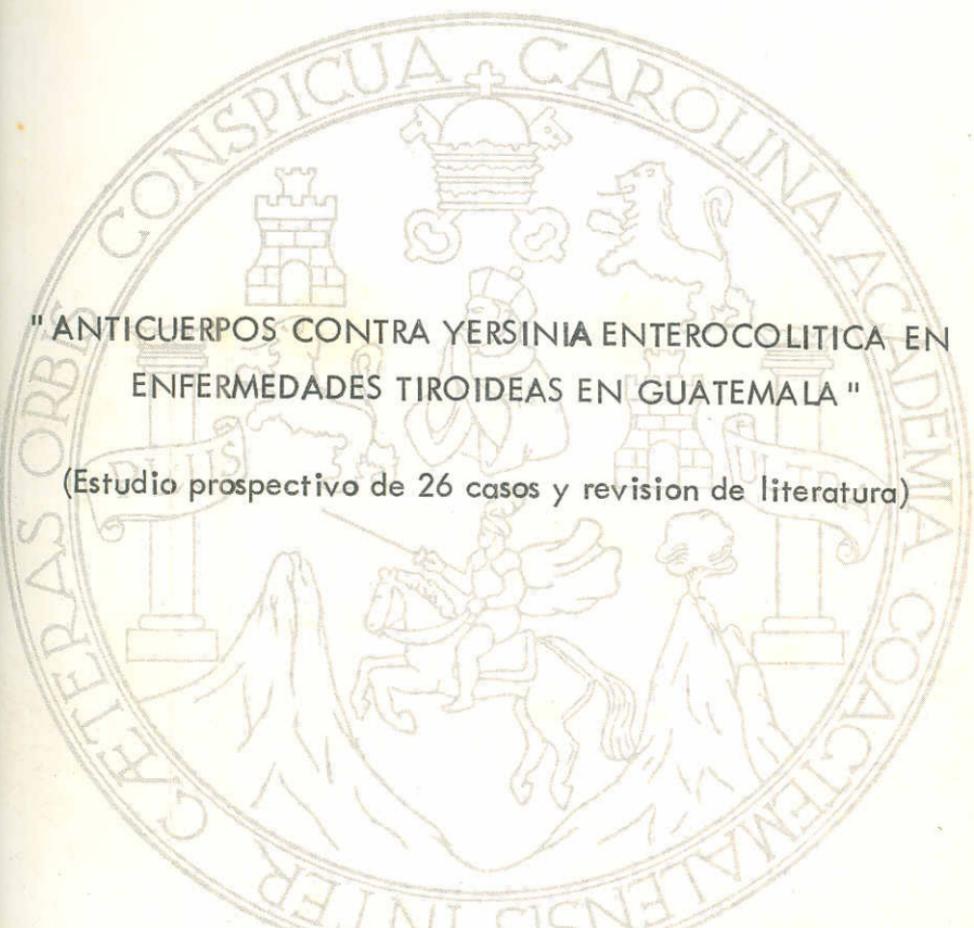


UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central figure of a man in a crown and robes, holding a staff. Above him is a crown with a cross. To the left is a castle tower, and to the right is a lion rampant. Below the central figure is a knight on a horse, and to the right is a figure in a long robe. The seal is surrounded by Latin text: "CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA" at the top, "CETERAS ORBIS" on the left, "GUATEMALENSIS INTER" at the bottom, and "COAGTEMALENSIS" on the right.

" ANTICUERPOS CONTRA YERSINIA ENTEROCOLITICA EN  
ENFERMEDADES TIROIDEAS EN GUATEMALA "

(Estudio prospectivo de 26 casos y revision de literatura)

RUDOLF A. GARCIA-GALLONT BISCHOF

GUATEMALA, JUNIO DE 1980

	Página
I Introducción	1
II Objetivos	3
III Hipótesis	5
IV El microorganismo: <u>Yersinia enterocolitica</u>	6
a- Historia	6
b- Habitat	6
c- Microbiología	8
d- Clasificación	9
e- Susceptibilidad antimicrobiana	12
f- Reacción inmune del huesped	15
V Implicaciones clínicas de la infección por <u>Y. enterocolitica</u>	16
VI <u>Yersinia enterocolitica</u> en Guatemala	24
VII Interacción microorganismo/órgano blanco	25
a- Fisiopatología propuesta	25
VIII Material y Métodos	36
IX Análisis de resultados	39

	Página
X    Discusión de resultados	54
XI   Conclusiones	59
XII  Recomendaciones	62
XIII Bibliografía	63

## "ANTICUERPOS CONTRA YERSINIA ENTEROCOLITICA EN ENFERMEDADES TIROIDEAS EN GUATEMALA"

### I INTRODUCCION

Es ampliamente conocido el hecho que las medidas higiénicas en la preparación y manipulación de alimentos en nuestro medio son bastante precarias, y que son pocos los lugares donde se cumple con un mínimo de reglas para el efecto, así como para la deposición adecuada de excretas.

Consecuencia lógica de esto es una elevada incidencia de enfermedades infecto-contagiosas en nuestro medio, ya sea de origen bacteriano, viral, parasitario o tóxico, con el cual el médico se enfrenta constantemente en el manejo diario de pacientes, tanto en nuestros hospitales nacionales como en la práctica privada.

Por otro lado, Guatemala posee también una alta incidencia de afecciones de la glándula tiroidea, problema que desde el punto de vista de Salud Pública prácticamente se limita a la prevención del bocio endémico nutricional cuya causa es la deficiencia en la ingesta de yodo. Este problema ha sido manejado desde 1955 a través de la iodización de la sal.

Sin embargo, existen otras afecciones tiroideas como la enfermedad de Graves o tirototoxicosis, las tiroiditis, neoplasias, etc., las cuales se han manejado y se manejan siempre como entidades clínicas aisladas, individuales, que no repercuten en el concepto epidemiológico que se tiene de las enfermedades tiroideas en general.

Hace ya muchos años (22, 37) que en países europeos se observó por primera vez un ascenso significativo en la incidencia de las enfermedades tiroideas durante ciertas temporadas, especialmente la enfermedad de Graves; con patrones de aumento que bien podrían sugerir la presencia de un agente etiológico microbiológico como causa primaria.

Desde 1974, en Europa se sugirió a través de extensas investigaciones, que una nueva Enterobacteriaceae, denominada Yersinia enterocolitica, pudiera ser capaz de desencadenar la enfermedad de Graves, pero sin excluir otras afecciones de la glándula.

Dada la ubicuidad de Y. enterocolitica en el medio ambiente, y su aparente contagio al humano a través de reservorios animales, humanos y aguas contaminadas, no sería raro encontrar en nuestro medio una correlación entre la elevada incidencia de las enfermedades tiroideas y el agente infeccioso. Esta relación, en caso de existir, podría dar un enfoque completamente nuevo al control y prevención de las enfermedades tiroideas, convirtiendo un problema clínico hasta ahora considerado individual, en un problema epidemiológico de interés capital para Salud Pública en nuestro país.

Antecedente importante lo constituye una investigación realizada en nuestro país con Gini y Torres (13), en la cual se documentan los primeros aislamientos de Y. enterocolitica en Centro América y Panamá; demostrándose así la existencia del agente en nuestro medio.

El presente trabajo analiza esta posible relación, a través del estudio de una serie de pacientes guatemaltecos utilizando el método científico.

## II OBJETIVOS

### a- Generales:

1. Presentar un sumario de los conocimientos actuales sobre Y. enterocolitica, sus propiedades biológicas, patogénicas, inmunológicas, etc., así como sus implicaciones clínicas.

2. Analizar las diferentes teorías propuestas acerca de la relación entre este microorganismo y la glándula tiroidea, que intentan explicar un posible fenómeno causa-efecto en la génesis de las afecciones tiroideas.

3. Hacer énfasis en la importancia que tiene el método inductivo y los estudios prospectivos en la Investigación, para llevar adelante los conocimientos acerca de la Medicina en nuestro medio, a fin de crear con el tiempo una Medicina cada vez más propia.

### b- Específicos:

1. Identificar a Y. enterocolitica como a un microorganismo presente en nuestro medio, y por lo tanto capaz de causar enfermedad, ya sea como agente primario, o a través de mecanismos inmunológicos posteriores, desarrollados por el huésped en respuesta a la infección.

2. Tratar de encontrar una relación entre infección por Y. enterocolitica y las enfermedades tiroideas en nuestro medio, a través del estudio de un grupo de pacientes con afecciones de la glándula, en quienes se detectaron anticuerpos que sugieren que han estado en contacto con el microorganismo en la actualidad.

o en el pasado.

3. Habiéndose verificado la existencia de Y. enterocolítica en nuestro medio, y en caso de demostrarse una relación - con nuestros enfermos tiroideos, alertar a las autoridades de Salud Pública a considerar el problema desde el punto de vista epidemiológico y a proponer medidas preventivas adecuadas.

a- Historia

Y. enterocolitica es un bacilo gram negativo, móvil, que se encuentra en el medio ambiente y en el organismo humano. Este microorganismo es el agente etiológico de la enterocolitis y de la enterocolitis difusa. Se ha aislado en el medio ambiente y en el organismo humano en forma de bacilos y de esporas. Este microorganismo es el agente etiológico de la enterocolitis y de la enterocolitis difusa. Se ha aislado en el medio ambiente y en el organismo humano en forma de bacilos y de esporas.

III HIPOTESIS

a- La nueva enterobacteria Y. enterocolitica que ya se ha aislado en nuestro medio, es capaz de actuar como agente patógeno a través de la respuesta inmune que provoca en el huésped humano.

b- Existe una relación entre la infección por Y. enterocolitica y las enfermedades tiroideas: algunos pacientes con afecciones del tiroides han estado o están expuestos al microorganismo y por lo tanto tienen inmunoglobulinas circulantes detectables, formadas en contra del agente etiológico.

b- Historia

El microorganismo se ha aislado en el medio ambiente y en el organismo humano en forma de bacilos y de esporas.

#### IV EL MICROORGANISMO: YERSINIA ENTEROCOLITICA

##### a- Historia:

Yersinia es el nombre propuesto por Van Loghem en 1944 (13) para un género recientemente descubierto perteneciente a la Familia Enterobacteriaceae, e involucrado en una serie de procesos patológicos diversos. Se propone a Yersinia para reclasificar al género Pasteurella. Actualmente el género Yersinia comprende tres especies: Y. pestis (antiguamente Pasteurella pestis), Y. pseudotuberculosis y Y. enterocolitica (9, 12, 25, 48).

Y. pestis tuvo una gran implicación clínica e histórica en otra época, a través de su patogenicidad como microorganismo - productor de la otrora temida peste bubónica, azote de la humanidad que logró diezmar poblaciones enteras merced a su expansión en tiempos en que las medidas higiénicas eran precarias y la terapia antimicrobiana inexistente.

Y. enterocolitica fue descrita por primera vez en Nueva York, en 1939 por Schleifstein (7, 47), y es la especie más nueva del género. En cuanto a importancia se refiere, ha merecido un lugar cada vez más preponderante en los últimos tiempos dentro de la microbiología clínica y la medicina general, dada su aparente implicación en una serie de trastornos patológicos microbianos y autoinmunes de lo más variado. Al tratarse de una bacteria relativamente "nueva" en el campo microbiológico, muchas son las cosas que de ella aun se ignoran, y muchas son las que quedan por ser investigadas.

##### b- Habitat:

El microorganismo se ha aislado del medio ambiente, especí-

ficamente del agua, y del tracto gastrointestinal de animales salvajes y domésticos (11, 31), de tal manera que algunos autores sugieren que el agua pudiera ser el reservorio, y que la transmisión se lleva a cabo a través de la ingesta de aguas contaminadas (30, 54). Sin embargo, otros autores como Mollaret y Winbald no han encontrado relación alguna entre los serotipos de Y. enterocolitica aislada del medio ambiente, con los serotipos aislados del humano, sugiriendo así como principal vía, la transmisión de persona a persona o por alimentos (11, 38).

Los brotes de infecciones humanas, ya sea en forma esporádica o epidémica, se han reportado en diversos países como Canadá, Estados Unidos, países escandinavos, Inglaterra, Checoslovaquia, Japón y países africanos.

En Latinoamérica, su hallazgo en Guatemala sienta un precedente importante, ya que anteriormente solo se había aislado en Brasil, a partir de abscesos hepáticos en monos del zoológico de Sao Paulo, y del suelo en Argentina (13).

Llaman la atención reportes sobre todo de epidemias, como un caso específico observado en Inglaterra, en el cual se demostró que la fuente de infección había sido un envío de leche chocolatada y los enfermos ascendieron a varios cientos (8). Así mismo, Gordon presenta el caso de 84 pacientes con cuadros gastrointestinales que tuvieron como factor común la ingesta de un envío de leche no pasteurizada (15, 16). Incluso hay regiones como Barnewald en Nueva York que se han querido postular como zonas endémicas de yersiniosis, a pesar de que no se presentan pruebas definitivas para ello (15, 23). La mayoría de los autores coinciden en que los hallazgos son aun muy vagos y que difieren mucho; y todos concluyen en que no se conoce aun el reservorio verdadero y se ignora aun su verdadera vía de transmisión (15, 53).

Los animales silvestres en los cuales se ha aislado Y. enterocolitica de sus heces incluyen conejos, chinchillas, simios, monos, ciervos, venados, aves, etc. (33, 48). Entre los animales domésticos se encuentran perros (21), cerdos y vacas. Las últimas tienen gran importancia dada el riesgo de contaminación de la leche (7, 15, 45, 53).

#### c- Microbiología:

La morfología microscópica con la coloración de Gram, demuestra a Y. enterocolitica en forma de cocobacilos, Gram negativo, pleomórficos, que ocasionalmente muestran tinción bipolar (9, 10, 12, 25).

Las técnicas de cultivo empleadas según los diversos autores consultados son similares, no importando el tipo de muestra (agua, comida, heces fecales animales o humanas).

Incluyen el enriquecimiento en agua peptonada a 4°C durante tres semanas (38), y la siembra posterior en agares Mac Conkey y Salmonella-Shigella (SS) a 28°C (11, 17), ya sea por inoculación directa de la muestra al medio, o previamente homogenizada. Se obtienen pequeñas colonias típicamente lactosa-negativas, de 1mm o menos de diámetro, las cuales se trasladan al medio de tres azúcares hierro (TSI) para su identificación. La gran mayoría de cepas son móviles a 22°C, y se inmovilizan a 35°-37°C. Como dato importante cabe mencionar, que esto no se cumple para las dos primeras cepas aisladas en Guatemala.

El motivo por el cual frecuentemente no se logra aislar a Y. enterocolitica en la práctica diaria, no es más que un reflejo de la dificultad que existe para diferenciarla de otras bacterias entéricas, si no se le está buscando específicamente. Además, requiere en ocasiones de un tiempo más prolongado de incubación-

y ya se mencionó también la diferencia de temperaturas a las que crece, comparado con otras Enterobacterias (21, 39).

Hay investigadores que sugieren, que para aislar con mayor frecuencia este microorganismo, debería sembrarse rutinariamente todo espécimen sospechoso en dos placas de agar Mac Conkey, e incubar éstas a temperaturas de 37° y 22°C por separado (10).

#### d- Clasificación:

La identificación de los diferentes biotipos se lleva a cabo por medio de reacciones bioquímicas según el esquema de Wau- ters. Se han identificado cinco biotipos diferentes como lo muestra la tabla I (11).

Tabla I

Biotipos de Y. enterocolitica \*

Determinación	Biotipo				
	1	2	3	4	5
Actividad Lecitinasas	+	-	-	-	-
Producción Indol	+	+	-	-	-
Oxidación Lactosa	+	+	+	-	-
Fermentación Xylosa	+	+	+	-	-
Reducción Nitrato	+	+	+	+	-
Fermentación Trehalosa	+	+	+	+	-
Descarboxilación Ornitina	+	+	+	+	-
Actividad Galactosidasas	+	+	+	+	-

\* según Wau- ters

Seguidamente, para la identificación de los serotipos específicos, existen 31 antisueros diferentes obtenidos en conejos, también según el método de Wauters, aplicado por ejemplo por Caprioli en su estudio en Canadá (11). Por este medio se han logrado identificar 34 serotipos distintos. De acuerdo con Caprioli los serotipos aislados de fuentes no humanas son (Tabla II):

Tabla II

Cepas aisladas de fuentes no humanas \*

Serotipo	Biotipo	Origen	No. de especímenes	No. de cepas
0:4, 32	2	Panqueque	1	
		Queso	1	
		Jamón	1	
		Salchicha	2	
		Carne cruda	1	6
0:5	1	Agua	1	1
0:6, 30	1	Agua	9	
		Leche	2	11
0:6, 31	1	Agua	1	
		Salchicha	1	2
0:7, 8	1	Agua	1	1
0:34	1	Agua	2	2

\* modificado según Caprioli

Por otro lado, de fuentes humanas Caprioli et al. aislaron 13 serotipos distintos. Aquí llama la atención que el serotipo 0:3 fue el que en mayor porcentaje se encontró (85%), como lo

muestra la tabla III (11). La proveniencia de las diferentes cepas incluía heces, material expectorado, abscesos, pus y frotos nasales.

Tabla III

Cepas aisladas de fuentes humanas \*

Serotipo	Biotipo	Origen	No. de especímenes	No. de cepas
0:3	4	Absceso	1	
		Heces	74	113
		Pus	1	
		Desconocido	37	
		Heces	3	3
0:4, 32	1	Heces	1	1
0:4, 33	1	Expectoración	1	1
0:5	1	Heces	2	
		Frote nasal	1	3
0:5, 27	2	Heces	3	3
0:6, 30	1	Heces	6	6
0:6, 31	1	Heces	3	3
0:7, 8	1	Orina	1	1
0:8, 19	1	Heces	1	1
0:13, 7	1	Heces	1	1
0:10	1	Heces	1	1

\* modificado según Wauters

Llama la atención que la mayoría de serotipos aislados de fuentes NO humanas (alimentos, agua), son diferentes de los que

se aislaron en humanos, y viceversa. Toma, en Canadá, ha sido el primero en reportar una cepa aislada de cerdos, que coincide con una cepa humana. Específicamente se trata del serotipo 0:3, y este investigador por lo tanto propone un reservorio animal como mediador para la infección humana (52).

Hay autores (11) que suponen que los únicos serotipos que tienen importancia en humanos son el 0:3 y el 0:9. Es interesante hacer notar que en el estudio de Caprioli se encontró que pacientes menores que cuatro años albergan exclusivamente serotipo 0:3, y que su frecuencia se reduce en una curva continua conforme la edad aumenta, y al llegar a los cincuenta años, este serotipo no vuelve a encontrarse en pacientes de esta edad o mayores.

Los datos de Caprioli difieren un tanto de los de otros investigadores como Bissett et al., en California (7) quienes de su estudio, realizado exclusivamente en humanos, aislaron nueve serotipos diferentes a partir de bilis, sangre, orocultivos, frotis nasales, esputos, heridas abdominales infectadas, heces de ileostomías, heces fecales y abscesos intraabdominales. Los serotipos que ellos proponen como los más frecuentes son el 0:8 y el 0:5, seguido luego del 0:3, por eso hacen énfasis en la importancia de la localización geográfica y las cepas más frecuentemente encontradas en cada una de ellas. En su estudio, no correlacionan las cepas halladas en el medio ambiente con aquellas aisladas de fuentes humanas.

#### e- Susceptibilidad antimicrobiana:

Según el estudio de Bissett (7), en 24 cepas diferentes, pertenecientes a nueve serotipos distintos, se encontraron diferentes susceptibilidades y resistencias a diversos antimicrobianos. Del serotipo 0:8, el más frecuentemente aislado por ellos, todas las

cepas fueron sensibles a carbenicilina, cefalotina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclina. Es importante hacer énfasis en su resistencia a las penicilinas, incluyendo la cristalina, las semisintéticas (meticilina, oxacilina y dicloxacilina), y también su resistencia a la eritromicina (9). La sensibilidad a la ampicilina es variable según la cepa (7, 33).

Los resultados de los antibiogramas para todas las cepas del estudio se muestran en la tabla IV (7).

Se ha observado que la susceptibilidad antimicrobiana varía, según si se estudia *in vitro* a 22°C o a 37°C, pudiendo una cepa determinada ser muy sensible a cierto antibiótico a una temperatura, y serlo en menor grado a otra. Esto sugiere, que para obtener la máxima susceptibilidad de una cepa a los antimicrobianos, lo ideal es hacer el antibiograma a ambas temperaturas (10).

Tabla IV

Antibiogramas para *Y. enterocolitica* \*

Serotipo	Ampicilina	Carbenicilina	Cefalotina	Streptomicina
0:1	R	R	R	S
0:3	R	R	R	S
0:5	R	R	R	S
	R	S	R	S
	I	S	R	S
0:6	R	R	R	S
	R	I	R	S
0:8	S	S	S	S
	S	S	S	S
	R	R	R	S
0:10	S	S	R	S
0:11	S	S	R	S
0:13	R	R	R	S
0:16	R	R	R	S

\* modificado según Bissett,  
método de Bauer-Kirby

R = Resistente      S = Sensible      I = Intermedio

f- Reacción inmune del huésped:

En el estudio de Bissett, se purificaron además de cada cepa de *Y. enterocolitica* aislada, antígenos OH, y se efectuaron luego reacciones de aglutinación con el suero del paciente correspondiente del cual se había aislado la *Yersinia*. Encontraron títulos que variaron desde 1:80 hasta 1:1280.

En un cincuenta por ciento de los casos se pudo identificar directamente el anticuerpo formado por el huésped, con técnicas de inmunofluorescencia (7).

Luego de la instalación de la infección, pueden detectarse títulos elevados de anticuerpos 48 horas más tarde, y el pico máximo se alcanza en más o menos dos semanas. Dos meses después de alcanzado el pico máximo de los valores de anticuerpos, se observa una caída brusca en casi todos los pacientes, pero títulos mínimos pueden permanecer detectables durante tiempo indefinido (23).

Finalmente, los resultados de algunos estudios concluyen que pacientes menores de seis años alcanzan títulos más bajos que los adultos en respuesta a la infección por *Y. enterocolitica* (23).

## V IMPLICACIONES CLINICAS DE LA INFECCION POR Y. ENTEROCOLITICA

Esta nueva enterobacteria se ha involucrado a través de los años y conforme se le va conociendo más, en una serie de procesos clínicos distintos, de lo más variado.

Benkestok presenta la historia natural de la infección por Y. enterocolitica (6), dividiéndola en dos fases:

I. Infección Primaria: Usualmente localizada a la parte distal del íleon y parte proximal del colon, con capacidad de invasión de la mucosa, y la producción de diversos cuadros abdominales. En esta fase, se aísla en las heces.

II. Fase Secundaria: Está dada por las manifestaciones a nivel de piel, articulaciones, ojos, SNC, hígado, riñones, páncreas, tiroides y otros órganos, ya sea por invasión directa o por mecanismos inmunológicos posteriores. En esta fase, los intentos de aislar el microorganismo suelen ser nulos, y adquieren importancia los exámenes serológicos (6, 9).

En Europa, el cuadro de gastroenteritis ha sido el más frecuentemente observado (35, 38, 39, 40). La afección está reportada como semejante a otras gastroenteritis agudas. En un estudio pediátrico realizado por Mäki et al. (35) en Finlandia, se tomó un grupo de 24 pacientes con cuadro de gastroenterocolitis aguda, con diarrea, fiebre, dolor abdominal y vómitos; y diarrea purulenta o con sangre en algunos de los casos. Todos tuvieron en común que se había aislado a Y. enterocolitica como agente etiológico de las heces. El estudio se encaminó específicamente a demostrar la invasividad de Y. enterocolitica in vitro. El método empleado para probar ésto fue el mismo que se utiliza

para E. coli invasivo y Salmonella typhi. Consiste en el cultivo de la bacteria, aislada de las heces. A la par se efectúan cultivos de tejidos, con células HEp-2 según el método de Rudoy y Nelson, a los cuales se inocula luego una suspensión de  $0.5 \times 10^5$  bacterias/ml. Todo junto se incuba a 37°C durante 7 horas. Finalmente, de cada cultivo se toma un frote de Giemsa, y se demuestra microscópicamente la presencia de bacterias intracelulares como evidencia de invasión (el 90% de cepas eran serotipo 0:3 y el 10% restantes del 0:9). Del total de cultivos efectuados, en un noventa por ciento de ellos se pudo demostrar invasión de las células del cultivo. El hecho de haber encontrado un pequeño porcentaje sin invasión, hace pensar en la posibilidad de que existan diferentes grados de capacidad invasiva dentro de las distintas cepas de Y. enterocolitica, pudiendo implicarse esto en los diferentes grados de patogenicidad de la bacteria. Asimismo la invasividad o no invasividad de una cepa puede tener significancia para su capacidad de causar manifestaciones extraintestinales como septicemia, absceso metastásico, adenitis mesentérica, etc.

Mäki hace énfasis en la dificultad que puede existir en un momento dado para diferenciar la GECA por Y. enterocolitica de otras gastroenteritis bacterianas, ya que demuestra que pueden existir enterorragia, heces purulentas, etc. como en cualquier otra GECA. Debe además constituir un diagnóstico diferencial incluso para fiebre tifoidea (29, 39). Este "Síndrome pseudo-tifoídico", como lo denomina Nahamias, parece ser especialmente frecuente en pacientes que tienen algún proceso subyacente, como leucemias, anemia aplásica, desnutrición, etc. (39).

Desde otro punto de vista, se ha tratado de explicar la patogenicidad de Y. enterocolitica en el intestino, a través de la producción de una enterotoxina. Así, Pai et al. han demostrado que la bacteria es capaz de producir una enterotoxina termo-

estable, similar a la que produce E. coli enterotoxigénica. En su estudio, todas las cepas investigadas produjeron la toxina, hallazgo que encuentran paradójico al anteponerlo a una serie del Montreal Childrens Hospital, en la cual, de 1200 muestras obtenidas, solo dos de las cepas aisladas liberaron la toxina. Con respecto a esto, se aduce que pudiera ser, que la capacidad para producir la toxina, esté genéticamente controlada por la bacteria, en forma similar a Vibrio cholerae. La producción de toxina solo fue demostrable en especímenes cultivados a temperaturas menores de 30°C, por lo cual aun queda en duda el papel dañino que pueda jugar in vivo, donde el microorganismo se desarrolla a temperaturas cercanas a los 37°C (42, 43).

La siguiente entidad en importancia está constituida por la intoxicación alimentaria. Como se dijo, se han reportado casos de brotes epidémicos en los cuales se ha podido comprobar la ingesta común por todos los afectados, de cierta fuente de alimentos, especialmente derivados lácteos (8, 15, 16, 23, 24, 33, 53).

La entidad que más revuelo ha causado en el ambiente quirúrgico, ha sido el "Síndrome Agudo de la Fosa Ilíaca Derecha", específicamente la apendicitis aguda. Nilehn et al. (26, 39, 41) aislaron Y. enterocolitica en un cinco por ciento de pacientes con síntomas de apéndice agudo, mientras que un grupo control solo fue positivo en un 0.1 por ciento. El cultivo lo tomaron de frotis de la mucosa apendicular.

En un estudio realizado por Jepsen en Dinamarca (26) se tomaron 205 pacientes con sintomatología clásica de apendicitis, y se efectuaron pruebas de aglutinación para detectar anticuerpos antiserotipos 0:3 y 0:9 de Y. enterocolitica. A pacientes a quienes se les efectuó apendicectomía se les tomó frote y cultivo de la mucosa del apéndice, y los cortes histológicos del órgano se prepararon tanto para estudio histopatológico como bac-

teriológico. De los 205 pacientes, en 22 casos (9%) se pudo encontrar reacción de aglutinación positiva para antígenos de los serotipos 0:3 y 0:9, detectables de uno a siete días después del ingreso. Las tomas seriadas mostraron que el ascenso a valores significativos ocurrió en una semana, y los títulos persistieron detectables durante dos a siete meses más. (Valores  $\geq 1:100$  = Yersinia presente; valores  $\leq 1:100$  = infección pasada o presente) (26).

En once pacientes (4.5%) se encontraron cultivos positivos para Y. enterocolitica; los cultivos de las heces fueron casi siempre pobres y mixtos, mientras que en los cultivos tomados directamente de la mucosa apendicular, el crecimiento fue abundante y en ocasiones casi puro.

Posteriormente se efectuó una correlación clínico/bacteriológico/patológica, comparando la descripción del apéndice removido de pacientes con o sin yersiniosis comprobada. Los pacientes con yersiniosis comprobada, figuraban predominantemente dentro del grupo descrito como "apendicitis catarral o congestiva", y en pocos casos caían dentro del grupo de "apendicitis supuradas" o incluso perforadas. Inversamente, dentro del grupo de pacientes sin yersiniosis demostrada, el porcentaje de supurativas y perforaciones fue más elevado.

Los hallazgos de inflamación de ganglios mesentéricos sin apendicitis, se encontraron tanto en pacientes con yersiniosis, como en el grupo exento de ella; pero hallazgos de histología apendicular y ganglionar normal, solo se encontraron en pacientes que no tenían yersiniosis detectable, como lo demuestra la Tabla V (26).

Tabla V

Cambios Anatomopatológicos en Apéndices en 121 Pacientes \*

Descripción	Pacientes con Yersiniosis %	Pacientes sin Yersiniosis %
Apéndice normal, ganglios mesentéricos normales.	0	17
Apéndice normal, ganglios mesentéricos inflamados (adenitis).	27	6
Apendicitis catarral.	53	26
Apendicitis supurativa.	20	51

\* Modificado de Jepsen et al. (26).

Jepsen concluye, en que la apendicitis causada por Y. enterocolitica no puede ser distinguida clínicamente de apendicitis por otras causas, a pesar de que la reacción inflamatoria apendicular causada por Yersinia es mucho menor, y las perforaciones no suelen observarse. Puede esperarse yersiniosis demostrable bacteriológicamente o serológicamente aproximadamente en 10 a 15 por ciento de pacientes con "Síndrome Agudo de la Fosa Ilíaca Derecha", aunque el valor pronóstico de este dato desde el punto de vista quirúrgico/quimioterapéutico, no es claro aun (26).

Otra entidad en la cual Y. enterocolitica se ha involucrado como agente causal, es la adenitis mesentérica (9, 38). Braunstein reportó el caso en Kentucky de un paciente en tratamiento masivo con esteroides por hipoglicemia recurrente, quien súbitamente presentó un cuadro febril con dolor abdominal. El recuen-

to leucocitario mostró 26,000 blancos, con desviación a la izquierda, y el paciente no mejoró en lo absoluto al administrarse le penicilina IV. Se efectuó una laparotomía exploratoria, en la cual se encontró tumefacción ganglionar mesentérica, cuyo aspirado mostró pus amarillento y cremoso. El examen histológico de los ganglios mesentéricos reveló discreta necrosis circunscrita, y reacción histiocítica. La coloración de Gram tomada de impresiones de los ganglios, mostró la presencia de cocobacilos Gram-negativo. En los cultivos se aisló Y. enterocolitica. En ningún momento las reacciones de aglutinación para la bacteria (incluyendo la misma cepa cultivada del paciente) fueron positivas. El autor asume, que la infección fue facilitada por el tratamiento masivo de esteroides, y ésta impresión se afirma al observar la falta de formación de anticuerpos contra el agente invasor (9).

La vía de acceso ha sido sugerida a través de invasividad del microorganismo sobre la mucosa intestinal (9, 35), con la consecuente estasis del microorganismo en los ganglios mesentéricos, donde causa el cuadro de adenitis.

Otra entidad clínica en la que se ha pretendido involucrar a Y. enterocolitica como agente etiológico, es la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, específicamente Enfermedad de Chron. Sin embargo, un estudio extenso al respecto, muy reciente, no pudo obtener prueba alguna de una relación existente (50).

Un caso muy curioso, que ilustra la multiplicidad de síndromes causados por Yersinia, lo constituye un paciente, médico pediatra, reportado por Bakken en Inglaterra (2). El paciente realizaba un trabajo de investigación en niños con GECA (biopsias intestinales), y súbitamente presentó un cuadro de fiebre, malestar general y diarrea purulenta. Más adelante presentó ictericia y artralgias, así como proctalgia. Al paciente se le diagnosticó GECA, hepatitis, artritis y prostatitis, y se aisló

Y. enterocolitica de sus heces. Tenía títulos por aglutinación de 1:10,000, y su velocidad de sedimentación era 125 mm/hora.

Y. enterocolitica también pudiera ser responsable de un tipo de artritis, no directamente como agente de una artritis séptica, pero si inmunológicamente como mediador de una artritis reactiva, similar a la artritis psoriásica (1, 6). En pacientes con yersiniosis demostrada y artritis, se ha encontrado una posible predisposición genética, y en 90 por ciento de estos pacientes se ha demostrado el antígeno HLA-B27 (6, 32, 51, 56). La asociación de fiebre, artritis, carditis puede ser causada por Y. enterocolitica y debe constituir Dx diferencial de fiebre reumática (56). Además, pudiera ser responsable del síndrome de Reiter (23).

Benkestok en Noruega (6) reportó el caso de una paciente, miembro de una familia en la cual se presentó un brote de yersiniosis, quien presentó su cuadro inicial con diarrea y la demás sintomatología propia de la infección intestinal por Y. enterocolitica, y 14 días más tarde inició un cuadro típico de pancreatitis demostrada por clínica y laboratorio, sin tener antecedente alguno que lo predispusiera a padecer tal afección (alcohol, drogas, trauma abdominal, etc.), por lo cual se la atribuye al microorganismo el papel causal en el caso mencionado.

Otras entidades en las cuáles se ha querido culpar a Y. enterocolitica de ser el agente causal, incluyen abscesos hepático (36), absceso esplénico (33), abscesos de colon (33), heridas infectadas, infecciones urinarias nosocomiales (33), neumonías (44), septicemia (44), meningitis (49), eritema nodoso (26), afecciones cardíacas infecciosas como endocarditis (6), afecciones oculares como conjuntivitis e iritis (48) y afecciones renales (6).

De interés especial para el presente trabajo es el posible

papel etiológico que Y. enterocolitica pueda jugar en la génesis de enfermedades tiroideas, a través de mecanismos propuestos por varios autores. Más adelante en la presente exposición se discutirá el tópico en particular, con un especial enfoque hacia la etiopatogenia de la enfermedad de Graves-Basedow, proponiendo un mecanismo autoinmune como posible desencadenante de los cambios celulares en la glándula, que producen luego el conocido síndrome.

## VI YERSINIA ENTEROCOLITICA EN GUATEMALA

En 1979, Gini y Torres reportan los primeros aislamientos de *Y. enterocolitica* en Centroamérica y Panamá, a partir de las heces de dos pacientes con cuadros diarréicos (13). Es interesante hacer notar, que se trata de dos cepas nuevas, diferentes entre sí y diferentes de las cepas aisladas hasta esa fecha en otras partes del mundo. Las cepas fueron estudiadas posteriormente por el Prof. H.H. Mollaret, director del Centro Internacional de *Yersinia*, Instituto Pasteur, Paris, quien en base a la composición antigénica, y el espectro lítico de las cepas ante bacteriófagos específicos, determinó que realmente pertenecen los microorganismos aislados, a cepas nuevas.

El hallazgo permite suponer, que el agente etiológico de la yersiniosis se halla ampliamente distribuido en la población y el medio ambiente de Guatemala, y que por lo tanto es capaz de actuar como agente patógeno. Más aún, las cepas aisladas en el país, se encontraban causando enfermedad en una de las formas comúnmente atribuibles a la *Y. enterocolitica*.

Sin embargo, no se ha podido determinar la verdadera importancia del microorganismo en nuestro medio, ya que su aislamiento, como se menciona, sólo se ha llevado a cabo en muy pocos casos. De allí deriva la importancia de iniciar estudios prospectivos en las ramas pediátrica, quirúrgica, epidemiológica, veterinaria, Salud Pública, etc., con el fin de identificar y delimitar exactamente las implicaciones clínicas y patogénicas de la bacteria en Guatemala.

El presente trabajo es una de estas contribuciones.

## VII INTERACCION MICROORGANISMO/ORGANO BLANCO

En la actualidad, a pesar de los amplios conocimientos que existen acerca de la fisiología y fisiopatología de las enfermedades tiroideas, permanece obscuro aún el estímulo que es capaz de desencadenar tirotoxicosis en el humano. Se describen múltiples factores que se han querido involucrar, adjudicándole papeles causales a situaciones tales como stress, embarazo, desnutrición, cambios climáticos, drogas, alimentos y otros.

Han habido contribuciones muy importantes e incluso muy aventuradas al respecto, en el intento por encontrar un verdadero "agente etiológico", sea cual fuere su naturaleza.

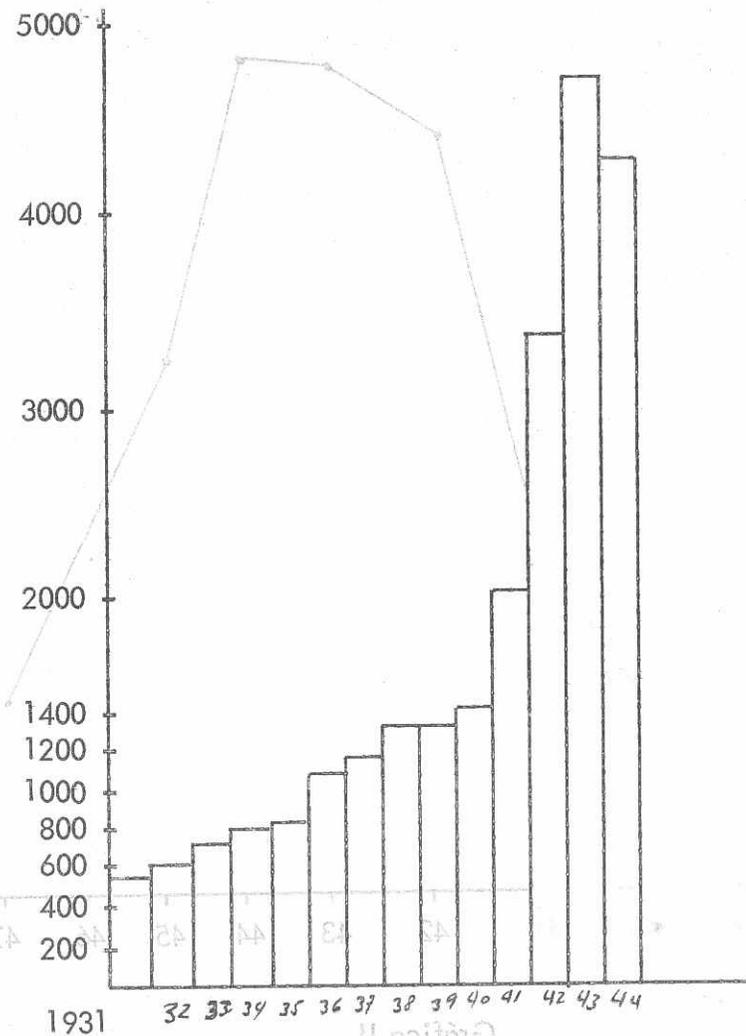
### a- Fisiopatología propuesta:

La primera vez que se documentó un aumento llamativo de la incidencia de tirotoxicosis, fue durante la II Guerra Mundial, y el informe preliminar al respecto fue elaborado en 1945 por Meulengracht, sin que el autor profundizara mucho en buscar las posibles causas de este aumento (37).

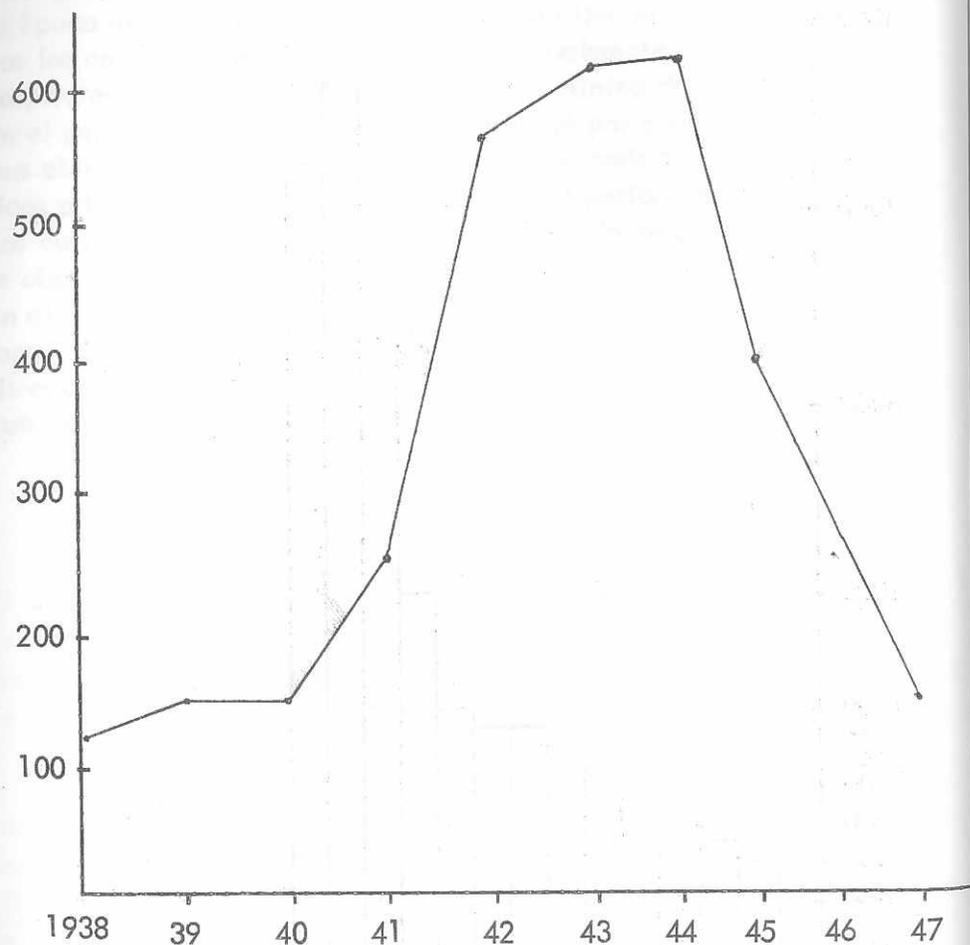
En 1949, Iversen en Dinamarca, recopiló los datos descritos por Meulengracht, y evaluó los resultados en un artículo publicado en ese mismo año (22), portando el curioso título: "Una Ola Epidémica de Tirotoxicosis en Dinamarca durante la II Guerra Mundial". Lo que llama la atención en el título, es el término "epidémica" que utiliza el autor, ya que designa con gran precisión los resultados encontrados por el investigador.

Iversen notó el aumento significativo que se había llevado a cabo en la incidencia de Enfermedad de Graves durante el período mencionado, y documentó igualmente que en 1948, en la

post-guerra, se habían alcanzado nuevamente cifras parecidas a la época anterior a la guerra. Para ello hizo un recuento de todos los casos diagnosticados de nuevo anualmente en todos los hospitales de Copenhague con impresión clínica de tirotoxicosis, en el período 1938-47. Igualmente trabajó por aparte con cifras obtenidas de todos los casos de tirotoxicosis que fueron admitidos a hospitales de toda Dinamarca en el período de 1931-44. Las curvas resultantes del análisis por separado de ambas fuentes, se observan en las gráficas I y II, y coinciden indiscutiblemente en el hallazgo objetivo de un ascenso severo, que culminó en el lapso 1942-44, con un máximo en 1943. Más aún, en su análisis encontró que los casos severamente tirotoxicos fueron los que mayor aumento experimentaron.



Gráfica I



Gráfica II

Analizando posteriormente las causas que pudieron haber sido las responsables de este aumento tan marcado, otros investigadores quisieron responsabilizar de ello al **stress físico-emocio-**

nal que experimentó la población durante los años de la guerra, así como factores climáticos, ya que los años 42, 43 y 44 han sido registrados como los inviernos más fríos de toda la época. En contraposición, en estudios similares al de Iversen, realizados a petición de este en Suecia, Finlandia, Gran Bretaña, Suiza, Estados Unidos y Argentina, no se notificó aumento alguno de la incidencia de tirotoxicosis en el período mencionado, más bien, en Holanda y Bélgica, la frecuencia disminuyó.

Los investigadores quedaron pues, con el dato de un aumento de la tirotoxicosis restringido a Dinamarca, marcando curvas que semejan bastante, una típica curva epidémica. Iversen mencionó entonces por primera vez la posibilidad de que la causa desencadenante pudiese haber sido un agente infeccioso, a pesar de que no se conocía en ese entonces microorganismo alguno que pudiese incriminarse como el causante, y el autor mismo no ofrece tampoco una proposición concreta.

Más adelante, en 1974, Lidman (34) fue de los primeros en observar que los anticuerpos que un huésped humano producía contra Y. enterocolitica, eran capaces de atacar la membrana de las células epiteliales de la glándula tiroides. El sugirió entonces la posibilidad de una reacción cruzada entre antígenos de la bacteria y las células epiteliales del tiroides.

Por otro lado, Grumet (18) ha demostrado que existe un factor genético, del complejo mayor de histocompatibilidad, el HLA-B8, que está presente en pacientes con enfermedad de Graves, apoyando la teoría hereditaria de la afección. Otras investigaciones también apoyan el papel de la asociación del factor HLA-B8 (28).

Bech et al. (3) y otros investigadores (48), sugieren en cuanto a estos dos hallazgos, que es tentador especular, que la

susceptibilidad hereditaria a desarrollar enfermedad de Graves es tá dada por una respuesta genética asociada al factor HLA-B8, predisponiendo al huésped a una interacción o reacción cruzada entre las células epiteliales tiroideas y productos antigénicos activos de la membrana de agentes infecciosos, específicamente la Y. enterocolítica.

Un estudio realizado por el mismo Bech, en Dinamarca (3, 5), reúne a 341 pacientes con enfermedades tiroideas diferentes (Graves en un 50%), a quienes se les efectuó dosificación de anticuerpos contra Y. enterocolítica serotipos 0:3 y 0:9. No encontraron ningún caso de anticuerpos contra el serotipo 0:9; pero para el serotipo 0:3, un 15 por ciento de pacientes con enfermedad de Graves tenía títulos de 1:80, y un 13 por ciento de pacientes con bocio difuso compartían esta cifra. Un 60 por ciento de pacientes con tirotoxicosis y un 50 por ciento de pacientes con bocio difuso tenían títulos entre 1:10 y 1:40, indicando sin lugar a dudas que había existido en algún momento exposición al agente infeccioso. En grupos control, los porcentajes fueron significativamente más bajos. Este grupo de investigadores considera títulos de 1:80 como bastante elevados e indicadores inequívocos de infección clínica por el microorganismo; mientras que títulos de 1:10 a 1:40 son signos de exposición previa.

En otro estudio del mismo autor (4) se demostró con técnicas de inmunofluorescencia la presencia de anticuerpos antimembrana celular tiroidea en pacientes que tenían títulos detectables de anticuerpos para Y. enterocolítica, apoyando así su propia teoría de una reacción cruzada entre componentes antigénicos de la glándula y de la bacteria.

En cuanto a los títulos de anticuerpos contra la bacteria, no encontraron diferencias en los niveles entre pacientes tratados, o que no habían recibido tratamiento para su problema tiroi

deo (incluyendo Tx médico y quirúrgico). Tampoco encontraron relación alguna con el factor LATS o el LATSP (5).

Shenkman en Nueva York (48) efectuó un estudio amplio, en busca de anticuerpos anti-Y. enterocolítica, serotipos 0:3, 0:8 y 0:9. También él coincide con Bech en que el serotipo 0:3 es el más frecuentemente hallado, y con los títulos más altos; pero en su serie sí encontró algunos pacientes con títulos positivos para los serotipos 0:8 y 0:9. Un 10 por ciento de pacientes con enfermedad de Graves presentaban título de 1:80 o más para serotipo 0:3. Es notable, que títulos de 1:10 se encontraron en elevados porcentajes que variaban de 30-80 por ciento para otras afecciones tiroideas como tiroiditis de Hashimoto, adenomas, bocios tóxicos nodulares, etc.

Además de las series grandes, hay casos individuales que son muy ilustrativos al respecto, como un paciente reportado en Helsinki por von Bornsdorff (55) quien tuvo un acceso de GECA severo, que cedió espontáneamente, y un mes más tarde consultó al hospital por dolor en la región anterior del cuello y fiebre persistente desde que la GECA se había resuelto. A su ingreso, se le encontró con pruebas tiroideas elevadas, y una biopsia por aspiración mostró infiltración linfocítica del parénquima tiroideo. Se efectuaron reacciones seriadas de aglutinación para detectar anticuerpos anti-Y. enterocolítica que fueron inicialmente de 1:80 ascendieron en tres semanas a 1:320 y descendieron un mes más tarde a 1:80. El paciente no respondió a antibioticoterapia con tetraciclina, pero mejoró rápidamente al administrársele esteroides. Los títulos de los anticuerpos con tendencia a elevarse indican infección aguda presente de Y. enterocolítica. Al paciente se le efectuó diagnóstico de una tiroiditis de Quervain.

El mismo autor reportó también cinco pacientes con tiroiditis, dos de los cuales tenían títulos indicativos de infección pa-

sada. Los tres restantes no tenían anticuerpos demostrables.

Legoux, en Francia (32a), estudió a una paciente que desarrolló un cuadro de hipertiroidismo, 3 meses después de un cuadro de GECA en el cual se aisló Y. enterocolitica. La paciente tuvo títulos de 1:1000 de anticuerpos anti-Y. enterocolitica.

Reynolds en Irlanda (46) reportó el caso de una paciente que, vista inicialmente era eutiroidea, y desarrolló posteriormente un típico cuadro de enfermedad de Graves. Al momento de tornarse tirotóxica, tenía títulos anti-serotipo 0:3 de 1:160, y posteriormente a los 9 meses, el cuadro persistía y los títulos habían descendido a 1:80. La inmunofluorescencia aplicada a la glándula reseca quirúrgicamente, no fue capaz de demostrar la presencia de anticuerpos en la membrana de las células epiteliales del tiroides, o en algún otro componente de la glándula.

Los mecanismos a través de los cuales se intenta explicar el papel etiológico de la Y. enterocolitica en las enfermedades tiroideas, se exponen en varias concepciones hipotéticas como sigue:

a. Teoría de inmunización por reacción cruzada: Es bien conocido el mecanismo de "Tolerancia Inmunológica", mediante el cual, el organismo no desarrolla defensas en contra de antígenos propios, a los cuales su SRE o los precursores de éste hayan sido expuestos durante la vida fetal (19). Por eso, el SRE normalmente no es capaz de formar espontáneamente anticuerpos contra componentes celulares propios del organismo.

La tolerancia antigénica puede sin embargo, romperse en animales de laboratorio, exponiendo al animal a un antígeno parecido a un componente celular propio, que sea capaz de lograr una "reacción cruzada". Si, al mismo tiempo se expone al ani-

mal al antígeno verdadero para el cual posee tolerancia inmunológica, y al antígeno supuesto a reaccionar en forma cruzada, la respuesta inmune se dirigirá únicamente contra aquellos componentes que los dos antígenos no comportan. Es así, como se propone que la Y. enterocolitica pueda "romper" la tolerancia inmunológica que existe para con las células tiroideas, y lograr que el SRE dirija anticuerpos en contra de algún o algunos componentes moleculares que la membrana de las células epiteliales tiroideas no comporta con el antígeno bacteriano (51).

Esta teoría está apoyada por el hecho de que se han encontrado auto-anticuerpos que acompañan a infecciones por Y. enterocolitica, dirigidos hacia músculo liso, tejido conectivo y epitelio tubular renal (48).

b. Teoría del mimetismo molecular: Es prácticamente una consecuencia de la teoría anterior, y propone que la mayoría de personas poseen un antígeno en su glándula tiroidea, para el cual se desarrolla tolerancia inmunológica, y el cual es idéntico al antígeno propuesto para Y. enterocolitica. Según esto, si son idénticos, no puede romperse la tolerancia inmunológica para con la célula tiroidea, y por ser idénticos los antígenos el paciente no puede tampoco, desarrollar anticuerpos contra la bacteria.

Sin embargo, puede existir un pequeño porcentaje de pacientes que no posean el antígeno en forma idéntica, sino en forma similar nada más. En ellos, si puede el SRE sintetizar anticuerpos contra la bacteria, y romper la tolerancia antigénica para luego atacar las células del tiroides a través de una reacción cruzada. (51).

Estas dos teorías intentan dar una explicación para el mecanismo etiológico de la yersiniosis en las enfermedades tiroi-

deas. Hay sin embargo, otras explicaciones, que proponen y tra-  
tan de explicar la coexistencia de títulos elevados de anticuer-  
pos anti-Y. enterocolitica con enfermedades tiroideas, como u-  
na simple casualidad:

a. Podría ser, que el paciente por algún mecanismo auto-  
inmune ignorado, desarrolle anticuerpos contra componentes de  
su glándula tiroidea, y que por casualidad estos anticuerpos mues-  
tren reacción cruzada al querer dosificar títulos para Y. entero-  
colitica. Esto removería la infección por Y. enterocolitica como  
agente causal, y convertiría el hallazgo en un simple incidente  
casual, que pudiese tener valor diagnóstico pero ninguna signifi-  
cación etiológica (51).

b. No tiene que ser forzosamente Y. enterocolitica el a-  
gente causal. Desde hace años se conoce la reacción cruzada en-  
tre antígenos de superficie del Proteus OX19, con el de las Ricke-  
ttsias que causan el tifus endémico y epidémico, e incluso se  
utilizan los antígenos de uno para diagnosticar la infección por  
el otro (20, 51).

Igualmente pudiera ser, que otro agente (incluso algún vi-  
rus), sea el verdadero responsable de causar la enfermedad tiroi-  
dea, y que por reacción cruzada positivice la dosificación de an-  
ticuerpos para Y. enterocolitica. También esto convertiría el  
hallazgo de títulos elevados en algo incidental, y de un gran va-  
lor diagnóstico pero con poca importancia etiológica.

c. Finalmente, existe la posibilidad, de que pacientes con  
enfermedades tiroideas sean por alguna razón más susceptibles a  
padecer infecciones por Y. enterocolitica que la población nor-  
mal. Esto invertiría la relación causa-efecto, y convertiría a la  
enfermedad tiroidea en la causa de padecer yersiniosis posterior-  
mente (51).

Hay un buen grupo de autores que están de acuerdo con  
que la asociación Yersinia enterocolitica - tiroideas es puramente  
casual. Ellos se apoyan en el hecho de que los títulos elevados  
contra Y. enterocolitica se han observado en todo tipo de enfer-  
medades tiroideas, incluyendo Graves, tiroiditis de Hashimoto y  
de Quervain, adenomas, etc. Para ellos es poco factible que  
un mismo determinante antigénico sea responsable de una can-  
tidad tan variada y tan diferente de patología.

Keddie presentó una serie de 27 pacientes en Manchester  
(27), en la cual ninguno de sus pacientes tiroideos tenían anti-  
cuerpos detectables en contra Y. enterocolitica. Un 50 por ciento  
de sus casos eran tirototoxicosis de Graves.

Gómez Sáenz en España, también efectuó un estudio en u-  
na serie de pacientes, no encontrando porcentajes significativa-  
mente más elevados que en grupos control (14).

En todo caso, es obvio que los hallazgos respecto al pro-  
blema divergen aun grandemente, y que pueden haber variables  
que no se han tomado en cuenta aun.

"Inevitablemente, se encontrarán con el tiempo evidencias  
en favor y en contra de lo propuesto, y el primer paso deberá ser  
el examen de dichas evidencias a la luz de una serie de postula-  
dos de Koch "modificados", para establecer si la infección juega  
o no un papel causal" (51).

La presente exposición constituye una contribución más pa-  
ra tratar de esclarecer el asunto en cuestión, mediante el estudio  
de una serie propia de pacientes.

## VIII MATERIAL Y METODOS

Para el presente estudio se tomaron 26 pacientes con patología tiroidea, y 10 pacientes control.

Para la detección de anticuerpos contra Y. enterocolitica se empleó la técnica de aglutinación en tubo con bacterias viables, utilizada en el Centro Internacional de Yersinia, Instituto Pasteur, Paris, como se describe en seguida:

### I- Titulación de anticuerpos anti-Yersinia (tamizaje)

1. Obtener suero del paciente en ayunas, y congelar inmediatamente. Descongelar hasta el momento de hacer la prueba.
2. Cultivar las cepas de los cinco biotipos de Y. enterocolitica, (Números 64, 126, 134, 178, 383), las dos cepas aisladas en Guatemala (PT-5, PT-6), y los cinco biotipos de Y. pseudotuberculosis (Números I, II, III, IV, V) en tubos grandes con agar tripticosa-soya inclinado. Incubar 24 horas a 36°C.
3. Agregar a cada cepa 1.5 ml de solución salina estéril, suspender el crecimiento y pasar a tubos estériles pequeños. El resultado es una suspensión de bacterias muy densa, que será utilizada como antígeno.
4. El día que se va a realizar la prueba, descongelar los sueros en forma rápida, preferiblemente por inmersión en agua de 50°C. Colocar en tubos separados suero puro, y preparar en otros la solución 1:10, mezclando 18 gotas de agua destilada y dos gotas del suero puro.
5. Mezclar en tubitos de Durham, para el suero puro, y para el

suero diluido 1:10, una gota del antígeno, y una gota del suero.

6. Esperar cinco minutos a temperatura ambiente, y luego, previa agitación moderada, observar con buena luz y sobre fondo obscuro aglutinación macroscópica fina.

7. Efectuar una segunda lectura 30 minutos más tarde.

### II- Titulación de anticuerpos anti-Yersinia (cuantitativo)

1. Diluir el suero del paciente con agua destilada así:

a) 1:10 = 18 gotas de agua destilada (0.9 ml) +  
2 gotas del suero puro (0.1 ml)

b) 1:100 = 18 gotas de agua destilada (0.9 ml) +  
2 gotas del suero diluido 1:10 (0.1 ml)

2. Preparar una suspensión débil del cultivo en solución salina estéril, a ser usada como antígeno.

3. Rotular 9 tubitos de Durham del 0 al 8, para cada antígeno que fue positivo previamente durante la prueba de tamizaje. El tubo cero es control negativo.

4. Agregar el antígeno en gotas y el suero en gotas según esquema adjunto.

5. Incubar a temperatura ambiente (22°C) por 24 horas.

6. Observar aglutinación macroscópica. El título es la dilución del último tubo que presenta aglutinación.

7. Interpretación: Título  $\geq$  1:100 significa infección actual  
Título  $\leq$  1:100 significa infección pasada.

Tubo	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Dilución	control	1:10	1:20	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000
Gotas de antígeno débil	20	18	19	16	18	19	16	18	19
Gotas suero concentrado	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Gotas suero 1:10	-	-	-	4	2	1	-	-	-
Gotas suero 1:100	-	-	-	-	-	-	4	2	1

Referencias: Comunicación personal, Profesor H.H. Mollaret, Institute Pasteur, Paris. Rafael Minondo H., Miguel F. Torres, octubre 1979. (38).

## IX ANALISIS DE RESULTADOS

El total de pacientes que constituyeron el universo de estudio para la presente tesis, estuvo dado por 26 pacientes, todos con patología tiroidea. El tipo de afección de la glándula, la distribución por sexos y edades, los tratamientos recibidos, el tiempo de evolución de la afección, etc. son objeto de análisis separado en tablas, como sigue:

Tabla I: Sexo

Sexo	Número de pacientes	%
Femenino	24	92.31
Masculino	2	7.69
Total	26	100.00

En la serie tomada, el 92 por ciento de pacientes pertenecía al sexo femenino, y el 8 por ciento restante al masculino. Ello no es más que un reflejo del dato ya conocido, que la patología tiroidea es más frecuente en el sexo femenino.

Tabla II: Edad

Edad en años	Número de pacientes	%
10 - 19	3	11.54
20 - 29	5	19.23
30 - 39	11	42.31
40 - 49	5	19.23
50 ...	2	7.69
Total	26	100.00

La edad de los pacientes varía entre los 12 a los 56 años, con su máxima distribución (42%) entre los 30-49 años. Los dos pacientes más jóvenes, de doce años, padecían de una Enfermedad de Graves sumamente severa y típica, y de una Tiroiditis, respectivamente.

En total, la distribución de edades se ajusta a las edades de mayor frecuencia descritas generalmente para patología tiroidea.

Tabla III: Residencia

Lugar	Número de pacientes	%
Guatemala, Capital	16	61.54
Guatemala, San Pedro Ayampuc	1	3.85
San Marcos, El Tumbador	1	3.85
San Marcos, Palo Gordo	1	3.85
Quetzaltenango	1	3.85
El Progreso, Sansare	1	3.85
Retalhuleu, Champerico	1	3.85
Retalhuleu, Nuevo San Carlos	1	3.85
Alta Verapaz, Cahabón	1	3.85
Escuintla	1	3.85
Escuintla, Siquinalá	1	3.85
Total	26	100.00

La mayor parte de pacientes provenía del área capitalina, lo cual probablemente no tenga mayor importancia como dato, puesto que el estudio se realizó básicamente en Hospitales de esta capital (Hospital General San Juan de Dios, Hospital Roosevelt, algunos centros privados). Sin embargo, parte de los pacientes fueron localizados en sus comunidades de residencia habitual. Más adelante se hará un análisis acerca de la proveniencia de los casos que tuvieron anticuerpos detectables contra Y. enterocolitica.

Tabla IV: Tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y toma de la muestra para aglutinación

Tiempo	Número de pacientes	%
1 mes	1	3.85
2 meses	2	7.69
3 meses	1	3.85
4 meses	2	7.69
6 meses	1	6.85
2 - 5 años	8	30.77
6 - 10 años	9	34.62
11 - 16 años	2	7.69
Total	26	100.00

Se tomó un grupo de pacientes en el cual se incluyó tiempos diversos de evolución. Alrededor de un 25 por ciento eran pacientes con menos de un año de evolución, y las restantes 3/4 partes variaron entre 2-16 años de iniciada la afección. Curiosamente, casi todos los pacientes fueron capaces de ubicar con bastante precisión el inicio de su cuadro.

La importancia de incluir en el estudio un buen número de pacientes de fecha de iniciación reciente, estriba en que, según los estudios consultados, los títulos de anticuerpos que el huésped pueda haber formado en contra de Y. enterocolitica, sufren un

descenso rápido a partir del tercer mes de resuelta la infección. A partir de allí, permanecen detectables a concentraciones muy bajas, por tiempo indefinido. Lo que se pretendió fue buscar la comprobación de este dato en nuestros pacientes, tratando de hallar títulos altos en enfermos más recientes, y títulos bajos en pacientes de mayor tiempo de evolución.

Tabla V: Diagnósticos

Diagnóstico	Número de pacientes	%
Hipertiroidismo	18	69.23
Hipertiroidismo apático	1	3.85
Tiroiditis	3	11.54
Bocio endémico	1	3.85
Neoplasia benigna	2	7.69
Neoplasia maligna	1	3.85
Total	26	100.00

La serie incluyó gran porcentaje de pacientes hipertiroideos (70%). De ellos casi la mitad formaron la totalidad del grupo de pacientes con iniciación de su cuadro hacia menos de un año. Los pacientes restantes incluían una serie de afecciones tiroideas misceláneas.

Tabla VI: Tratamientos

Tratamiento	Número de pacientes	%
Antitiroideos	2	7.69
Antitiroideos + Cirugía	6	23.08
Antitiroideos + Bloqueadores $\beta$ - adrenérgicos	1	3.85
Antitiroideos + Bloqueadores $\beta$ - adrenérgicos + Cirugía	2	7.69
Bloqueadores $\beta$ - adrenérgicos + Cirugía	6	23.08
Bloqueadores $\beta$ - adrenérgicos + Litio + Cirugía	1	3.85
Yodo	1	3.85
Yodo + Cirugía	1	3.85
Antiinflamatorios	2	7.69
Antiinflamatorios + Cirugía	1	3.85
Cirugía sola	3	11.54
Total	26	100.00

El tipo de tratamiento que los pacientes recibieron para su afección tiroidea varió según su cuadro. Dentro del grupo de Hipertiroideos el tratamiento varió según la época en que enfermaron, y de la severidad de su cuadro.

Así, un grupo recibió antitiroideos (Metimazol, Propiltiouracilo) previo a la cirugía, y algunos años más adelante, con el advenimiento de nuevas drogas como los bloqueadores  $\beta$  - adrenérgicos, se inició a preparar a los pacientes para la cirugía con este medio, sin modificar el cuadro glandular.

Además, entre los diagnósticos se incluye un caso de Hipertiroidismo apático, el cual fue tratado inicialmente con Litio, luego con bloqueadores  $\beta$  - adrenérgicos y finalmente con cirugía.

Hay otros pacientes, que por afecciones inflamatorias del tiroides recibieron antiinflamatorios, etc.

Finalmente, un pequeño grupo, que incluye a los bocios endémicos eutiroideos, neoplasias malignas y otros cuadros sin hiperfunción de la glándula, recibió cirugía como tratamiento único.

Tabla VII: Antecedentes que sugerían exposición a Y. enterocolitica

Antecedentes	Número de pacientes	%
Síntomas Gastrointestinales	4	15.3
No recuerda	9	34.62
No refiere	13	50.00
Total	26	100.00

En el interrogatorio se incluyó una pregunta buscando encontrar la infección original por *Y. enterocolitica*. Dado que, según la descripción clásica (6) la vía de entrada es gastrointestinal, se buscó el antecedente de diarrea unos tres meses antes de iniciar el cuadro tiroideo. Lógicamente, los pacientes que situaron el inicio del cuadro varios años atrás, no recordaban el dato, y otro gran grupo contestó a la pregunta con una negativa. Solo un pequeño grupo (15%) asociaba un acceso de diarrea severa con la instalación del cuadro. Es importante también mencionar el hecho, de que las alteraciones gastrointestinales por se constituyen frecuentemente el cuadro inicial del hipertiroidismo, como parte de las alteraciones sistemáticas del síndrome, y este hecho contribuye a que el paciente no pueda establecer en ocasiones la diferencia.

Sin embargo, se analiza en una tabla más adelante, qué porcentaje de los pacientes que sí recordaban un acceso diarreico al inicio de su cuadro, aparecen entre los que tuvieron anticuerpos contra *Y. enterocolitica* detectables.

Tabla VIII: Resultados de aglutinación de anticuerpos contra *Y. enterocolitica*

Resultado	Número de pacientes	%
Aglutinación Negativa	17	65.38
Aglutinación Positiva	9	34.62
Total	26	100.00

Del total de 26 pacientes analizados, se encontró un 35 por ciento de positividad para anticuerpos contra *Y. enterocolitica*. La significación estadística de este hallazgo se discute más adelante, así como su comparación con series extranjeras.

Tabla IX: Análisis de los casos de aglutinación positiva con respecto a las diferentes cepas de *Yersinia*

cepa caso	<i>Y. enterocolitica</i>					<i>Y. Pseudotuberculosis</i>						
	PT-5	PT-6	64	126	134	178	383	I	II	III	IV	V
1		✓										
2		✓										
3		✓										
4		✓										
5		✓										
6		✓										
7		✓										
8		✓										
9												✓

En el apartado de Material y Métodos se presentaron las cepas utilizadas en el presente estudio. Incluyeron representantes de los 5 biotipos, así como las dos cepas aisladas en Guatemala (PT-5, PT-6), y 5 biotipos de Y. pseudotuberculosis.

Es llamativo, que el 89 por ciento de las muestras que tuvieron aglutinación, la presentaron frente a la cepa PT-6, aislada originalmente en nuestro medio. Solo un paciente tuvo aglutinación frente a una cepa que no se ha aislado en Guatemala, como lo es la N° 126. Ninguna aglutinación fue positiva para Y. pseudotuberculosis.

Tabla X: Análisis del antecedente diarréico en pacientes que presentaron aglutinación frente a Y. enterocolitica

	Número de pacientes	%
Pacientes que recordaban acceso diarréico severo antes de iniciar el cuadro	4	100
Pacientes que de este grupo tuvieron aglutinación de anticuerpos contra <u>Y. enterocolitica</u>	3	75

Puede observarse, que a pesar de lo inexacto de este dato, el acceso gastrointestinal recordado por el paciente, en un 75 por ciento de casos correspondió a aquellos que tuvieron positiva la aglutinación de anticuerpos contra Yersinia.

Los tres pacientes tuvieron diagnóstico de Hipertiroidismo.

Tabla XI: Análisis del diagnóstico de los pacientes que tuvieron anticuerpos detectables contra Y. enterocolitica

Diagnóstico	Número de pacientes	%
Hipertiroidismo	6	66.67
Bocio endémico	1	11.11
Tiroiditis	1	11.11
Carcinoma esclerosante	1	11.11
Total	9	100.00

La mayor parte de las reacciones positivas cayeron dentro del grupo de pacientes hipertiroides (2/3 partes). Las tiroiditis, bocio endémico y neoplasias compartieron a partes iguales el 1/3 restante.

Tabla XII: Cifra que representan los hipertiroides con anticuerpos contra Y. enterocolitica dentro del grupo total de hipertiroides

	Número de pacientes	%
Total de pacientes hipertiroides	18	100.00
Pacientes hipertiroides con anticuerpos detectados contra <u>Y. enterocolitica</u>		

En esta tabla puede observarse que 1/3 parte de los pacien

tes hipertiroideos tuvo anticuerpos contra Y. enterocolitica. La significación de este dato se analiza en la discusión.

Tabla XIII: Análisis de los pacientes con anticuerpos contra Y. enterocolitica, respecto a su situación geográfica y altitud sobre el nivel del mar

Lugar	Altitud *	Número de pacientes
Guatemala, Capital	1500 m	6
San Pedro Ayampuc, Guatemala	1250 m	1
Sansare, El Progreso	800 m	1
Palo Gordo, Esquipulas, San Marcos	2470 m	1

\* Datos obtenidos del Diccionario Geográfico de Guatemala, Dirección General de Cartografía, 1961.

Las altitudes variaron entre 800-2470 m SNM, no encontrándose ningún caso proveniente de regiones costeñas de climas realmente cálidos.

Tabla XIV: Análisis de la relación del tiempo de evolución transcurrido hasta la toma de la muestra para aglutinación, frente a los títulos de anticuerpos contra Y. enterocolitica encontrados:

Paciente	Tiempo de evolución	Títulos
1	11 años	1:50
2	5 años	1:20
3	11 años	1:20
4	5 años	1:10
5	4 años	Trazas
6	6 años	Trazas
7	6 años	1:10
8	3 años	1:50
9	6 meses	1:20

Puede observarse, que tanto pacientes con poca evolución, como pacientes que tenían tiempo de haber iniciado su cuadro tiroideo, presentaron títulos elevados o bajos sin una relación específica para con el tiempo transcurrido. Lo anterior se expone más ampliamente en la Discusión de resultados. Títulos  $< 1:10$  se identifican como "trazas".

Tabla XV: Relación entre el diagnóstico y los valores de los títulos

Paciente	Diagnóstico	Títulos
1	Carcinoma esclerosante del tiroides	1:100
2	Hipertiroidismo	1:20
3	Hipertiroidismo	1:20
4	Hipertiroidismo	1:10
5	Bocio endémico	Trazas
6	Hipertiroidismo	Trazas
7	Hipertiroidismo	1:10
8	Tiroiditis	1:50
9	Hipertiroidismo	1:20

En los pacientes hipertiroides se encontraron títulos que variaron desde trazas ( $< 1:10$ ) hasta 1:20. La paciente con el carcinoma esclerosante del tiroides tuvo título de 1:100, y la paciente con la tiroiditis 1:50. Se analiza este resultado más adelante.

Tabla XVI: Análisis de los pacientes Control

	Número de pacientes	%
Total de pacientes control	9	100
Casos control con aglutinación positiva de anticuerpos contra <u>Y. enterocolitica</u>	0	0

El grupo de pacientes control incluyó inicialmente 10 pacientes escogidos al azar. Sin embargo, al efectuar el análisis, uno de los sueros dio aglutinación severamente positiva. Al ver retrospectivamente a la paciente, padecía un Síndrome de Reiter, el cual puede ser causado por Y. enterocolitica (56). Consideramos, que no puede incluirse en un grupo control para un estudio de Yersinia, a una paciente que tiene un cuadro clínicamente compatible con yersiniosis, sino que los controles deben ser seleccionados "al azar" entre la población sana.

Por lo tanto, el grupo de pacientes control se redujo a 9.

## X DISCUSION DE RESULTADOS

Para el presente trabajo se tomó una serie de 26 pacientes con afecciones tiroideas, para establecer en ellos la presencia o no de anticuerpos que sugieran que han estado o están en contacto con Y. enterocolitica en forma de una infección clínica, subclínica o resuelta.

Se encontró que un 35% de los pacientes tuvieron títulos detectables, lo cual coincide con los trabajos extranjeros, que reportan desde un 30% por ciento hasta 75 por ciento en algunas series (48). Al igual que en estas series, se encontró que en una gran parte de los casos con hallazgo, los pacientes padecían afecciones tiroideas diversas, aunque el lugar principal lo ocupó el hipertiroidismo. Sin embargo, entre las otras enfermedades tiroideas se encontraron tiroiditis, bocio endémico y una neoplasia maligna, las cuales obviamente tienen una presentación clínica, historia natural, etiología y presentación patológica completamente distintas del hipertiroidismo, y también distintas entre sí. Ello coloca también a este trabajo, al querer buscar en Y. enterocolitica un agente causal, ante el análisis de la difícil posibilidad de que un mismo agente pueda causar tan diversa patología en un mismo órgano, con enfermedades que no comporten una etiología común. Sin embargo, si se toma en cuenta la opinión de Lidman (34), quien demostró que los anticuerpos anti - Yersinia son capaces de atacar la membrana de las células epiteliales del tiroides, y de desencadenar luego cambios intracelulares inespecíficos e impredecibles, pudiese situarse al microorganismo en el papel exclusivo de "desencadenante" para ciertos cambios celulares, que según mecanismos desconocidos podrán tomar varios caminos y ser origen de patología múltiple en un mismo órgano.

Sin embargo, debe tenerse claro el hecho de que, en este

trabajo solo se detecta la incidencia mayor de anticuerpos anti-Y. enterocolitica existente en pacientes con patología tiroidea frente a una población control, y que se toman en cuenta todas las posibilidades lógicas que puedan justificar este dato, tal y como se expuso en la revisión de literatura.

En cuanto al esfuerzo por obtener del paciente información acerca de la infección primaria por Y. enterocolitica, resalta lo difícil de obtener este dato. Por un lado, algunos de los pacientes de este trabajo habían iniciado su cuadro tiroideo muchos años atrás, y no recordaban haber tenido un cuadro gastrointestinal antes de iniciarlo. Por otro lado, la diarrea que a menudo acompaña al "síndrome hipertiroideo", puede confundir al paciente y no dejarlo reconocer una diarrea infecciosa. Sin embargo, en el presente estudio es llamativo, que de los pocos pacientes que refirieron recordar con seguridad un cuadro diarréico severo, el 75 por ciento haya aparecido luego en el grupo de los casos en que se encontraron anticuerpos contra Y. enterocolitica. Aun así, en resumen, el dato en el interrogatorio, si bien no debe obviarse, no puede ser considerado como indicador fidedigno de que el paciente haya sufrido la infección por el microorganismo.

La mayor parte (90%) de reacciones de aglutinación de anticuerpos contra Y. enterocolitica se llevó a cabo para antígenos de la cepa PT-6, aislada en Guatemala en 1979 (13). Ello coloca los resultados en una luz muy importante desde el punto de vista epidemiológico en nuestro medio. Se trata de una cepa que ya fue identificada en nuestra población como patógena, puesto que se encontró causando un cuadro de GECA en un paciente pediátrico del Hospital General San Juan de Dios. Por lo tanto, es muy factible esperar de esta cepa la relación para con la glándula tiroidea que se propone en la hipótesis de este trabajo, al menos inequívocamente con la segunda parte de ella. La prime

ra parte de la hipótesis puede aseverarse presuntivamente, ya que se demostraron aquí anticuerpos que el organismo humano forma en respuesta a una infección por Y. enterocolítica, y de estos anticuerpos se ha documentado ya que tienen capacidad invasiva sobre las células del organismo (48). Más aún, en el caso del presente estudio debe enfatizarse que la aglutinación se llevó a cabo con una cepa propia del medio ambiente, y ya identificada como patógena.

A pesar de que los casos positivos son pocos, para darle significancia epidemiológica, es llamativo que los pacientes proceden todos de zonas que no son directamente tropicales, sino de clima templado y frío, pues las altitudes variaron entre 800-2470 metros sobre el nivel del mar.

Ello coincide con el hecho de que en ningún país tropical se ha aislado el microorganismo, según reportes, y que el Latinoamérica su hallazgo se ha llevado a cabo en zonas subtropicales y frías, como Guatemala, Brasil y Argentina (13). Además, la aparente preponderancia de Y. enterocolítica en países nórdicos de Europa, y en los países del norte de América, como se desprende de la revisión de literatura, permite suponer que no se trata de un microorganismo que tenga predilección por climas cálidos tropicales.

En cuanto a los títulos encontrados, volviendo a la revisión de literatura, los autores reportan que inicialmente, al infectarse el paciente con Y. enterocolítica, los títulos ascienden en pocos días a un máximo, que puede ser de valores variables (hasta 1:3500 o más). Sin embargo, hay formadores más lentos o más rápidos de anticuerpos, y así vemos cifras que contrastan de paciente en paciente. En la serie de Jepsen (26) hay pacientes que al quinto día tenían ya títulos de 1:3200, y otros que al onceavo día aun no tenían títulos detectables. En otros, hasta el quinto día =

no se habían detectado aumentos, y en tres días más, al octavo día, ya presentaban títulos de 1:1600. Jepsen encontró principalmente Y. enterocolítica del serotipo 0:3, lo cual no permite sacar conclusiones acerca de una mayor o menor tendencia de uno u otro serotipo para producir un estímulo más fuerte o más débil al SRE del paciente.

En cuanto al tiempo que permanecen elevados los títulos, Jacobs (23) sitúa una caída brusca de los valores al final del segundo mes después de iniciada la infección. Hace énfasis en que la caída no es gradual sino brusca, y que luego de ello, permanecen títulos detectables  $\leq 1:100$  que son indicadores de que existió infección.

Ningún autor especifica si estos títulos  $\leq 1:100$  son estacionarios o si continúa un descenso muy lento. Si fuesen estacionarios, no tendría valor alguno el encontrar títulos cercanos a 1:100 o muy por debajo de esto para sacar conclusiones en cuanto al tiempo de evolución. Por el contrario, si se documentara que los títulos continúan descendiendo posteriormente en forma muy lenta, deberían encontrarse éstos muy bajos en pacientes de mucho tiempo de evolución, y algo más elevados conforme más cerca se está del inicio del cuadro original.

En nuestros pacientes, no se encontró relación alguna entre el tiempo de evolución y los títulos. Todos están por debajo de 1:100, indicando que existió infección, pero se encuentran títulos variables con respecto a diferentes tiempos de evolución. Hay que recordar, que el inicio de un cuadro tiroideo en relación con Y. enterocolítica, se sitúa más o menos tres meses (32a) después del inicio de la infección, y por lo tanto casi todos los pacientes se detectarían ya después de la caída brusca de anticuerpos mencionada por Jacobs (23).

Finalmente, no pudo establecerse en la presente exposición, que cierta afección haya tenido significativamente los títulos más altos. Ya se discutió, que la mayor parte (66%) estuvo constituida por pacientes hipertiroideos, encontrándose títulos variables entre ellos. Tal vez vale la pena mencionar, que los dos pacientes que no tuvieron diagnóstico de hipertiroidismo, presentaron los títulos más elevados. Así una paciente con un carcinoma tuvo títulos de 1:100, y una paciente con una tiroiditis presentó valores de 1:50. La verdadera significación de este dato - deberá establecerse ulteriormente en series más grandes.

En conclusión, puede decirse, que es llamativo el resultado de esta investigación, al igual que de otras, en cuanto al posible papel etiológico que pueda tener Y. enterocolitica en la fisiopatología de las afecciones tiroideas. En qué consiste la verdadera relación, es un dato que aun deberá establecerse, en base a investigaciones ulteriores sobre el particular.

## XI CONCLUSIONES

1. Se tomó para el presente trabajo una serie de 26 pacientes con afecciones tiroideas misceláneas, a fin de buscar de ellos anticuerpos contra Y. enterocolitica, una bacteria que ya ha sido identificada en nuestro medio como patógena, y de la cual se asume que pueda, merced a mecanismos inmunes aun oscuros, inducir ciertos cambios celulares en la glándula tiroidea, que posteriormente resultan en enfermedad glandular. Se incluyeron además nueve pacientes control.
2. El método utilizado para la detección de anticuerpos contra Y. enterocolitica, es el que emplea el Centro Internacional para Yersinia, Instituto Pasteur, Paris. Consiste en la aglutinación directa de anticuerpos, utilizando a la bacteria viable como antígeno. Se trata de un método relativamente sencillo, que en nuestro país se aplicó por primera vez en el presente estudio, bajo instrucciones precisas del Instituto Pasteur.
3. Las cepas utilizadas para el presente estudio, incluyeron los cinco biotipos conocidos de Y. enterocolitica, dos cepas aisladas en Guatemala y los cinco biotipos de Y. pseudotuberculosis.
4. Se encontró reacción positiva de aglutinación en nueve de los 26 casos, lo cual representa un 35 por ciento. En el grupo control, no hubo ningún caso positivo. Esto permite concluir, - que existe definitivamente un mecanismo que relaciona a Y. enterocolitica con las afecciones tiroideas, aunque queda aun por establecerse en qué consiste exactamente. Las diferentes posibilidades propuestas se analizan a lo largo del desarrollo y la discusión del presente trabajo.
5. La mayor parte de aglutinaciones positivas correspondió al

grupo de pacientes hipertiroideos. Aglutinaron además los sueros de una paciente con un carcinoma esclerosante del tiroides, y de una paciente con tiroiditis.

6. Los títulos encontrados no pueden relacionarse con la afección, o sea que no puede concluirse en que cierta afección se asocie a títulos más elevados. Títulos  $\leq 1:100$  indican infección pasada, y mayores de 1:100 indican infección presente.

7. En cuanto al tiempo de evolución, no puede concluirse en que tiempos de evolución más recientes se asocien a títulos más elevados, en afecciones tiroideas. Esto se debe a que al iniciar se la enfermedad tiroidea, generalmente ya pasó el período de la caída brusca de los valores de anticuerpos, y la mayoría de pacientes tendrá títulos en algún valor  $\leq 100$ , sin importar cuanto tiempo después del cuadro tiroideo se tome la muestra. Tampoco parece haber un descenso lento posteriormente, conforme pasa más tiempo.

8. La sintomatología gastrointestinal que caracteriza a la infección inicial por Y. enterocolitica, es a menudo olvidada por el paciente, ya sea por que su mismo cuadro tiroideo se asocia a diarrea y no le permite diferenciar el acceso causado por la bacteria, o porque al iniciar el cuadro tiroideo algunos meses más tarde, no recuerda ya la infección original.

9. La cepa de Y. enterocolitica con la cual se encontró la mayor cantidad de reacciones positivas de aglutinación fue la cepa PT-6, perteneciente al Biotipo 3, serotipo 0:1, 2a, 3 fagotipo -IX. Esta cepa es propia del medio guatemalteco, ya que fué aquí donde se aisló por primera vez y se le identificó como patógena. Es por lo tanto muy factible, que se le encuentre relacionada con varios tipos de patología, incluyendo afecciones tiroideas.

10. Yersinia pseudotuberculosis no presentó ninguna reacción de aglutinación positiva para con los sueros de los pacientes de este estudio.

11. El hallazgo de anticuerpos contra Y. enterocolitica en nuestros pacientes, permite suponer una amplia distribución de la bacteria en nuestro medio, y el hecho de que no se le aisle con mayor frecuencia no es más que un reflejo de la dificultad para su cultivo en laboratorio.

12. Se concluye en que existe una incidencia de infecciones por Y. enterocolitica que es significativamente mayor en pacientes con afecciones tiroideas que en la población normal. Qué mecanismos dan origen a esta asociación, no está claro aún, y deberá establecerse a través de otras investigaciones.

Es sin embargo nuestra opinión, que Y. enterocolitica juega un papel importante en la génesis de las enfermedades tiroideas, pero que su verdadera importancia como factor etiológico necesita aun de más evidencia.

## XII RECOMENDACIONES

1. Estandarizar los métodos de cultivo para el aislamiento de Y. enterocolitica a nivel de laboratorio, así como los métodos de aglutinación de anticuerpos para la bacteria, con el fin de lograr su identificación y obtener cada vez más información acerca de su importancia en Guatemala.

2. Estimular la realización de trabajos de investigación que busquen identificar a Y. enterocolitica como agente patógeno en diferentes ramas de la medicina, incluyendo campos de cirugía, medicina interna, pediatría, salud pública, epidemiología, veterinaria, etc., ya que en otros países se ha identificado a la bacteria en múltiples entidades que atañen a cada una de las ramas mencionadas.

3. Procurar que estas investigaciones se lleven a cabo en diferentes lugares del país, a manera de delimitar no solo la importancia clínica sino también la diseminación geográfica de Y. enterocolitica en Guatemala.

4. Incluir la dosificación de anticuerpos contra Y. enterocolitica en el estudio sistemático de los pacientes con afecciones tiroideas, a manera de establecer la causa verdadera de la relación propuesta en este trabajo.

5. Alertar a las autoridades de Salud Pública a tomar nota del hallazgo del presente trabajo, ya que, al haberse encontrado un porcentaje significativo de enfermos tiroideos que han estado en contacto con Y. enterocolitica, la patología de la glándula tiroidea toma una nueva imagen desde el punto de vista de su prevención, dada la implicación de un factor infeccioso en su génesis.

## XIII BIBLIOGRAFIA

1. Aho, K. 1975. Yersinia Arthritis and related diseases. Clinical and immunogenetic implications. Infections and Immunology in the Rheumatic diseases. WHO/ARC int. symp. London 1975. P. 341-344, Blackwell, London.
2. Bakken, et al. 1975. Hepatitis and Yersinia. The Lancet. 21:1316.
3. Bech, K., Nerup, J. & Larsen, J.H. 1977. Yersinia enterocolitica infection and Thyroid Diseases. Acta Endocrinológica. 84:87-92.
4. Bech, K. et al. 1977. Thyroid Disease and Yersinia enterocolitica. The Lancet. 8020:1060.
5. Bech, K. et al. 1974. Thyroid Disease and Yersinia. The Lancet. 7886:951.
6. Benkestok, T. 1979. Association of Pancreas Affection and Yersiniosis. Acta Med. Scand. 205:255-56.
7. Bisset, M. 1976. Yersinia enterocolitica Isolates from Human in California, 1968-75. Jour. Clin. Microbiol. 4:137-144.
8. Black, T. 1978. Epidemic Yersinia enterocolitica Infection due to contaminated chocolate milk. New Engl. J. Med. 298:76.
9. Braunstein, H., Tucker, E. & Gibson, C. 1971. Mesenteric Lymphadenitis due to Yersinia enterocolitica; report of a case. Am. Jour. Clin. Path. 55:506-510.

10. Brent, Ch. et al. 1976. Temperature dependant Cultural and Biochemical characters of rhamnose-positive Yersinia enterocolitica. J. Clin. Microbiol. Feb.: 119-127.
11. Caprioli, T., Drapeau, A.J. & Kasatiya, S. 1978. Yersinia enterocolitica: serotypes and biotypes isolated from humans and the enviromente in Quebec, Canadá. J.Clin. Microbiol. 8: 7-11.
- 11a. Duburque, Bernhard. 1976. Formes cliniques de l'infection humaine a Yersinia Enterocolitica. Thèse pour le Doctorat en Médecine. Université Paris-VII, Faculté de Médecine Laboriboisiere-Saint Louis. P 113-119.
12. Gardner, P. & Provine, H. 1975. Manual of acute bacterial infections. 1<sup>st</sup> edition, Little, Brown & Co. P. 71, 85, 296.
13. Gini, G. & Torres, M. 1979. Primeros aislamientos de Yersinia enterocolitica en Centro América y revisión de literatura. Rev. Lat-amer. Microbiol. 21:107-113.
14. Gómez Sáez, et al. 1979. Yersinia enterocolitica and Thyroid disease. The Lancet. 8117:678.
15. Gordon, et al. 1978. Report of a case. New Eng. J. Med. 298:977.
16. Gordon, et al. 1978. Yersinia enterocolitica infection. New Eng. J. Med. 298:977c.
17. Greenwood, et al. 1975. Clinical isolation of Yersinia enterocolitica: cold temperature enrichment. J. Clin. Microbiol. 2:559-60.
18. Grumet, et al. 1974. J. Clin. Endrocrinol. 39:1115.
19. Ham, A. 1975. Tratado de Histología. Editorial Interamericana, 6<sup>a</sup> edición, p. 756-757, 220.
20. Harrison, Tratado de Medicina Interna. Editorial Prensa Médica Mexicana, 4<sup>a</sup> edición, p. 1036, 1038, 1041, 1045.
21. Hoepflich, P. 1977. Infectious diseases- A modern treatise of Infectious precoss. Editorial Harper-Row, 2<sup>nd</sup> edition, p. 544-45.
22. Iversen, K. 1949. An epidemic view of Thyrotoxicosis in Denmark, during World War II. Am. Jour. Med. Sc. P. 121-129.
23. Jacobs, J. 1975. Yersinia enterocolitica Arthritis. Pediatrics. 55:236-43.
24. Jacobs, J. 1978. Report of a case. New Eng. J. Med. 298:977.
25. Jawetz, E. Microbiología Médica. Editorial MM, OPS, 5<sup>a</sup> edición. P. 247.
26. Jepsen, et al. 1976. Yersinia enterocolitica infection in patients with acute surgical abdominal disease. Scand. Jour. Infect. Dis. 8:189-194.
27. Keddie, et al. 1977. Yersinia and Thyroid disease. The Lancet. 8052/3:1368.
28. Kemple, K., et al. 1977. The Histocompatibility Complex and Rheumatic disease. The Med. Clin. of N. Am. March: 334-40.

29. Krupp, M. & Chatton, M. 1976. Diagnóstico clínico y tratamiento. Lange Medical Publications. P. 904.
30. Lassen, J. 1972. Yersinia enterocolitica in drinking water. Scand. Jour. of Inf. Dis. 4:125-27.
31. Langford, W.V. 1972. Yersinia enterocolitica isolated from animals. Can. Vet. Jour. 13:109-113.
32. Leading article. 1975. Polyarthrititis and Yersinia enterocolitica. Brit. Med. Jour. 2:404-405.
- 32a. Legoux, et al. 1980. Hiperthyroidism one month after enterocolitis due to Yersinia enterocolitica. The Lancet. 8166:482-83.
33. Lennette, Spaulding & Traunt. 1976. Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology. Feb.: 119-27.
34. Lidman, et al. 1974. Yersinia enterocolitica antibodies and Thyroid disease. The Lancet. Dec.: P. 1449.
35. Mäki, et al. 1978. In vitro invasiveness of Yersinia enterocolitica isolated from children with diarrhea. Jour. Infect. Dis. 138 (5): 677-680.
36. Mantse, et al. 1978. Liver abcess with Yersinia enterocolitica. Canad. Med. Assoc. Jour. 119 (8): 922:3.
37. Meulengracht, E. 1945. Acta Médica Scand. 121: 446.
38. Mollaret, H.H. 1979. Comunicación personal, Instituto Pasteur, Paris.
39. Nahamias, A. et al. 1976. Newer Microbial agents in diarrhea. Hosp. Pract. March: P. 75-82.
40. Nilehn, B. 1969. Studies on Yersinia enterocolitica with special reference to bacterial diagnosis and occurrence in human acute disease. Acta Pathol. Microbiol. Scand. - 206:1-48.
41. Nilehn, B. 1967. Studies on Yersinia enterocolitica. Acta Pathol. Microbiol. Scand. 71:612.
42. Pai, C. & Mars, V. 1978. Production of enterotoxin by Yersinia enterocolitica. Infection and immunity. March: P. 908-11.
43. Pai, C. et al. 1978. Prevalence of enterotoxigenicity in human and non human isolates of Yersinia enterocolitica. Infection and immunity. Nov.: P. 334-38.
44. Partnoy et al. 1979. Yersinia enterocolitica septicemia with neumonia. Cand. Med. Assoc. Jour. 120 (1):61-2.
45. Quan, R.J. et al. 1974. Experimental pathogenicity of recent isolates of Yersinia enterocolitica. Jour. Infect. Dis. 129:341-344.
46. Reynolds, et al. 1978. Antibodies to Yersinia enterocolitica serotype 0:3 in Thyroid disease. Br. Med. Jour. Aug. 1978.
47. Schleifstein, & Coleman. 1939. An unidentified micro-organism resembling B. lignieri and Pasteurella Pseudotuberculosis, pathogenic for man. New York J. Med. 39:1749: 1753.

48. Shenkman, L. et al. 1976. Antibodies to Yersinia enterocolitica in Thyroid disease. Ann. Int. Med. 85:835-39.
49. Sonnenwirth, A. 1969. Yersinia enterocolitica as an ethiologic agent in Meningitis. Bacterial Protocol. 69:87.
50. Swarbrick, et al. 1979. Chlamidia, Cytomegalovirus and Yersinia enterocolitica in inflammatory bowel disease. The Lancet. 8132.
51. The Lancet Editorial. 1977. Thyroid disease and Antibodies to Yersinia. 8014: 734-35.
52. Toma, S. et al. 1975. Isolation of Yersinia enterocolitica from Swine. Jour. Clin. Microbiol. 6(2): 478-81.
53. Tsai, T. 1978. Letter to the editor. New Eng. J. Med. 298:977.
54. U.S. Dept. of Health, Education and Welfare. Gastrointestinal Illness, Weekly report. 24:141-42.
55. Von Bornsdorff, et al. 1974. Yersinia enterocolitica infection and Thyroid disorders. The Lancet. 7896:1565-66.
56. Ward, J. & Atcheson, S. 1977. Infectious Arthritis. Arthritis and diarrhea. The Med. Clin. of N. Am. March: P. 325-26.