

Doctor, ¿tiene cinco minutos?

COMITÉ EDITORIAL

Brote de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga O104:H4 en Alemania

MARTA RIVAS*, ISABEL CHINEN*

DESCRIPCIÓN DEL BROTE

Desde el 2 de mayo al 28 de junio de 2011, se notificaron 881 casos de síndrome urémico hemolítico (SUH), en Estados de la Unión Europea, incluyendo 32 defunciones, y 3.141 casos de infecciones asociadas a *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC) O104:H4. La mayoría de los pacientes fueron mayores de 20 años (88%) y de sexo femenino (70%). Del total de casos, 95% fueron notificados por Alemania, registrándose la mayor frecuencia (66%) en 5 estados del norte del país. Casos de SUH y diarreas fueron también comunicados por Austria, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Luxemburgo, Noruega, Países Bajos, Polonia, Suecia, Suiza, Reino Unido y República Checa.

La curva epidemiológica mostró la ocurrencia de 1 a 2 casos de SUH por día entre el 1° y 8 de mayo, incrementándose la incidencia en los días siguientes, alcanzándose el máximo el día 19 de mayo con 39 casos de SUH notificados. A partir del 10 de junio, el número de casos notificados ha ido disminuyendo, lo que indica que se está llegando al final del brote.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos informaron que hasta el 23 de junio, se identificaron cinco casos confirmados y un sospechoso fallecido de infección por STEC O104:H4. Tres casos presentaron SUH. De los seis casos, cinco tuvieron como vínculo epidemiológico el viaje a Alemania. Por otra

parte, la Agencia Pública de Canadá confirmó un caso con antecedente de viaje a Alemania. El 24 de junio, Francia informó sobre la ocurrencia de 8 casos de diarrea sanguinolenta, 7 de los cuales desarrollaron SUH. En tres pacientes se confirmó la infección por STEC O104:H4.

Ciertas características se destacan en este brote: 1) el alto número de casos de SUH; 2) que afecta fundamentalmente a adultos, a diferencia de lo que ocurre habitualmente con los casos de SUH post-entérico, en el cual la población más afectada son los niños; 3) que dos tercios de los casos son mujeres. Profesionales alemanes compartieron con clínicos y nefrólogos de 16 estados miembros de la Unión Europea, y de distintas sociedades científicas, sus experiencias clínicas en la atención y tratamiento de los pacientes.

Ellos señalaron que la infección severa con STEC/VTEC O104:H4 se presentó como una enfermedad de tres fases: 1) en la admisión, aproximadamente el 80% de los pacientes presentaron diarrea sanguinolenta, y el 20% diarrea acuosa; 2) en el 25% de los casos con diarrea sanguinolenta, aparecieron criterios compatibles con SUH (anemia hemolítica, trombocitopenia y fallo renal) después de 3-5 días; 3) se observó la aparición de síntomas neurológicos después de 3-10 días en aproximadamente el 50% de los casos con SUH, aún en aquellos casos en los cuales la evolución clínica y los marcadores de laboratorio estaban mejorando. Estos pacientes que parecían mejorar o respondían a la terapia, tenían recaídas y algunos de ellos debieron ser hospitalizados a los 2-4 días del alta. Los neurólogos se sorprendieron por la severidad de los síntomas que iban desde desorientación leve y disociación cognitiva a estupor o convulsiones severas. A pesar de esta presentación clínica, el examen radiológico mostraba solo leves alteraciones en algunos casos.

* Servicio Fisiopatogenia, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas – ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”.
Av. Vélez Sarsfield 563,
(1281) Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina. mrivas@anlis.gov.ar

Diversos alimentos han sido identificados como probables vehículos de infección. Las investigaciones iniciales señalaron a los vegetales crudos y las ensaladas consumidas en el norte de Alemania fuente de infección. Por ello, el RKI y las autoridades de salud de Hamburgo, recomendaron un mayor cuidado en el manejo de frutas y vegetales, y para el área afectada del norte de Alemania, no consumir tomates crudos, pepinos y lechugas, además de las prácticas higiénicas habituales. Investigaciones posteriores más exhaustivas implicaron a brotes orgánicos de distintas semillas producidos en una granja de Lower Saxony, cerca de Hamburgo, como causales del brote.

DESCRIPCIÓN DE LA CEPA

Las investigaciones iniciales realizadas por el Centro de Referencia Nacional para *Salmonella* y otras Bacterias Entéricas, del Instituto Robert Koch (RKI) de Alemania, caracterizaron a la bacteria causante del brote como STEC del serotipo O104:H4 productor de toxina Shiga del tipo 2 (Stx2). Sin embargo, la cepa no portó los factores de virulencia accesorios que caracterizan a las cepas virulentas de STEC: 1) la isla de patogenicidad LEE (del inglés, *locus for enterocyte attaching/effacing*) que codifica distintos factores implicados en la patogenia, entre ellos la proteína intimina (gen *eae*); y 2) la enterohemolisina codificada en un megaplásmido (gen *ehxA*). La cepa es resistente a telurito de potasio, por lo tanto desarrolla en placas de agar CT-SMAC y tiene actividad de β -glucuronidasa. Además, mostró resistencia a los siguientes antimicrobianos: ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam, cefuroxima, cefoxitina, cefotaxima, ceftacídima, cefpodoxima, estreptomycin, ácido nalidíxico, tetraciclina y trimetoprima/sulfametoxazol. Se detectó la presencia de una β -lactamasa de amplio espectro (BLEA) TEM-1 y una β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) tipo CTX-M. Todos los aislamientos clínicos presentaron patrones de macrorestricción indistinguibles por *Xba*I-PFGE, y por MLST correspondió al tipo: ST678 (*adk6*, *fumC6*, *gyrB 5*, *icd 136*, *mdh 9*, *purA 7*, *RecA 7*).

La cepa presentó los siguientes factores de virulencia correspondientes a la categoría de *E. coli* enteroagregativa (EAggEC): *aatA*

(gen transportador de proteínas ABC); *aggR* (gen regulador de los genes del plásmido Vir); *aap* (gen de la proteína secretada-dispersina); *aggA* (gen de la subunidad fimbrial AAF/I); *aggC* (gen del operón de la fimbria AAF/I).

El Centro Colaborador de OMS para Referencia e Investigación de *Escherichia* y *Klebsiella*, de Copenhague, Dinamarca, informó interesantes hallazgos sobre la naturaleza y posible origen de la cepa implicada en el brote. Utilizando métodos genotípicos validados, los investigadores demostraron que: 1) la cepa no es una típica STEC virulenta sino un patotipo híbrido raro que porta la codificación mediada por fagos para la Stx2 pero con una base genética de EAggEC, a la cual se la denominó *E. coli* enteroagregativo productor de toxina Shiga/Verotoxina (EAggEC STEC/VTEC); 2) porta la codificación de un receptor para la aerobactina quelante de hierro (*iron-chelating aerobactin*), factor de virulencia descrito en cepas de *E. coli* extraintestinales; 3) tiene relación con cepas EAggEC STEC/VTEC descritas previamente, como por ejemplo las asociadas al brote ocurrido en Francia en 1998.

Estos hallazgos podrían explicar el inesperado alto grado de virulencia de la cepa epidémica STEC/VTEC descrita, que no codifica para la isla de patogenicidad LEE. Probablemente, el fenotipo de adherencia enteroagregativo podría conferirle a estas cepas de *E. coli* O104, la capacidad de colonizar la mucosa intestinal de las personas infectadas tan eficientemente como las cepas típicas STEC/VTEC LEE-positivas. La diferencia en el mecanismo de adherencia explicaría por qué estas cepas causan enfermedad severa en adultos más que en niños, como sería usual de esperar de una cepa STEC/VTEC asociada a SUH post-entérico. Adultos y niños podrían diferir en su susceptibilidad a la adherencia y/o propiedades de colonización por este tipo de cepas EAggEC-STE/C/VTEC. Obviamente dilucidar este aspecto requiere de más estudios y no se puede excluir que la diferencia de frecuencia de SUH entre niños y adultos, observados en el brote, pueden solo reflejar una diferencia en la exposición.

El genoma de la cepa implicada en el brote ha sido secuenciado (ftp://ftp.genomics.org.cn/pub/Ecoli_TY-2482) y presenta un tamaño de aproximadamente 5.2 Mb. El análisis de la secuencia indicó que esta bacteria es un STEC del serogrupo O104 que tiene un 93% de similitud con la cepa EAggEC 55989,

la cual fue aislada en la República Central de África y reconocida como causal de casos severos de diarrea. La nueva cepa ha adquirido, por transferencia horizontal, secuencias específicas que parecen ser similares a aquellas involucradas en los mecanismos de patogenicidad de la colitis hemorrágica y del SUH.

DIAGNÓSTICO

Los laboratorios de la Red Europea recomiendan realizar el aislamiento del espécimen clínico en placas de β -lactamasa de espectro extendido (ESBL), por ejemplo Medio Triptona Bilis X-glucuronido, el cual permite el crecimiento de las cepas del brote e inhibe la mayoría de otras cepas de *E. coli*. También se puede utilizar Agar MacConkey Sorbitol suplementado con cefixima-telurito de potasio (CT-SMAC) a 37° C, 41,5° C y 44° C. Para el tamizaje rápido de las muestras clínicas en los laboratorios de nivel I y II proponen realizar aglutinación en lámina con el antisuero a-K9, a partir de zona de confluencia de los cultivos en placa o de pools de 5-10 colonias aisladas. Otra alternativa es realizar el tamizaje rápido por métodos moleculares dirigidos a la detección del gen *stx2/vtx2* como PCR, PCR Real Time o kits comerciales. Luego, la cepa debe ser confirmada por ensayo de aglutinación para O104, presencia del gen que codifica para *stx2*, y ausencia del gen *eae*, según corresponda. La metodología recomendada para el aislamiento de STEC a partir de alimentos, es el procedimiento correspondiente a la ISO/WD TS 13136, 2009.

SITUACIÓN EN ARGENTINA

Ante el alerta por la situación del brote en Alemania y su diseminación a otros países, el Ministerio de Salud difundió el Alerta Epidemiológico N° 8 “Fortalecimiento de la vigilancia de SUH, diarrea con sangre y STEC, de las medidas de prevención y control” a todo el país. En ese marco, se enfatizó la importancia de la higiene personal, la utilización de agua segura y el cuidado en la elaboración de los alimentos, como herramientas al alcance de todos para prevenir enfermedades. Para tal fin, ha creado el sitio web <http://aguasegura.msal.gov.ar/>.

REFERENCIAS

1. Brote por STEC O104:H4 en Alemania. Actualización y documentos relacionados. Disponible en www.anlis.gov.ar.
2. Scheutz F, Møller Nielsen E, Frimodt-Møller J, Boisen N, Morabito S, Tozzoli R, Nataro JP, Caprioli A. Characteristics of the enteroaggregative Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 strain causing the outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, May to June 2011. *Eurosurveillance* June 2011;16 (24).
3. Struelens MJ, Palm D, Takkinen J. Enteroaggregative, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak: new microbiological findings boost coordinated investigations by European public health laboratories. *Eurosurveillance* June 2011;16 (24).
4. Jansen A, Kielstein JT. The new face of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* infections. *Eurosurveillance* June 2011;16 (25).

En esta Sección queremos reflexionar sobre los diferentes aspectos que nos depara hoy la Ciencia Médica. Por eso consideramos necesario recordar las enseñanzas de nuestro gran Maestro de la Pediatría, el Dr. Carlos Arturo Gianantonio (1926-1995).

Gianantonio impactaba al hablar de la necesidad del cuidado hacia el otro. Se debía considerar ese cuidado en cada acto médico, que por las circunstancias en que se desarrolla lo hacen en si mismo un acto irreproducible y único para cada caso particular. Él lo expresaba así: *Hay un autodiagnóstico previo*

que es de una enorme importancia. Este diagnóstico de los padres, que no figura en ningún libro de medicina, tiene un período de observación muy prolongado que nace de una relación con ese niño desde antes de nacer.

De ahí que motivamos a nuestros lectores a recapacitar sobre los hechos ocurridos recientemente a raíz de las diversas opiniones vertidas en este caso –pero existen cotidianamente muchos más–, sobre la morbilidad y mortalidad ocasionada por una “nueva” cepa de *Escherichia Coli* productora de toxina shiga, tal como lo relata el texto anterior.

Y considerar a la vez la difícil tarea realizada en este Hospital de Niños por el Dr. Gianantonio, cuando entre 1958 y 1970 estudió con especial dedicación científica el síndrome urémico hemolítico (S.U.H.) ocasionado como más tarde se supo por la toxina shiga de *Escherichia coli*. La *anemia uremia*, como se la llamaba en un principio fue considerada por todos los especialistas una enfermedad del riñón. Gianantonio pudo en ese entonces demostrar que se trataba de una enfermedad sistémica y que el riñón era sólo uno de los órganos de choque, por lo que merecía un enfoque terapéutico particular.

Este concepto aplicado en la práctica pediátrica tuvo y tiene gran importancia en la detección de enfermedades nuevas o aspectos de cada una de ellas.

De acuerdo a sus observaciones padres y equipo de salud empezamos a detectar un "curioso" síndrome, que aparecía en niños con inusual gravedad.

Sus estudios y los de sus colaboradores permitieron caracterizar esa entidad compleja, el S.U.H. y diferenciarlo de otro grupo de cuadros de la infancia que también cursaban con insuficiencia renal aguda. Así es como se pudo reconocer y establecer las modalidades de comienzo, los elementos de diagnóstico, la conducta terapéutica y el cuidado integral de los pacientes. Los estudios del Dr. Gianantonio fueron reconocidos a nivel mundial por nefrólogos infantiles y por todo el ambiente médico en general.

Queremos homenajearlo en estas líneas recordando sus pasos por el Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez" (1957-1979), donde no sólo se lo recuerda como un gran médico sino como un gran ser humano. Desafortunadamente, al no admitir la cesantía impuesta a varios de sus colegas, renunció a su cargo alejándose de su querido hospital en 1977. También fue memorable como Editor Jefe de la Revista de nuestro querido *Niños* (1974-1977).

A partir de 1985, en el Servicio de Infectología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, el Dr. López y su equipo continúan realizando estudios relevantes en el diagnóstico y tratamiento del SUH.

Comité Editorial

Publicaciones del Dr. Carlos A. Gianantonio al respecto

- Aislamiento del agente causal del SUH (Mettler N, Gianantonio CA y Parodi AS). *Medicina* XXIII: 139-142, 1963.
- Síndrome urémico-hemolítico en la infancia (Gianantonio CA). *Soc. Investig. Pediatr.*, Punta del Este, R.O.U., 1963.
- Síndrome urémico-hemolítico en la infancia (Gianantonio CA). *Soc. Investig. Clínica*. Buenos Aires, 1963.
- Hemolytic uremic syndrome (Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharzu F, Rutty A y Mendilaharzu J). *The Journal of Pediatrics* 1964;64:478-491.
- Síndrome urémico-hemolítico; enfermedad renal crónica (en colaboración). IV Reunión Soc. Investig. Pediatr., Mar del Plata, 1964.
- Cinco preguntas sobre el síndrome urémico hemolítico (Gianantonio CA). *Rev. Hospital de Niños* 1965; N° 28.
- Hemolytic uremic syndrome (Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharzu F). *Proceedings 3rd International Congress of Nephrology*. Washington, USA; 3: 24-36.
- Síndrome urémico-hemolítico (Gianantonio CA). *Actas Congreso Latinoamericano de Pediatría*, México, 1966.
- Alteraciones de la fracciones globulínicas séricas en el curso del SUH (en colaboración). Presentado en VI Reunión Anual de la Sociedad Latinoamericana de Investig. Pediatr., Alta Gracia, Córdoba, 1966.
- Estudio del sistema fibrinolítico en el SUH (en colaboración). Presentado en XII Reunión Soc. Investig. Clínica, Salta, 1967. Publicado en *Medicina* 1967;27: 377.
- Hemolytic uremic syndrome. Renal status of 66 patients at long-term follow-up (Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharzu F y Gallo G). *The Journal of Pediatrics* 1968;(72): 757-765.
- Síndrome urémico-hemolítico. Nefrología (Gianantonio CA). Director J. Howard. Santiago de Chile: Edit. A. Bello; 1968.
- Hemostasia en el síndrome urémico-hemolítico (en colaboración). Presentado en VIII Reunión de Soc. Latinoamericana de Investig. Pediatr., Lima, Perú, 1968.
- Coagulation studies in the hemolytic uremic syndrome (Sanchez Avalos J, Vitacco M, Molinas F, Peñalver J y Gianantonio CA). *The Journal of Pediatrics* 1970; 76:538.
- Tratamiento anticoagulante en el SUH (Vitacco M, Sanchez Avalo J y Gianantonio CA). *Red Medicina* 1970;Vol. XXX.
- Acute renal failure in the hemolytic-uremic syndrome (Gianantonio CA, Vitacco M y Mendilaharzu F). *Proc. Int. Congreso Mundial de Pediatría*. Wien, Austria. Vol. X pag. 255-260, 1971.
- Tratamiento con heparina del SUH (en colaboración). XI Reunión Soc. Latinoamericana de Investig. Pediatr. Caiobá. Brasil, 1972.
- Síndrome urémico hemolítico (Gianantonio CA). En: *Nefrología Pediátrica*, Edit. Médica Paname-

- ricana, Biblioteca de Pediatría. Cap. XIII, 161-181, 1973.
- Heparin in hemolytic-uremic syndrome. (Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Gallo GE y Sojo ET). *Nephron* 1973;11: 174-192.
 - Heparin in hemolytic-uremic syndrome (en colaboración). *The Journal of Pediatrics* 1973; 83(2): 271.
 - Hemolytic uremic syndrome (Gianantonio CA). Capítulo del libro "*Pediatric Nephrology*" de Chester M. Edelman Jr., 1981.
 - Extrarenal manifestations of the hemolytic uremic syndrome (Gianantonio CA). Capítulo del libro "*Pediatric Nephrology*" de J. Strauss, 1984.
 - Past and present of the hemolytic uremic syndrome in Argentina (Gianantonio C.A). Capítulo del libro "*Pediatric Nephrology*" de J. Strauss, 1984.
 - Hemolytic-uremic syndrome (Gianantonio CA). En libro "*Pediatrics kidney diseases*" de C. Edelman. Boston, USA: Edit. Little, Brown, Co.;1984.
 - Hemolytic uremic syndrome (Gianantonio CA). Capítulo del libro "*Acute renal failure*" de Vittorio E. Andreucci. Boston, USA: Edit. M. Nijhoff; 1984.
 - The HUS in Argentina. Extrarenal manifestations of the HUS (Gianantonio CA). En libro "*Acute renal disorders*" de J. Strauss. Boston, USA: Edit. M. Nijhoff.; 1984.
 - Coagulación intravascular. Síndrome urémico-hemolítico (Gianantonio CA). En: "*Pediatría*" del Dr. Julio Meneghello. Chile: Edit. Méditerranée; 1986.
 - Síndrome urémico-hemolítico de la infancia. Su relación con la presencia de verotoxina libre fecal (Gianantonio CA, De Cristofano, Fayad, Ferraris J, Cortines C, Ramirez J y Ascione A). *Archivos Argentinos de Pediatría* 1986; 84: 339.
 - Coagulación intravascular diseminada (Coagulopatía por consumo). Síndrome urémico hemolítico. En: "*Pediatría*" de Menghello et al. Edit. Méditerranée 4ª ed. Vol. 2: 1297; 1991.