

EDWARDSIELLA TARDA UN NUEVO ORGANISMO PARA PANAMA ASOCIADO CON INFECCIONES EN EL HOMBRE

Dr. Miguel Kourany, A.P.M.C.

El presente trabajo demuestra que la *Edwardsiella tarda*, que es un bacilo Gram-negativo y que recientemente fue incluido en la Familia *Enterobacteriaceae* y en la Tribu *Edwardsiella*, ha sido aislado esporádicamente en pacientes con diarrea aguda o crónica, así como en portadores asintomáticos. Además, que fue aislada también del pus del absceso de un paciente que murió con absceso hepático y de la sangre de un segundo paciente, que murió con diagnóstico de septicemia y abscesos múltiples del hígado. La distribución de *E. tarda* en Panamá aparentemente se limita a las áreas rurales y selváticas. La edwardsiellosis no pudo demostrarse en casos clínicos o asintomáticos que residían en las áreas urbanas. Este informe pretende aportar pautas epidemiológicas adicionales para establecer, aun mejor, la evidencia de que *E. tarda* es una bacteria patógena, que puede causar infecciones serias en el hombre.

Los conocimientos epidemiológicos indican que las enferme-

dades diarreicas agudas son de etiología diversa y a menudo desconocida, en las cuales solo se logra aislar al agente enteropatógeno específico en un pequeño porcentaje de enfermos; y de que son la causa más común de la morbilidad y de la mortalidad infantil.

Las enfermedades diarreicas producidas por una causa específica, como en la shigelosis, la salmonelosis, en la diarrea por *E. coli* y en la amibiasis, constituyen una pequeña parte del todo. Se hallan, por lo general, en menos del 20% de los casos; ocasionalmente se registran en un 40%; y solo excepcionalmente el 60% de las diarreas se encuentran asociadas con cualquiera de los agentes arriba mencionados (1).

Se desconoce, también, la importancia relativa que puedan tener, como causa etiológica de las enfermedades diarreicas, otros agentes como son los virus entéricos, otros protozoarios además de las amebas, los helmin-

* Jefe del Departamento de Bacteriología del Laboratorio Conmemorativo Gorgas.

tos y alguna otra bacteria entérica.

Nuestras observaciones, durante más de 10 años de estudios realizados en diferentes áreas geográficas de Panamá, con cultivos de miles de muestras, revelaron la presencia de uno u otro de los patógenos clásicos, en no menos del 10% y en no más del 30% de los casos de diarrea estudiados.

Se ha progresado mucho últimamente en el esclarecimiento de las causas de las diarreas indefinidas. Cabe suponer que, además de los patógenos intestinales comúnmente reconocidos, en la flora intestinal del hombre pueden existir otros microorganismos comensales, que no se consideran patógenos, así como organismos infecciosos de actividad patogénica indeterminada, mal evaluada o reducida, pero que pueden llegar a adquirir actividad patogénica. Entre este grupo de organismos se encuentra la *Edwardsiella tarda*, que es un bacilo Gram-negativo, recientemente incluido en la Familia *Enterobacteriaceae* y en la Tribu *Edwardsiella* (2) y que fue reconocida por investigadores japoneses, quienes la aislaron principalmente de reptiles; de las 256 cepas informadas por Sakazaki, en 1965, solo cinco fueron aisladas de humanos, que habían tenido gastroenteritis aguda (3).

En vista de las indicaciones de que *E. tarda* pudiera estar asociada con las enfermedades diarreicas en el hombre, nos pareció oportuno y conveniente buscar este agente en nuestros estudios etiológicos y epidemiológicos de las diarreas en Panamá, con el fin de evaluar la relación etiológica de *Edwardsiella* en las diarreas no diferenciadas y en otras infecciones en el hombre. El resultado de este estudio es el objeto del presente trabajo.

Material y método

En el período comprendido de 1965 a 1972 realizamos, en diversas comunidades urbanas y rurales del país, el estudio bacteriológico de más de 10,000 muestras de deposiciones de niños y de adultos, con y sin diarrea, para determinar la prevalencia de los agentes etiológicos de las diarreas en Panamá.

Se estudiaron 3,061 personas asintomáticas y diarreicas, que vivían en zonas rurales apartadas; y otras 3,365 personas, que vivían en áreas urbanas (Cuadro No. 1), siguiendo técnicas de campo y de laboratorio utilizadas por el grupo de investigadores del Laboratorio Conmemorativo Gorgas (4,5). A los niños menores de 10 años de edad se les tomó la muestra fecal mediante el uso de hisopo rectal;

en los niños mayores de esta edad y en los adultos se obtuvo la muestra de la deposición.

Los estudios bacteriológicos permitieron, en primera instancia, dilucidar las bacterias ente-

CUADRO No. 1
COMPOSICION DE LA POBLACION HUMANA EXAMINADA POR *E. TARDA*
POR LOCALIDADES Y CONDICIONES SOCIOECONOMICAS, PANAMA, 1965-72

POBLACION	EDADES (AÑOS)	SINDROME CLINICO*	No. EXAMINADOS	No. POSITIVOS	% DE POSITIVOS
NO URBANA					
RURAL	TODAS	A+D	2707	34	1.2
SILVATICAS	ADULTOS	A+D	274	1	0.4
URBANA					
SECTORES DE LA CIUDAD					
DE ALTO INGRESO	TODAS	D	554	0	-
DE MEDIANO Y BAJO INGRESO	0-12	A+D	126	0	-
RESIDENCIALES MAS POBRES	0-2	D	2150	0	-
CONTROLES (URBANCOS SOLAMENTE)					
PERSONAL DE HOSPITAL**	18-40	A	239	0	-
NIÑOS SIN DIARRIA	0-2	A	296	0	-

* A = ASINTOMÁTICO; D = DIARRÉICO

** INCLUYE ESTUDIANTES DE ENFERMERIA, AUXILIARES Y VOLUNTARIOS, DE SECTORES DE LA CIUDAD DE BAJAS, MEDIANAS Y ALTAS CONDICIONES SOCIOECONOMICAS.

Las muestras se sembraron, inmediatamente que fueron recogidas en el campo, en placas de cultivo de agar Salmonella-Shigella (SS) y MacConkey (MC) y luego se enviaron al laboratorio donde se incubaron a 37°C. Entre 6 y 10 colonias sospechosas por placa fueron transferidas a tubos de agar triple hierro-azúcar (TSI) y de Lisina-hierro (LI) inclinados, que fueron incubados durante períodos de 18 a 24 horas. Los cultivos con reacciones y crecimiento típicos se estudiaron bioquímica y serológicamente siguiendo las técnicas descritas por Edwards y Ewing (2).

ropatógenas clásicas (*Shigella*, *Salmonella*, *Arizona* y *Escherichia coli* enteropatógena). Sin embargo, la búsqueda e identificación de la *E. tarda* se convirtió en un requisito esencial al aislarse y confirmarse, en el año de 1965, el primer caso de edwardsiiosis en Panamá.

Para efecto de nuestros estudios consideramos que una persona tenía diarrea si alguien responsable, o el médico, informaba que había hecho cinco o más deposiciones líquidas o semilíquidas en un período de 24 horas. La presencia de sangre o de pus en una sola muestra fecal, sin averiguar el número de

evacuaciones intestinales, se consideraba también como diarrea.

Las características clínicas se anotaron en formularios especiales; y se registró la presencia o la ausencia de diarrea, durante la semana anterior al examen clínico y de laboratorio, de acuerdo con los datos facilitados por el adulto responsable en cada familia o por el médico. La información recogida incluía: fiebre, vómitos, deshidratación, retortijones, tenesmo, consistencia y apariencia de las muestras fecales.

Las cepas aisladas e identificadas por nosotros como *E. tarda* se ajustaron a las descripciones que figuran en textos y manuales de bacteriología (2). Algunas de éstas fueron remitidas para su confirmación al *Centro para Control de Enfermedades* (Center for Disease Control), en Atlanta, Georgia, E.U.A.

Resultados

Un total de 50 cepas de *E. tarda* fueron aisladas de 14,000 muestras aproximadamente, cultivadas durante el período al cual se refiere este informe (1965-1972). Del total de positivos, 35 cepas (70%) fueron aisladas de personas, 14 (28%) de animales (6) y 1 (2%) de aguas negras (6). La presente comunicación se circunscribe exclusivamente al estudio realizado

en personas, de las cuales se obtuvieron unas 10,000 muestras de material fecal.

Todas las cepas aisladas se ajustaron a las características bacteriológicas y bioquímicas que aparecen en el Cuadro No. 2. Su comportamiento bioquímico fue homogéneo, con resultados idénticos.

Las 35 cepas de *E. tarda* aisladas de fuentes humanas provinieron de individuos que eran residentes en comunidades rurales y tenían infecciones asintomáticas, o infecciones intestinales y extraintestinales. En el Cuadro No. 3 se resumen las localidades o comunidades rurales del país en donde residían aquellas personas de las cuales se aisló *E. tarda*. Con excepción de tres cepas, todas se aislaron de muestras fecales (Cuadro No. 4).

La distribución de las infecciones asociadas con *E. tarda* se presentan en el Cuadro No. 5. *E. tarda* fue aislada de 10 personas con síndrome diarreico. Fue aislada, también, de 20 personas asintomáticas, de unas 3,000 personas residentes en áreas rurales que participaron en las encuestas por enterobacterias, y ninguna de las cuales albergaron cepas enteropatógenas conocidas. Es de mencionar, sin embargo, que algunos familiares de los portadores asintomáticos ha-

bían presentado cuadros de diarrea el día de la encuesta o en la semana anterior. No pudo obtenerse información, de si habían tenido o no diarrea, en seis de los 20 portadores identificados de *E. tarda*. Durante el estudio se aisló *E. tarda*, del pus aspirado de una persona con

diagnóstico de absceso hepático; y se logró comprobar la presencia de este mismo organismo en el hemocultivo efectuado en otra persona que fue hospitalizada por septicemia y a quien se le encontraron, en la mesa de autopsia, múltiples abscesos hepáticos.

CUADRO No.2 Características bacteriológicas y bioquímicas de las cepas de *E. tarda* aisladas.

Pruebas	Rx
Bacilo Gram-neg.	+
Indol	+
Rojo metil	+
Voges-Proskaver	-
Citrato de Simmon	-
H ₂ S (TSI)	+
Ureasa	-
KCN	-
Movilidad	+
Gelatina	-
Decarboxilasa (Lisina)	+
Deaminasa (Fenilalanina)	-
Gas (glucosa)	+
Lactosa	-
Sucrosa	-
Manitol	-
Dulcitol	+
Salicina	-
Adonitol	-
Inositol	-

CUADRO No.3 Comunidades y localidades rurales donde se aislaron cepas de E. tarda, Panamá, 1965-1972.

Localidad	Provincia	Cultivos
Mendoza	Panamá	+
Represa	Panamá	+
Caimito	Panamá	+
Calzada larga	Panamá	+
Santa Fé	Darién	+
Chepigana	Darién	+
Zanguenga	Panamá	+
Buenos Aires	Panamá	+
Capira	Panamá	+
Pacora	Panamá	+
Tonosí	Los Santos	+

CUADRO No.4 Aislamiento de E. tarda en humanos, por año Panamá, 1965-1972.

Año	Número y fuente de aislamiento		
	Heces	Hígado	Sangre
1965	1		
1966	15		
1967	15		
1968			
1969			
1970		2	
1971			
1972	1		1
Total	32	2	1

Infecciones intestinales

En el Cuadro No. 5 se resume el diagnóstico clínico de las personas en las cuales se demostró la presencia de infección por *E. tarda*. La mayoría presentó manifestaciones clínicas caracterizadas por deposiciones de materia fecal líquida y con fiebre intermitente (38.0 - 38.5°C); en siete de los 10 casos se registró que habían vomitado. Las evacuaciones intestinales fueron intermitentes, en los pacientes diarreicos, con cinco o más deposiciones líquidas por día, durante dos o tres días y ocasionalmente

durante dos o tres semanas. La diarrea duró seis días, en una persona de 56 años de edad; hizo hasta 10 deposiciones líquidas por día y tuvo dolores abdominales intensos en la fase aguda de la enfermedad.

El paciente más grave fue un hombre de 34 años de edad quien, al momento de ser hospitalizado por la gravedad de la enfermedad, presentó diarrea con sangre, fiebre, vómitos y deshidratación. El cultivo de las heces reveló una infección mixta, debida a *E. tarda* y a *Shigella flexneri* tipo 3.

CUADRO No. 5

AISLAMIENTO DE *E. TARDIA* DE ACUERDO CON EL DIAGNOSTICO CLINICO, PANAMA, 1965-1972

DIAGNOSTICO CLINICO	FUENTE DE LA MUESTRA	TOTAL AISLAMIEN- TOS	SEXO		GRUPO DE EDADES (AÑOS)						
			M	F	1-4	5-9	10-14	15-19	20-60	70	
GASTROENTEROCOLITIS AGUDA	HECES E HISOPICO RECTAL	7	4	3	0	4	1	0	0	2	0
ENTEROCOLITIS AGUDA	HECES E HISOPICO RECTAL	1	3	1	0	0	1	0	0	0	0
ENTEROCOLITIS CRONICA	HECES E HISOPICO RECTAL	4*	0	2	0	0	0	1	0	1	0
ABSCESO HEPATICO	RIGIDIA-PURIFICACION	2**	0	1	0	0	0	0	0	0	1
SEPTICEMIA	SANGRE	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0
ASINTOMATICO	HECES E HISOPICO RECTAL	14	9	5	4	1	1	2	1	5	0
SIN INFORMACION	HECES E HISOPICO RECTAL	6	3	3	2	1	1	0	0	2	0
TOTALES		32	17	15	6	6	4	3	1	11	1

* INCLUYE TRES AISLAMIEN-
TOS DEL MISMO INDIVIDUO EXAMINADO TRES VECES A INTERVALOS DE SEIS MESES

** DOS AISLAMIEN-
TOS DEL MISMO INDIVIDUO CON UN MES DE INTERVALO

Se observaron dos casos de enterocolitis crónica, en personas del sexo femenino. Una de ellas era una señora de 40 años de edad que fue examinada, clínica y bacteriológicamente, en tres ocasiones distintas, a intervalo de seis meses, por diarrea, sin fiebre ni vómito. En las tres oportunidades se aisló solamente *E. tarda* de las heces líquidas.

Infecciones extraintestinales

Aunque el objeto principal de esta comunicación es el de presentar nuestras experiencias sobre infecciones intestinales provocadas o asociadas con *E. tarda* en Panamá conviene comentar, además, que tuvimos la oportunidad de estudiar también dos casos de infección extraintestinal debidos probablemente a este organismo.

Uno de los casos fue el de una mujer de 71 años de edad que fue hospitalizada con diagnóstico de absceso hepático y tratada como de etiología amibiana, no obstante que no se encontraron en las heces trofozoítos ni quistes de *Entamoeba histolytica*. Como la paciente no mejoró con el tratamiento aconsejado se hizo la aspiración del pus del absceso hepático para examen microscópico y cultivo por bacterias.

Este material se inoculó directamente en medios bacteriológicos lográndose aislar *E. tarda*, en cultivo puro. Se investigó la sensibilidad *in vitro* a los antibióticos en medio de agar Mueller-Hinton, demostrándose que el organismo era sensible a la ampicilina, kanamicina, colistina, eritromicina y cloranfenicol. Resultó resistente a la sulfadiazina, oxacilina, lincomicina y a la cloxacilina. A pesar de que la paciente aparentó mejorar ligeramente, el tratamiento con antibióticos fue infructuoso. Una segunda muestra de pus fue aspirada, cuatro semanas más tarde, y cultivada por bacterias. Hubo crecimiento de *E. tarda* en cultivo puro y esta cepa mostró un patrón de susceptibilidad a los antibióticos similar a la cepa aislada en la primera oportunidad. La condición de la paciente siguió deteriorándose y murió 50 días después de haber sido admitida al hospital. La causa de la muerte fue absceso hepático y obstrucción intestinal.

El segundo caso de infección extraintestinal asociado con *E. tarda* ocurrió en un hombre de 35 años de edad que fue hospitalizado con una enfermedad aguda e historial de fiebre, dolor epigástrico intenso, acompañado de vómito, escalofríos, orinas oscuras y tinte icterico escleral, de cuatro semanas de evolución.

El examen físico de ingreso registró un paciente en malas condiciones generales, hipotenso, con respiración rápida, tinte icterico escleral y abdomen distendido. El hígado y el bazo estaban aumentados de tamaño, y se detectó edema en las piernas. Al ingresar en el hospital se hizo hemocultivo, cultivo de heces por bacterias, frotis de heces por parásitos intestinales, así como otros exámenes rutinarios de laboratorio. El hemocultivo resultó positivo por *E. tarda* mientras que el coprocultivo fue negativo por *E. tarda* y por otras bacterias enteropatógenas. El examen microscópico del frotis fecal no demostró la presencia de *Entamoeba histolytica*. El paciente falleció seis días después de ingresar al hospital, a pesar del tratamiento con antibióticos (penicilina G, gentamicina y ampicilina) y con heparina. La causa de la defunción fue, según el informe de la autopsia, colédocolitis, colangitis, abscesos hepáticos múltiples, sepsis, y coagulación intravascular.

Comentarios

El diagnóstico de infecciones por *E. tarda* depende exclusivamente del aislamiento del organismo. Las razones principales por las cuales no se informa más a menudo sobre infecciones por *E. tarda* son, según se piensa,

porque no se halla el bacilo en el laboratorio, porque no se busca o porque se confunde con otras bacterias que producen reacciones bioquímicas similares. Se cree que la incidencia de la edwardsiellosis es mayor de lo que nos indica hoy día la literatura médica. De allí la necesidad de su investigación, por el potencial patogénico de esta bacteria, ya que cada día se acumula mayor evidencia de que este organismo puede causar enfermedades en el hombre.

Se ha aislado la *Edwardsiella* con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades diarreicas (7-9) y en personas asintomáticas, que de la sangre, de heridas, de abscesos (10) y del líquido cefalorraquídeo (11).

La presente comunicación sobre casos esporádicos de *E. tarda* asociada con diarrea aguda y crónica (Cuadro No. 5), ayuda a reforzar la evidencia existente sobre la importancia relativa de este agente en las diarreas no diferenciadas.

La distribución geográfica de *E. tarda* en Panamá se limita a las áreas rurales y selváticas. La *Edwardsiella* no pudo demostrarse en casos clínicos o asintomáticos provenientes de las áreas urbanas, los cuales representaban diferentes sectores socioeconómicos en la ciudad de Panamá (Cuadro No. 1).

A pesar del gran volumen de personas estudiadas (3,061 de áreas rurales y 3,365 de sectores urbanos) la *E. tarda* fue aislada con poca frecuencia. Esto puede responder a características del ambiente o del huésped, que influyen sobre la interacción huésped-parásito. El hecho de haberse aislado a este agente exclusivamente en poblaciones rurales podría interpretarse, también, como consecuencia del mayor riesgo que existe a las infecciones en el ambiente rural.

La infección por *E. tarda* en el hombre, ya sea con manifestaciones clínicas o sin ninguna, puede circunscribirse al intestino, pero puede involucrar otros órganos y sistemas hacia donde puede emigrar la bacteria por avenidas directas o indirectas (8,11). Nosotros observamos dos casos fatales de abscesos hepáticos en los cuales se encontró la *E. tarda* como único agente patógeno.

En las áreas rurales, donde prevalecen condiciones sanitarias inadecuadas, el hombre posiblemente se infecta al ingerir alimentos y agua contaminados con *E. tarda*, proveniente de los desechos de animales (6). Los niños jugando en el suelo pueden infectarse por contacto directo de las manos a la boca. De esta manera la presencia de este microorganismo contribuye a la

endemicidad de las enfermedades diarreicas en áreas que carecen de facilidades sanitarias.

A pesar de la amplia distribución de *E. tarda* en la naturaleza (6), no se informan o no son comunes las enfermedades en el hombre asociadas con este organismo. Posiblemente sea necesario reunir ciertas condiciones especiales, a través de factores del huésped o del ambiente, para que la bacteria produzca enfermedad intestinal o extraintestinal.

SUMMARY

The present study revealed that *Edwardsiella tarda*, a recently described Gram-negative bacilli, was isolated sporadically in Panama from human cases with acute and chronic diarrhea, as well as from asymptomatic carriers. In addition, this organism was associated with two fatal human cases of liver abscesses; it was isolated from the pus of the aspirated liver abscess in the first patient and from the peripheral blood of the second, who also had multiple liver abscesses. The distribution of human infections with *E. tarda* in Panama seems to be confined to rural and forested areas. This study adds to the growing evidence that *E. tarda* is a potential pathogen that can cause serious infections in man.

AGRADECIMIENTO

El autor agradece al Centro para Control de Enfermedades, Atlanta, Georgia, U.S.A., por su gentileza al habernos confirmado algunas cepas de *E. tarda*. El autor hace constar también su sincero agradecimiento a los doctores Manuel A. Vásquez y Rolando Sáenz por su colaboración en el desarrollo del estudio, así como a las técnicas Ramona de Calvosa y Layla de Pérez.

BIBLIOGRAFIA

1. Gordon JE, Behar M, Scrimshaw N: La enfermedad diarreica aguda en los países en vías de desarrollo. *Bol Oficina Sanit Panamer* 56: 415-423, 1964
2. Edwards PR, Ewing WH: Identification of Enterobacteriaceae, 3ed, Burgess Publishing, Minneapolis, Minnesota, 1972
3. Sakazaki R: A proposed group of the family Enterobacteriaceae, the Asakusa group. *Int Bull Bacteriol Nomencl & Taxon* 15: 45-47, 1965
4. Kourany M, Vásquez MA, Mata LJ: Prevalence of pathogenic enteric bacteria in children of 31 Panamanian communities. *Am J Trop Med Hyg* 20: 608-615, 1971
5. Kourany M, Vásquez MA: Enteropathogenic bacteria associated with diarrhea among infants in Panama. *Am J Trop Med Hyg* 18: 930-935, 1969
6. Kourany M, Vásquez MA, Sáenz R: Edwardsiellosis in man and animals in Panamá: Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Trop Med Hyg* 26: 1183-1190, 1977
7. Bhat P, Myers RM, Carpenter KP: *Edwardsiella tarda* in a study of juvenile diarrhea. *J Hyg (Cambridge)* 65: 293-298, 1967
8. Jordan GW, Hadley WR: Human infection with *Edwardsiella tarda*. *Ann Intern Med* 70: 283-288, 1969
9. Bockemuhl J, Pan-Urai R, Burkhardt F: *Edwardsiella tarda* associated with human disease. *Pathol Microbiol* 37: 393-401, 1971
10. Ewing WH, McWhorter AC, Ball MM, Bartes SF: *Edwardsiella tarda*: Biochemical Reactions. *Public Health Lab* 27: 129-141, 1969
11. Sonnenwirth AC, Kallus BA: Meningitis due to *Edwardsiella tarda*. *Am J Clin Pathol* 49: 92-95, 1968