocia con sarcoidosis de inicio reciente, enfermedad tiroidea, y una carditis aguda muy parecida a la de la fiebre reumática.

En algunas ocasiones los organismos *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis* escapan a la respuesta inflamatoria local aguda y a las células fagocíticas del tejido linfoide intestinal, logrando entrar a la circulación. Una vez que ocurre la bacteremia, la infección diseminada se dispersa hacia una gran variedad de órganos. La bacteremia y la infección diseminada se asocian en especial con cirrosis o hemocromatosis primarias.^{90,91}

MANIFESTACIONES CLINICAS

Los síntomas de la infección por *Y. enterocolitica* varían mucho en los diferentes grupos de edad. Los niños menores de 5 años presentan con mayor frecuencia una enterocolitis que dura de 1 a 3 semanas. Las manifestaciones más frecuentes de la infección son diarrea, fiebre y dolor abdominal tipo cólico; muy a menudo se observan vómitos y diarrea sanguinolenta. El examen microscópico del excremento revelará leucocitos fecales. El organismo está presente en las heces hasta un mes después de la resolución de los síntomas. En los niños menores los síndromes de hipersensibilidad posinfecciosos se observan sólo en muy raras ocasiones.^{90,91,93}

En los niños de mayor edad y en los adultos la diarrea es menos severa. El síntoma más prominente es el

dolor abdominal cólico, que se localiza con frecuencia en el cuadrante inferior derecho, lo que indica la patología principal, que consiste en ileítis terminal y adenitis mesentérica. Por lo tanto, el cuadro clínico puede parecerse mucho a la apendicitis aguda. En los adultos que tienen enfermedad aguda, la sigmoidoscopia muestra colitis.^{90,91}

En los adultos las secuelas posinfecciosas, en particular la artritis y el eritema nodoso, tienen mayor importancia clínica que los síntomas abdominales.^{90,91} Una oligoartritis que afecta las rodillas, tobillos, muñecas, dedos de las manos y pies aparece de dos días a un mes después del inicio de los síntomas gastrointestinales. Los síntomas articulares persisten por más de un mes en dos tercios de los casos y por más de 4 meses en una tercera parte. Los estudios del líquido sinovial por lo general muestran un recuento de leucocitos menor de 25,000/mm³, con predominio de polimorfonucleares; los cultivos son negativos. En Escandinavia, hasta un 10 a 30 por ciento de los adultos con infección por *Y. enterocolitica* desarrollan alteraciones articulares y un porcentaje similar desarrolla eritema nodoso.^{90,91} En los Estados Unidos la incidencia de tales complicaciones no supurativas es de alrededor de 1 a 5 por ciento.¹⁷⁴ Las complicaciones articulares son particularmente severas en los pacientes que tienen el tipo de histocompatibilidad HLA-B27; estos pacientes pueden desarrollar espondilitis anquilosante o síndrome de Reiter. En los adultos, los trastornos autoinmunes posinfecciosos discutidos previamente pueden ser las principales manifestaciones clínicas de presentación, mientras que los problemas gastrointestinales son leves o están ausentes. Por consiguiente, los pacientes que cursen con tales alteraciones autoinmunes, deben evaluarse con estudios serológicos y cultivos para *Yersinia*.

La principal manifestación clínica de la infección por *Y. pseudotuberculosis* es la adenitis mesentérica, que se presenta como un síndrome parecido a la apendicitis, caracterizado por fiebre y dolor en el cuadrante inferior derecho. En las infecciones por este microorganismo también pueden ocurrir artritis y eritema nodoso posinfecciosos.

Es poco común la septicemia debida a cualquiera de estas especies de *Yersinia*, excepto en los pacientes muy debilitados. Sin embargo, cuando ocurre, es muy común la formación de abscesos metastásicos.^{90,97,98}

DIAGNOSTICO

La importancia clínica de las infecciones por *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* ha sido subestimada en gran medida debido a que estos organismos son difíciles de aislar. Cuando estos organismos están presentes en tejidos o secreciones estériles, como la sangre o el líquido cefalorraquídeo, se desarrollan bien en los medios de cultivo de rutina, pero su aislamiento de las heces sigue siendo difícil. Las especies *Yersinia* crecen más lentamente que otras enterobacterias a 37°C, que se desarrollan con excesiva rapidez sobre las placas de cultivo. También es difícil distinguir las colonias de *Yersinia* de otras enterobacterias debido a que comparten una morfología muy similar. El reconocimiento del impacto de la infección por *Yersinia* debe esperar el desarrollo de métodos más simples, al igual que el conocimiento completo de la importancia de la infección por *Campylobacter*

requirió del desarrollo de medios selectivos especiales.^{90,91}

Existen pruebas serológicas que permiten confirmar el diagnóstico de la infección por *Yersinia*. La elevación máxima de los títulos de anticuerpos se presenta de 1 a 2 semanas después del inicio de la enfermedad clínica.^{90,91} Estas pruebas son más útiles en la evaluación de pacientes que cursan con alguno de los síndromes autoinmunes, a pesar de que pueden ocurrir algunas reacciones cruzadas con otros organismos gran negativos, en particular con *Brucella*.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los pacientes, sobre todo en los niños, la infección es autolimitada y sólo se necesita tratamiento sintomático. Aunque no se dispone de datos directos, los agentes antiperistálticos no deben utilizarse para el tratamiento de la enfermedad por *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis*. La eficacia de los antibióticos en el tratamiento de los pacientes con enterocolitis o adenitis mesentérica no está bien establecida.⁹⁹ La septicemia definitivamente debe tratarse. La gentamicina, la doxiciclina, el trimetoprim-sulfametoxazol o una fluoroquinolona, solos o en combinación, constituyen el tratamiento preferido para la septicemia por *Y. enterocolitica* (una beta-lactamasa producida por estos microorganismos los vuelve resistentes a las penicilinas y cefalosporinas). Para la septicemia por *Y. pseudotuberculosis* se recomienda la ampicilina, estreptomina o tetraciclina. Para los pacientes que excretan cualquiera de estas especies de *Yersinia*, están indicadas precauciones entéricas estrictas.^{90,91,93}

Infecciones por *Hemophilus influenzae*

Los organismos *H. influenzae* son bacilos gram negativos, pleomórficos y pequeños. En ocasiones, si los frotis no se decoloran en forma adecuada, pueden confundirse con diplococos gram positivos. El crecimiento de *H. influenzae* requiere tanto de factor X (hematina) como de factor V (nucleósido de nicotinamida), que existen en los eritrocitos. Crecen por lo tanto en agar chocolate, en agar que contenga sangre de caballo (el agar de sangre de oveja no es adecuado) y en agar enriquecido (de Levinthal).

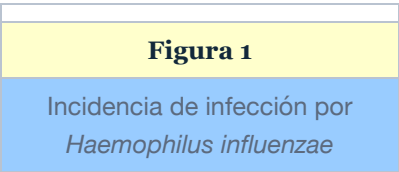
Las cepas de *H. influenzae* se dividen en dos categorías principales: encapsuladas y no encapsuladas. Las encapsuladas, o cepas tipificables, consisten en seis serotipos diferentes que van desde el tipo a al f, los cuales se distinguen con base en las pruebas serológicas y por los antígenos presentes en sus cápsulas polisacáridas. La presencia de la cápsula polisacárida permite a la bacteria de *H. influenzae* evitar la fagocitosis por polimorfonucleares. La capacidad para evadir las respuestas normales del huésped le permite diseminarse y causar por lo tanto bacteremia y otras infecciones invasoras (v.gr., meningitis). Los organismos *H. influenzae* con una cápsula compuesta de polirribosa ribosil fosfato (PRRP) se clasifican como cepas tipo b y son responsables de la mayoría de los episodios de infecciones invasoras, independientemente de la edad del paciente. Las cepas no tipificables son causa frecuente de infecciones localizadas en las vías respiratorias y pueden asociarse en ocasiones con bacteremia.

Las cepas encapsuladas pueden identificarse por métodos que emplean anticuerpos específicos dirigidos

contra sus antígenos capsulares. Estos métodos de laboratorio (v.gr., aglutinación, inmunofluorescencia y contrainmunolectroforesis o CIE) distinguen los antígenos capsulares de estas cepas. Existe también una prueba diagnóstica rápida que se emplea con frecuencia para determinar la presencia de meningitis por *H. influenzae* tipo b. Gotas de látex unidas a un anticuerpo específico tipo b se mezclan con el líquido cefalorraquídeo o la orina del paciente afectado. Si ocurre aglutinación es razonable concluir que la infección es causada por *H. influenzae* en vista de la alta especificidad y el valor predictivo positivo de este ensayo.

EPIDEMIOLOGIA

Antes de la disponibilidad de una vacuna eficaz, las infecciones por *H. influenzae* tipo b eran muy prevalentes entre los niños menores de 5 años, con un cálculo de 19,500 casos y 1,000 muertes por año en los Estados Unidos en este grupo de edad. El 50 por ciento de estas muertes correspondía a casos de meningitis. En los Estados Unidos, los niños afroamericanos, nativos americanos y esquimales tenían mayor incidencia de meningitis que los niños de otros grupos raciales. La inmunización ha reducido mucho este riesgo: desde la introducción de las vacunas conjugadas para *H. influenzae* tipo b en 1988, la infección invasora por este organismo en niños menores de 5 años ha disminuido con rapidez, alcanzándose casi su eliminación en 1996 [ver figura 1].^{100,101}



H. influenzae se encuentra todavía en la clínica, y es probable que siga siendo un patógeno común en el futuro próximo.¹⁰² En niños mayores y adultos la hipogamaglobulinemia, la anemia de células falciformes, la infección por VIH y las infecciones pulmonares crónicas siguen siendo factores predisponentes importantes para la infección por *Haemophilus*.

En contraste con *Neisseria meningitidis*, *H. influenzae* tipo b no es responsable de extensos brotes comunitarios de la enfermedad. Sin embargo en el mes siguiente a la detección de un caso índice, el organismo causa aumento en la incidencia de casos secundarios de infección entre contactos familiares, en especial en niños pequeños. Los adultos que conviven en su domicilio o en guarderías con niños que portan *H. influenzae* rara vez se colonizan. Además de los riesgos impuestos por la colonización bacteriana, parece que el antecedente de infección respiratoria viral (v.gr., adenovirus, virus de influenza A, virus sincicial respiratorio y virus parainfluenza tipos 1, 2 y 3) también predispone al desarrollo de enfermedad primaria y secundaria por *H. influenzae* tipo b.

PATOGENIA

La patogenicidad de las cepas de *H. influenzae* tipo b es resultado principalmente de la actividad antifagocítica de su cápsula PRRP.¹⁰³ Este factor de virulencia es importante porque la eliminación vascular del organismo en humanos ocurre principalmente a través del sistema reticuloendotelial. El sistema del complemento tiene también un papel importante en las defensas del huésped contra organismos encapsulados y no encapsulados.¹⁰⁴

Hace más de 60 años Fothergill y Wright demostraron por primera vez que la susceptibilidad a la meningitis por *H. influenzae* se relacionaba inversamente con el nivel de actividad bactericida en el suero.¹⁰⁵ Antes de la era de la inmunización, alrededor del 50 por ciento de los niños se exponían en forma natural a la edad de 4 o 5 años, y alrededor del 35 por ciento de los niños adquirían en forma natural cierto grado de anticuerpos protectores.

Diversas bacterias que muestran reacción cruzada con el antígeno de superficie, incluyendo *E coli* 075:K100:H5, también provocan una respuesta de anticuerpos anti-PRRF.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y DIAGNOSTICO

En los niños la presencia de infecciones graves, como meningitis, epiglottitis y celulitis facial deben sugerir a *H. influenzae* como posible agente. Ocurre bacteremia hasta en el 80 por ciento de los pacientes con meningitis, epiglottitis o celulitis por *H. influenzae* tipo b.

Aunque las infecciones invasivas por *H. influenzae* afectan predominantemente a los niños, las evidencias sugieren que dichas infecciones están siendo cada vez más comunes en los adultos, en especial en los mayores de 60 años [ver figura 1].^{102,106,107} Las investigaciones en niños mayores y adultos con enfermedad por *H. influenzae* tipo b demuestran presentaciones que son diferentes y más variadas que las observadas en lactantes y niños pequeños. En un estudio, la neumonía (50 por ciento), la septicemia (25) y la meningitis (8 por ciento) fueron los cuadros más comunes en pacientes bacterémicos mayores de 9 años, mientras que los abscesos de tejidos blandos (45 por ciento), los abscesos pulmonares (19), la peritonitis (13) y la meningitis (8 por ciento) fueron las más comunes entre pacientes no bacterémicos de la misma edad.¹⁰⁸ La mortalidad global asociada con enfermedad por *H. influenzae* tipo b fue de 35 por ciento y correlacionó con enfermedad neurológica subyacente, bacteremia polimicrobiana y enfermedad avanzada.¹⁰² Parece ser que la mortalidad asociada con *H. influenzae* tipo b suele ser mucho mayor en niños mayores y adultos que en niños pequeños, en quienes es del 5 por ciento independientemente de los factores de riesgo.

Meningitis Las características clínicas de la meningitis causada por *H. influenzae* se parecen a las observadas en otras meningitis bacterianas y que ocurren en los primeros tres años de la vida. Aunque el inicio de la enfermedad es en general agudo, ocurriendo en un lapso de 1 a 2 días, en ocasiones en los niños el ataque puede ser subagudo, durando desde unos pocos días hasta una semana o más. Se supone que la vía de entrada de *H. influenzae* en la meningitis es la nasofaringe, aunque puede ser el oído medio, manifestándose al inicio como una otitis media.

En un estudio de 119 adultos con meningitis por *H. influenzae*, se pudo identificar un factor predisponente en el 55 por ciento de los pacientes.¹⁰⁷ El 20 por ciento tenía antecedente de lesión en la cabeza reciente o antigua, con salida demostrable de líquido cefalorraquídeo o episodios recurrentes de meningitis. Otra tercera parte tenía otitis media, neumonitis o epiglotitis. El resto de los factores predisponentes incluyeron deficiencias de inmunoglobulinas, estados asplénicos, alcoholismo y diabetes mellitus.

El hallazgo de cocobacilos pleomórficos gram negativos en los frotis con tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo es altamente sugestivo de meningitis por *H. influenzae*; sin embargo, otras bacterias, como *Pasteurella multocida* y *Acinetobacter calcoaceticus*, las cuales sólo rara vez causan meningitis, pueden producir un hallazgo similar. Métodos rápidos y sensibles para la identificación de la PRRF, incluyendo la aglutinación de partículas de látex (APL), CIE y ELISA, detectan el antígeno del *H. influenzae* tipo b de las muestras iniciales del líquido cefalorraquídeo en el 70 a 90 por ciento de los pacientes con esta forma de meningitis. La reacción en cadena de la polimerasa también ha demostrado ser un método eficaz y rápido para el diagnóstico de meningitis y otras infecciones invasoras por *H. influenzae*.^{109,110}

Epiglotitis La epiglotitis es principalmente un problema pediátrico que por lo común ocurre en niños de 3 a 5 años de edad, aunque también puede ocurrir en adultos. La epiglotitis representa una urgencia otolaringológica; la progresión es rápida, y necesita a menudo hospitalización e intubación dentro de las primeras 12 horas.

Neumonía La mayoría de los casos de neumonía por *H. influenzae* en los niños está producida por organismos del tipo b, demostrándose bacteremia en el 80 por ciento de los pacientes. La afección lobar es más común que la bronconeumonía, y existen derrames pleurales o empiema en la mayoría de los casos.

En los adultos la neumonía por *H. influenzae* ocurre más comúnmente en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, neoplasias pulmonares, alcoholismo, deficiencia inmunológica o una infección viral previa de las vías respiratorias (principalmente infección por influenza). No obstante, también pueden afectarse individuos en buen estado de salud. Las manifestaciones clínicas son similares a las que ocurren en otros tipos de neumonía bacteriana. En las radiografías es más probable que se presente un patrón bronconeumónico que uno lobar. Los derrames paraneumónicos estériles son comunes, aunque también ocurren empiemas.

El diagnóstico de la neumonía por *H. influenzae* no es difícil cuando el organismo se aísla de la sangre o del líquido pleural. El aislamiento de las bacterias del esputo no necesariamente determina su papel etiológico en la neumonía, sobre todo en pacientes con bronquitis crónica, por la posibilidad de colonización. Sin embargo, el diagnóstico puede sospecharse razonablemente cuando pequeños bacilos pleomórficos gram negativos son los organismos predominantes en los frotis del esputo purulento, o

cuando *H. influenzae* es el único organismo aislado a partir de muestras obtenidas mediante aspiración transtraqueal.

Otras infecciones de las vías respiratorias Existen cepas de *H. influenzae* no tipificables en el esputo del 60 por ciento de los pacientes con bronquitis crónica.¹⁰⁶ Debido a que los organismos a menudo se encuentran en el esputo purulento, se han relacionado con la exacerbación de la bronquitis crónica. Sin embargo, su papel etiológico continúa siendo difícil de establecer por el hecho de que de 20 a 80 por ciento de los adultos asintomáticos son portadores de cepas no tipificables en la nasofaringe.

H. influenzae es la segunda causa, después de *Streptococcus pneumoniae*, de otitis media aguda en niños pequeños y también es responsable de casos de otitis media en niños mayores y en adultos.

La sinusitis por *H. influenzae* en adultos suele ser secundaria a una infección viral. En el 25 por ciento de los casos se aíslan *H. influenzae* no tipificables por punción de los senos paranasales. *H. influenzae* no parece ser un patógeno importante de la sinusitis crónica.

Algunas veces *H. influenzae* es responsable de casos de faringitis primaria. Sin embargo, es importante reconocer que su presencia en la faringe puede representar solo colonización por el microorganismo en pacientes con faringitis viral.

Celulitis *H. influenzae* tipo b rara vez causa celulitis y cuando lo hace afecta principalmente a niños pequeños. Los sitios más comúnmente afectados son las mejillas, el área periorbitaria, la cabeza y el cuello. La infección inicial a menudo es una otitis media o a una infección de las vías respiratorias superiores. Destaca la descripción común de una lesión cutánea azul púrpura característica. La mayoría de los casos tienen coloración indistinguible de otros tipos de celulitis, sobre todo en los estadios iniciales de la enfermedad.

Infecciones de huesos y articulaciones La afección articular por *H. influenzae* casi siempre es secundaria a la diseminación bacterémica a partir de una enfermedad de las vías respiratorias superiores o de una otitis media. En alrededor del 10 por ciento de los niños con artritis séptica, la diseminación ocurre a partir de un foco de osteomielitis adyacente. En los adultos es poco usual la artritis séptica por *H. influenzae* y este organismo también es una causa poco común de osteomielitis en los niños.¹¹¹

Pericarditis Del 10 al 15 por ciento de los casos de pericarditis purulenta en los niños se debe a *H. influenzae* tipo b. Se han informado muy contados casos en adultos. Si bien una neumonía concomitante está presente hasta en el 40 por ciento de los casos, la pericarditis generalmente es resultado de una siembra bacterémica y no de la extensión por contigüidad a partir del pulmón o pleura infectados.

Bacteremia criptogénica Alrededor del 20 por ciento de las bacteremias ocultas detectadas en niños febriles con enfermedad no específica que son tratados en forma ambulatoria son causadas por *H. influenzae* tipo b. Estos niños están en riesgo considerable de adquirir una infección grave subsecuente,

incluyendo meningitis, epiglotitis y neumonía. Llega a ocurrir bacteremia criptogénica por *H. influenzae* en pacientes sometidos a quimioterapia para una enfermedad neoplásica. En pacientes esplenectomizados puede desarrollarse una bacteremia fulminante por *H. influenzae* tipo b, con coagulación intravascular diseminada y choque séptico.

Otras infecciones La conjuntivitis también puede ser causada por especies *Haemophilus*, la mayoría de las cepas son no tipificables. Estas cepas, antes conocidas como *H. aegyptiu*, o bacilo de Koch-Weeks, en la actualidad se consideran como *H. influenzae*.

Se han descrito casos raros de infecciones genitales (salpingitis, endometritis, sepsis, puerperal), infecciones de las vías urinarias, orquiepididimitis, peritonitis bacteriana primaria e infecciones de las vías biliares causadas por *H. influenzae*.¹⁰⁶

TRATAMIENTO

Debido a la aparición de cepas de *H. influenzae*, tanto del tipo b como no tipificables, resistentes a la ampicilina, la mayoría de los clínicos está a favor de usar una cefalosporina de tercera generación (v.gr., ceftriaxona o cefotaxima) para el tratamiento empírico inicial de la meningitis por *H. influenzae* u otras infecciones invasoras graves (v.gr., epiglotitis).

La mayoría de las cepas de *H. influenzae* tipo b resistentes a la ampicilina producen una beta-lactamasa, que es codificada por un transposón que se inserta ya sea dentro de un plásmido o en el cromosoma bacteriano. Se ha calculado que para el año 2,000 hasta la mitad de todas las cepas aisladas en Norteamérica serán productoras de beta-lactamasa.¹⁰²

Existe suficiente experiencia y éxito en el tratamiento de las infecciones por *H. influenzae* con cloranfenicol; sin embargo, debido a las reacciones adversas serias potenciales, en especial anemia aplásica, el cloranfenicol suele reservarse para pacientes graves que no toleran beta-lactámicos u otros antibióticos de segunda línea (v.gr., trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacina, ofloxacina y claritromicina).

De especial preocupación es el aislamiento de *H. influenza* (de cepas tanto tipificables como no) en los Estados Unidos, Europa y Asia, que poseen mecanismos de resistencia a antimicrobianos múltiple. Debido al aumento general en la resistencia antibiótica en estas bacterias, son importantes las pruebas de sensibilidad en cualquier paciente con infecciones graves.

El trimetoprim-sulfametoxazol, la amoxicilina-ácido clavulánico, la ciprofloxacina, la ofloxacina y la claritromicina son medicamentos eficaces para el tratamiento de infecciones leves a moderadas por *H. influenzae* en las vías respiratorias superiores o cuando se prefieran los esquemas por vía oral.

PREVENCION

Desde su introducción en 1985, las vacunas contra *H. influenzae* tipo b han demostrado ser muy eficaces y prácticamente no tener efectos adversos serios.¹⁰¹ Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) de los EUA y la Organización Mundial de la Salud recomiendan que se administre la inmunización con *H. influenzae* tipo b en la infancia temprana (dosis a los 2, 4 y 6 meses) con dosis de refuerzo a los 12 a 18 meses en países desarrollados.^{112,113}

Un beneficio adicional de la inmunización pediátrica universal es la reducción de los portadores nasofaríngeos del organismo.¹¹⁴ La inmunización para los adultos es tema de controversia. Algunos clínicos recomiendan que las personas infectadas por VIH reciban la vacuna por su mayor riesgo de infección por cepas de *H. influenzae*; sin embargo, los lineamientos actuales del Servicio de Salud Pública y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de los EUA no recomiendan el uso generalizado de la vacuna en adultos con VIH.¹¹⁵

La inmunización pasiva con inmunoglobulina humana contra polisacárido bacteriano (IGPB) se ha promovido como otra medida para proteger contra infecciones secundarias en personas de 18 meses de edad o menores que han estado en contacto cercano con pacientes con enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b.¹¹⁶ También se ha sugerido para evitar la enfermedad en otras personas con riesgo alto y en personas de cualquier edad con deficiencias de células B o T. Esta inmunoglobulina se prepara con plasma acumulado de donadores adultos de sangre que fueron inmunizados con vacunas de polisacárido capsular de *Haemophilus*, neumococo y meningococo. Diversos estudios han demostrado que la administración de IGPB protege a los individuos de infecciones sistémicas subsecuentes por *H. influenzae* durante 3 a 4 meses.

Bordetella pertussis

La tosferina fue común en otro tiempo en los Estados Unidos y aún constituye un problema de salud en el mundo. En Estados Unidos ha vuelto a aparecer en los últimos años, desde un mínimo histórico de 1,010 casos reportados en 1976 a 6,467 casos reportados en 1996.¹¹⁷⁻¹¹⁹ El aumento en los casos reportados ha sido mayor entre personas de 5 años y más; sin embargo, el riesgo de tosferina y sus complicaciones más severas sigue siendo alto en lactantes y niños pequeños.¹¹⁸

Los humanos son el único reservorio conocido para el agente causal de la tosferina, *Bordetella pertussis*. El bacilo puede ser cultivado en medio de Bordet-Gengou sobre placas o identificado por una prueba directa de anticuerpos fluorescentes (DAF). Sin embargo, los estudios de RCP han revelado pruebas DAF falsas positivas en muestras con cultivo negativo.¹²⁰ Estos datos proporcionan el entusiasmo para desarrollar una DAF con reactantes más específicos para *B. pertussis*. Debido a que la gran mayoría de los adultos con tosferina tienen una prueba DAF negativa, ésta no es confiable para el diagnóstico.¹²¹ Los CDC y el Consejo de Epidemiólogos Estatal y Territorial de los EUA han adoptado criterios clínicos y de laboratorio formales para definir los casos de tosferina. Estos criterios incluyen tos que dura 2 semanas o más, con paroxismos, sibilancias inspiratorias o vómito por la tos y aislamiento de *B. pertussis* de una

muestra clínica o una reacción de RCP positiva para el patógeno.¹³² Debido a que los cultivos son negativos en los adultos con tosferina, la RCP parece ser la herramienta diagnóstica estándar tanto para niños como para adultos.¹²¹

Alrededor de la mitad de los casos de tosferina ocurren en niños menores de 4 años; sin embargo, una persona puede desarrollar la enfermedad a cualquier edad. En especial por el descenso de la inmunidad inducida por la vacuna, la tosferina se diagnostica cada vez más en adultos.^{121,123} Muchos casos de tosferina en niños son resultado de contacto con adultos que tienen síntomas menos severos y atípicos. Entre los contactos cercanos las tasas de transmisión alcanzan el 100 por ciento.¹¹⁸

Las variantes clínicas de la enfermedad parecen ser causadas por el descenso en la inmunidad. La enfermedad comienza después de un periodo de incubación de 12 a 20 días. Las manifestaciones iniciales, que incluyen coriza, conjuntivitis leve y febrícula, duran 2 semanas. La naturaleza inespecífica de estos síntomas dificulta mucho el diagnóstico de tosferina en su etapa inicial, excepto durante una epidemia o después una exposición comprobada. Estos síntomas son seguidos por paroxismos de tos y quejido inspiratorio que persisten durante 6 semanas o más. Los esfuerzos para expulsar esputo espeso terminan en vómitos, que son comunes en el padecimiento. Los adolescentes y adultos con tosferina sufren episodios de diaforesis y estornudos, disfonía, presión o dolor en los senos paranasales o cefalea. El esfuerzo inspiratorio típico y el vómito por la tos son menos comunes en ancianos.¹¹⁸ Las infecciones por adenovirus, *Chlamydia* y *Haemophilus* pueden ocasionar una enfermedad similar. Una característica sobresaliente es la linfocitosis notable en niños y adolescentes, pero no en adultos; la cuenta de leucocitos por lo común varía de 15,000 a 30,000/mm³.

La tosferina puede ser grave, sobre todo en los niños muy pequeños, y a menudo llega a requerir hospitalización. En los niños menores de 1 año se presentan periodos de apnea en el 40 por ciento de los casos. La neumonía es común en los niños pequeños, pero disminuye con la edad, cayendo al 12 por ciento en niños entre 1 y 4 años de edad. Las crisis convulsivas y la encefalopatía son raras. La tasa de mortalidad global por tosferina es del 0.5 por ciento y la mayoría de las defunciones ocurren en pacientes menores de 6 meses.

A pesar de que se han utilizado trimetoprim con sulfametoxazol, tetraciclinas y eritromicina en el tratamiento de las infecciones agudas, su eficacia es difícil de demostrar. La eritromicina se utiliza como quimioprofilaxis en los contactos estrechos menores de 18 meses de edad y en los contactos estrechos menores de 7 años que están inmunizados de manera incompleta.¹²⁴ Sin embargo, la eritromicina no confiere profilaxis completa a los individuos expuestos.¹²⁵ Por lo tanto, la inmunización debe ser el principal método de tratamiento de la tosferina. La inmunización activa contra la tosferina se logra por medio del tratamiento con la vacuna de difteria, tosferina y tétanos (DPT).

La vacuna pertussis actual, preparada con células completas muertas por calor, evita la infección en el 63 al 95 por ciento de las personas inmunizadas y reduce la gravedad y la duración de la enfermedad en el porcentaje restante. La vacuna DPT a menudo produce reacciones leves o moderadas, locales y

sistémicas. Debido a la preocupación de que las vacunas con células completas causen muchos efectos adversos, incluyendo mayor riesgo de crisis convulsivas en pacientes seleccionados,¹²⁶ se han desarrollado nuevas generaciones de vacunas contra la tosferina que están compuestas de uno o más componentes purificados de *B. pertussis* y que se denominan vacunas acelulares. En Estados Unidos se han autorizado ya varias vacunas acelulares. Por lo general se combinan con toxoides de difteria y tétanos y se denominan DTPa. La vacuna celular DPT es aún una alternativa aceptable; sin embargo, las menores tasas de reacciones adversas han hecho que la DTPa se convierta en habitual para todas las dosis de series de vacunación.^{112,126} Un beneficio importante de salud pública de las vacunas DTPa es que la historia familiar de crisis convulsivas u otros trastornos del sistema nervioso central no contraindica ya la vacunación contra la tosferina.¹²⁶ Por supuesto, cualquier reacción de anafilaxia o encefalopatía después de la administración de la vacuna contraindica la vacunación posterior con DTPa o con DPT y debe reportarse de inmediato.¹²⁶

El Comité de Orientación sobre Prácticas de Inmunización de los CDC de los EUA, la Academia Americana de Pediatría y la Academia Americana de Médicos Familiares recomiendan que se administre una serie de cinco vacunas contra tosferina a los niños en intervalos específicos entre los 2 meses y los 6 años de edad.¹¹² Este esquema es a los 2, 4, 6 meses, 15 a 18 meses y 4 a 6 años. Se supone que se requiere un refuerzo adicional para los adolescentes (15 a 17 años) y los adultos jóvenes (25 a 30 años) para eliminar a las personas mayores que pueden ser un reservorio del organismo e infectar niños pequeños. Sin embargo, las vacunas DTPa y DPT actuales deben modificarse en forma significativa para usarse en mayores de 7 años.¹²⁶ En la actualidad se realizan estudios para evaluar este aspecto de salud pública.

Melioidosis

Burkholderia pseudomallei (antes llamada *Pseudomonas pseudomallei*), es un pequeño bacilo gram negativo, pleomórfico. El organismo es un aerobio estricto que crece sobre agar sangre y de MacConkey. En los laboratorios de bacteriología clínica algunas veces se llega a confundir con una especie más familiar, *B. cepacia*, pero *B. pseudomallei* puede identificarse por la producción de dihidrolasa de arginina.

La melioidosis es causada por *B. pseudomallei* [ver tabla 2]. La enfermedad es endémica en ciertas regiones tropicales, en especial áreas del sureste de Asia.^{127,128} Ocurre rara vez en Estados Unidos, casi exclusivamente en personas que han viajado a zonas endémicas.

Tabla 2 Infecciones muy raras por gram negativos en los Estados Unidos

Enfermedad	Patógeno	Características epidemiológicas	Síndromes clínicos conocidos	Tratamiento
Melioidosis	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Endémica en el sureste de Asia, se asocia con contacto con agua y suelo contaminado	Asintomático (lo más común) Localizada aguda (piel y ganglios linfáticos) Neumonía (forma de enfermedad más común) Septicemia Supuración crónica (abscesos pulmonares, osteomielitis)	La ceftazidima parece razonable, más intervención quirúrgica si está indicada
Muermo	<i>Burkholderia mallei</i>	Se asocia con contacto con caballos, mulas y burros	Localizada aguda (piel y ganglios linfáticos) Neumonía Septicemia Supuración crónica	Estreptomicina con tetraciclina o cloranfenicol, más intervención quirúrgica si está indicada
Brucelosis	<i>Brucella melitensis</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. abortus</i>	Se asocia con ingestión de productos lácteos no pasteurizados, ocurre en empleados de rastros y en quienes tienen contacto con ganado no inmunizado	Abortos espontáneos Infección supurativa crónica multiorgánica Osteomielitis	Tetraciclina, más intervención quirúrgica si está indicada
Peste bubónica	<i>Yersinia pestis</i>	Lesiones por pulga o roedores infectados en el oeste de los Estados Unidos, en especial en los estados del soroeste y costa del Pacífico	Linfadenitis regional que puede diseminarse para causar	Estreptomicina o tetraciclina

			neumonitis o septicemia fatal	
--	--	--	----------------------------------	--

EPIDEMIOLOGIA

P. pseudomallei es un organismo libre que está ampliamente distribuido en charcos, corrientes estancadas, campos de arroz y en el suelo de las áreas endémicas, que se extienden en una banda estrecha entre los 20 grados al norte y 20 grados al sur del Ecuador. En Estados Unidos se han observado casos esporádicos de melioidosis primaria o recidivante en individuos que han retornado recientemente de regiones endémicas.¹²⁸ La infección humana es causada sobre todo por contacto de abrasiones en la piel con el suelo o agua contaminados y quizá por diseminación en el aire e ingestión oral. La presencia de infección entre los tripulantes de helicópteros en Vietnam sugiere que también ocurre la diseminación de la infección por vía aérea, por la inhalación de polvos contaminados, removidos por las hélices de las naves. *B. pseudomallei* está presente en la expectoración de pacientes con melioidosis pulmonar activa, lo que justifica su aislamiento adecuado. Muy rara vez los trabajadores de laboratorios han adquirido la infección.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas de la melioidosis incluyen infección subclínica, infección aguda localizada, neumonía aguda, septicemia aguda, infección supurativa crónica e infección recidivante años después de salir de un área endémica.

Cuando se desarrollan bacteremia y choque sépticos la mortalidad es alta (20 a 72 por ciento), independientemente del tratamiento. Pueden desarrollarse lesiones cavitarias crónicas en los lóbulos superiores de los pulmones meses o años después de una infección aguda o que pasó desapercibida, sugiriendo una tuberculosis pulmonar o un absceso pulmonar crónico.¹²⁹ Otras manifestaciones incluyen abscesos hepáticos, osteomielitis, abscesos subcutáneos, linfadenitis supurativa y una enfermedad extenuante prolongada.

Se ha descrito melioidosis recidivante con periodos de latencia de varias semanas a varios años (v.gr., 5 a 18) después de haber salido de una zona endémica.^{130,131} La recidiva a menudo se asocia con eventos precipitantes como cetoacidosis diabética, cirrosis hepática inmunosupresión, infección de las vías respiratorias bajas traumatismos severos o quemaduras extensas.^{312, 315}

TRATAMIENTO

El tratamiento de elección consiste en ceftazidima (120 mg/kg) por lo menos por 2 semanas más drenaje

quirúrgico.^{132,133} La amoxicilina-ácido clavulánico y el trimetoprim-sulfametoxazol son alternativas que parecen ser menos eficaces según estudios aleatorios.^{133,134} Puede requerirse tratamiento por 2 meses o más.¹²⁸

Brucelosis

Brucella es un pequeño bacilo gram negativo, inmóvil, aerobio, que crece con lentitud en un medio especial a 37°C, pH de 6.7 a 6.8 y bajo una atmósfera con 10 por ciento de CO₂. Se pueden diferenciar varias especies comunes, *B. melitensis*, *B. suis*, *B. abortus* y *B. canis*, por sus características metabólicas, serológicas y de cultivo.¹³⁵ La infección por *B. melitensis* se adquiere de cabras, *B. suis* de cerdos (rara vez por ganado vacuno), *B. abortus* del ganado vacuno (excepcionalmente de los cerdos) y *B. canis* de perros.

EPIDEMIOLOGIA

La brucelosis pasa de los animales a los humanos, más que de humanos a humanos, y puede ocurrir en empleados de rastros, trabajadores de empacadoras de carne, inspectores gubernamentales de carne, veterinarios, granjeros, y ocasionalmente en personal de laboratorio. Del pequeño porcentaje de casos atribuible a productos lácteos, solo la tercera parte se atribuye a productos domésticos, otros productos implicados son principalmente mexicanos e italianos. En los países en vías de desarrollo la brucelosis es más común en los niños pequeños que beben leche cruda o consumen productos lácteos no pasteurizados.¹³⁶

Los organismos penetran las membranas mucosas de la orofaringe o a través de pequeñas abrasiones en la piel, llegan a los linfáticos y atraviesan las barreras de los mismos para luego invadir el torrente sanguíneo. Por consiguiente, cualquier tejido puede ser afectado. Las lesiones son más comunes en el bazo, hígado, ganglios linfáticos y médula ósea. También se presenta afección del corazón (incluyendo las válvulas), articulaciones, testículos, ovarios, próstata, pulmones y otros órganos. La reacción inflamatoria produce granulomas inespecíficos.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Es difícil definir el periodo de incubación, variando desde poco días a varios meses. Los síntomas incluyen fiebre intermitente, calosfríos, debilidad, malestar general, mialgias, cefalea, pérdida de peso y anorexia. Ocasionalmente hay molestias localizadas o signos físicos, como dolor o hipersensibilidad sobre las vértebras o en la distribución de una raíz nerviosa, artritis aguda, esplenomegalia y soplos cardiacos. El embarazo puede terminar en aborto espontáneo.

Existen algunas diferencias en la presentación de la brucelosis dependiendo de la edad del paciente. Los síntomas abdominales son más comunes en adultos, mientras que en niños ocurre linfadenopatía, hepatomegalia, erupción cutánea y faringitis.¹³⁷

La endocarditis por *Brucella*, aunque rara, es la principal causa de muerte relacionada con brucelosis.^{138,139} Una complicación frecuente es la osteomielitis, en especial la espondilitis supurativa.¹⁴⁰⁻¹⁴² Complicaciones menos comunes son la afección del sistema nervioso central, la nefritis localizada o difusa y diversas formas de infección intraocular.¹⁴³ Pueden ocurrir recidivas y reinfección; sin embargo, es poco probable que los síndromes prolongados de debilidad, depresión, artralgias y mialgias puedan atribuirse a la llamada brucelosis crónica.

DATOS DE LABORATORIO

El diagnóstico depende de la confirmación bacteriológica y se establece mediante la recuperación de los organismos en el cultivo. Debe usarse una prueba serológica para brucelosis, como una prueba de aglutinación en placa, ELISA o CIE, para apoyar el diagnóstico antes de que estén disponibles los cultivos.¹⁴⁴ Virtualmente todos los casos muestran aumento en los títulos de aglutininas de 1:160 o mayor hacia la tercera semana de evolución. Los títulos también se elevan después de la infección por *Salmonella* o *Yersinia*, después de la realización de pruebas cutáneas con antígenos de *Brucella* y después de la inmunización contra el cólera o la tularemia. Se ha desarrollado una prueba de RCP para *Brucella* que puede constituir una herramienta adicional para el diagnóstico rápido.¹³⁵

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial estándar para la brucelosis consiste en doxiciclina (100 mg por vía oral dos veces al día) más gentamicina (1.0 a 1.7 mg/kg IV cada 8 horas o 4 a 7 mg/kg por día en una sola dosis). La doxiciclina suele darse durante 45 días y la gentamicina por 7 días.¹³⁵ Son alternativas a la gentamicina la estreptomina (1 g al día por 14 días) o la rifampicina (600 mg por día por vía oral por 45 días). Otros aminoglucósidos pueden sustituir a la gentamicina o la estreptomina. Los esquemas que contienen aminoglucósidos son más eficaces que los que combinan doxiciclina y rifampicina.^{135,145,146} El trimetoprim-sulfametoxazol es una alternativa adecuada a la doxiciclina. Las quinolonas (v.gr., ciprofloxacina) y tetraciclinas (v.gr., doxiciclina) usadas como agentes aislados causan tasas de recaída significativamente mayores y no suelen recomendarse.¹⁴⁷ No se han estudiado en forma adecuada las combinaciones de quinolonas con otros agentes para poder hacer una recomendación al respecto. La rifampicina más trimetoprim-sulfametoxazol es el tratamiento preferido para las pacientes embarazadas. La endocarditis por *Brucella* suele requerir tratamiento antibiótico prolongado y cirugía para la curación.¹³⁹ La osteomielitis por *Brucella* también requiere manejo antibiótico agresivo, pero puede curarse.^{148,149}

Tularemia

La tularemia es causada por *Franciscella tularensis*, un bacilo gram negativo pleomórfico pequeño. La diversidad de las manifestaciones clínicas de la tularemia, lo mismo que su amplia distribución geográfica, se explican por el hecho de que el organismo se alberga en ardillas, marmotas, visones,

ratones, ratas, zorros, coyotes, ratas almizcleras, mofetas, varias aves de corral, mosquitos, moscas, piojos e incluso en serpientes y peces. Los gatos pueden adquirir la tularemia al cazar y alimentarse de animales infectados, transmitiendo la enfermedad a los humanos a través de los dientes y garras contaminados.^{150,151} Los perros no transmiten la enfermedad en forma directa, pero pueden diseminar la infección a través de vectores como las garrapatas. Por último, una proporción significativa (25 por ciento) de los pacientes con tularemia demostrada no tienen antecedentes que sugieran la vía de exposición a la enfermedad.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La tularemia úlcero-glandular, que corresponde a más 60 por ciento de todas las formas clínicas de tularemia, es consecuencia del paso de organismos a través de la piel, que puede parecer intacta. Dos días después de la inoculación aparece una mácula eritematosa que evoluciona hacia una pápula dura y pruriginosa que llega a ser fluctuante y luego se ulcera, por lo general hacia el cuarto día. Se desarrolla fiebre elevada (de 40 a 41°C) y linfadenopatía regional, siendo típicas de la enfermedad aguda la cefalea severa y la hepatoesplenomegalia. Algunos pacientes sólo experimentan malestar leve, mientras que otros sufren de postración severa. Los nódulos linfáticos llegan a supurar. Debe hacerse diagnóstico diferencial con la peste bubónica, enfermedad por rasguño de gato, esporotricosis, mononucleosis infecciosa y ectima. Una variante rara de la tularemia úlcero-glandular es la infección óculo-glandular, caracterizada por inflamación conjuntival intensa y crecimiento de ganglios linfáticos preauriculares, submandibulares y cervicales anteriores.

La tularemia pulmonar produce traqueítis, bronquitis, neumonía, derrames pleurales y en raras ocasiones abscesos pulmonares.¹⁵² El cuadro clínico se caracteriza por tos, disnea, hemoptisis e infiltrados difusos o lóbulos en la radiografía de tórax. Puede presentarse adenopatía hiliar.

La infección enteral por lo común causa faringitis exudativa severa asociada con una membrana gris. En forma excepcional puede haber lesión primaria en el tubo digestivo, acompañada de dolor abdominal, náusea, vómitos y diarrea.

Llega a ocurrir diseminación hematológica, dando lugar a complicaciones como insuficiencia renal aguda que requiere diálisis, insuficiencia respiratoria y rabdomiolisis.

En muchos casos de infección sistémica no se identifica la vía de entrada. La contaminación del agua es responsable de algunos de estos casos.

DIAGNOSTICO

La identificación de *F. tularensis* es difícil en los materiales teñidos con Gram. El organismo puede aislarse con dificultad por cultivos en medios que contienen cisteína y por inoculación en animales. Existe peligro de infección adquirida en el laboratorio y todos los materiales deben ser manejados por

personal experimentado que trabaje con técnicas de aislamiento adecuadas.

Existe una prueba de aglutinación y microaglutinación seguras, lo mismo que una prueba de ELISA. Los anticuerpos generalmente aparecen entre los días 10 y 14 y aumentan con rapidez. El diagnóstico puede hacerse por RCP, una prueba más oportuna que las pruebas serológicas y que evita los riesgos de los métodos de cultivo.¹⁵³

TRATAMIENTO

La estreptomicina es el agente antimicrobiano de elección, pues es muy eficaz.¹⁵⁴ La dosis usual para el adulto es de 0.5 g administrados por vía intramuscular 2 veces al día durante 1 semana. Otros aminoglucósidos, como la gentamicina y tobramicina, quizá también sean efectivos, pero se carece de datos clínicos acerca de su utilidad. Otros agentes contra la tularemia incluyen doxiciclina, cloranfenicol, ciprofloxacina y tetraciclina. El tratamiento con tetraciclina por menos de 2 semanas se relaciona con un riesgo elevado de recaídas en comparación con los esquemas más prolongados de tetraciclina (3 o 4 semanas).¹⁵⁵ La vacuna con cepas vivas es eficaz en la prevención de la infección adquirida en el laboratorio.¹⁵⁶

Muermo

El muermo es principalmente una enfermedad de caballos, mulas y asnos que se trasmite en muy raras ocasiones al hombre [ver tabla 2]. El agente causal, *Burkholderia mallei* (antes *Pseudomonas mallei*) es un bacilo gram negativo aerobio obligado que se distingue mediante pruebas bioquímicas específicas y por la ausencia de motilidad. Lo más probable es que la infección se adquiera de los caballos por la contaminación de una abrasión en la piel o tal vez mediante inhalación. Puede ocurrir la transmisión de hombre a hombre; por consiguiente, son necesarias las precauciones de aislamiento en el tratamiento. También llegan a presentarse infecciones en el laboratorio, por lo que debe tenerse gran cuidado al manejar el organismo.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Como en la melioidosis, hay varios patrones de enfermedad en el hombre: infección piógena aguda localizada, neumonía aguda, septicemia aguda e infección supurativa crónica. El periodo de incubación es de 1 a 5 días después de una lesión cutánea. Se desarrolla un nódulo en el sitio de la inoculación y se agrega una linfangitis aguda.

La inhalación causa neumonía o abscesos pulmonares agudos múltiples. La septicemia fatal aguda puede complicar la infección introducida por la piel, las mucosas o las vías respiratorias inferiores. En la forma supurativa crónica de muermo existen abscesos subcutáneos e intramusculares múltiples, lo mismo que linfadenitis prominente.

TRATAMIENTO

Existen pocos datos recientes sobre la eficacia de los agentes antimicrobianos en el tratamiento de esta entidad. El tratamiento combinado estándar ha incluido estreptomicina con tetraciclina y estreptomicina con cloranfenicol. La administración de sulfadiazina en dosis de 100 mg/kg/día ha sido eficaz en algunos casos. La similitud entre *B. mallei* y *B. pseudomallei* sugiere que los tratamientos para la mieloidosis pueden también ser útiles para el muermo. En los pacientes con abscesos la base del tratamiento consiste en drenar todo el material purulento.

Peste bubónica

Y. pestis es un bacilo gram negativo, inmóvil, ancho, que al teñirse con Giemsa o con la tinción de Wayson tiene un aspecto bipolar característico como "alfiler de seguridad". Los organismos se transmiten de los huéspedes animales a los humanos por la mordedura de la pulga.

Casos esporádicos y brotes locales de peste ocurren en los Estados Unidos como consecuencia de la amplia diseminación de la infección por *Y. pestis* en roedores silvestres [ver tabla 2] en la región oeste que se extiende desde el Pacífico hasta Kansas, especialmente en el norte de Nuevo México, noreste de Arizona, sur de California, Colorado, y el sureste de Utah.

De 1970 a 1995 se reportaron 341 casos de todos los tipos de peste humana en los Estados Unidos.¹⁵⁷ Los reportes sugieren que otros animales como los conejos, los gatos domésticos y los perros, liebres y coyotes pueden portar el organismo y transmitirlo a los humanos. Los veterinarios tienen especial riesgo de adquirir la enfermedad. El contacto directo con un mamífero enfermo también parece ser un modo de transmisión.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La peste bubónica se caracteriza por una linfadenitis regional que evoluciona hacia el bubón característico. El sitio de entrada puede quedar marcado por una pústula trivial o no detectarse. El periodo de incubación parece extenderse desde 2 hasta 10 días. La aparición de los bubones suele asociarse con fiebre y síntomas generales menores. Después de alrededor de 3 días se desarrolla bacteremia con fiebre elevada, calosfríos, postración y choque séptico. La neumonía progresa a una velocidad extraordinaria y a las pocas horas puede causar la muerte por insuficiencia respiratoria. La meningitis parece ser más común con los bubones axilares que con la adenopatía inguinal. En los pacientes sépticos es común la coagulación intravascular diseminada, que con frecuencia es severa.

DIAGNOSTICO

La tinción con anticuerpos fluorescentes confirma el diagnóstico. Si no se dispone de esta tinción para *Y. pestis*, debe sospecharse peste cuando se encuentran bacilos gram negativos con los rasgos morfológicos

bipolares característicos en los aspiradores de ganglios linfáticos o en muestras de esputo. Los cultivos deben realizarse solo en laboratorios especialmente equipados para evitar riesgos al personal. Los frotis de los aspirados del bubón y las muestras del esputo pueden examinarse con la tinción de Giemsa o Wayson.

Los anticuerpos aglutinantes específicos aparecen durante la segunda semana. Un cambio en los títulos proporciona evidencia retrospectiva de la enfermedad.

TRATAMIENTO

En vista de que la enfermedad puede ocasionar la muerte en forma rápida, debe iniciarse el tratamiento antes de que se confirme el diagnóstico. En pacientes en que se sospecha afección pulmonar o diseminación sistémica deben llevarse a cabo de inmediato medidas de aislamiento. El tratamiento de elección para adultos consiste en gentamicina (2 mg/kg IV la primera dosis y después 1.7 mg/kg cada 8 horas por 10 días) o estreptomicina (1 g intramuscular dos veces al día por 10 días). La dosis debe modificarse si existe estado de choque o insuficiencia renal. La doxiciclina y el cloranfenicol son otras alternativas, y se ha usado el tratamiento combinado con trimetoprim-sulfametoxazol para erradicar la infección, pero es menos eficaz que otros agentes.

Existe una vacuna con cepas muertas para inmunización de personas que están en riesgo elevado. Sin embargo, es difícil demostrar su eficacia.¹⁵⁷

Reconocimientos

Figura 1 Marcia Kammerer. Datos de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades, Resumen de enfermedades notificables, Estados Unidos, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 45:10, 1996.

Bibliografía

1. Pegues DA, Hohmann EL, Miller SI: *Salmonella* including *S. typhi*. Infections of the Gastrointestinal Tract. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al, Eds. Raven Press, New York, 1995, p 785
2. Torok TJ, Tauxe RV, Wise RP, et al: A large community outbreak of salmonellosis caused by intentional contamination of restaurant salad bars. JAMA 278:389, 1997 [PMID 9244330]
3. Mishu B, Griffin PM, Tauxe RV, et al: *Salmonella* enteritidis gastroenteritis transmitted by intact chicken eggs. Ann Intern Med 115:190, 1991 [PMID 2058873]

4. Slutsker L, Altekruze SF, Swerdlow DL: Foodborne diseases: emerging pathogens and trends. *Infect Dis Clin North Am* 12:199, 1998 [PMID 9494839]
5. Levine WC, Smart JF, Archer DL, et al: Foodborne disease outbreaks in nursing homes, 1975 through 1987. *JAMA* 266:2105, 1991 [PMID 1656108]
6. Mermin J, Hoar B, Angulo FJ: Iguanas and *Salmonellamarina* infection in children: a reflection of the increasing incidence of reptile-associated salmonellosis in the United States. *Pediatrics* 99:399, 1997
7. Misra S, Diaz PS, Rowley AH: Characteristics of typhoid fever in children and adolescents in a major metropolitan area in the United States. *Clin Infect Dis* 24:998, 1997 [PMID 9142811]
8. Baumler AJ, Tsois RM, Heffron F: Fimbrial adhesins of *Salmonella typhimurium*: role in bacterial interactions with epithelial cells. *Adv Exp Med Biol* 412:149, 1997 [PMID 9192007]
9. Eckmann L, Stenson WF, Savidge TC, et al: Role of intestinal epithelial cells in the host secretory response to infection by invasive bacteria: bacterial entry induces epithelial prostaglandin h synthase-2 expression and prostaglandin E2 and F2 alpha production. *J Clin Invest* 100:296, 1997 [PMID 9218506]
10. Penheiter KL, Mathur N, Giles D, et al: Non-invasive *Salmonella typhimurium* mutants are avirulent because of an inability to enter and destroy M cells of ileal Peyer's patches. *Mol Microbiol* 24:697, 1997 [PMID 9194698]
11. Amyot R, Girouard Y, Baillot R, Sauve C: *Salmonella* endocarditis of a ventricular aneurysm: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol* 13:299, 1997 [PMID 9117919]
12. Klontz KC: Frequency of infected aneurysms among patients in Department of Veterans Affairs hospitals, 1986-1990: the role of *Salmonella*. *Mil Med* 162:766, 1997
13. Maki-Ikola O, Leirisalo-Repo M, Kantele A, et al: *Salmonella*-specific antibodies in reactive arthritis. *J Infect Dis* 164:1141, 1991 [PMID 1955713]
14. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T, et al: Long-term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Ann Rheum Dis* 56:516, 1997 [PMID 9370874]
15. Asperilla MO, Smego RA Jr, Scott LK: Quinolone antibiotics in the treatment of *Salmonella* infections. *Rev Infect Dis* 12:873, 1990 [PMID 2237130]
16. Reid TMS: The treatment of non-typhic salmonellosis. *J Antimicrob Chemother* 29:4, 1992

17. Neill MA, Opal SM, Heelan J, et al: Failure of ciprofloxacin to eradicate convalescent fecal excretion after acute salmonellosis: experience during an outbreak in health care workers. *Ann Intern Med* 114:195, 1991 [PMID 1898630]
18. Rowe B, Ward LR, Threlfall EJ: Multidrug-resistant *Salmonellatyphi*: a worldwide epidemic. *Clin Infect Dis* 24(suppl 1):S106, 1997
19. Tauxe RV, Puhr ND, Wells JG, et al: Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in the USA: the importance of international travelers. *J Infect Dis* 162:1107, 1990 [PMID 2230237]
20. Rosenberg T, Kendall O, Blanchard J, et al: Shigellosis on Indian reserves in Manitoba, Canada: its relationship to crowded housing, lack of running water, and inadequate sewage disposal. *Am J Public Health* 87:1547, 1997 [PMID 9314814]
21. Gaudio PA, Sethabutr O, Echeverria P, et al: Utility of a polymerase chain reaction diagnostic system in a study of the epidemiology of shigellosis among dysentery patients, family contacts, and well controls living in a shigellosis-endemic area. *J Infect Dis* 176:1013, 1997 [PMID 9333160]
22. Acheson DWK, Keusch GT: *Shigella* and enteroinvasive *Escherichia coli*. *Infections of the Gastrointestinal Tract*. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al, Eds. Raven Press, New York, 1995, p 763
23. Islam D, Veress B, Bardhan PK, et al: In situ characterization of inflammatory responses in the rectal mucosae of patients with shigellosis. *Infect Immun* 65:739, 1997 [PMID 9009337]
24. Guichon A, Zychlinsky A: Clinical isolates of *Shigella* species induce apoptosis in macrophages. *J Infect Dis* 175:470, 1997 [PMID 9203676]
25. Sansonetti PJ: Genetic and molecular basis of epithelial cell invasion by *Shigella* species. *Rev Infect Dis* 13(suppl 4):S285, 1991
26. Donohue-Rolfe A, Acheson DWK, Keusch GT: Shiga toxin: purification, structure and function. *Rev Infect Dis* 13(suppl 4):S293, 1991
27. Keusch GT, Jacewicz M, Mobassaleh M, et al: Shiga toxin: intestinal cell receptors and pathophysiology of enterotoxic effects. *Rev Infect Dis* 13(suppl 4):S304, 1991
28. Bennish ML, Azad AK, Yousefzadeh D: Intestinal obstruction during shigellosis: incidence, clinical features, risk factors, and outcome. *Gastroenterology* 101:626, 1991 [PMID 1860627]
29. Kapasi K, Chui B, Inman RD: HLA-B27/microbial mimicry: an in vivo analysis. *Immunology* 77:456, 1992 [PMID 1478690]

30. Bennish ML, Salam MA, Khan WA, et al: Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two-dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy: a randomized, blinded trial. *Ann Intern Med* 117:727, 1992
31. Khan WA, Seas C, Dhar U, et al: Treatment of shigellosis: V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 126: 697, 1997
32. Nataro JP, Kaper JB: Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 11:142, 1998 [PMID 9457432]
33. Watanabe H, Guerrant RL: Nagasaki enterohemorrhagic *Escherichia coli* meeting and workshop. *J Infect Dis* 176:247, 1997 [PMID 9207374]
34. Guerrant RL, Thielman NM: Types of *Escherichia coli* enteropathogens. *Infections of the Gastrointestinal Tract*. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al, Eds. Raven Press, New York, 1995, p. 687
35. Slutsker L, Ries AA, Greene KD, et al: *Escherichia coli* O157:H7 diarrhea in the United States: clinical and epidemiologic features. *Ann Intern Med* 126:505, 1997 [PMID 9092315]
36. Hedberg CW, Savarino SJ, Besser JM, et al: An outbreak of foodborne illness caused by *Escherichia coli* O39:NM, an agent not fitting into the existing scheme for classifying diarrheogenic *E. coli*. *J Infect Dis* 176:1625, 1997
37. Wolf MK: Occurrence, distribution, and associations of O and H serogroups, colonization factor antigens, and toxins of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 10:569, 1997
38. Itoh Y, Negano I, Kunishima M, et al: Laboratory investigation of enteroaggregative *Escherichia coli* O untypeable:H10 associated with a massive outbreak of gastrointestinal illness. *J Clin Microbiol* 35:2546, 1997 [PMID 9316905]
39. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al: A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers: the Washington experience. *JAMA* 272:1349, 1994 [PMID 7933395]
40. Keene WE, Hedberg K, Herriott DE, et al: A prolonged outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections caused by commercially distributed raw milk. *J Infect Dis* 176:815, 1997 [PMID 9291342]
41. Cravioto A, Tello A, Villafan H, et al: Inhibition of localized adhesion of enteropathogenic *Escherichia coli* to HEP-2 cells by immunoglobulin and oligosaccharide fractions of human colostrum and breast milk. *J Infect Dis* 163:1247, 1991 [PMID 1903799]

42. Freedman DJ, Tacket CO, Delehanty A, et al: Milk immunoglobulin with specific activity against purified colonization factor antigens can protect against oral challenge with enterotoxigenic *Escherichia coli*. J Infect Dis 177:662, 1998 [PMID 9498445]
43. Crane JK, Oh JS: Activation of host cell protein kinase C by enteropathogenic *Escherichia coli*. Infect Immun 65:3277, 1997 [PMID 9234787]
44. Yuhan R, Koutsouris A, Savkovic SD, et al: Enteropathogenic *Escherichia coli*-induced myosin light chain phosphorylation alters intestinal epithelial permeability. Gastroenterology 113:1873, 1997 [PMID 9394726]
45. Yamazaki M, Saito M, Inuzuka K, et al: eaeA genes in *Escherichia coli* derived from Japanese patients with sporadic diarrhea. Kansenshogaku Zasshi 71:1059, 1997 [PMID 9394559]
46. Acheson DW: Nomenclature of enterotoxins. Lancet 351:1003, 1998
47. Steiner TS, Lima AA, Nataro JP, et al: Enteroaggregative *Escherichia coli* produce intestinal inflammation and growth impairment and cause interleukin-8 release from intestinal epithelial cells. J Infect Dis 177:88, 1998 [PMID 9419174]
48. Illnysckj A, Greenberg H, Bernstein CN: *Escherichia coli* O157:H7 infection mimicking Crohn's disease. Gastroenterology 112:995, 1997
49. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, et al: Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. Pediatrics 100:E12, 1997
50. Snijders F, Kuijper EJ, de Wever B, et al: Prevalence of *Campylobacter*-associated diarrhea among patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 24: 1107, 1997 [PMID 9195065]
51. Quinn TC: Diversity of *Campylobacter* species and its impact on patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 24:1114, 1997
52. Morrison VA, Lloyd BK, Chia JKS, et al: Cardiovascular and bacteremic manifestations of *Campylobacter* fetus infection: case report and review. Rev Infect Dis 12:387, 1990 [PMID 2193344]
53. Allos BM, Blaser MJ: *Campylobacter jejuni* and the expanding spectrum of related infections. Clin Infect Dis 20:1092, 1995 [PMID 7619982]
54. Pigrau C, Bartolome R, Almirante B, et al: Bacteremia due to *Campylobacter* species: clinical findings and antimicrobial susceptibility patterns. Clin Infect Dis 25:1414, 1997 [PMID 9431389]

55. Tee W, Mijch A: *Campylobacter jejuni* bacteremia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected patients: comparison of clinical features and review. Clin Infect Dis 26:91, 1998 [PMID 9455515]
56. Delans RJ, Biuso JD, Saba SR, et al: Hemolytic uremic syndrome after *Campylobacter*-induced diarrhea in an adult. Arch Intern Med 144:1074, 1984 [PMID 6712399]
57. Schaad UB: Reactive arthritis associated with *Campylobacter* enteritis. Pediatr Infect Dis 1:328, 1982
58. Allos BM: *Campylobacter jejuni* infection as a cause of the Guillain-Barre syndrome. Infect Dis Clin North Am 12:173, 1998
59. Lang DR, Allos BM, Blaser MJ: Workshop summary and recommendations regarding the development of Guillain-Barre syndrome following *Campylobacter* infection. J Infect Dis 176(suppl 2):S198, 1997
60. Blaser MJ: *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. J Infect Dis 161:626, 1990
61. Parsonnet J: *Helicobacter pylori*. Infect Dis Clin North Am 12:185, 1998
62. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 325:1127, 1991 [PMID 1891020]
63. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al: Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 342:575, 1993 [PMID 8102719]
64. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al: *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. N Engl J Med 330:1267, 1994 [PMID 8145781]
65. Jung HC, Kim JM, Song IS, et al: *Helicobacter pylori* induces an array of pro-inflammatory cytokines in human gastric epithelial cells: quantification of mRNA for interleukin-8, -1 alpha/beta, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor monocyte chemoattractant protein- and tumour necrosis factor-alpha. J Gastroenterol Hepatol 12:473, 1997 [PMID 9257236]
66. Bamford KB, Fan X, Crowe SE, et al: Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype. Gastroenterology 114:482, 1998 [PMID 9496938]
67. Sharma SA, Tummuru MK, Blaser MJ, et al: Activation of IL-8 gene expression by *Helicobacter pylori* is regulated by transcription factor nuclear factor-kappa B in gastric epithelial cells. J Immunol 160:2401, 1998 [PMID 9498783]

68. Holtmann G, Talley NJ: Clinical approach to the *Helicobacter*-infected patient. Infections of the Gastrointestinal Tract. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al, Eds. Raven Press, New York, 1995, p 565
69. Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al: Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELPNsAIDs study. Lancet 352:1016, 1998 [PMID 9759744]
70. Enrico R, Zucca E, Pinotti G, et al: Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. Ann Intern Med 122:767, 1995
71. Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al: Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. Ann Intern Med 129:547, 1998 [PMID 9758575]
72. Graham DY, Lew GM, Evans DG, et al: Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing. Ann Intern Med 115:266, 1991 [PMID 1854110]
73. Morris JG Jr, Losonsky GE, Johnson JA, et al: Clinical and immunologic characteristics of *Vibrio cholerae* O139 Bengal infection in North American volunteers. J Infect Dis 171:903, 1995 [PMID 7706818]
74. Popovic T, Fields PI, Olsvik O, et al: Molecular subtyping of toxigenic *Vibrio cholerae* O139 causing epidemic cholera in India and Bangladesh, 1992-1993. J Infect Dis 171:122, 1995 [PMID 7528249]
75. Lang DR, Guerrant RL: Summary of the 29th United States-Japan Joint Conference on Cholera and Related Diarrheal Diseases. J Infect Dis 171:8, 1995 [PMID 7798685]
76. Cholera associated with food transported from El Salvador-Indiana, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 44:385, 1995
77. Tauxe RV, Blake PA: Epidemic cholera in Latin America. JAMA 267:1388, 1992 [PMID 1740864]
78. Janoff EN, Hayakawa H, Taylor DN, et al: Nitric oxide production during *Vibrio cholerae* infection. Am J Physiol 273:G1160, 1997 [PMID 9374715]
79. Field M, Rao MC, Chang EB: Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease. N Engl J Med 321:879, 1989 [PMID 2671741]
80. Besser RE, Reikin DR, Eberhart-Philips JE, et al: Diagnosis and treatment of cholera in the United States. Are we prepared? JAMA 272:1417, 1995
81. Butterton JR, Calderwood SB: *Vibrio cholerae* O1. Infections of the Gastrointestinal Tract. Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, et al, Eds. Raven Press, New York, 1995, p 649

82. Grados P, Bravo N, Battliana C: Comparative effectiveness of co-trimoxazole and tetracycline in the treatment of cholera. *Bull Pan Am Health Organ* 30:36, 1996 [PMID 8919724]
83. Usubutun S, Agalar C, Diri C, et al: Single dose ciprofloxacin in cholera. *Eur J Emerg Med* 4:145, 1997 [PMID 9426995]
84. Gotuzzo E, Seas C, Echevarria J, et al: Oral ciprofloxacin in the treatment of cholera. *Drugs* 49:451, 1995 [PMID 854939]
85. Morris JG Jr, Wilson R, Davis BR, et al: Non-O group 1 *Vibrio cholerae* gastroenteritis in the United States: clinical, epidemiologic, and laboratory characteristics of sporadic cases. *Ann Intern Med* 94:656, 1981 [PMID 7235397]
86. Mouzin E, Mascola L, Tormey MP, et al: Prevention of *Vibrio vulnificus* infections: assessment of regulatory educational strategies. *JAMA* 278:576, 1997 [PMID 9268279]
87. Vollberg CM, Herrera JL: *Vibrio vulnificus* infection: an important cause of septicemia in patients with cirrhosis. *South Med J* 90:1040, 1997 [PMID 9347818]
88. Klontz KC, Lieb S, Schreiber M, et al: Syndromes of *Vibrio vulnificus* infections: clinical and epidemiologic features in Florida cases, 1981-1987. *Ann Intern Med* 109:318, 1988 [PMID 3260760]
89. Kumamoto KS, Vukich DJ: Clinical infections of *Vibrio vulnificus*: a case report and review of the literature. *J Emerg Med* 16:61, 1998 [PMID 9472762]
90. Bottone EJ: *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clin Microbiol Rev* 10:257, 1997
91. Cover TL, Aber RC: *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 321:16, 1989 [PMID 2659991]
92. Lee LA, Gerber AR, Lonsway DR, et al: *Yersinia enterocolitica* O:3 infections in infants and children associated with the household preparation of chitterlings. *N Engl J Med* 322: 984, 1990 [PMID 2314448]
93. Lee LA, Taylor J, Carter GP, et al: *Yersinia enterocolitica* O:3: an emerging cause of pediatric gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis* 163:660, 1991 [PMID 1995741]
94. Red blood cell transfusions contaminated with *Yersinia enterocolitica*-United States, 1991-1996, and initiation of a national study to detect bacteria-associated transfusion reactions. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46:553, 1997
95. Schulte R, Autenrieth IB: *Yersinia enterocolitica*-induced interleukin-8 secretion by human intestinal epithelial cells depends on cell differentiation. *Infect Immun* 66:1216, 1998 [PMID 9488416]

96. van der Heijden IM, Res PC, Wilbrink B, et al: *Yersinia enterocolitica*: a cause of chronic polyarthritis. Clin Infect Dis 25:831, 1997 [PMID 9356797]
97. Gayraud M, Scavizzi MR, Mollaret HH, et al: Antibiotic treatment of *Yersinia enterocolitica* septicemia: a retrospective review of 43 cases. Clin Infect Dis 17:405, 1993 [PMID 8218681]
98. Crowe M, Ashford K, Ispahani P: Clinical features and antibiotic treatment of septic arthritis and osteomyelitis due to *Yersinia enterocolitica*. J Med Microbiol 45:302, 1996 [PMID 8849705]
99. Preston MA, Brown S, Borczyk AA, et al: Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Yersinia enterocolitica* isolated in Canada from 1972 to 1990. Antimicrob Agents Chemother 38:2121, 1994 [PMID 7811030]
100. Status report on the Childhood Immunization Initiative: reported cases of selected vaccine-preventable diseases--United States, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46:665, 1997
101. Bisgard KM, Kao A, Leake J, et al: *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995: near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. Emerg Infect Dis 4:229, 1998 [PMID 9621193]
102. Strausbaugh LJ: *Haemophilus influenzae* infections in adults: a pathogen in search of respect. Postgrad Med 101:191, 1997
103. Moxon ER: Molecular basis of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease. J Infect Dis 165(suppl 1):S77, 1992
104. Winkelstein JA, Moxon ER: The role of complement in the host's defense against *Haemophilus influenzae*. J Infect Dis 165(suppl 1):S62, 1992
105. Fothergill LD, Wright J: Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. J Immunol 24:273, 1933
106. Hirschmann JV, Everett ED: *Haemophilus influenzae* infections in adults: report of nine cases and a review of the literature. Medicine (Baltimore) 58:80, 1979 [PMID 310943]
107. Spagnuolo PJ, Ellner JJ, Lerner PI, et al: *Haemophilus influenzae* meningitis: the spectrum of disease in adults. Medicine (Baltimore) 61:74, 1982 [PMID 7038375]
108. Kostman J, Sherry BL, Fligner C, et al: Invasive *Haemophilus influenzae* infections in older children and adults in Seattle. Clin Infect Dis 17:389, 1993 [PMID 8218679]
109. Saruta K, Matsunaga T, Kono M, et al: Simultaneous detection of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* by nested PCR amplification from cerebrospinal fluid samples. FEMS Immunol Med Microbiol 1997

19:151, 1997

110. Hassan-King M, Adegbola R, Baldeh I, et al: A polymerase chain reaction for the diagnosis of *Haemophilus influenzae* type b disease in children and its evaluation during a vaccine trial. *Pediatr Infect Dis J* 17:309, 1998 [PMID 9576385]
111. Sonnen GM, Henry NK: Pediatric bone and joint infections. Diagnosis and antimicrobial management. *Pediatr Clin North Am* 43:933, 1996
112. Recommended childhood immunization schedule--United States, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 47:8, 1997 [see *Web Link*]
113. Global Programme for Vaccines and Immunization. The WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 73:64, 1998
114. Mohle-Boetani JC, Ajello G, Breneman E, et al: Carriage of *Haemophilus influenzae* b in children after widespread vaccination with conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 12:589, 1993 [PMID 8346003]
115. U.S. Public Health Service-Infectious Diseases Society of America Prevention of Opportunistic Infections Working Group: 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 46(RR-12):14, 1997 [see *Web Link*]
116. Siber GR, Thompson C, Reid GR, et al: Evaluation of bacterial polysaccharide immune globulin for the treatment or prevention of *Haemophilus influenzae* type b and pneumococcal disease. *J Infect Dis* 165(suppl 1):S129, 1992
117. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: Preventing emerging infectious diseases: a strategy for the 21st century. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, October 1998
118. Scott PT, Clark JB, Miser WF: Pertussis: an update on primary prevention and outbreak control. *Am Fam Physician* 56:1121, 1997 [PMID 9310064]
119. Centers for Disease Control and Prevention: Summary of notifiable diseases, United States, 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44:74, 1996
120. Ewanowich CA, Chui L, Paranchych M, et al: Major outbreak of pertussis in Northern Alberta, Canada: analysis of discrepant direct fluorescent-antibody and culture results by using polymerase chain reaction methodology. *J Clin Microbiol* 31:1715, 1993 [PMID 8349747]

121. Wright SW: Pertussis infection in adults. South Med J 91:702, 1998
122. Centers for Disease Control and Prevention: Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46(RR-10):25, 1997
123. Cherry JD: Pertussis in adults (editorial). Ann Intern Med 128:64, 1998
124. Sprauer M, Cochi SL, Zell E, et al: Prevention of secondary transmission of pertussis in households with early use of erythromycin. Am J Dis Child 146:177, 1992 [PMID 1733147]
125. Weiss AA, Hewlett EL: Virulence factors of *Bordetella pertussis*. Annu Rev Microbiol 40:661, 1986 [PMID 2877614]
126. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 46(RR-7):1, 1997
127. Dance D: Melioidosis: the tip of the iceberg? Clin Microbiol Rev 4:52, 1991
128. Ip M, Osterberg LG, Chau PY, et al: Pulmonary melioidosis. Chest 108:1420, 1995 [PMID 7587451]
129. Everett ED, Nelson RA: Pulmonary melioidosis: observations in thirty-nine cases. Ann Rev Respir Dis 112:331, 1975
130. Chaowagul W, Suputtamongkol T, Dance DAB, et al: Relapse in melioidosis: incidence and risk factors. J Infect Dis 168:1181, 1993 [PMID 8228352]
131. Koponen M, Zlock D, Palmer D, et al: Melioidosis: forgotten, but not gone! Arch Intern Med 151:605, 1991
132. Chaowagul W: Melioidosis: a treatment challenge. Scand J Infect Dis Suppl 101:14, 1996
133. Sookpranee M, Boonma P, Sasaengrat W, et al: Multicenter prospective randomized trial comparing ceftazidime plus co-trimoxazole with chloramphenicol plus doxycycline and co-trimoxazole for treatment of severe melioidosis. Antimicrob Agents Chemother 36:158, 1992 [PMID 1590682]
134. Suputtamongkol Y, Rajchanuwong A, Chaowagul W, et al: Ceftazidime vs. amoxicillin/clavulanate in the treatment of severe melioidosis. Clin Infect Dis 19:846, 1994
135. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A: Recognition and optimum treatment of brucellosis. Drugs 53:245, 1997 [PMID 9028744]

136. al-Eissa Y, Kamval AM, al-Nasser MN, et al: Childhood brucellosis: a study of 102 cases. *Pediatr Infect Dis J* 9:74, 1990 [PMID 2314956]
137. Yinnon A, Morali G, Goren A, et al: Effect of age and duration of disease on the clinical manifestations of brucellosis: a study of 73 consecutive patients in Israel. *Isr J Med Sci* 29:11, 1993 [PMID 8454438]
138. Jacobs F, Abramowicz D, Vereerstraeten P, et al: *Brucella* endocarditis: the role of combined medical and surgical treatment. *Rev Infect Dis* 12:740, 1990 [PMID 2237111]
139. Cohen N, Golik A, Alon I, et al: Conservative treatment for *Brucella* endocarditis. *Clin Cardiol* 20:291, 1997 [PMID 9068918]
140. Radolf J: Brucellosis: don't let it get your goat! *Am J Med Sci* 307:64, 1994
141. Colmenero J, Cisneros JM, Orjuela D, et al: Clinical course and prognosis of *Brucella* spondylitis. *Infection* 20:38, 1992 [PMID 1563811]
142. Mousa ARM, Muhtaseb SA, Almudallal DS, et al: Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. *Rev Infect Dis* 9:531, 1987
143. Bouza E, de la Torre MG, Parras F: *Brucellar* meningitis. *Rev Infect Dis* 9:810, 1987 [PMID 3326128]
144. Gotuzzo E, Carrillo C, Guerra J, et al: An evaluation of diagnostic methods for brucellosis: the value of bone marrow culture. *J Infect Dis* 153:122, 1986 [PMID 3941276]
145. Solera J, Rodriguez-Zapata M, Geijo P, et al: Doxycycline-rifampin versus doxycycline- streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*: the GECMEI Group. *Antimicrob Agents Chemother* 39:2061, 1995 [PMID 8540716]
146. Solera J, Espinosa A, Martinez-Alfaro E, et al: Treatment of human brucellosis with doxycycline and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 41:80, 1997 [PMID 8980759]
147. Akova M, Uzun O, Akalin HE, et al: Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 37:1831, 1993 [PMID 8239591]
148. Tekkok IH, Berker M, Ozcan OE, et al: Brucellosis of the spine. *Neurosurgery* 33:838, 1993 [PMID 8264880]
149. Colmenero JD, Jimenez-Mejias ME, Sanchez-Lora FJ, et al: Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheum Dis* 56:709, 1997 [PMID 9496149]

150. Liles W, Burger R: Tularemia from domestic cats. *West J Med* 158:619, 1993 [PMID 8337864]
151. Capellan J, Fong I: Tularemia from a cat bite: case report and review of feline-associated tularemia. *Clin Infect Dis* 16:472, 1993 [PMID 8513049]
152. Gill V, Cunha BA: Tularemia pneumonia. *Semin Respir Infect* 12:61, 1997 [PMID 9097380]
153. Fulop M, Leslie D, Titball R: A rapid, highly sensitive method for the detection of *Francisella tularensis* in clinical samples using the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg* 54:364, 1996 [PMID 8615448]
154. Spach D, Liles W, Campbell G, et al: Tick-borne diseases in the United States. *N Engl J Med* 329:936, 1993 [PMID 8361509]
155. Penn R, Kinasewitz G: Factors associated with a poor outcome in tularemia. *Arch Intern Med* 147:265, 1987 [PMID 3813743]
156. Waag DM, Sandstrom G, England MJ, et al: Immunogenicity of a new lot of *Francisella tularensis* live vaccine strain in human volunteers. *FEMS Immunol Med Microbiol* 13:205, 1996 [PMID 8861030]
157. Prevention of plague: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 45(RR-14):1, 1996 [see *Web Link*]

Figuras

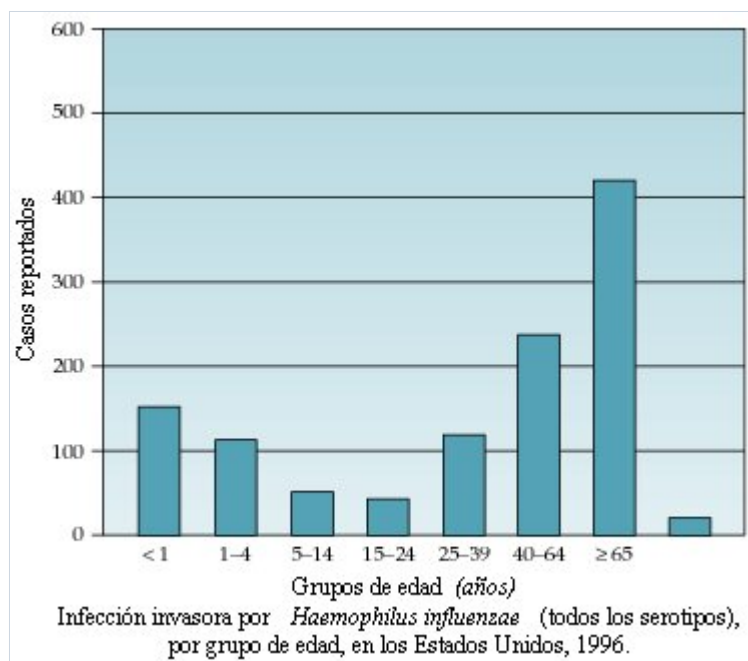


Figura 1 Incidencia de infección por *Haemophilus influenzae* A pesar de la reducción marcada de infección invasora por *Haemophilus influenzae* entre lactantes y niños pequeños de los Estados Unidos, la ocurrencia entre personas ancianas indica cierto grado de circulación persistente. En 1996 se reportaron 273 casos de infección invasora por *Haemophilus influenzae* (de todos los serotipos) en niños menores de 5 años en los Estados Unidos, comparado con 875 casos en personas mayores de 5 años. Casi la mitad de estos últimos casos ocurrieron en personas de 65 o más años de edad.