LA PATOGENESIS DE LAS ENFERMEDADES DIARREICAS AGUDAS EN LOS PRIMEROS AÑOS DE VIDA[1]

Dr. G. J. Dammin[2]

Se informa de los resultados de un estudio de casos infantiles de malnutrición y de diarrea, llevado a cabo en un hospital de la Ciudad de Guatemala con el objeto de aclarar la posible correlación entre ambos trastornos. El estudio corroboró la abundancia desproporcionada de microorganismos entéricos considerados no patógenos. En consecuencia, el autor destaca la necesidad de estudiar más a fondo la posibilidad de que la malnutrición y la diarrea puedan deberse a esta concentración de microorganismos más bien que a la infección específica de alguno de ellos en particular.

Según la experiencia de muchos especialistas en la epidemiología de las enfermedades diarreicas, entre los niños de poca edad es bajo el porcentaje de pacientes de tales enfermedades que albergan bacterias entéricas patógenas. Sabin (*1*) ha resumido recientemente los informes que apoyan esta observación. En el estudio expuesto a continuación, sólo en menos de la mitad de los pacientes de enfermedades diarreicas se encontraron microorganismos entéricos patógenos de cualquier tipo, bien solos o en combinación.

Dado que la experiencia de otros especialistas coincidía en que el porcentaje de elementos entéricos patógenos aislados es relativamente bajo, el protocolo que se siguió estrictamente en nuestra investigación de las enfermedades diarreicas entre los lactantes y niños de tierna edad admitidos en el Servicio de Pediatría del Hospital Roosevelt, en la Ciudad de Guatemala, permitía la oportunidad máxima de aislar agentes entéricos patógenos, bien bacterianos, víricos o de otra índole. El estudio se llevó a cabo en los departamentos de pediatría y patología del mencionado Hospital y en los laboratorios del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP). Prestaron valiosa ayuda en esta investigación los doctores Nevin S. Scrimshaw y Carlos Tejada. De los exámenes bacteriológicos y parasitológicos se encargó la Srta. Virginia Pierce, del personal del INCAP. El aislamiento de virus, las identificaciones, así como los estudios bacteriológicos cuantitativos, se hicieron en el laboratorio regional de Miami, dependiente de la Junta de Salud Pública del Estado de Florida, bajo la dirección del Dr. Warren Hoffert. El Dr. Donald Feldman, del departamento de patología del Hospital Peter Bent Brigham y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard, dirigió la obtención de especímenes de pacientes de

[1] Este estudio se hizo por cuenta de la Comisión de Infecciones Entéricas de la Junta Epidemiológica de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos de América y mediante un contrato (DA49-007-MD603) concertado entre el Mando Médico de Investigaciones y Desarrollo, del Ejército de los Estados Unidos, con la Universidad de Harvard. Se publicó en inglés, con el título "The Pathogenesis of Acute Diarrhoeal Disease in Early Life", en el *Bull Wld Hlth Org* 31:29–32, 1964.

[2] Profesor de la Cátedra "Friedman" de Patología, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Harvard, y Patólogo Jefe del Hospital Peter Bent Brigham, Boston, Mass., Estados Unidos de América.

CUADRO 1 — Relación entre las enfermedades diarreicas y la malnutrición en 63 niños muertos consecutivamente en la ciudad de Guatemala.

Enfermedades diarreicas	Malnutrición		
	Presente	Ausente	Total
Presentes	35	15	50
Ausentes	5	8	13
Total	40	23	63

CUADRO 2 — Aislamiento de bacterias y virus de 63 niños fallecidos consecutivamente en la ciudad de Guatemala.

Agentes aislados	Porcentaje con diarrea (50 casos)	Porcentaje sin diarrea (13 casos)
Shigellas, salmonellas, *E. coli* solas o con otra de ellas o con virus	46	23
Sólo virus o éstos y bacterias	18	15
Sólo virus	6	7,7
Sólo Shigellas	12	0
Sólo salmonellas	2	0
Sólo *E. coli*	18	0
Shigellas + virus	2	0
Salmonellas + virus	4	0
E. coli + virus	6	7,7
No se aislaron agentes	48	69

enfermedades diarreicas. Se encargó, además, de los exámenes *postmortem* y reunió especímenes para el aislamiento de todos los agentes patógenos posibles. Con fines de referencia ulterior, se procedió a congelar rápidamente y a mantener en dicho estado, pedazos del intestino grueso y delgado, y su contenido.

Material estudiado

Se eligió la Ciudad de Guatemala para llevar a cabo este detallado estudio de los factores de las enfermedades diarreicas agudas en los primeros años de vida, debido a los excelentes servicios clínicos y de laboratorio con que cuenta y porque las enfermedades diarreicas son allí la principal causa de defunción. En vista de que dichas enfermedades son también la principal causa de defunción en muchos de los países en desarrollo, los resultados de este estudio tal vez puedan tener provechosa aplicación en todos ellos.

Nuestro propósito fue estudiar defunciones consecutivas que ocurriesen en el Servicio de Pediatría del Hospital Roosevelt. Esto era posible, y podía evitarse la selección, porque el permiso de hacer dicho estudio va implícito en la admisión de pacientes en este hospital. Las autopsias podían hacerse sin demora, y así se procedió, no sólo de acuerdo con los fines del estudio, sino también porque cualquier demora del examen hubiera roto la continuidad de esta serie. En total, se investigaron las causas de 63 defunciones, alrededor de la mitad en la primavera, y el resto en el otoño.

Resultados

En el presente informe sólo es posible resumir los resultados de la investigación y sus consecuencias. Los detalles del estudio figuran en los informes presentados a la Comisión de Infecciones Entéricas de la Junta Epidemiológica de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos y en otros informes no publicados aún.

En la población infantil examinada la malnutrición y las enfermedades diarreicas eran frecuentes (Cuadro 1). De los 63 casos, 40 presentaban manifestaciones de malnutrición o bien se demostró la presencia de ésta por el examen microscópico y, de éstos, 35 padecían de dichas enfermedades. De los 63 casos, 50 manifestaban tener la enfermedad y, de éstos, 35 padecían de malnutrición. Sólo ocho casos no tenían manifestaciones de uno o de otro trastorno.

En el Cuadro 2 puede apreciarse la índole, identificada o supuesta, de los agentes patógenos bacterianos o víricos aislados. No se aisló agente alguno de estos en el 48 % de los casos de enfermedades diarreicas fallecidos. Se identificaron muy pocos protozoos patógenos: en tres casos se aisló *Giardia*

CUADRO 3 — Relación entre enfermedades diarreicas y agentes bacterianos patógenos en 63 niños muertos en la ciudad de Guatemala.

Enfermedades diarreicas	Agentes bacterianos patógenos		
	Presentes	Ausentes	Total
Presentes	23	27	50
Ausentes	3	10	13
Total	26	37	63

lamblia y en ninguno, *Entamoeba histolytica*. Los helmintos se hallaron con frecuencia en los especímenes fecales, pero no en número suficiente para que se les considerara causa de enfermedades diarreicas; tampoco se puede considerar que las lesiones helmínticas observadas tuvieran tal consecuencia.

La correlación entre los microorganismos bacterianos patógenos y las enfermedades diarreicas (Cuadro 3) demuestra que hubo menos casos de asociación con agentes patógenos (23/50) que casos en que esta asociación no se manifestó (27/50). Se procedió, por lo tanto, a un análisis minucioso de las alteraciones de la mucosa en el segundo grupo, y de la correspondiente población bacteriana total en el intestino delgado. Del estudio de un grupo de cinco casos de malnutrición, sin manifestaciones de enfermedades diarreicas (Cuadro 1), se llegó a la conclusión de que, en ausencia de dichas enfermedades, se podía manifestar la malnutrición avanzada con atrofia acinar del yeyuno y del páncreas. En estos casos no había reacción inflamatoria de la mucosa yeyunal (Fig. 1). Por otra parte, cuando las enfermedades diarreicas eran consecuencia de la malnutrición, aun en ausencia de un agente patógeno específico, se observó una respuesta inflamatoria en la mucosa yeyunal (Fig. 2). (En la Fig. 3 se muestra dicha mucosa de un niño normal, para los efectos de la comparación.) En esta fase del estudio suscitó interés la población bacteriana total. No fue posible determinar en todos los casos la población bacteriana del intestino delgado proximal y de su contenido, ya que durante

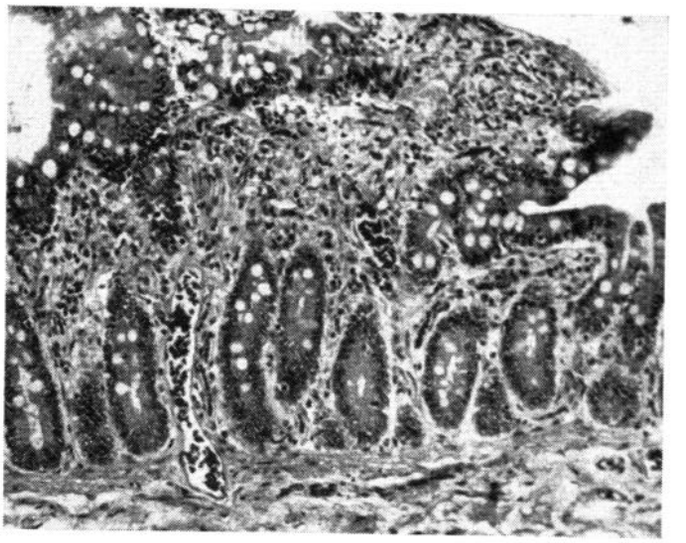

FIGURA 1 — Sección de yeyuno[3] de un niño que padecía de malnutrición, y no de diarrea. La estructura de las vellosidades está alterada y la razón de altura de las mismas a profundidad de la cripta es menor. Nótese la escasa densidad celular de la lámina propia y el complemento de células en copa.

los estudios víricos se agotaron algunos especímenes. Los casos se dividieron en dos grupos elegidos arbitrariamente, a saber: con más de 900 bacterias viables por gramo de tejido y contenido, y con un número menor. Es posible que las bacterias viables se reduzcan a una décima o a una centésima de su número inicial cuando los especímenes de intestinos se congelan y deshielan antes del cultivo. Dado que el yeyuno proximal suele ser estéril, y que los especímenes empleados para determinar los recuentos de bacterias habían sido congelados inmediatamente después de obtenerse, en el momento de la autopsia, la elevada proporción obtenida en los casos de malnutrición y trastorno diarreico adquiría aun más importancia.

Se hizo la determinación de la población bacteriana preparando diluciones seriadas de razón 10 del espécimen e inoculando medios para el cultivo aeróbico y anaeróbico de las bacterias. Se hicieron recuentos del total de bacterias por gramo de espécimen,

[3] Las tres fotografías de especímenes de yeyuno (Figuras 1–3) tienen el mismo aumento y se sacaron de preparaciones histológicas coloreadas con hematoxilina y eosina. Los tejidos respectivos proceden de especímenes de autopsia.

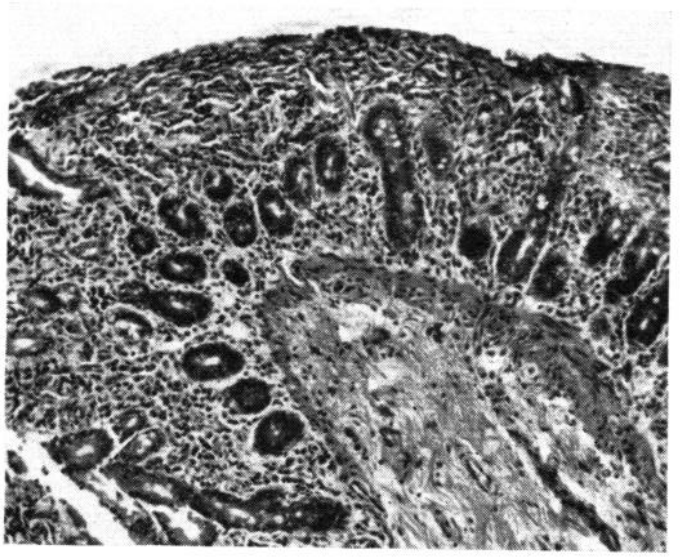

FIGURA 2 — Sección de yeyuno de un niño que padecía a la vez de malnutrición y diarrea, si bien no se aislaron de este caso agentes patógenos entéricos específicos. La mayor densidad de las células de la lámina propia y la reducción del número de células en copa son manifestaciones de la reacción inflamatoria de esta mucosa atrófica.

FIGURA 3 — Sección del yeyuno de un niño sano, en la que puede apreciarse la razón normal de altura de las vellosidades a profundidad de la cripta y un complemento normal de células en copa y de células en la lámina propia.

y los microorganismos se clasificaron teniendo sólo en cuenta la morfología y las características de la coloración de Gram. De los 47 especímenes así estudiados, en 41 (87 %) se observaron cocos grampositivos; en 21 (45 %), bacilos grampositivos; en 6 (13 %), bacilos gramnegativos, y en 3 (6 %), cocos gramnegativos. De estos 47 especímenes, nueve procedían de casos sin trastorno diarreico, y sólo en 1 (11 %) el recuento reveló 900 bacterias por gramo. De los 38 casos con trastorno diarreico, en 25 (66 %) los recuentos revelaron más de 900 bacterias por gramo y en la mayoría el recuento fue de 4.000 bacterias por gramo y aun mayor. De los casos con elevado recuento bacteriano, en menos de un tercio se estableció una asociación con bacterias enteropatógenas. Aunque se estudió un pequeño número de casos, la observación reviste mayor importancia por el hecho de que, en siete especímenes, sólo había de 0 a 100 bacterias viables por gramo de espécimen.

Observaciones

Debe notarse que en diversas enfermedades gastrointestinales puede ser cuantiosa la población bacteriana del lumen yeyunal. Entre estas enfermedades cabe mencionar la colitis ulcerativa crónica y la cirrosis hepática, las cuales pueden asociarse con la diarrea recurrente. La cuestión de saber en qué medida una elevada población bacteriana en el yeyuno puede reflejar la enfermedad en el tubo digestivo, o tal vez ser la razón de las enfermedades diarreicas, tendrá que determinarse mediante un estudio a largo plazo de cierta población de pacientes. A juzgar por nuestras observaciones de niños guatemaltecos, entre los que es frecuente la malnutrición, este trastorno puede ser uno de los factores que favorecen la elevada población de bacterias en el yeyuno. Hemos observado la asociación de la malnutrición y la diarrea con una elevada población bacteriana y una reacción inflamatoria yeyunal no ulcerativa. Se trata del tipo de modalidad de la mucosa que se observa en el cólera (*2*) y se asocia con la pérdida masiva de fluido y electrólitos. Esta coincidencia sugiere: a) que en la malnutrición infantil es posible una elevada

población bacteriana en el yeyuno; b) que dicha población puede ser la razón de reacciones inflamatorias de la mucosa del tipo que se observa en el cólera, y c) que la diarrea en los malnutridos puede ser resultado de una población anormalmente cuantiosa de bacterias que, por lo general, no se consideran como patógenos entéricos. Este último proceso es postulado por Bruch *et al.* (*3*), como la explicación de algunos casos de enfermedades diarreicas en ciertas aldeas del altiplano de Guatemala. Son necesarias otras investigaciones para ver si la población numerosa de bacterias que no se consideran agentes patógenos entéricos actúa directamente sobre el intestino induciendo la diarrea, o si interviene un mecanismo indirecto que entraña la anafilaxis, como sugieren Thomlison y Buxton (*4*). En cualquier caso, es conveniente reducir la población bacteriana en esta parte—a menudo estéril—del intestino, mediante antibióticos, como medida a corto plazo, y mejorar la nutrición del paciente, como medida a largo plazo.

Se podría especular aun más sobre el efecto de una considerable población bacteriana en un yeyuno con mucosa atrófica y, por ende, con una superficie de absorción ineficaz, como es de suponer. En estas circunstancias, un gran número de bacterias, junto con los productos finales de la acción bacteriana sobre los alimentos, podría aumentar las propiedades osmóticas de los contenidos, lo cual, junto con la defectuosa absorción de la mucosa intestinal, podría provocar la afluencia de cantidad anormal de fluido y electrólitos al lumen intestinal, incrementando así la pérdida de fluidos, electrólitos y alimentos a través del conducto intestinal.

Resumen

En la Ciudad de Guatemala, las enfermedades diarreicas son la causa principal de defunción infantil. A fin de aclarar la patogenia de este tipo de afección, se han hecho investigaciones de carácter clínico, bacteriológico y necrópsico de 63 casos de defunción consecutiva, en niños hospitalizados.

Cincuenta niños padecían de diarrea y 35 de ellos estaban, además, en estado de malnutrición avanzada. No parece que se pueda atribuir dicha enfermedad a un agente infeccioso específico, y sólo en 23 casos se aislaron gérmenes patógenos. En los niños que padecían a la vez de diarrea endémica y de malnutrición, se comprobaron lesiones inflamatorias no ulcerativas de la mucosa yeyunal, con una intensa población microbiana localizada, de tipo corriente.

Se estima que en el niño la malnutrición favorece el desarrollo de esta fauna microbiana, la cual provoca la reacción inflamatoria de la mucosa y la aparición de los síntomas de trastorno diarreico.

Como medidas terapéuticas inmediatas, se recomiendan el empleo de antibióticos, la rehidratación para compensar la pérdida de líquidos y, a largo plazo, el mejoramiento del estado de nutrición de los pacientes. □

REFERENCIAS

(*1*) Sabin, A. B.: "Studies of Diarrheal Disease in Central America, V. Environmental Factors in the Origin and Transmission of Acute Diarrheal Disease in Four Guatemalan Villages," *Amer J Trop Med*, 12:567–579, julio 1963.

(*2*) Gangarosa, E. J., *et al.*: "The Nature of the Gastrointestinal Lesion in Asiatic Cholera and its Relation to Pathogenesis: A Biopsy Study," *Amer J Trop Med*, 9:125–135, marzo 1960.

(*3*) Bruch, A. A., *et al.*: "Cause and Control of Fatal, Infantile Diarrheal Disease," *Amer J Trop Med*, 12:556–566, julio 1963.

(4) Thomlison, J. R., y Buxton, A.: "Anaphylaxis in pigs and its Relationship to the Pathogenesis of Oedema Disease and Gastro-Enteritis Associated with *Escherichia coli*," *Immunology*, 6:126–139, marzo 1963.

The Pathogenesis of Acute Diarrheal Disease in Early Life (*Summary*)

In the City of Guatemala, diarrheal diseases are the principal cause of infant mortality. In order to clarify the pathogenesis of this type of malady, clinical and bacteriological investigations as well as autopsies were made on 63 consecutive deaths among hospitalized children.

Fifty children had diarrheal disease and 35 of these showed advanced malnutrition. There was no evidence that the disease was attributable to a specific infectious agent, and only in 23 cases were bacterial pathogens present. In children who suffered at the same time from diarrheal disease and malnutrition, a non-ulcerous inflammatory response was noted in the jejunal mucosa, accompanied by a sharp local increase in the bacterial population.

The author suggests that malnutrition in children may favor high bacterial populations in the jejunum and that their presence may be the cause of the non-ulcerative inflammatory reaction and the appearance of the symptoms of diarrheal disease.

As therapeutic measures the use of antibiotics and rehydration to compensate for loss of liquids are recommended in the short run, and improvement of the nutritional state of patients in the long run.

La Pathogénie des Maladies Diarrhéiques Aiguës chez les Nourrissons et les Jeunes Enfants (*Résumé*)

Dans la ville de Guatemala, les maladies diarrhéiques représentent la principale cause de mortalité infantile. Pour tenter de préciser la pathogénie de ce type d'affection, l'auteur a mené des investigations d'ordre clinique, bactériologique et nécropsique, à la suite de 63 décès consécutifs survenus chez des enfants hospitalisés.

Cinquante enfants avaient souffert de diarrhée, et chez 35 d'entre eux, elle était associée à un état de malnutrition avancé. Il ne semble pas que l'on puisse incriminer un agent infectieux spécifique et, dans 23 cas seulement, on a pu mettre en évidence la présence de germes pathogènes. Chez les enfants atteints de diarrhée endémique et souffrant de malnutrition, on constata des lésions inflammatoires non ulcératives de la muqueuse jéjunale avec, localement, une pullulation microbienne banale intense.

L'auteur pense que, chez l'enfant, la malnutrition favorise le développement de cette faune microbienne, dont la présence provoque la réaction inflammatoire de la muqueuse et l'apparition des symptômes de la maladie diarrhéique.

Il préconise comme mesures thérapeutiques immédiates l'emploi d'antibiotiques, la réhydratation pour compenser les pertes liquidiennes et, à long terme, l'amélioration de l'état de nutrition des patients.