

Monografía

Diarrea por *Escherichia Coli*

(Tercera de tres partes)

Alejandro Cravioto, Juan José García, Carlos Eslava

Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM

Se desconoce aún si existen diferentes tipos de cepas agregativas, unas relacionadas con diarrea persistente y otras con diarrea con sangre. Estudios recientes muestran que la toxina encontrada por Eslava et al⁷⁷ es capaz de producir lesiones hemorrágicas severas cuando se inyecta en forma purificada en asas ligadas de intestino de ratas. Estos resultados pudieran apoyar la capacidad de cepas EAggEC para causar diarrea con sangre en humanos.

Distribución

El conocimiento sobre la frecuencia y distribución de la patología causada por *E. coli*, en especial la diarrea, es limitado debido cuando menos a dos hechos vinculados entre sí. Por un lado, la enfermedad no es de notificación obligatoria; y por otro, a que su diagnóstico requiere la demostración de los factores de virulencia de estos gérmenes a través de una metodología de alta especificidad.

Por tal motivo, la información sobre la distribución de infección y diarrea por cepas de *E. coli* proviene sólo de estudios epidemiológicos diseñados para tal fin. En el caso de EPEC se considera que la infección tiene una distribución mundial. Los primeros reportes sobre la capacidad de cepas de *E. coli* para causar diarrea severa en niños aparecieron en la literatura médica a mediados de los años 40. Bray⁷⁹ en Inglaterra y Varela, Aguirre y Carrillo²⁷ en México describieron, en forma totalmente independiente, la presencia de cepas de *E. coli* como germen único en coprocultivos obtenidos de niños pequeños con diarreas severas en ambos países. Los casos de diarrea por cepas EPEC en cuneros de países industrializados son muy poco frecuentes en la actualidad.⁴¹ Por el contrario, en los países en desarrollo, la prevalencia de diarrea por EPEC sigue siendo muy alta, en especial durante los primeros 6 meses de vida.^{14,71} Aunque existen reportes contradictorios al respecto, la época del año no parece influir sobre las tasas de incidencia de infección por EPEC, aunque se considera que su mayor frecuencia se puede observar durante el verano.

Las cepas ETEC son una causa frecuente de diarrea severa en lactantes de países en desarrollo,⁸⁰ así como la causa

más común de diarrea en individuos de países industrializados que viajan a zonas menos desarrolladas del mundo.^{81,82} El diseño transversal de estudios realizados para determinar la frecuencia de cepas ETEC en pacientes con diarrea no había permitido determinar la incidencia de infección, en especial, a partir del nacimiento. Para tal propósito, Cravioto et al.⁴ estudiaron en forma longitudinal una cohorte de 75 niños nacidos consecutivamente en un poblado rural del centro de México. Los resultados de dicho estudio mostraron que las cepas ETEC eran el germen intestinal aislado con mayor frecuencia durante los primeros dos años de vida.

Aunque la infección por ETEC en este grupo de niños comenzó a partir del nacimiento, desde el tercer mes de vida existieron marcadas diferencias en la curvas de incidencia según el tipo de enterotoxina(s) que produjeron las bacterias aisladas. La infección por cepas que producían sólo LT o ST se incrementó progresivamente desde el nacimiento hasta los 10 meses de vida, edad a la que se apreció un aumento considerable de infección por cepas que producían únicamente LT, llegando la curva a una asíntota a los 18 meses de edad. En el caso de la infección por cepas que producían solo ST, la incidencia aumentó lentamente de los 10 a los 18 meses de edad, para después elevarse en forma acelerada hasta alcanzar la curva de incidencia de infección por cepas que producían únicamente LT. A diferencia de las curvas anteriores, la infección por cepas que producían tanto LT como ST se incrementó en forma más lenta, ascendiendo progresivamente a partir del nacimiento hasta los dos años de vida, sin llegar a alcanzar los niveles de incidencia observados con cepas ETEC que producían una sola de estas enterotoxinas.

Independientemente del tipo de enterotoxina producida, la mayoría de las infecciones durante los primeros dos años de vida fueron asintomáticas, en especial durante los primeros seis meses, siendo más frecuente la presencia de diarrea cuando los niños se infectaron con cepas que producían únicamente ST.

Resultados del mismo estudio⁴ mostraron que la incidencia de diarrea por cepas ETEC entre agosto de 1985 y ene-

ro de 1988, cuando se realizó la investigación, tuvo un pico entre abril y septiembre de cada año. Estos incrementos anuales fueron muy similares a los encontrados para la prevalencia general de diarrea en los niños estudiados. Al igual que en el caso de la prevalencia por mes calendario, la prevalencia de diarrea asociada con cepas ETEC por mes de vida tuvo un incremento significativo en cada uno de los primeros dos años de vida. El primero entre los seis y los once meses y el segundo entre los 15 y los 22 meses de edad. Estos incrementos mostraron que, independientemente de los factores ambientales que daban una estacionalidad a la prevalencia de diarrea por ETEC, existían factores propios del huésped que determinaban cambios en la prevalencia de diarrea asociada a infección por estas bacterias. Los datos longitudinales de Cravioto et al.⁴ permitieron también definir la tasa de ataque de diarrea la primera vez que un niño entró en contacto con una cepa ETEC. La tasa de ataque, definida como la relación entre la presencia de una cepa ETEC en heces y la presencia de diarrea en el niño, fue diferente cuando la bacterias produjeron una o ambas enterotoxinas. En el caso de cepas que produjeron únicamente LT, la tasa de ataque inicial fue del 19%, mientras que esta tasa se incrementó a 41% y a 57%, respectivamente, cuando las cepas produjeron sólo ST o ST junto con LT.

La tasa de ataque de diarrea durante una segunda infección por cepas ETEC sólo disminuyó cuando los niños se re infectaron por bacterias que produjeron ST, con o sin LT, pero no por bacterias que produjeron únicamente L/T. Esto llama la atención cuando se toma en cuenta el elevado peso molecular de la LT y la supuesta capacidad de esta enterotoxina para dar una respuesta inmune protectora a nivel intestinal. Estos resultados confirman estudios previos en voluntarios humanos inoculados con cepas productoras únicamente de LT, en los cuales el tiempo de protección contra diarrea fue muy corto, cuando después de tres meses fueron retados con una cepa productora de LT de serotipo diferente al utilizado en la inmunización inicial.⁸⁴ La explicación de estas diferencias en tasas de ataque puede deberse a la presencia o no de factores de colonización expresados por cepas ETEC productoras de diferentes enterotoxinas. En el estudio de Cravioto et al.⁴ entre 60 y 70% de las cepas productoras de ST expresaron únicamente un factor de adhesividad de tipo fimbriado, CFA/I, CS1, CS2, CS4, CS5, a diferencia de las cepas productoras únicamente de LT, en que más de la mitad no produjeron un factor de colonización y, en aquellas que los hicieron, sólo se detectó la presencia del antígeno CS6, una proteína fibrilar que no parece mediar adherencia de estas bacterias a los enterocitos.⁵⁰

El estudio de Cravioto et al.⁴ mostró también que la infección inicial por cepas ETEC productoras de un determi-

nado factor de colonización condicionó una respuesta inmune protectora contra infecciones subsecuentes por bacterias que producían el mismo factor de adhesividad. Por el contrario, cuando los niños se re infectaron con cepas ETEC que producían un factor de adhesividad diferente al encontrado en la infección inicial, la tasa de ataque de diarrea se mantuvo alrededor del 50%. Estos resultados indican que la inmunidad protectora local resultante de la infección natural por cepas ETEC estuvo mediada fundamentalmente por la presencia de factores de colonización y no como respuesta a la producción de enterotoxina a nivel intestinal.

EIEC presenta una distribución mundial y se ha reportado como causa frecuente de diarrea en Brasil. Estudios epidemiológicos realizados en México por Cravioto et al.⁴, muestran que las cepas EIEC son un agente poco común de diarrea, identificándose preferentemente después del sexto mes de vida. En un trabajo realizado por Suárez Hoil et al.⁸⁴ se reporta que de 148 muestras de heces estudiadas obtenidas de igual número de niños con diarrea, 41 de ellas con presencia de sangre, en sólo dos de estas últimas se pudo aislar una cepa EIEC.

La búsqueda de cepas EHEC en diferentes países comenzó a partir de 1982 en que Riley et al.⁶ reportaron un brote de colitis hemorrágica a febril en un grupo de ancianos de los Estados Unidos asociado con el aislamiento de una cepa de *E. coli* de serotipo 0157:H7. Los resultados de dichos estudios confirmaron la asociación entre el aislamiento de cepas 0157:H7 con la presencia de colitis hemorrágica en humanos, y la presentación posterior de síndrome urémico-hemolítico (SUH).

Ambos padecimientos se han descrito fundamentalmente en personas que viven en países industrializados con climas templados, como Estados Unidos, Canadá, Inglaterra, Argentina, Australia y Alemania.^{85,86,87,88} En dichos estudios además del serotipo 0157:H7, se han identificado cepas de *E. coli* pertenecientes a los serogrupos 026, 0111, 0113, 0121, 0145 como causantes de los mismos padecimientos.

La prevalencia de colitis hemorrágica y SUH en países en desarrollo es casi desconocida. Uno de los pocos reportes⁸⁹ informa de la búsqueda de cepas citotóxicas en 52 niños rurales mexicanos menores de seis meses de edad con diarrea y en 52 controles apareados por edad y sexo. En dicho estudio se aislaron cepas citotóxicas en 44 de los 102 niños. Las bacterias citotóxicas aisladas de niños asintomáticas produjeron, de acuerdo con los criterios de Marques et al.⁹⁰ niveles muy bajos de VT1. El efecto de esta citotoxina sobre células HeLa no pudo ser neutralizado por anticuerpos específicos contra VT1. En los pacientes con diarrea en cambio la producción de VT1 fue moderada o

alta, y su efecto sobre células HeLa sí pudo ser neutralizado por anticuerpos contra VT1. La diarrea asociada a cepas citotóxicas en los niños enfermos fue siempre leve o moderada, y en ninguno de los casos se asoció con la presencia de sangre en las evacuaciones o con el desarrollo de SUH, como complicación de la infección.

Las cepas citotóxicas aisladas de niños con o sin diarrea en este estudio pertenecían a los serotipos 026:H11, 0111:H, 0111:H21, 0119:H- y 0128:H12; similares a los descritos en otros países, sin encontrarse cepas del serotipo 0157:H7. La falta de aislamiento de cepas 0157:H7 y la poca edad de los pacientes, pudiera explicar la ausencia de colitis hemorrágica y SUH en ellos. En otros estudios de casos y controles realizado en México por Giono et al.⁹¹ se reportó también el aislamiento de cepas de *E. coli* productoras de niveles moderados y altos de VT en niños con y sin diarrea, sin encontrarse cepas 0157:H7 o la presencia de SUH en los pacientes infectados con estas bacterias.

Únicamente Zepeda et al.⁹² han reportado en México la presencia de SUH en un caso asociado con el aislamiento de una cepa productora de VT. El estudio de este paciente mostró la presencia de un cuadro clásico de SUH asociado con el aislamiento de una cepa *E. coli* productora de niveles elevados de VT1. La existencia de anticuerpos contra VT1 en el suero del niño, así como la capacidad de este suero para neutralizar el efecto citotóxico de una cepa 0157:H7 sobre cultivos de células HeLa, confirmó la presencia de infección por una cepa EHEC.

A diferencia de países como Argentina que tiene una alta prevalencia de SUH, en el cual la frecuencia de aislamiento de cepas que producen VT2 es muy alta,⁹³ la ausencia de casos de SUH asociada a infección por cepas citotóxicas en México,^{89,91} se debe probablemente a la baja frecuencia con que las bacterias aisladas producen VT2. Eslava et al.⁶⁶ han demostrado que cepas productoras de niveles moderados y altos de VT1 aisladas en México son portadoras de fagos, estructural y morfológicamente, similares a los encontrados en cepas citotóxicas aisladas en otras partes del mundo. En estudios de hibridación empleando sondas específicas preparadas con material genético de otros agentes relacionados con la producción de Vts obtenidos en Europa y en los Estados Unidos, este mismo grupo de investigadores han encontrado una alta similitud entre ambos.⁶⁷ Estas observaciones plantean la posibilidad de que, independientemente de los factores de patogenicidad del germen, existan factores del huésped que determinan su resistencia a cierto tipo de padecimientos como el SUH.

En su estudio Cravioto et al.,⁸⁹ encontraron que el aislamiento de cepas EHEC sólo se relacionaba con la presencia de diarrea leve o moderada de tipo secretor. Los

serogrupos identificados en este estudio, incluyeron algunos de los observados en otras partes del mundo como 0119 y 0128. En los primeros meses de 1993 se presentó en los Estados Unidos un brote de diarrea con sangre y algunos casos de SUH asociado con la ingesta de hamburguesas. Carne de algunos lotes similares a los que estaban causando este brote fueron enviados de tres estados del oeste de los Estados Unidos. Este hecho dio pie a que se pensara que los alimentos hubieran podido pasar a nuestro país, razón por la cual se inició en la zona de la frontera norte la búsqueda sin éxito, de cepas de *E. coli* 0157:H7 en carne cruda y en hamburguesas.⁹⁴

Swerdlow et al.¹⁷ han descrito el brote de mayor dimensión de infección por cepas 0157:H7 reportado a la fecha. La cepa aislada fue resistente a sulfisoxazol, tetraciclina y estreptomycin, describiéndose por primera vez su transmisión por consumo de agua a través de la red municipal de abastecimiento. El número de casos declinó una vez que se realizó una cloración adecuada del sistema de suministro y se indicó a los habitantes que hirvieran el agua. Besser et al.¹⁸ han descrito también un brote de infección por *E. coli* 0157:H7 transmitida por consumo de una bebida a base de manzana. La sobrevida de *E. coli* 0157:H7 disminuyó de 20 a 7 días al agregar a la bebida 0.1% de benzoato de sodio como conservador.

La causa de la contaminación se debió a la utilización de manzanas sin lavar en la preparación de la bebida, la cual tampoco había sido pasteurizada ni adicionada con conservadores.

Diagnóstico y tratamiento

Cada uno de los grupos de *E. coli* descritos presenta características relacionadas con mecanismos de patogenicidad específicos que sirven como base para su identificación.

La presencia de EPEC en heces se puede detectar a través de pruebas de aglutinación en placa con dos sueros comerciales polivalentes, utilizando colonias de *E. coli* que crecen en medios poco selectivos como Mac-Conkey o eosina-azul de metileno (EMB). Una prueba positiva en placa debe confirmarse por aglutinación en tubo con los antisueros monovalentes correspondientes utilizando bacterias diluidas y calentadas 30 minutos a 1000°C. La falta de aglutinación con estos antisueros no significa, sin embargo, que la cepa aislada sea incapaz de producir diarrea, sino únicamente que no pertenece a un serotipo considerado como enteropatógeno.⁹⁵ La identificación de EPEC incluye la observación de un patrón de adherencia localizado en células Hep-2. Adicionalmente, se puede realizar una prueba *in vitro* de tinción de actina fluorescente (FAS) para determi-

nar la acumulación de actina polimerizada en el sitio en el cual se adhieren las bacterias a células en cultivo.⁹⁶

Otra alternativa para la detección de EPEC está basada en técnicas de recombinación genética que han permitido el desarrollo de sondas moleculares para la identificación de secuencia de genes relacionados con la producción de factores de patogenicidad de enterobacterias.⁹⁷ Estas sondas están elaboradas con secuencias específicas de ácido desoxirribonucleico (ADN) marcado con fósforo radiactivo o con enzimas, que por un proceso de hibridación, reconocen secuencias de ADN complementarias en las cepas problema.

El reconocimiento de secuencias de ADN complementarias en bacterias aisladas de individuos enfermos se interpreta como que dichos microorganismos tienen información genética para elaborar factores de patogenicidad iguales a los producidos inicialmente por las cepas de donde fue aislado el ADN de la sonda molecular. Este tipo de ensayos permite el análisis rápido, y relativamente barato de gran número de cepas, si se tienen las facilidades para purificación de ADN y para el manejo de material radioactivo. Se dispone en la actualidad de sondas de ADN, tanto para detectar genes en el plásmido que codifica para la adherencia de tipo localizado de cepas EPEC, como para el gen cromosómico *eae*, necesario para causar una lesión de adherencia y esfacelamiento, el cual también se puede encontrar en algunas cepas productoras de Verotoxinas.⁹⁶⁻⁹⁷

La identificación de ETEC puede realizarse por el reconocimiento de la producción de LT y de ST. El estándar de oro para la detección de LT es la presencia de cambios citotónicos que presentan células de suprarrenal de ratón⁹⁸ o de ovario de hámster chino (CHO), ante la presencia de la toxina en sobrenadantes filtrados de cultivos de estas bacterias. La identificación de la presencia de la enterotoxina se basa en los cambios morfológicos producidos en estas células ocasionado por el incremento intracelular de AMPc.

En la detección de LT se han desarrollado también técnicas inmunoenzimáticas (ELISA) que utilizan como sustrato inicial al gangliósido GM, receptor de la toxina a nivel intestinal.⁹⁹ Existen comercialmente sondas de polinucleótidos y de oligonucleótidos, así como sistemas de ampliación genética (tipo reacción en cadena de la polimerasa PCR) para detectar genes que codifican para la producción de LT.

La detección de ST se había visto limitada debido al bajo peso molecular de la toxina. A nivel de laboratorios de investigación la detección de ST se había realizado por medio de la inyección intragástrica de filtrados de cepas de

E. coli a ratones de tres días de edad. Después de cuatro horas los animales inoculados con filtros de cepas productoras de ST presentan dilatación intestinal por acumulación de líquido. Para considerar la prueba como positiva el peso del intestino de cuatro ratones en relación al peso del cuerpo sin intestino de estos animales debía estar por arriba de 0.08. Para la detección de los dos tipos de ST, (Ay B), se requería realizar pruebas en asas ligadas de intestino de conejo o de cerdo, pues el modelo en ratones sólo identificaba STA

Afortunadamente existe actualmente un ensayo inmunoenzimático elaborado a partir de toxina ST sintética y de su anticuerpo monoclonal, para detectar en filtrados de cultivo tanto STA1 como STA2. Se han desarrollado también sondas de ADN y un sistema de PCR para la detección de genes que codifican STA. Por lo que respecta a STB, aunque su importancia parece ser sólo como causa de enfermedad en animales, su detección en cepas ETEC aisladas de humanos puede realizarse mediante ensayos inmunoenzimáticos específicos o por sondeo molecular.⁹⁷

La identificación de cepas EIEC se puede realizar inicialmente a través de las características bioquímicas de estas bacterias. Su crecimiento en medios habituales es lento y no fermentan la lactosa o lo hacen muy tardíamente. Son anaeróbicas facultativas y no son móviles, por lo que se confunden con cepas de *Shigella*. Sus antígenos de *Shigella*.⁹⁵ La detección de EIEC es cara y altamente especializada y se ha realizado a través de inocular con un cultivo bacteriano el ojo de un cobayo, observándose en las siguientes 72 horas el desarrollo de una queratoconjuntivitis ulcerativa (prueba de Sereny).¹⁰⁰

La capacidad invasora de estas bacterias se puede realizar también empleando células de cultivo de tejidos HeLa o Hep-2. Por otra parte, debido a que la capacidad invasora de cepas EIEC está determinada en parte por un plásmido de 120-140 mDa asociado con la capacidad invasora del germen, se han desarrollado ensayos de PCR y sondas de ADN dirigidas contra varios loci presentes en estos plásmidos. Existe también una prueba de ELISA, en la cual se utilizan sueros polivalentes elaborados con cepas EIEC y absorbidos con mutantes no invasivas, encontrándose una buena correlación con la prueba de Sereny para la identificación de cepas invasoras de *E. coli*.

La presencia de EHEC, y en particular de *E. coli* 0157:H7 aisladas de pacientes con colitis hemorrágica o con síndrome urémico-hemolítico, se puede realizar a través de detectar aglutinación con antiseros específicos contra el antígeno somático correspondiente. En el caso de cepas 0157 es necesario conocer de manera adicional si las bacterias poseen el antígeno H7. Desde el punto de vista bioquímico

resalta el hecho de que estas bacterias no fermentan sorbitol, característica poco común en cepas de *E. coli* de la flora intestinal normal, por lo que su identificación se puede realizar sembrando bacterias sospechosas en un medio de MacConkey con sorbitol (SMAC) en lugar de lactosa.¹⁰¹ Cabe mencionar que *Escherichia harmanii* también es incapaz de fermentar sorbitol y de aglutinar con un suero contra antígeno O157, aunque en el caso de estas bacterias su capacidad para fermentar celobiosa las diferencia de *E. coli* O157:H7.^{101,102} En el caso de cepas EHEC el método más directo para su identificación es la capacidad de la bacteria para producir citotoxinas VT.^{103,86} En ambos casos la confirmación de la producción de VT se realiza mediante la neutralización de su acción sobre células HeLa o Vero con antitoxinas específicas.¹⁰¹ Se ha logrado identificar también la presencia de genes codificadores de VT por sondas de ADN en experimentos de hibridación a través de PCR.⁹⁶

La utilización de procedimientos inmunológicos para detectar cepas EHEC ofrece algunas ventajas sobre otros métodos de diagnóstico. Estos ensayos no requieren de condiciones especiales para su implementación y tienen una sensibilidad y una especificidad similar a la de métodos más laboriosos o poco accesibles a laboratorios clínicos. Una combinación de estos métodos, descrita por Strockbine et al.,¹⁰⁴ consiste en sembrar las heces de individuos con diarrea en un medio que contiene trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ), el cual favorece la producción de citotoxinas en bacterias productoras de VT. Después de 24 horas de incubación las colonias obtenidas en este medio, se transfieren a un filtro de nitrocelulosa, el cual se trata con polimixina B que libera la citotoxina de las bacterias, en el caso que haya sido producida. La presencia de cada tipo de VT se detecta con anticuerpos monoclonales específicos unidos a una enzima, los cuales al actuar sobre un sustrato específico producen un cambio de coloración de la colonia citotóxica que la hace resaltar en la nitrocelulosa. Este sistema es un ensayo inmunoenzimático en fase líquida, con la ventaja de que los resultados se pueden apreciar a simple vista al revisar los filtros de nitrocelulosa a los cuales se ha transferido el crecimiento bacteriano.

Referencias

79. Bray J. Isolation of antigenically homogenous strains of *Bact coli neapolitanum* from Summer diarrhoea of infants. *J Pathol Bacteriol* 1845;57:239-47.
80. Cravioto A, Reyes RE, Ortega R, Fernández G, Hernández R, López D. Prospective study of diarrhoeal disease in a cohort of rural Mexican children: incidence and isolated pathogens during the first two years of life. *Epidem Inf* 1988;101:1213-34.
81. Merson MH, Morris GR, Sack DA y col. Travellers' diarrhea in Mexico: a prospective study of physicians and family members attending a congress. *N Engl J Med* 1976;294:1299-305.
82. Hyams KC, Bourgeois AL, Merrell Br y col. Diarrheal disease during operation Desert Shield. *N Engl J Med* 1991;325:1423-8.
83. Levine MM, Nalin Dr. Hoover DL y col. Immunity to enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1979;23:729-36.
84. Suarez-Hoíl GJ, Flores-Abuxapqui JJ, Heredia-Navarrete MR, Puc-Franco Ma, Franco Monsreal J. Prevalencia de bacterias enteropatógenas en niños con diarrea aguda con sangre. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:151-6.
85. Scotland SM, Day NP, Rowe B. Production of a cytotoxin affecting Vero cells by strains of *Escherichia coli* belonging to traditional enteropathogenic serogroups. *FEMS Microbiol Lett* 1980;7:15-7.
86. Johnson WM, Lior H, Bezanson GS. Cytotoxic *Escherichia coli* O157:H7 associated with haemorrhagic colitis in Canada. *Lancet* 1983;y:76.
87. Karmali MA, Petric M, Lim C. The association between idiopathic

En la identificación de EAggEC la serotipificación es de poco valor, pues las cepas agregativas pertenecen a muy diversos serotipos⁹⁶. Su detección está basada en la capacidad para producir un patrón de adherencia específica a células Hep-2. Existe una sonda no específica elaborada de un fragmento de ADN de un plásmido de 60 mDal asociado con el fenotipo agregativo de una cepa EAggEC. Actualmente se encuentran en desarrollo otras sondas de ADN, tanto para detectar genes específicos de origen plasmidico que intervienen en la producción de fimbrias que median adherencia agregativa, como los asociados con la producción de un factor enterotóxico termoestable o de una toxina lábil de 108 kDa, aislado recientemente por Eslava et al.⁷⁷

Tratamiento

Desde el punto de vista terapéutico los cuadros producidos por cepas EPEC y ETEC deben manejarse con rehidratación, de preferencia por vía oral, hasta que el proceso infeccioso se autolimita.⁹⁵ En el caso de los cuadros asociados con EHEC y en particular EIEC está justificado el empleo de antimicrobianos por el ataque al estado general y el riesgo de transmisión intrafamiliar. En este sentido no puede ignorarse el hecho de que su utilización propicia la selección de mutantes de cepas de resistentes, lo que adquiere mayor trascendencia cuando se les ve asociadas con procesos infecciosos de vías urinarias o del sistema nervioso central. El control general de infecciones por cualquier cepa de *E. coli* exige mejores condiciones sanitarias, ambientales, en la preparación adecuada de alimentos y en la mejoría de la higiene personal. Las medidas son análogas cuando se trata del control de brotes intrahospitalarios de estos padecimientos. Adicionalmente, se están desarrollando trabajos en el sentido de disponer de productos inmunizantes a base de enterotoxinas y de factores adhesivos que poseen cepas de los diferentes grupos de *E. coli* asociados con procesos diarreicos, los cuales podrían contribuir a reducir la morbilidad causada por estas bacterias, en particular en la población infantil y en los individuos que viajan de una zona de bajo riesgo de diarrea a una de alta prevalencia.

- hemolytic uremic syndrome and infection by Verotoxin-producing *Escherichia coli*. J Infect Dis 1985;151:775-82.
88. Kleanthous H, Smith HR, Scotland SM y col. Haemolytic uraemic syndrome in the British Isles, 1985-88 association with verocytotoxin producing *Escherichia coli*. Part 2: Microbiological aspects. Arch Dis Childh 1990;65:722-7.
89. Cravioto A, Vázquez V, Soria A y col. Producción de citotoxina tipo Shiga (SLT) 1 en cepas de *Escherichia coli* aisladas de niños con diarrea en una comunidad rural. Bol Med Hosp Infant Mex 1988; 45:206-10.
90. Márquez LRM, Moore MA, Wells JG. Production of Shiga-like toxin by *Escherichia coli*. J Infect Dis 1986;154:338-41.
91. Giono S, Carrillo Y, Eslava C, Torres J. Perfil citotóxico, enterotoxina LT, adherencia, e invasividad de cepas de *Escherichia coli* aisladas de niños con y sin diarrea. Resúmenes XII Congreso Internacional de Infectología. Guadalajara, Jal. México, 1988.
92. Zepeda HM, Arredondo JL, Maulen Y y col. Verotoxin-producing *Escherichia coli* associated with hemolytic uremic syndrome. Rev Lat-amer Microbiol 1990;32:99-101.
93. López EL, Díaz M, Grinstein S. Hemolytic uremic syndrome and diarrhea in Argentine children: the role of Shiga-like toxins. J Infect Dis 1989;160:469-75.
94. Giono S, Rodríguez MJ, Valdespino JL. *Escherichia coli* 0157:H/, antecedentes y recomendaciones generales para los laboratorios estatales de Salud Pública. Bol Cólera Diarreas Infecciosas INDRE 1993;3:263-5.
95. Cravioto A. Diarrea por *Escherichia coli* enteropatógena, enterotoxigénica, enteroinvasora y enterohemorrágica. En: Torregrosa FL, Olarte J, Rodríguez SRS, Santos PJI, Velázquez JL (de). Enfermedades diarreicas en el niño. México: Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez 1988;189-200.
96. Smith HR, Scotland SM. Recent developments in laboratory techniques for the detection of diarrhoeagenic *Escherichia coli*. PHLS Microbiol Dig 1994;11:7-12.
97. Moseley SL, Echeverría P, Seriwatana J, Tirapat C, Chaicumpa W, Sakuldaipeara T, Falkow S. Identification of enterotoxigenic *Escherichia coli* by colony hybridization using three enterotoxin gene probes. J Infect Dis 1982;115:863.
98. Guerrant RL. Pathophysiology of the enterotoxic and viral diarrheas. In: Chen Lc, Scrimshaw NS (de). Diarrhea and malnutrition. New York: Plenum Publishing Corporation 1983;23-43.
99. Svennerholm AM, Holmgren J. Identification of *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin by means of a ganglioside immunosorbent assay (GM1-ELISA) procedure. Curr Microbiol 1978;1:19.
100. Sereny B. Experimental kerato conjunctivitis Shigellosa. Acta Microbiol Acad Sci Hung 1975;4:367-76.
101. Chapman PA. Isolation, identification and typing of Vero cytotoxin-producing *Escherichia coli* 0157. PHLS Microbiol Dig 1994; 11:13-7.
102. The enterobacteriaceae. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC Jr. Color atlas and textbook of Diagnostic Microbiology. Philadelphia: JB. Lippincott Company 1992;105-84.
103. Konowalchuk J, Speirs JI, Stavric S. Vero cell response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. Infect Immun 1977;18:775-9.
104. Strockbine MA, Márquez LR, Holmes RK, O'Brien AD. Characterization of monoclonal antibodies against Shiga-like toxin from *Escherichia coli*. Infect Immun 1985;50:695-700.