

Diarrea infecciosa en pediatría

Nora Beatriz Molina

Resumen

Las enfermedades diarreicas son una causa relevante de morbilidad y mortalidad infantil y constituyen un problema de salud pública sustancial en la población pediátrica de los países en desarrollo. En Argentina, se notifican alrededor de 1 millón de casos de diarrea anuales. Dicho cuadro afecta en mayor medida a la población menor de 5 años y es responsable de 7% a 14% de las internaciones durante la primera infancia. El perfil etiológico de las diarreas infecciosas presenta variaciones estacionales relacionadas con factores demográficos, ambientales, socioeconómicos, geográficos y climáticos. El objetivo de este trabajo fue determinar la presencia y estacionalidad de patógenos intestinales en las heces de niños con diarrea que se atienden en el Hospital Blanco Villegas de Tandil durante 2016-2017. Los agentes etiológicos fueron identificados mediante técnicas microbiológicas e inmunológicas. Las toxinas Shiga (Stx1 y Stx2) se detectaron aplicando métodos moleculares (PCR). La frecuencia de diarrea infecciosa fue 40,5%. *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC) y *Shigella* spp. fueron los patógenos detectados con mayor frecuencia

(80%). En este estudio se detectaron dos aislamientos de *Escherichia coli* productora de toxinas Shiga (STEC, O157, Stx2+). Las diarreas parasitarias y virales fueron halladas en baja proporción. La vigilancia basada en el laboratorio constituye una fuente de información relevante que complementa la vigilancia clínica y epidemiológica. Dicho sistema provee una especificidad complementaria, permite identificar el agente etiológico, determinar la frecuencia y estacionalidad de los enteropatógenos y analizar las tendencias de la enfermedad diarreica. Investigaciones futuras que involucren estudios microbiológicos y moleculares en otras regiones serán necesarias para reconocer los patógenos en la población pediátrica de Argentina.

Palabras clave: diarrea infecciosa, niños, Argentina

Introducción

Las enfermedades diarreicas son una causa relevante de morbilidad y mortalidad infantil y constituyen un problema de salud pública sustancial en la población pediátrica de los países en desarrollo (Lamberti, 2012) (Schrivastava y otros, 2017). Las diarreas representan una de las cinco primeras causas de muerte en Latinoamérica y la segunda causa de malnutrición infantil. Según el Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica realizado por el Ministerio de Salud de la Nación en 2012, se estima que la enfermedad diarreica aguda constituye entre 60 y 80% del motivo de las consultas pediátricas en los servicios de salud de dicha región (Lamberti, 2012).

Los mecanismos patogénicos que ocasionan un cuadro diarreico infeccioso son diversos y están relacionados con los agentes causales que la producen. El mecanismo toxigénico, mediado por enterotoxinas y citotoxinas, es frecuente en bacterias como *Shigella* spp., *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC), *Aeromonas* spp. y *Vibrio cholerae*. En particular, *Shigella dysenteriae* y ciertos

aislamientos de STEC son capaces de producir toxinas Shiga (Stx1, Stx2) y causar enfermedad potencialmente mortal en población pediátrica (Ochoa y otros, 2008) (Croxen y otros, 2013) (Mandell, 2014) (Hebbelstrup y otros, 2014) (Rivas y otros, 2010) (Lopardo, 2016).

La adherencia como mecanismo patogénico ha sido descrita en *Escherichia coli* enteropatógena (EPEC) y *Giardia intestinalis*, mientras que, la invasión de los enterocitos con la consiguiente destrucción de la mucosa intestinal es un mecanismo observado en *Cryptosporidium* spp. y Microsporidios. Otro mecanismo de patogenia involucra la destrucción selectiva de células de la mucosa que produce la modificación del equilibrio de absorción y la reducción de las enzimas digestivas del borde en cepillo. Rotavirus, EPEC y *Cryptosporidium* spp. son ejemplos de dicho mecanismo (Ochoa y otros, 2008) (Croxen y otros, 2013) (Mandell, 2014) (Rivas y otros, 2010) (Lopardo, 2016).

El perfil etiológico de las gastroenteritis ha presentado variaciones según la región geográfica. Por ejemplo, en Europa, Estados Unidos, Canadá y Australia los patógenos más frecuentes fueron EPEC y *S. enterica* (Bruzzese, 2018) (Slinger y otros 2017). Por el contrario, en países de África, Asia y Latinoamérica, los principales patógenos fueron *Shigella* spp. y *S. enterica* (Nguyen y otros 2006).

En Argentina, se notifican alrededor de 1 millón de casos de diarrea por año. La enfermedad infecciosa intestinal afecta principalmente a la población menor de 5 años y genera entre 7% y 14% de las internaciones durante la primera infancia. En el país, los principales patógenos reportados son *Shigella flexneri*, EPEC y *S. enterica*. Sin embargo, la etiología de las diarreas suele presentar variaciones geográficas y estacionales relacionadas con diversos factores demográficos, ambientales, socioeconómicos y climáticos (Ghazani y otros, 2018).

La ciudad de Tandil posee clima templado oceánico y una superficie urbanizada irregular. El crecimiento urbano es heterogéneo con las limitaciones que impone el relieve. Las características sanitarias de dicha ciudad presentan semejanzas con otros centros urbanos del

paísy ofrecen un modelo de estudio epidemiológico de diarreas pediátricas en una ciudad intermedia de la provincia de Buenos Aires.

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue determinar la presencia y estacionalidad de los patógenos intestinales en las heces de niños con diarrea que se atienden en el Hospital de Niños Debilio Blanco Villegas de Tandil durante el período 2016-2017.

Hipótesis

Los niños con cuadros de diarrea que se atienden en el Hospital de Niños Debilio Blanco Villegas de Tandil presentan patógenos intestinales en las heces.

Materiales y Métodos

El diseño del estudio fue observacional, descriptivo, prospectivo y de corte transversal. El área de estudio fue la ciudad de Tandil, provincia de Buenos Aires. La población seleccionada estuvo constituida por niños de ambos géneros, menores de 16 años, que presentaron un cuadro diarreico y que se atendieron en el Hospital de Niños Debilio Blanco Villegas (HDBV) de la ciudad de Tandil, Argentina. El período de estudio estuvo comprendido entre octubre de 2016 y octubre de 2017. La selección de la muestra poblacional se realizó aplicando un procedimiento de colección por casos consecutivos de los niños que se atendieron en el HDBV durante el período del estudio. Los niños con antecedentes de enfermedad intestinal inflamatoria crónica, niños hospitalizados o con infección nosocomial, niños con en-

fermedades oncohematológicas, inmunosuprimidos y trasplantados fueron excluidos del estudio.

La detección de las bacterias patógenas se llevó a cabo mediante el cultivo de materia fecal. Las heces fueron recolectadas en recipientes estériles de plástico y sembradas en medios selectivos y diferenciales para el desarrollo de *Shigella* spp., *Salmonella enterica*, EPEC, STEC (O157), *Yersinia*spp. y *Aeromonas*spp. La caracterización fenotípica de las bacterias patógenas fue realizada mediante pruebas manuales y automatizadas (VITEK2, BioMérieux) según algoritmos vigentes (Lopardo, 2016). Los aislamientos patógenos se confirmaron con antisueros para *S. enterica*(OMA,OMB), *Shigella* (*S. flexneri*, *S. sonnei*), EPEC (0111, 055, 026, 086, 0119, 0127, 0125, 0126, 0128) y STEC (O157).

La detección molecular de las toxinas Shiga (Stx1 y Stx2) de los aislamientos STEC se llevó a cabo mediante la amplificación molecular de los genes *stx1* y *stx2* según metodología descrita (Molina y otros, s/d) (Leotta y otros, 2005). Los primers utilizados fueron *Stx1a* (GAAGAGTCCGTGGATTACG), *Stx1b* (AGCGATGCAGC-TATAATAA), *Stx2a* (TTAACCACACCCCACGGGCAGT) y *Stx2b* (GCTCTGATGCATCTCTGGT). En cada ronda de PCR se utilizaron cepas control: *E. coli* STEC(*stx1/stx2*, O157) y *E. coli* ATCC 25922. La detección de los patógenos virales (Rotavirus y Adenovirus) se realizó mediante un inmunoensayo cromatográfico cualitativo (ICT, Biomerieux). La detección de los parásitos entéricos se realizó mediante técnicas de concentración (Técnica de Willis y de Telemann) y tinciones permanentes (ZiehlNeelsen modificado, Safranina-azul de metileno, Tricrómica y Gram Cromotrópica) (Feldman, 1990). La información demográfica (edad y género) de los niños y la fecha de realización del estudio se obtuvieron a partir de las historias clínicas informatizadas del hospital.

Resultados

El grupo de estudio quedó constituido por 190 niños, con un leve predominio del género masculino (56%). La población menor de 5 años representó el 80,5%(153/190) de los casos estudiados. La frecuencia de diarrea infecciosa fue 40,5% (77/190) y se hallaron patógenos bacterianos, virales y parasitarios (tabla 1 y figura 1).

Las bacterias aisladas fueron EPEC, STEC, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* y *S. enterica*. Los 2 aislamientos de STEC presentaron el serotipo O157 y el gen de la toxina Shiga 2 (*stx2*). El agente etiológico de diarrea viral fue Rotavirus y los protozoos hallados fueron *G. intestinalis*, *Cryptosporidium* spp. y *Blastocystis* spp.

Las bacterias EPEC y *Shigella* spp. produjeron el 80% de las diarreas infecciosas. EPEC fue el patógeno aislado con mayor frecuencia en el período y fue hallado en niños con diarrea durante las cuatro estaciones del año. El resto de los agentes etiológicos se detectaron en menor proporción y presentaron perfiles estacionales diversos (tabla 2).

Conclusiones

El diagnóstico etiológico de las diarreas infecciosas se centra en dos perspectivas relevantes: el enfoque clínico, para la atención y el seguimiento de pacientes, en particular, en casos que requieren tratamiento antimicrobiano; y el enfoque de salud pública, orientado al control de brotes y vigilancia epidemiológica.

Este trabajo de investigación permitió determinar la presencia y la estacionalidad de patógenos entéricos en la población pediátrica con diarrea que se atendió en el Hospital de Niños de Tandil. La frecuencia de diarrea infecciosa fue 40,5%. Los patógenos EPEC y *Shigella* spp. produjeron el 80% de las diarreas infecciosas. Las diarreas parasitarias y virales fueron halladas en baja proporción.

El diagnóstico molecular tiene un papel emergente en los laboratorios de diagnóstico microbiológico. En este estudio se detectaron dos aislamientos de STEC pertenecientes al serotipo O157 y que presentaron el gen de la toxina Shiga 2.

La vigilancia basada en el laboratorio constituye una fuente de información relevante que complementa la vigilancia clínica y epidemiológica. Dicho sistema provee una especificidad complementaria, ya que permite identificar el agente etiológico de diarrea, determinar la frecuencia y estacionalidad de los patógenos entéricos y analizar las tendencias temporales de la enfermedad diarreica. Investigaciones futuras que involucren estudios microbiológicos y moleculares en otras regiones serán necesarias para reconocer los patógenos bacterianos, virales y parasitarios en la población pediátrica de Argentina.

Financiamiento

Esta investigación fue parcialmente financiada por el subsidio de investigación de la Fundación Alberto J. Roemmers.

Bibliografía

1. Lamberti, L.M., Fischer Walker, C.L., Black, R.E (2012) “Systematic review of diarrhea duration and severity in children and adults in low- and middle-income countries”. *BMC Public Health*, 12, 276-287.
2. Shrivastava, A.K., Kumar, S., Mohakud, N.K. y otros (2017). “Multiple etiologies of infectious diarrhea and concurrent infections in a pediatric outpatient-based screening study in Odisha, India”. *Gut Pathogens*, 9, 16-27.
3. MSAL, Ministerio de Salud de la Nación (2012). “Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica”. En línea: <<http://www.msal>.

- gob.ar/images/stories/boletines/ Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N329-SE39.pdf>. Consultado el 20 de septiembre de 2018.
4. Ochoa, T.J., Barletta, F., Contreras, C. y otros (2008). "New insights into the epidemiology of enteropathogenic *Escherichia coli* infection". *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 102: 852-856.
 5. Croxen, M.A., Law, R.J., Scholz, R. y otros (2013). "Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*". *Clinical Microbiology Reviews*, 26(4): 822-880.
 6. Mandell I, Douglas, and Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Bennett, J.E., Dolin, R., Blaser, M.J. (eds). 7ª Ed. Elsevier Health Sciences, 2014. New York, United States.
 7. Hebbelstrup Jensen, B., Olsen, K.E., Struve, C. y otros (2014) "Epidemiology and clinical manifestations of enteroaggregative *Escherichia coli*". *Clinical Microbiology Reviews*, 27(3), 614-630.
 8. Rivas, M., Padola, N.L., Luchessi, P. y otros (2010). "Diarrheagenic *Escherichia coli* in Argentina". En: *Pathogenic Escherichia coli in Latin America*. Torres A (Ed.) USA: Bentham Books.
 9. Lopardo, H.A., Predari, S.C., Vay, C. (eds.) (2016). *Manual de Microbiología Clínica. Bacterias de Importancia Clínica*. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Asociación Argentina de Microbiología.
 10. Bruzzese, E., Giannattasio, A., Guarino, A. (2018). "Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children". *F1000 Research*, 7, 193-203.
 11. Nguyen, R.N., Taylor, L.S., Tauschek, M. y otros (2006). "Atypical enteropathogenic *Escherichia coli* infection and prolonged diarrhea in children". *Emerging Infectious Diseases*, 12(4), 597-603.
 12. Slinger, R., Lau, K., Slinger, M. y otros (2017). "Higher atypical enteropathogenic *Escherichia coli* (a-EPEC) bacterial loads in children with diarrhea are associated with PCR detection of the EHEC factor for adherence 1/lymphocyte inhibitory factor A (efa1/lifa) gene". *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 16, 16-22.

13. Balbachan, S., Merino, L., Merino, D. y otros (2007). "Resistencia antimicrobiana de bacterias causantes de diarreas en niños de Corrientes, Argentina". *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 59(3), 213-217.
14. Giugno, S., Oderiz, S. (2010). "Etiología bacteriana de la diarrea aguda en pacientes pediátricos". *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 44, 63-69.
15. Molina, N.B., Oderiz, S., Bertucci, E. y otros "Detección molecular de *Escherichia coli* diarreigénica en niños con diarrea". En: *Actas del VIII Congreso SADEBAC*. Buenos Aires.
16. Degiuseppe, J.I. (2017). "Trends in hospital discharges for intestinal infectious disease in infants in Argentina, 2005-2013". *Archivos Argentinos de Pediatría*, 115(4), 350-356.
17. Ghazani, M., FitzGerald, G., Hu, W. y otros (2018). "Temperature Variability and Gastrointestinal Infections: A Review of Impacts and Future Perspectives". *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(4), e766.
18. Leotta G.A., Chinen I., Epszteyn S. y otros (2005). "Validación de una técnica de PCR múltiple para la detección de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga". *Revista Argentina De Microbiología*, 37, 1-10.
19. Feldman, R.E., Guardis, M. (1990). *Diagnóstico coproparasitológico*. Buenos Aires. FederaciónBioquímica de la Provincia de Buenos Aires.

Tabla 1: Patógenos entéricos detectados en niños con diarrea.
Tandil, 2016-2017

Patógeno entérico	n	%
<i>E. coli</i> enteropatógena (EPEC)	47	61,1
<i>Shigella flexneri</i>	9	11,7
<i>Salmonella enterica</i>	5	6,4
<i>Blastocystis</i> spp.	3	3,9
<i>E. coli</i> productora de toxina Shiga (STEC)	2	2,6
<i>Cryptosporidium</i> spp.	2	2,6
<i>Giardia intestinalis</i>	2	2,6
<i>Shigella sonnei</i>	1	1,3
Rotavirus	1	1,3
Coinfección EPEC / <i>Blastocystis</i> spp.	4	5,2
Coinfección EPEC / <i>Cryptosporidium</i> spp.	1	1,3
Total	77	100

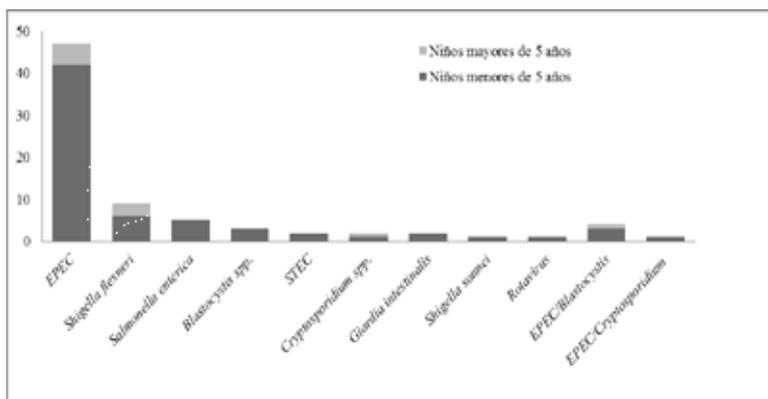


Figura 1: Patógenos intestinales hallados en niños con diarrea según edad.
Tandil, 2016-2017. Fuente: elaboración personal.

Tabla 2: Estacionalidad de los agentes etiológicos de diarrea. Tandil, 2016-2017

Agente etiológico de diarrea	Estación del año			
	verano	primavera	otoño	invierno
<i>Escherichia coli</i> enteropatógena (EPEC)				
<i>Shigella</i> spp.				
<i>Blastocystis</i> spp.				
<i>Salmonella</i> enterica				
<i>E. coli</i> productora de Toxina Shiga (STEC)				
<i>Cryptosporidium</i> spp.				
<i>Giardia intestinalis</i>				
Rotavirus				
Ausencia del patógeno				
Presencia del patógeno				