

¿El Tratamiento de la Diarrea Hemorrágica debido a *Shigella dysenteriae* tipo 1 con Ampicilina Precipita al Síndrome Urémico Hemolítico?

La diarrea asociada al síndrome urémico hemolítico (HUS), la causa más común de falla renal aguda en la infancia y la niñez, se asocia frecuentemente con la infección por organismos que producen Shiga toxina (ST) o toxina Shiga-like (SLT), principalmente *Escherichia coli* productor verocitotoxina (VTEC O157:H7) y *Shigella dysenteriae* tipo 1 (1,2). Aunque los antibióticos se creyeron como esenciales en el tratamiento de la shigelosis, el tratamiento de pacientes con *S. dysenteriae* tipo 1 con antibióticos al que el organismo es resistente ha sido considerado un factor de riesgo para HUS (3,4).

Hasta 1993, la HUS fue informada rara vez en Arabia Saudita. Cuatro casos de diarrea-asociada a HUS debido a *S. dysenteriae* tipo 1 fueron identificadas en 1989 (J. Hibbs y A. Mishkas, informe inédito), y un de caso de HUS fue atribuido a la transfusión de plasma fue documentado en 1988 (5).

En Mayo 1993, cuatro casos de HUS asociada a disentería en dos familias fueron informadas en el noroeste de Arabia Saudita (Tabuk). *S. dysenteriae* tipo 1 fue aislada de heces de todos los pacientes de HUS. El organismo fue también aislado de 6 de otros 10 miembros de las dos familias quien tuvieron disentería. Todos los aislamientos fueron resistentes a la trimetoprima-sulfametoxazol, cloramfenicol, tetraciclina, y ampicilina pero sensibles al ácido nalidíxico. Las dos familias acababan de regresar de una visita de 1 semana a parientes en dos aldeas vecinas en Gizan. Esta región densamente poblada en el sudoeste de Arabia Saudita tiene cerca de 1,2 millones de personas que viven en más de 4.000 aldeas; la población es relativamente pobre e inculta, y el saneamiento ambiental es generalmente inadecuado.

Nosotros definimos un caso de HUS como cualquier caso de diarrea sanguinolenta (BD) que tenga lo siguiente: falla renal aguda (nitrógeno ureico sérico, 18 mg/dL (o 6.3 mmol/L); o creatinina, 1,3 mg/dL (o 115 mmol/L)); trombocitopenia (conteo de plaquetas 130.000/mm³); y anemia hemolítica (nivel de hemoglobina menor de 10 g/dL; o hematocrito menor de 30%; o aparición de células rojas fragmentadas en microscopía directa). Normalizamos el tratamiento de BD en la región de Gizan como se indica a continuación: No se dieron antibióticos para el tratamiento de BD en los centros primarios de salud pública (PHCCS) antes que una muestra de materia fecal sea tomada para cultivo y se pruebe la sensibilidad. Después de revisar los resul-

tados preliminares, recomendados el uso de ácido nalidíxico para el tratamiento de BD o fueron orientados por los resultados del cultivo de heces. Este protocolo fue seguido por el manejo de BD en la región entera. Los regímenes de tratamiento con drogas, prueba parasitológicas, bacteriológicas, y bioquímicas fueron obtenidas para todos los pacientes con BD o HUS admitidos al hospital regional de referencia o a cinco hospitales de distrito en el área brote.

Los casos de BD fueron identificados mediante registros de entrada al hospital, visitas a PHCCs en aldeas afectadas, entrevistas con miembros de la familia de los pacientes identificados, y visitas de escuela. Nosotros visitamos las casas de todos los pacientes HUS y BD y entrevistamos a los miembros de la familia para comprobar que los antibióticos fueran usados para tratar a los pacientes de BD; se le mostró a las madres las botellas y las cajas de antibióticos y se pidieron que identifique el antibiótico usados para tratar a los niños con BD.

Identificamos 233 casos de BD ocurridos desde Febrero hasta Julio de 1993 entre 79 familias esparcidas en 19 aldeas contiguas. Las aldeas afectadas fueron predominantemente en el sur de Gizan cerca de la región fronteriza de Yemeni. Unos ciento noventa pacientes (81,5%) consultaron PHCCs; de esos, 97 (51%) se refirieron a hospitales, y 81 (43%) fueron admitidos. Otros treinta y cuatro pacientes con BD fueron admitidos directamente a los hospitales (un total de 115 entradas). En nueve casos de pacientes con BD no buscaron atención médica incluyendo siete (3%) que usaron tratamiento tradicional (la planta de Wicka). En 23 pacientes (10%), 13 varones y 10 mujeres, con BD desarrollaron HUS. Cuatro aislamientos de *S. dysenteriae* tipo 1 que mostraron la misma susceptibilidad a los antibióticos descritos antes fueron obtenidos de cuatro pacientes con BD en aldeas diferentes en medio del brote. Usamos el medio de transporte de Cary-Blair para transportar los especímenes de heces recolectados antes del tratamiento de antibiótico de pacientes reconocidos con BD. Sin embargo, las entrevistas basadas en la comunidad y hospital mostraron que la sucesión de síntomas fue casi idéntica en todos los 233 casos de BD: la condición comenzaba con dolor abdominal, cólicos y tenesmo (69%), seguida por diarrea aguachenta (60%), que rápidamente se tornó en sólo mucus y sangre (83%) o veteada de sangre (17%). Siete pacientes (3,0%) tuvieron prolapso rectal. *S. dysenteriae* tipo 1 no fue aislada de nin-

Tabla 1.

A. Perfiles de niños admitidos al hospital con diarrea hemorrágica (BD) o síndrome urémico hemolítico (HUS)

	Lugar de hospitalización de casos de BD y HUS				
	Samtah	Abu-Arish	KFH	Bysh	Sabia
No. de BD casos	43	42	13	9	8
No. de HUS casos	8	14	-	-	1(a)
Porcentaje de casos de HUS	18.8	33.3	0	0	12.5
Mediana de edad en años:					
casos BD	4.0	5.0	7.0	4.0	4.0
casos HUS	1.8	2.8	-	-	0.8
Media (±SD) de duración (en días) entre inicio de síntomas y admisión al hospital:					
BD	3.8 (1.9)	5.5 (1.6)	4.5 (0.4)	3.7	3.9 (2.0)
BD complicada con HUS	5.2 (2.6)	4.5 (2.5)	-	-	-
HUS diagnosticada al ingreso	13.0 (2.8)	7.5 (0.7)	-	-	6.0 (0.0)

B. Porcentaje de 110 KBD pacientes tratados con antibióticos(b,c)

Ampicilina	36.6	70.0	15.4	11.1	100.0
Metronidazole	14.6	55.0	7.7	0	100.0
Gentamicina	22.0	22.5	0	55.6	42.9
Ácido Nalidixico	70.7	57.5	61.5	66.7	0
Claforan	2.4	20.0	0	11.1	0
Amikacina	9.8	0	7.7	22.2	28.6

C. Valores de Laboratorio de niños hospitalizados con BD o HUS

Test de laboratorios realizados el día de admisión al hospital(d)	casos No-HUS		HUS diagnosticado 2-14 días de admisión al hospital		HUS diagnosticado en la admisión al hospital	
	Media (N) ^e	SD	Media (N)	SD	Media (N)	SD
creatinine sérica	60 (16)	46	63 (3)	79	279 (3)	94
Blood urea nitrogen (BUN)	5.4 (23)	5.8	15.3 (3)	12.0	23.0 (3)	6.1
Serum sodium	129 (33)	9	137 (3)	4.6	127 (3)	14
Serum potassium	3.8 (47)	0.8	3.9 (7)	1.1	4.6 (5)	1.1
(Leukocytes [WBC] count)	14.2 (48)	6.0	34.0 (6)	24.7	41.2 (5)	18.8
Hemoglobin	11.3 (50)	2.3	12.0 (1)	1.5	6.8 (4)	2.5
Hematocrit	36.1 (13)	3.9	NA	NA	15 (2)	7.1
Thrombocytes (platelets)	322 (5)	250	154 (1)	-	NA	NA
(Body temperature on admission)	37.8°C (75)	0.8	37.9°C (18)	0.8	37.9°C (5)	0.9

a Community case of HUS.

b Percent of cases receiving the corresponding antibiotics. A patient may receive more than one antibiotic. Totals do not add up to 100%.

c This table does not include 5 cases diagnosed as HUS on admission and treated as cases of BD.

d Creatinine in mg/dL, blood urea nitrogen in mg/dL, sodium in mmol/L, potassium in mmol/L, WBC (white blood cell count) in thousands/mm, hemoglobin level in g/dL, hematocrit, platelets in thousands/mm³. Values shown are for children under 12 years of age

e N = number of cases of BD diagnosed in the hospital. NA = not available.

gundo de los 23 pacientes con HUS; sin embargo, todas las muestras de heces fueron tomadas durante el tratamiento antibiótico.

La mayoría de los casos de BD (92,3%) fueron entre Sauditas; los restantes 7,7% fueron entre pacientes Yemení. Ningún caso de HUS ocurrió entre pacientes de más de 11 años de edad. La relación varón/mujer para tanto BD y HUS fue 1,3:1. Tres niños y tres niñas con HUS confirmado murieron (tasa caso-fatalidad=26,1%); ninguno de los pacientes con BD no complicada murió.

De 23 pacientes con HUS, 18 (78%) llegaron a enfermarse 2 a 14 días después de la admisión al hospital para BD no complicada. Esto se compara con un valor de admisión al hospital de 40 (27%) de 147 para niños de la misma edad con BD desde las mismas aldeas (odds relación = 9,6, 95% intervalo de confianza 3,1-35). Cinco niños, de edades de 8 a 16 meses, tuvieron HUS o antes o en el día de entrada al hospital; todos habían recibido ampicilina oral en el hogar 5 a 7 días antes que su enfermedad progrese a HUS.

Tabla 2. Riesgo de desarrollar síndrome urémico hemolítico (HUS) por combinación de anticueros usados para el tratamiento de la diarrea hemorrágica (BD), Giza, Saudi Arabia, 1993

Antibiotic combination group	Antibiotic combinations	Dysentery patients		BD cases admitted to Samtah and Abu-Arish Hospitals	HUS rate (%)	Risk ratio	95% confidence interval
		Total (N=110)	Developing				
Nalidixic acid with other antibiotics but no ampicillin (b)	N(3/23), N+G+N+C+A(0/1), M+N=C(0/2), N+C(0/4)	41	3	28	7.3	1	0.23-4.34
No antibiotic	No antibiotic (0/12)	12	0	6	0.0	NC (e)	p value=0.629 (d)
Antibiotic other than nalidixic acid or ampicillin	A(0/1), C(1/0), G(0/1), M+G(0/1)	4	1	4	25.0	1.58	0.22-11.58 (e)
Ampicillin with or without other antibiotics but no nalidixic acid		28	10	19	35.7	6.90	0.98-48.68
Ampicillin only	P (3/3)	6	3	5	50.0	6.11	1.31-28.54
Ampicillin with other antibiotics but no nalidixic acid	P+G(1/2), P+M(2/3), P+M+A(0/2), P+M+C(1/0) P+M+G(3/8)	22	7	14	31.8	10.50	0.54-205.39
Ampicillin and nalidixic acid with or without other antibiotics	P+M+G+N(1/1), P+M+N(0/10), P+M+N+C(1/0), P+N(1/8), P+N+A(1/2)	25	4	24	16.0	1.77	0.31-10.21

HUS rate (%) calculated from total number of BD in the five district hospitals using corresponding antibiotic. (a) Mantel-Haenszel weighted relative risk adjusted to hospital (EpiInfo, version 6.02). Analysis restricted for data from Samtah and Abu-Arish hospitals. HUS was not reported from the other three district hospitals. (b) Reference group.

A=amikacin, C=claforan, g=gentamicin, N=nalidixic acid, M=metronidazole, P=ampicillin. Numbers between parentheses in the second column (antibiotic combination) indicate the (number of patients with HUS who took the corresponding antibiotic combination number or patients with BD who took the same antibiotic combination but did not develop HUS in the five district hospitals). (c) NC=not calculated. (d) One-tailed Fisher's exact test. (e) Adjusted Mantel-Haenszel relative risk could not be calculated.

En comparación, dos de los nueve niños de la misma edad, con BD, los cuales no fueron hospitalizados, recibieron ampicilina en el hogar (OR=infinito, p de valor = 0,02, prueba exacta de Fisher's).

Dieciocho casos ocurridos de HUS después que los pacientes fueran admitidos a Samtah y Abu-Arish, en dos de los cinco hospitales del distrito. Los perfiles de casos demográficos, clínicos, y de laboratorio de BD y HUS se muestran en la Tabla 1A-C. Seis antibióticos diferentes fueron usados en combinaciones diversas para tratar a los pacientes con BD en estos hospitales Tabla 1B. El tratamiento con ampicilina prescrito solo o con otros antibióticos exceptuando al ácido nalidíxico (Tabla 2), fue asociada con el desarrollo de HUS. Sin embargo, tres pacientes con BD que recibieron ácido nalidíxico desarrollaron HUS. De 12 pacientes con BD (incluyendo ocho niños menores de 12 años de edad) que no recibieron terapia antibiótica, ninguno desarrolló HUS.

Estos resultados apoyan la implicación de Bangladesh y de una investigación paralela en Arabia Saudita en que este tratamiento antibiótico en niños internados con disentería debido a *S. dysenteriae* tipo 1 puede conducir a un HUS. Nosotros hemos extendido estas observaciones para mostrar la misma asociación para el tratamiento de antibióticos en el hogar. Aunque los hospitales de Abu-Arish y Samtah recibieron un número similar de pacientes BD, más casos de HUS fueron informados desde el hospital de Abu-Arish, que usaron ampicilina para tratar a los pacientes con BD. Las diversas combinaciones de antibióticos usadas para tratar la BD de los pacientes podrían ser explicadas por la presencia de doctores de partes del mundo que tiene prácticas diferentes de prescripción. Tres pacientes con BD desarrollaron HUS a pesar del uso de ácido nalidíxico. La resistencia al ácido nalidíxico entre aislamientos de *S. dysenteriae* fue informado desde Bangladesh; con un aumento de la resistencia del 2,1% en 1986 al 57,9% en 1990 (6).

Nosotros recomendamos un sistema de vigilancia basado en el laboratorio para identificar y oportunamente contener los brotes emergentes. Los médicos necesitan estar informados continuamente sobre la emergencia de cepas resistentes de bacterias y ser precavidos cuando se usan antibióticos para tratar pacientes con disentería a menos que el organismo causante y el modelo de resistencia haya sido identificado. Los padres de niños con BD necesitan ser educados para llevar sus niños a centro de salud asistencial más cercano lo antes posible.

S. dysenteriae es una bacteria delicada que no resiste condiciones adversas (p. ej., calor y sequedad); se recomienda la siembra inmediata, preferentemente al lado del enfermo (7). La falla en aislar *S. dysenteriae* tipo 1 de muestras de heces disentéricas durante este brote podrían atribuirse a la demora de la siembra de las muestras, carencia de medios apropiados de transporte, y tratamiento con antibióticos antes que las muestras de heces fueran obtenidas. Aún con la inoculación directa de especímenes de heces en salas de pediatría, el resultado de las HUS brindaron un bajo rendimiento de *S. dysenteriae* tipo 1 (8,9).

El tratamiento de BD debido a *S. dysenteriae* tipo 1 con ampicilina puede precipitar el HUS. Sería valioso evaluar retrospectivamente esta asociación en otros países donde se informan tanto la disentería debida a *S. dysenteriae* tipo 1 como el HUS.

Abdulaziz A. A. Bin Saeed, Hassan E. El Bushra, Nasser A. Al-Hamdan

Field Epidemiology Training Program,
Department of Preventive Medicine, Ministry of
Health, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia

Referencias

1. Neild GH. Haemolytic uraemic syndrome in practice. *Lancet* 1994;343:398-401.
2. Robson WLM, Leung AKC, Kaplan BS. Hemolytic uremic syndrome. *Curr Prob Pediatr* 1993;25:16-33.
3. Butler T, Islam MR, Azad MAK, Jones PK. Risk factors for development of hemolytic uremic syndrome during shigellosis. *J Pediatr* 1987;110:894-7.
4. Al-Qarawi S, Fontaine RE, Al-Qahtani MS. An outbreak of hemolytic uremic syndrome associated with antibiotic treatment of hospital inpatients for dysentery. *Emerging Infectious Diseases* 1995;1:138-40.
5. Kher K, Hussein M. Severe haemolytic syndrome: report of a child treated with fresh frozen plasma infusions and dialysis. *Saudi Med J* 1988;9:205-7.
6. Bennish ML, Salam MA, Hussein MA, Myaux J, Khan EH, Chakraborty J, et al. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983-1990: increasing frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim sulfamethoxazole, and nalidixic acid. *Clin Infect Dis* 1992;14:1055-60.
7. Keusch GT, Formal SB, Bennish M. Shigellosis. In: Warren KS, Mahmoud AAF, eds. *Tropical and geographical medicine* 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1990:760.
8. Khin-Maung-U, Myo-Khin, Tin-Aye, Myo-Min-Aung, Soe-Soe-Aye, Thane-Oke-Kyaw-Myint, et al. Clinical features, including hemolytic uremic syndrome, in *Shigella dysenteriae* type 1 infection in children of Rangoon. *J Diarrhoeal Dis Res* 1987;3:175-7.
9. Srivastava RN, Moudgil A, Bagga A, Vasudev AS. Hemolytic uremic syndrome in children in northern India. *Pediatr Nephrol* 1991;5:284-8.