

I JORNADA NACIONAL DE ACTUALIZACION SOBRE SINDROME UREMICO HEMOLITICO

EPIDEMIOLOGIA, TRATAMIENTO Y ESTRATEGIAS DE PREVENCION

ROL DEL LABORATORIO EN LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA

Buenos Aires: 29 de noviembre de 2006

Marta Rivas

Servicio Fisiopatogenia

INEI – ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”

Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias

Ministerio de Salud

mrivas@anlis.gov.ar

EMERGENCIA DE *Escherichia coli* O157:H7

- En 1982, reconocimiento de *E. coli* O157:H7 como patógeno humano asociado a dos brotes de colitis hemorrágica en Oregon y Michigan, EE.UU. con 47 personas afectadas
- *E. coli* O157:H7 es el prototipo de un grupo de otros serotipos de *E. coli* que comparten el mismo potencial patogénico



DEFINICION DE EHEC

- Cepas de *E. coli* productor de toxina Shiga (STEC) que producen enfermedades severas en el hombre pertenecen a la categoría de *E. coli* enterohemorrágico (EHEC)
- EHEC es un subgrupo dentro de los STEC
- Factores de virulencia en cepas EHEC:
 - Toxina Shiga (Stx1, Stx2, variantes de Stx1 y Stx2)
 - Factores de adherencia: Isla de patogenicidad (LEE)
 - Enterohemolisina (EHEC-Hly)
- Humanos: > 150 serotipos; 50 serotipos asociados a SUH
- Animales, alimentos, otros reservorios: > 200 serotipos

SEROPATOTIPOS DE STEC: CLASIFICACION

Karmali et al., 2003

Seropatotipos	Incidencia Relativa	Frecuencia de asociación con brotes	Asociación con enfermedad severa	Serotipos
A	Alta	Común	Si	O157:H7, O157:NM
B	Moderada	No común	Si	O26:H11, O103:H2, O111:NM, O121:H19, O145:NM
C	Baja	Rara	Si	O8:H19, O91:H21, O113:H21, O174:H28, otros
D	Baja	Rara	No	Múltiples
E	No humano	No aplicable	No aplicable	Múltiples

E. coli PRODUCTOR DE TOXINA SHIGA

Prototipo es *E. coli* O157:H7

■ Causa

- Diarrea acuosa no complicada
- Diarrea sanguinolenta
- Colitis hemorrágica
- Síndrome urémico hemolítico (SUH)



■ Reservorio → animales → rumiantes → ganado

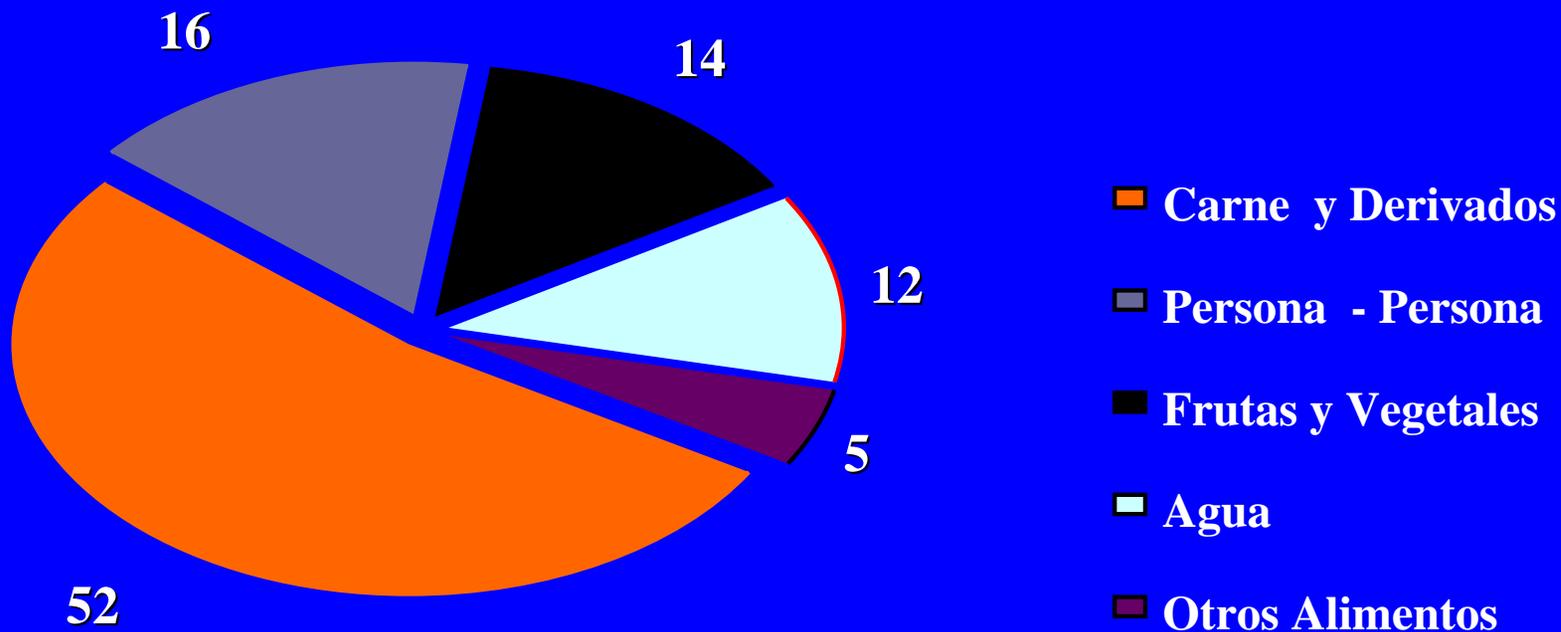
■ Transmisión:

- carne
- otros alimentos
- agua
- contacto con el ganado
- persona a persona



Dosis infectiva < 100 UFC/g

BROTOS DE ENFERMEDAD POR *E. coli* O157:H7 DE ORIGEN CONOCIDO EN EE.UU.



Fuente: Meng y Doyle

Historia natural de la infección por *E. coli* O157:H7

Ingestión de *E. coli* O157

3 - 4 días

Diarrea sin sangre, dolor abdominal

80% 1 - 2 días

Diarrea con sangre

90%

Resolución

6 - 8 días

10%

SUH

FACTORES DE RIESGO DE EVOLUCION A SUH

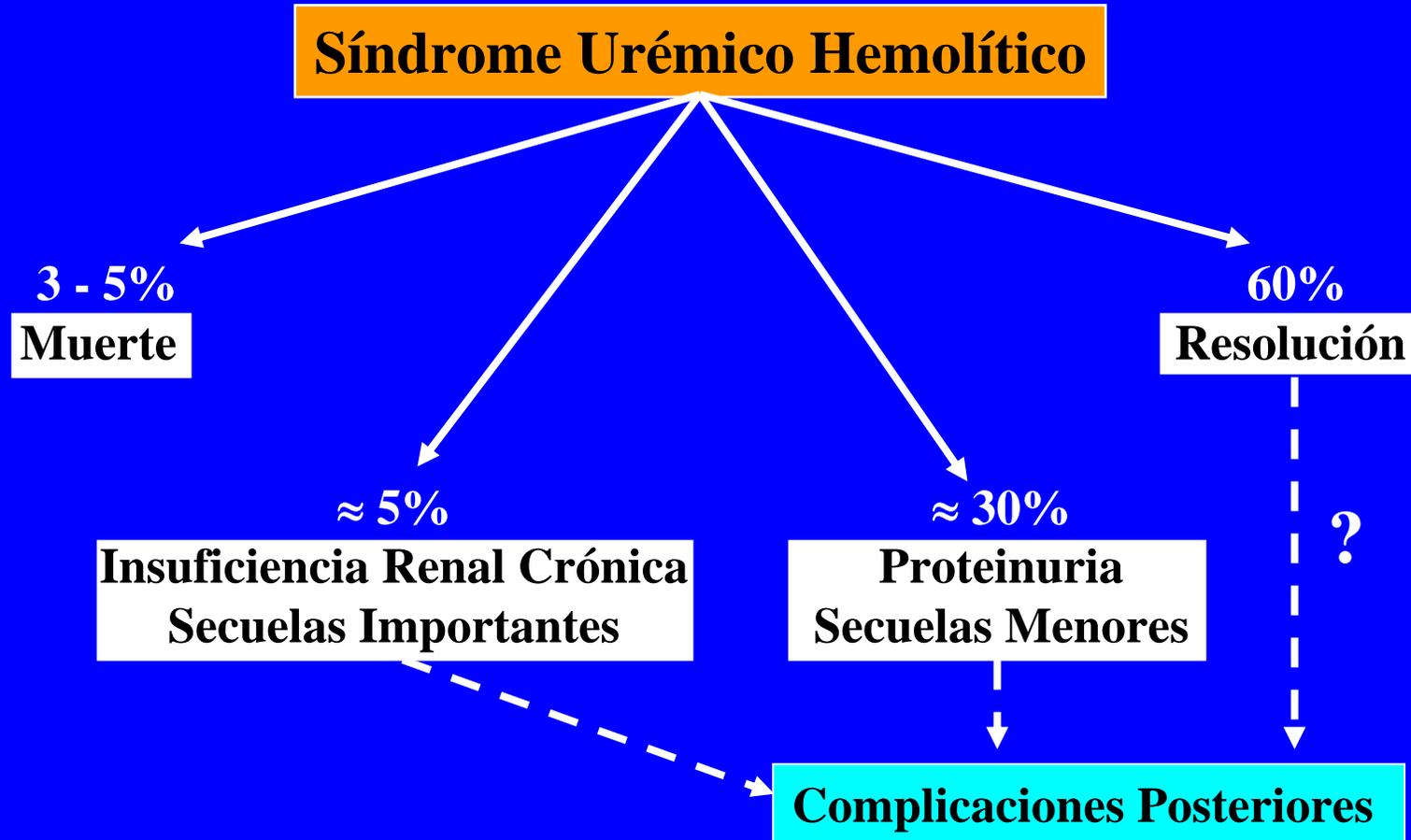
- **Edad: personas menores de 5 años y mayores de 60 años**
- **Pródromo diarreico corto, con diarrea sanguinolenta**
- **Fiebre**
- **Leucocitosis**
- **Uso de terapia antimicrobiana para el tratamiento de la diarrea**
- **Uso de agentes que disminuyen la motilidad intestinal**
- **Tipo de toxina Shiga producida**

SINDROME UREMICO HEMOLITICO

Entidad clínica y anatomopatológica caracterizada por la triada:

- Anemia hemolítica microangiopática
- Trombocitopenia
- Insuficiencia renal aguda

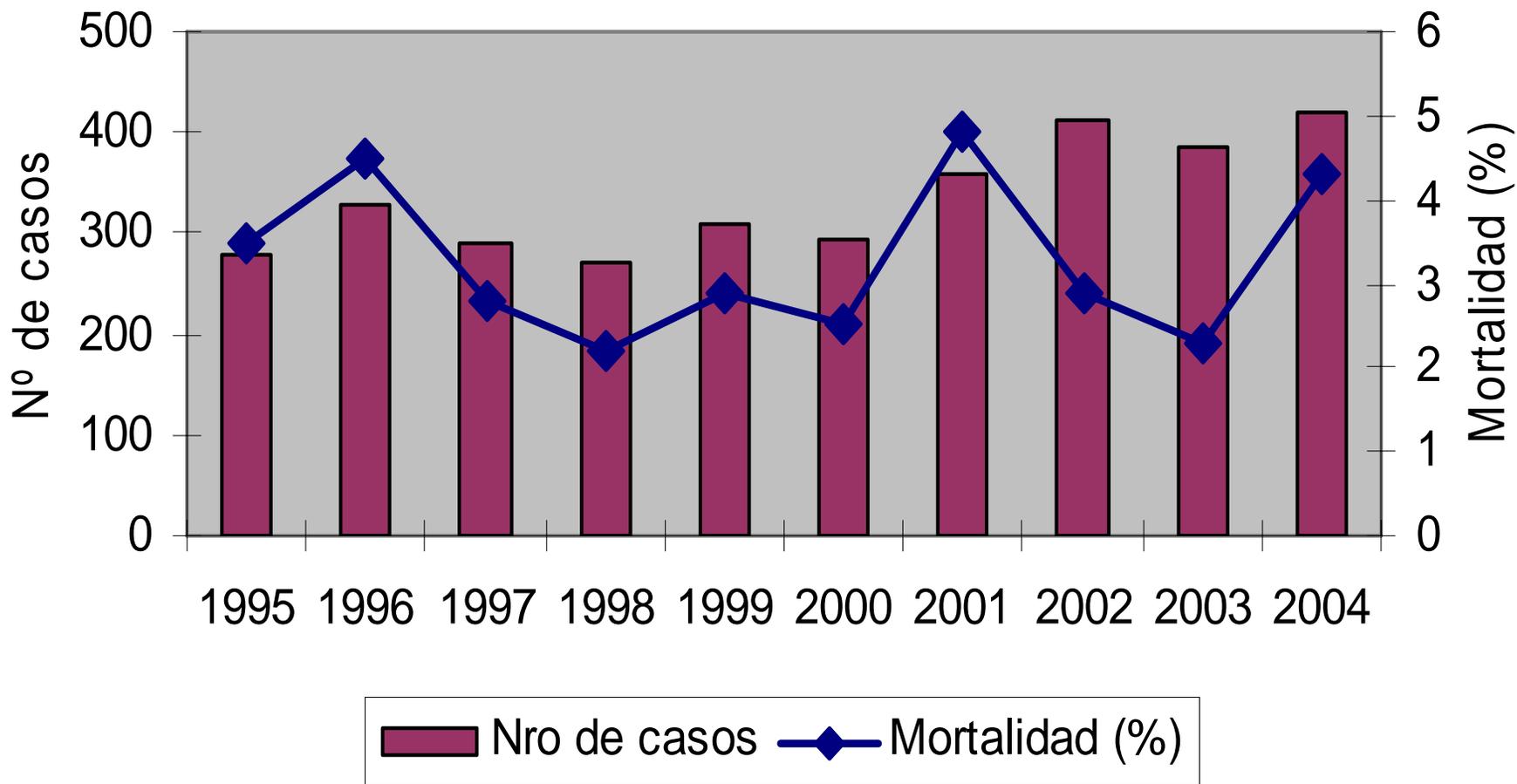
HISTORIA NATURAL DEL SUH POST-ENTERICO



SUH EN ARGENTINA

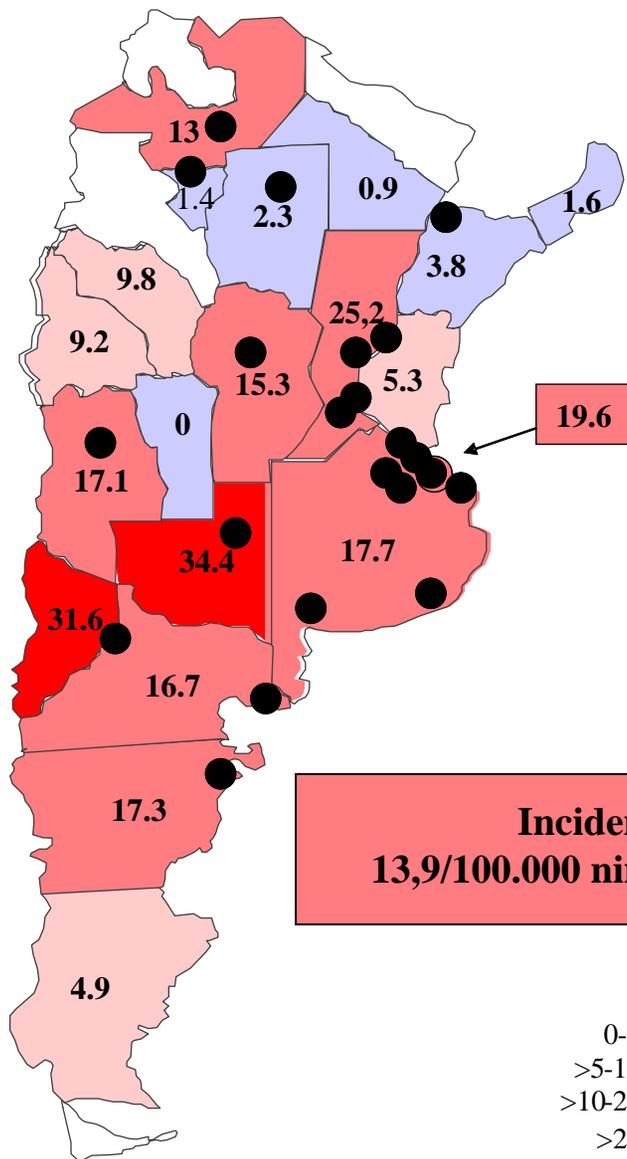
- Alrededor de 300 a 400 casos nuevos por año
- Tasa de notificación: 13,9/100.000 niños < 5 años, mas de 7.000 desde 1965
- Pródromos: Diarrea 90%, sanguinolenta 75%
- 1^a causa pediátrica de IRA y 2^a causa de IRC
- Responsable del 20% de transplantes renales
- Niños < 5 años, sin diferencias por sexo
- Evidencia de infección por STEC en el 50% de casos de SUH
 - O157:H7 el serotipo prevalente
 - *Shigella dysenteriae* Tipo 1 no aislada
- Notificación Obligatoria, semanal, individualizada

SUH 1995-2004: TENDENCIAS

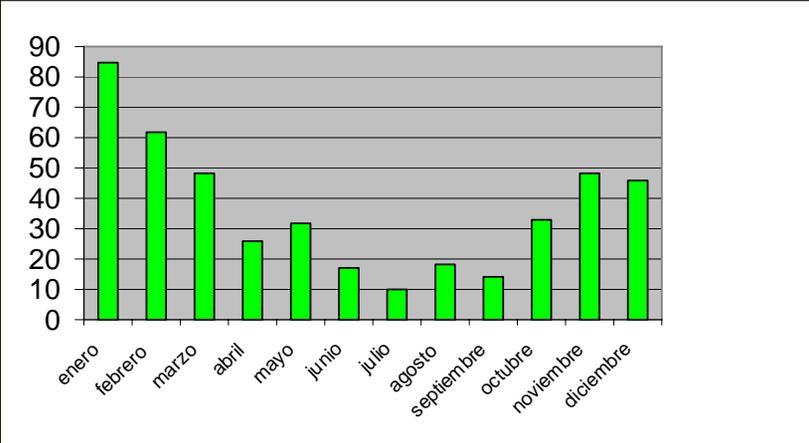
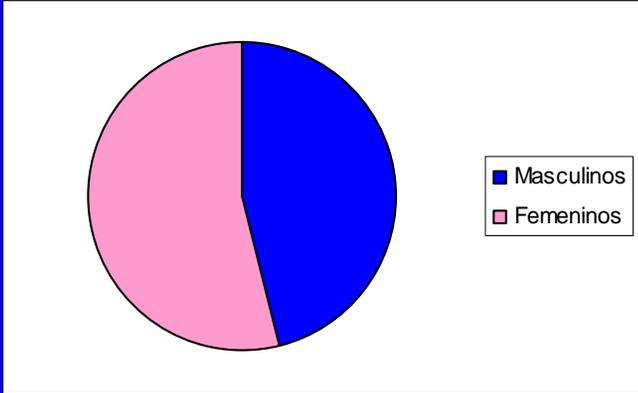
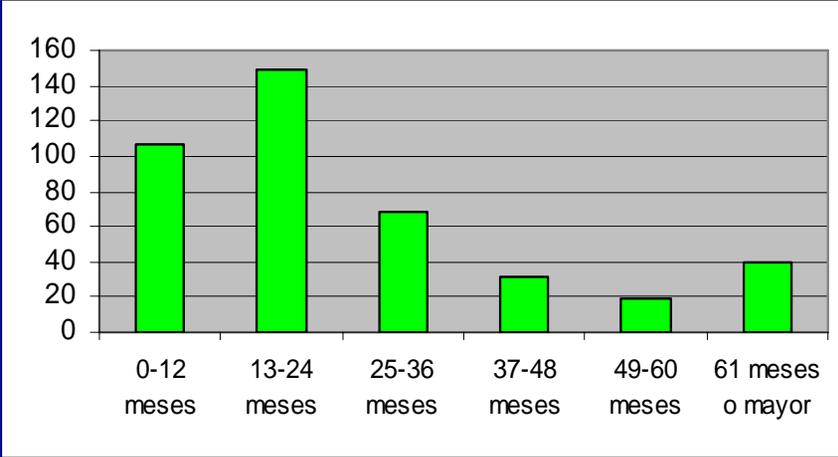
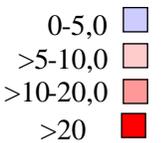


Año	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Tasa	8,5	10,0	8,6	8,2	7,8	8,6	10,5	12,2	11,5	12,5

SUH ARGENTINA 2005



Incidencia
13,9/100.000 niños <5 años



LABORATORIO NACIONAL DE REFERENCIA PARA SUH Y DIARREAS POR STEC

Patógenos estudiados

STEC O157 y no-O157

- Tipificación y Subtipificación de cepas humanas, de animales y alimentos incorporada a la Vigilancia Epidemiológica
- Investigación de Brotes

DIAGNOSTICO DE *Escherichia coli* PRODUCTOR DE TOXINA SHIGA (STEC)

- 1. Detección de toxina Shiga libre en materia fecal**
 - Citotoxicidad específica en células Vero
- 2. Aislamiento y caracterización del microorganismo**
 - Tipificación: factores de virulencia, biotipo, serotipo, antibiotipo
 - Subtipificación: PFGE, fagotipificación y genotipificación de variantes de Stx1 y Stx2
- 3. Detección de anticuerpos anti-Stx**
 - Ensayos de neutralización de la citotoxicidad en células Vero

SUBTIPIFICACION: APLICACIONES

- Establecer la diversidad genética de clones circulantes
- Reconocer la aparición de nuevos clones
- Identificar casos esporádicos
- Estudiar brotes
- Identificar la fuente de infección

TECNICAS DE SUBTIPIFICACION STEC

O157 y no-O157

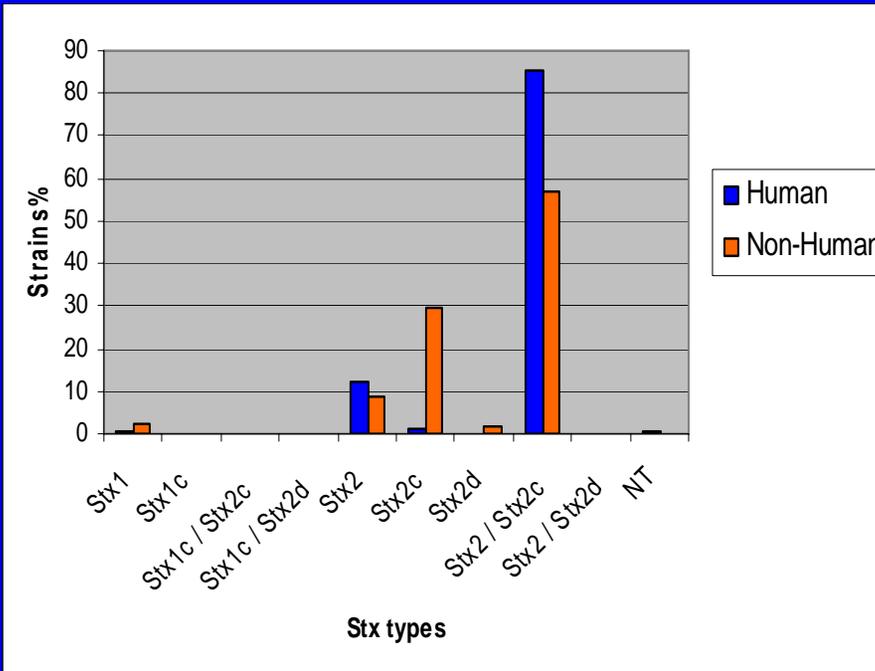
- Genotipificación de Stx
- Fagotipificación de *Escherichia coli* O157:H7
- PFGE: Vigilancia en tiempo real
 - Base de Datos *E. coli* O157
 - 869 cepas
 - 422 patrones *Xba*I-PFGE

***Escherichia coli* O157 Y NO-O157 DE
DIFERENTES ORIGENES
ARGENTINA. 2001-2005**

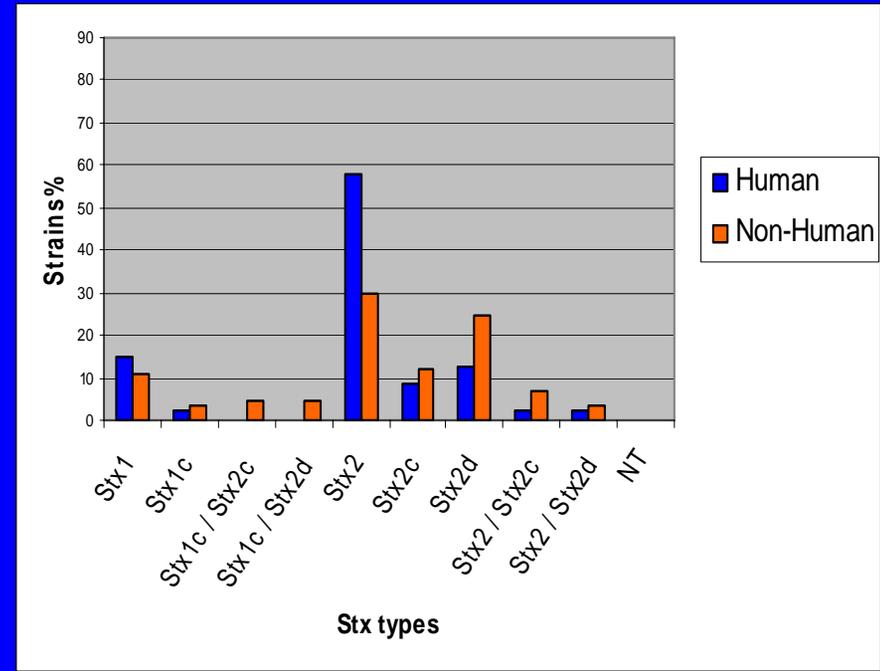
CEPAS STEC		
ORIGEN	O157 N° (%)	No-O157 N° (%)
SUH	215 (37,6)	60 (20,4)
DS	100 (17,5)	5 (1,7)
DIARREA	108 (18,9)	49 (16,8)
ASINTOMATICOS	12 (2,1)	17 (5,8)
ALIMENTOS	49 (8,6)	9 (3)
ANIMALES	74 (12,9)	95 (32,3)
MEDIO AMBIENTE	14 (2,4)	59 (20)
TOTAL	572	294

GENOTIPOS DE TOXINA SHIGA DE *E. coli* O157 Y NO-O157 DE DIFERENTES ORIGENES ARGENTINA. 2001-2005

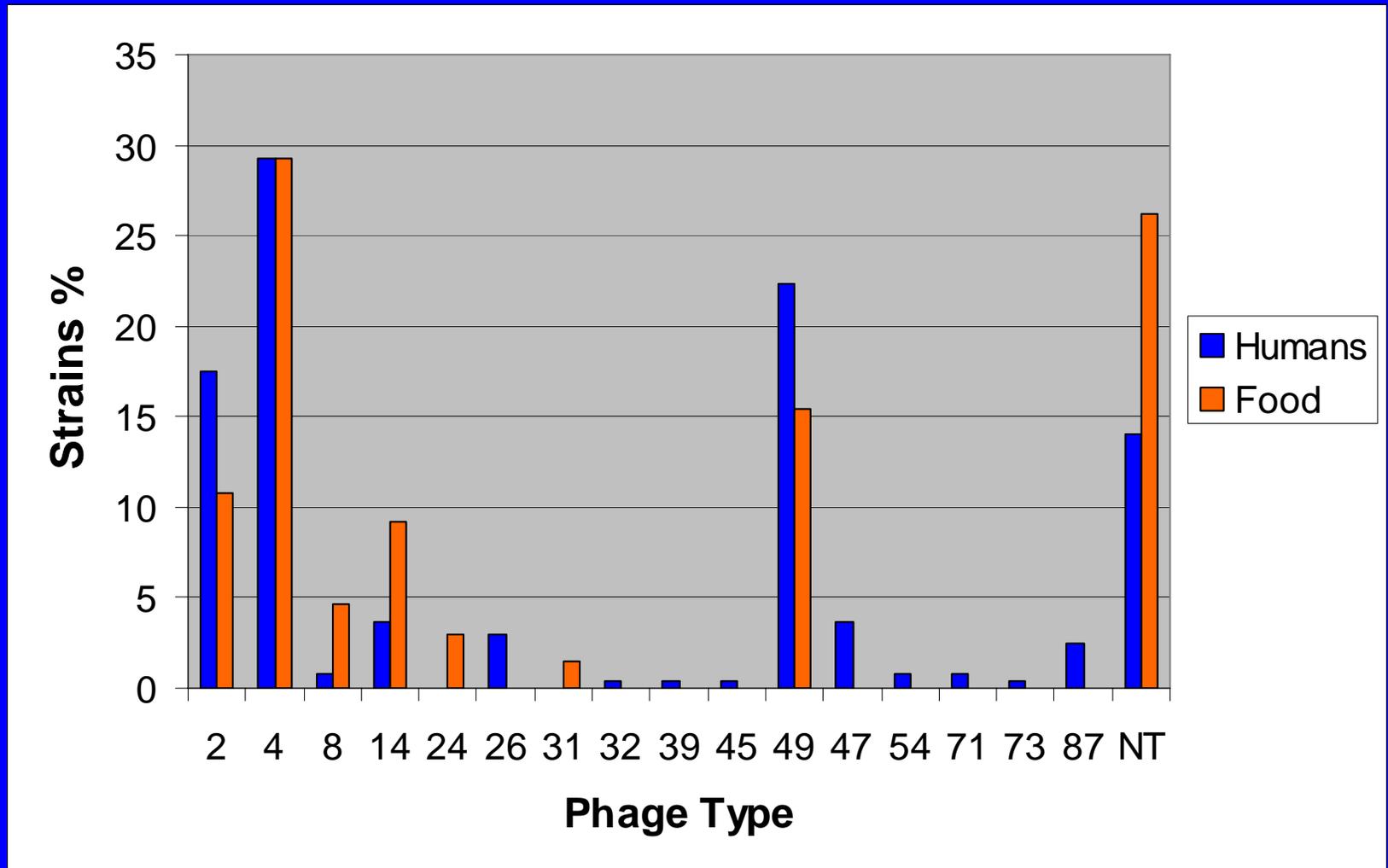
STEC O157



STEC no-O157



FAGOTIPOS DE *Escherichia coli* O157:H7 DE DISTINTOS ORIGENES ARGENTINA. 2001-2005



ESTUDIO PROSPECTIVO – FACTORES DE RIESGO

BUENOS AIRES Y MENDOZA. 2001-2002

- Frecuencia de serogrupos en 103 pacientes con SUH y diarrea

O157	59%	O121	2%
O145	14%	O2	1%
O26	6%	O8	1%
O113	4%	O15	1%
O91	3%	O25	1%
O103	3%	O58	1%
O174	3%	O111	1%
		O171	1%

- Genotipo *stx*

➤ *stx2* 90.3%

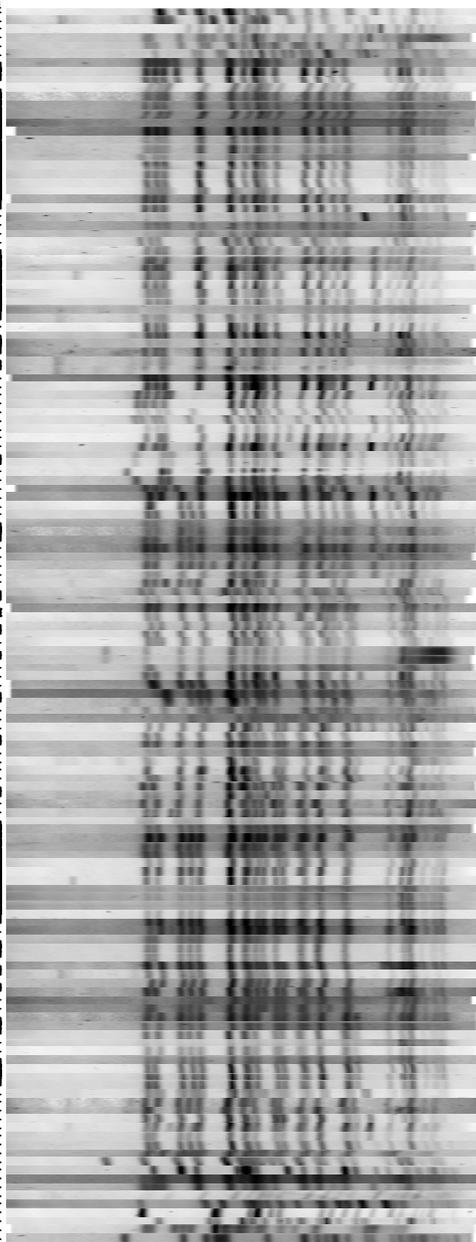
PULSENET LATIN AMERICA BASE DE DATOS O157 ARGENTINA. 1998-2006

- N° de cepas: 869
 - N° de *Xba*I-PFGE: 422
 - *Xba*I-PFGE patrones prevalentes:
 - AREXHX01.0011 (94 cepas)
 - AREXHX01.0022 (73 cepas)
- } 19%

Vigilancia Molecular de *E. coli* O157 – 2005

Dr. J. J. Sánchez, Dr. J. J. Sánchez, Dr. J. J. Sánchez, Dr. J. J. Sánchez, Dr. J. J. Sánchez

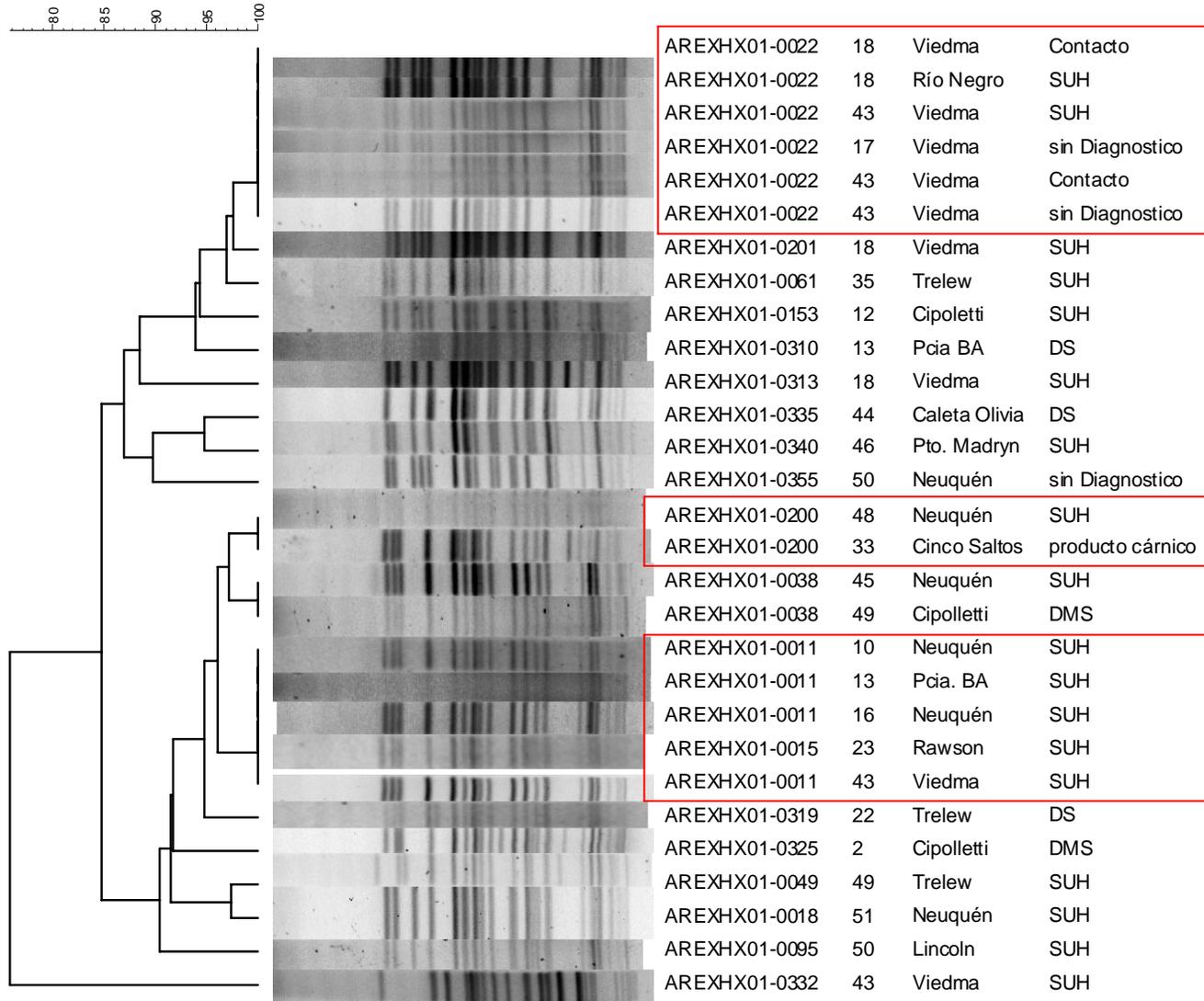
PFOE-X-04



AREMXX-1-0-01	39	Tu. cu. m. m.	D
AREMXX-1-0-02	40	C. BA.	H. u. m. B. m. n.
AREMXX-1-0-03	31	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-04	42	C. BA.	M. e. t. e. s. a.
AREMXX-1-0-05	46	C. BA.	S. i. n. d. a. g. m. e. s. t. i. c. o.
AREMXX-1-0-07	46	M. e. t. e. s. a.	D.
AREMXX-1-0-08	23	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	D.
AREMXX-1-0-09	44	J. u. n.	D. S.
AREMXX-1-0-10	47	M. e. t. e. s. a.	D. S.
AREMXX-1-0-11	5	M. e. t. e. s. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-12	10	N. e. u. q. u. e. n.	S. U. H.
AREMXX-1-0-13	13	W. i. t. t. e. r. s. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-14	13	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-15	13	L. a. P. i. a. s. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-16	22	L. a. P. i. a. s. a.	D. S.
AREMXX-1-0-17	23	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	S. U. H.
AREMXX-1-0-18	23	R. e. s. e. n.	S. U. H.
AREMXX-1-0-19	42	R. e. s. e. n.	D. S.
AREMXX-1-0-20	47	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-21	48	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-22	51	J. u. n.	S. U. H.
AREMXX-1-0-23	16	N. e. u. q. u. e. n.	S. U. H.
AREMXX-1-0-24	43	V. e. d. m. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-25	49	R. a. B. A.	D. M. S.
AREMXX-1-0-26	11	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-27	22	T. r. a. w.	D. S.
AREMXX-1-0-28	17	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	D. S.
AREMXX-1-0-29	21	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-30	21	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-31	33	C. BA.	p. r. e. s. e. n. t. e. c. o. M. e. t. e. s. a.
AREMXX-1-0-32	6	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-33	48	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	S. U. H.
AREMXX-1-0-34	58	M. e. t. e. s. a.	D.
AREMXX-1-0-35	37	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	S. U. H.
AREMXX-1-0-36	48	N. e. u. q. u. e. n.	S. U. H.
AREMXX-1-0-37	45	L. a. P. i. a. s. a.	C. o. m. m. e. t. e. c. o.
AREMXX-1-0-38	39	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-39	45	N. e. u. q. u. e. n.	S. U. H.
AREMXX-1-0-40	49	C. BA.	D. M. S.
AREMXX-1-0-41	49	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	S. U. H.
AREMXX-1-0-42	23	S. e. M. a. r. i. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-43	16	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-44	43	R. a. B. A.	D. S.
AREMXX-1-0-45	41	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-46	1	M. e. t. e. s. a.	C. o. m. m. e. t. e. c. o.
AREMXX-1-0-47	49	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-48	42	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-49	2	C. BA.	D. M. S.
AREMXX-1-0-50	4	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	D.
AREMXX-1-0-51	42	L. a. P. i. a. s. a.	D. M. S.
AREMXX-1-0-52	49	T. r. a. w.	S. U. H.
AREMXX-1-0-53	4	R. a. B. A.	D. S.
AREMXX-1-0-54	23	L. a. P. i. a. s. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-55	15	M. e. t. e. s. a.	D. S.
AREMXX-1-0-56	42	V. e. d. m. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-57	42	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-58	5	C. BA.	S. i. n. d. a. g. m. e. s. t. i. c. o.
AREMXX-1-0-59	7	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-60	5	R. e. C. u. r. e.	D.
AREMXX-1-0-61	11	S. e. l. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-62	19	B. e. M. e. t. e. s. a. g. e. l. i.	D.
AREMXX-1-0-63	22	C. BA.	H. u. m. a. n. o.
AREMXX-1-0-64	29	M. e. t. e. s. a.	D.
AREMXX-1-0-65	48	C. BA.	C. o. m. m. e. t. e. c. o.
AREMXX-1-0-66	50	L. i. n. e. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-67	50	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-68	45	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-69	45	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-70	51	J. u. n.	D. S.
AREMXX-1-0-71	51	N. e. u. q. u. e. n.	S. U. H.
AREMXX-1-0-72	32	C. BA.	n. e. m. e. t. e. c. o. M. e. t. e. s. a.
AREMXX-1-0-73	53	C. BA.	P. a. r. e.
AREMXX-1-0-74	22	R. e. s. e. n.	S. U. H.
AREMXX-1-0-75	3	M. e. t. e. s. a.	D.
AREMXX-1-0-76	14	C. BA.	D.
AREMXX-1-0-77	18	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	n. e. m. e. t. e. c. o. M. e. t. e. s. a.
AREMXX-1-0-78	9	C. BA.	H. u. m. a. n. o.
AREMXX-1-0-79	18	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-80	45	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-81	45	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-82	17	C. BA.	S. i. n. d. a. g. m. e. s. t. i. c. o.
AREMXX-1-0-83	21	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-84	45	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	D.
AREMXX-1-0-85	45	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-86	46	R. e. M. a. r. i. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-87	33	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-88	35	T. r. a. w.	S. U. H.
AREMXX-1-0-89	35	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-90	10	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-91	50	L. a. P. i. a. s. a.	D. S.
AREMXX-1-0-92	11	R. a. B. A.	D. S.
AREMXX-1-0-93	18	R. e. N. e. d. r. o.	S. U. H.
AREMXX-1-0-94	26	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-95	26	L. u. m. e. d. e. Z. a. m. u. r. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-96	28	D. M. e. t. e. s. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-97	48	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	D. S.
AREMXX-1-0-98	43	L. a. P. i. a. s. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-99	17	V. e. d. m. a.	n. e. m. e. t. e. c. o. M. e. t. e. s. a.
AREMXX-1-0-100	43	V. e. d. m. a.	n. e. m. e. t. e. c. o. M. e. t. e. s. a.
AREMXX-1-0-101	43	V. e. d. m. a.	n. e. m. e. t. e. c. o. M. e. t. e. s. a.
AREMXX-1-0-102	18	V. e. d. m. a.	C. o. m. m. e. t. e. c. o.
AREMXX-1-0-103	18	V. e. d. m. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-104	21	M. e. t. e. s. a.	D. S.
AREMXX-1-0-105	47	S. e. l. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-106	47	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-107	48	R. a. B. A.	c. o. m. m. e. t. e. c. o.
AREMXX-1-0-108	48	R. a. B. A.	D. S.
AREMXX-1-0-109	49	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-110	49	J. u. n.	S. U. H.
AREMXX-1-0-111	13	R. a. B. A.	D. S.
AREMXX-1-0-112	17	R. e. s. e. n.	S. U. H.
AREMXX-1-0-113	7	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-114	12	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-115	47	C. BA.	n. e. m. e. t. e. c. o. M. e. t. e. s. a.
AREMXX-1-0-116	13	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-117	11	C. BA.	H. u. m. a. n. o.
AREMXX-1-0-118	11	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-119	34	S. e. M. a. r. i. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-120	42	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-121	15	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-122	15	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-123	50	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-124	47	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	D. M. S.
AREMXX-1-0-125	47	C. BA.	D.
AREMXX-1-0-126	50	N. e. u. q. u. e. n.	n. e. m. e. t. e. c. o. M. e. t. e. s. a.
AREMXX-1-0-127	48	M. e. t. e. s. a.	D. S.
AREMXX-1-0-128	48	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	S. U. H.
AREMXX-1-0-129	15	L. a. P. i. a. s. a.	D. S.
AREMXX-1-0-130	48	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-131	17	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-132	16	C. BA.	D. S.
AREMXX-1-0-133	11	C. BA.	S. U. H.
AREMXX-1-0-134	43	V. e. d. m. a.	S. U. H.
AREMXX-1-0-135	48	G. u. y. m. e. s. t. i. c. o.	S. U. H.
AREMXX-1-0-136	48	S. e. M. a. r. i. a.	D.
AREMXX-1-0-137	31	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-138	31	R. a. B. A.	S. U. H.
AREMXX-1-0-139	9	C. BA.	S. U. H.

REGION SUR - 2005

Dice (Opt: 1.50%) (Tol 1.5%-1.5%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-98.3%]
 PFGE-XbaI

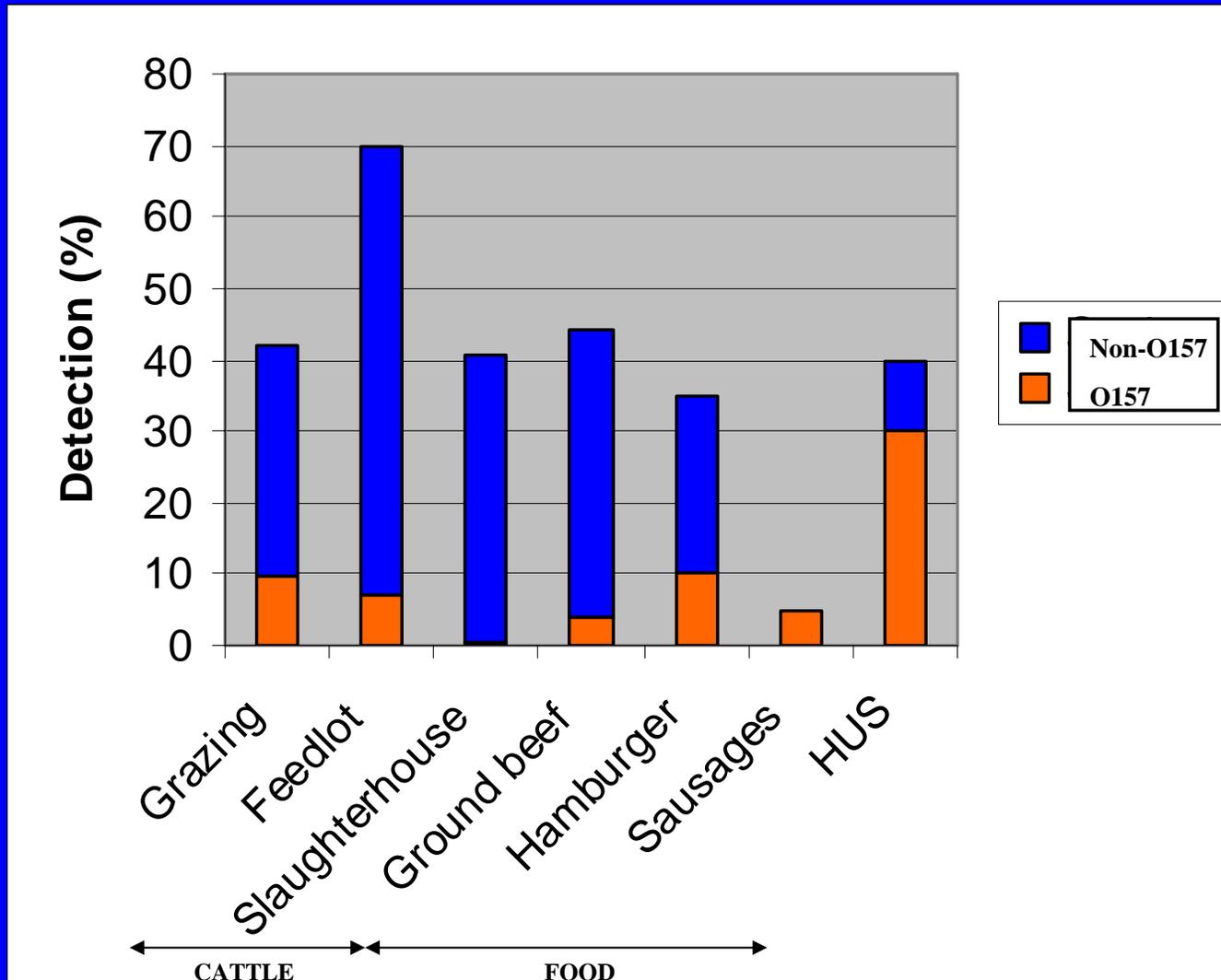


BROTOS EN JARDINES MATERNALES

Año	Nº Pacientes DS/SUH	Nº de Asintomáticos	Serotipo	<i>stx</i> - Genotipo	Fuente
2002 CABA	1/0	1	O157:H7	<i>stx2/stx2c</i>	desconocida
2003 MDP	13/1	0	O26:H11 O103:H2	<i>stx1</i> <i>stx1</i>	persona-a- persona
2004 PARANA	3/1	2	O157:H7	<i>stx2/stx2c</i>	Natatorio
2005 ROSARIO	27/4	1	O145:NM ONT:HNT	<i>stx2</i> <i>stx2d</i>	Natatorio

STEC O157 Y NO-O157

DE DIFERENTES ORIGENES



ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO

- Alta incidencia de SUH
 - Alta morbilidad
 - Carencia de un tratamiento específico
- } Necesidad de prevención primaria
- Ausencia de estudios epi anteriores
 - Alto consumo de carne *per capita*
 - Consumo de carne mal cocida

Objetivo

Identificar factores de riesgo asociados a infecciones esporádicas por STEC en niños argentinos

FACTORES DE RIESGO

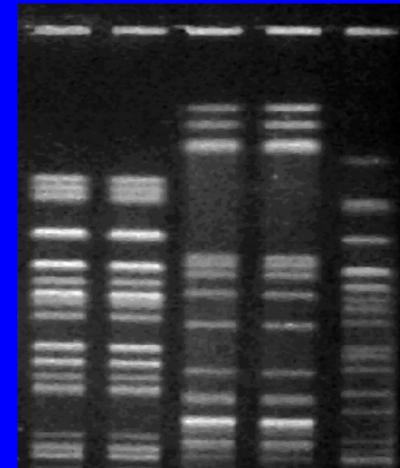
- Caso – Control (relación: 150-299) (edad, barrio, período de exposición)
- Buenos Aires (Garrahan), Mendoza (Notti)
- Enero 2001-diciembre 2002
- **Transmisión por alimentos**
 - Comer carne mal cocida en la casa y fuera de la casa
 - Comer en reuniones sociales
- **Transmisión persona a persona**
 - Contacto con niño con diarrea
 - Concurrir a Jardín Maternal o de Infantes
- **Transmisión por contacto con animales**
 - Vivir o visitar el campo
 - Vivir o visitar un lugar con animales domésticos
- **Factores del huésped**
 - Ser de sexo femenino

FACTORES DE PROTECCION

- Lavado de manos **siempre** con agua y jabón después de manipular carne cruda
- Comer fruta y vegetales en forma frecuente

SUH POR CONSUMO DE HAMBURGUESAS

- **Caso:** niña de 2 años atendida en el Hospital Garrahan el 26 de abril de 2002, con diarrea sanguinolenta que evoluciona a SUH
- **Alimento sospechoso:** hamburguesas caseras consumidas 48 horas antes del inicio de la diarrea
- **Se aisló del coprocultivo y del alimento:**
 - ↳ *Escherichia coli* O157:H7
 - ↳ *eae/stx2+stx2vh-a/EHEC-hlyA*, PT4
 - ↳ con idéntico patrón de *Xba*I-PFGE y *Bln*I-PFGE

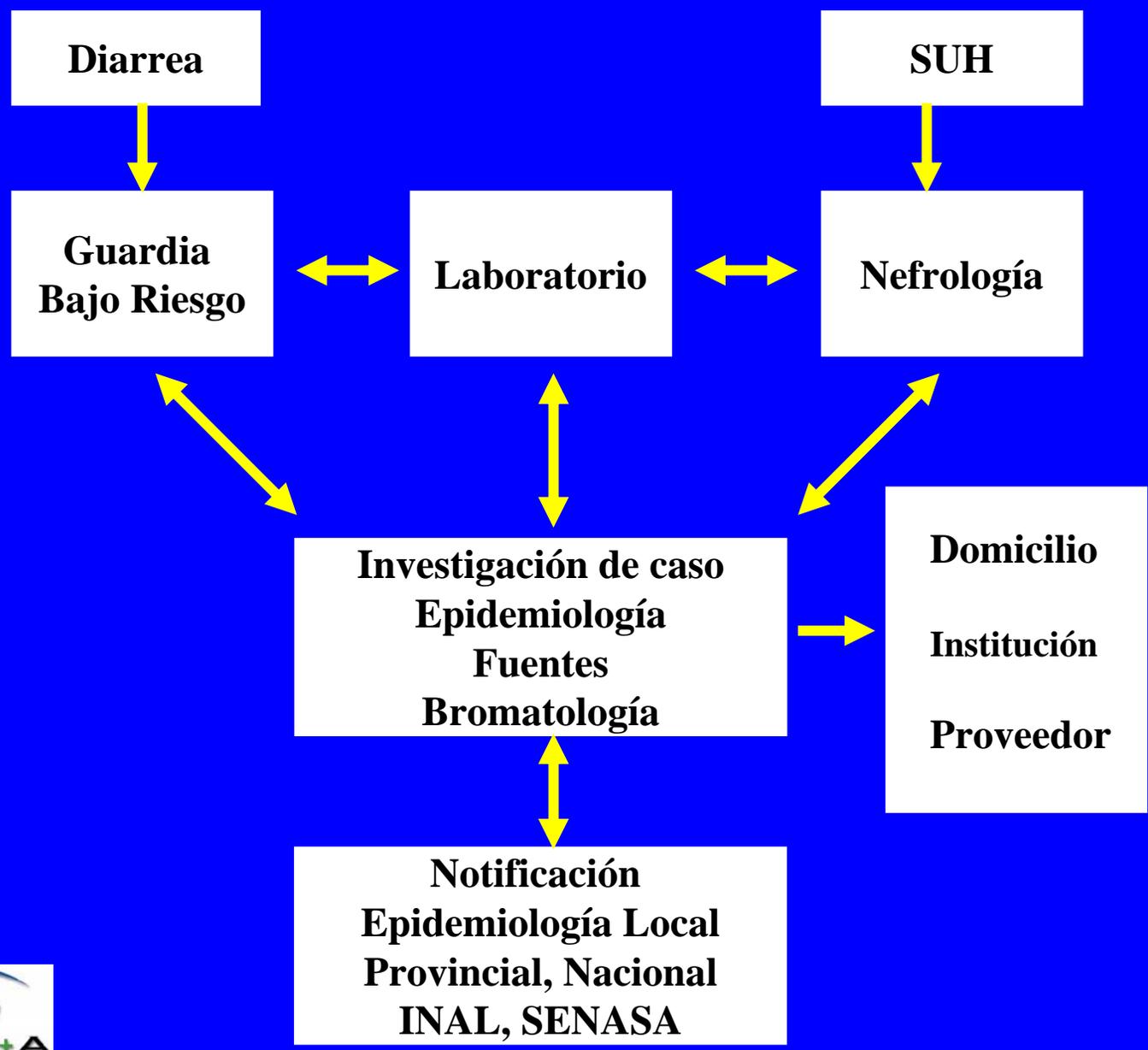


VIGILANCIA POR ESTRATEGIA DE UNIDADES CENTINELA

- **Implementación de las UC, con SUH como EVENTO TRAZADOR DE ETA**
 - 22 UC
 - 14 Jurisdicciones: Ciudad de Buenos Aires (3), Córdoba, Corrientes, Chubut, Entre Ríos, La Pampa, Mendoza, Neuquén, Pcia. de Buenos Aires (5), Río Negro, Salta, Santa Fé (3), Tucumán, Santiago del Estero
- **Tres Cursos de Capacitación para la detección de STEC**
 - Microbiólogos clínicos: 33
 - Bromatólogos: 26
- **Desarrollo del software**



DIAGRAMA DE FLUJO ANTE UN CASO DE SUH O INFECCION POR STEC



CONCLUSIONES

- **SUH post-entérico es endémico en Argentina**
- **Evidencias de infección por STEC en el 60% de los casos**
- **STEC O157 y no-O157 son detectados en enfermedad humana, en el reservorio animal y en alimentos**
- ***E. coli* O157 es el principal serotipo de STEC (>50%)**
- **Otros serotipos frecuentes: O145:NM, O91:NM; O113:H21; O_x3:H21; O26:H11**
- ***stx2+stx2vh-a* es el genotipo prevalente**
- **PT4 y PT49 son los fagotipos prevalentes**
- **Cepas idénticas o genéticamente relacionadas son detectadas por *Xba*I-PFGE**

SERVICIO FISIOPATOGENIA



MUCHAS GRACIAS !!!