

SINDROME UREMICO HEMOLITICO EN NIÑOS DE MENDOZA, ARGENTINA
ASOCIACION CON LA INFECCION POR *ESCHERICHIA COLI* PRODUCTOR DE TOXINA SHIGA

MARTA RIVAS¹, LAURA BALBI², ELIZABETH S. MILIWEBSKY¹, BEATRIZ GARCIA², MONICA I. TOUS¹, NELIDA A. LEARDINI¹, MONICA A. PRIETO¹, GERMAN M. CHILLEMI¹, MARIA E. T. de PRINCIPI²

¹Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas. ANLIS- Dr. Carlos G. Malbrán, Ministerio de Salud y Acción Social, Buenos Aires; ²Hospital Pediátrico Dr. Humberto J. Notti, Mendoza

Resumen *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC) ha sido asociado con la etiopatogenia del síndrome urémico hemolítico (SUH). El objetivo fue caracterizar los casos de SUH observados en Mendoza y determinar su asociación con la infección por STEC. Entre el 1º de Julio de 1994 y el 30 de Junio de 1996 ingresaron al Hospital Pediátrico "Dr. HJ Notti", 36 pacientes con diagnóstico de SUH. La edad promedio fue de 22.8 meses, con un 44% en el sexo femenino. La enfermedad se estableció después de un período prodromico de 4.5 días, el 94.4% de los pacientes presentó diarrea siendo sanguinolenta en el 83.3% de los casos. El 69.4% recibió antibioticoterapia antes de su ingreso. Los casos se presentaron fundamentalmente en niños eutróficos (88.9%), de condición socioeconómica media-baja (91.7%) de origen urbano (72.2%), durante el verano y principios de otoño. En el período de estado los pacientes presentaron palidez (100%), edema (25%), anuria (38.9%), oliguria (41.7%), anemia hemolítica (97.2%), trombocitopenia (86.1%) y compromiso neurológico (41.7%). Veinticinco pacientes presentaron formas completas de SUH. El 50% de los pacientes fue dializado y el 88.9% requirió transfusión de sedimento globular. El promedio de días de internación fue de 15.1. El 91.7% de los pacientes recuperó la función renal, dos pacientes evolucionaron a insuficiencia renal crónica y uno falleció. Evidencias acumulativas de infección por STEC se encontraron en 19 (86.4%) de 22 pacientes. STEC del serotipo 0157:H7, biotipo C fue detectado en 8 casos (36.4%). Stx2 fue la citotoxina prevalente en STEC, en materia fecal (STMF) y anticuerpos a-Stx.

Abstract *Hemolytic uremic syndrome in children of Mendoza, Argentina. Association with Shiga toxin-producing Escherichia coli infection.* Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) has been associated with pathogenesis of hemolytic uremic syndrome (HUS) worldwide. The aim of the present study was to characterize the HUS cases reported in Mendoza and to determine their association with STEC infection. From July 1994 through June 1996 thirty-six patients with HUS were admitted to Hospital Pediátrico "Dr. HJ Notti" (Mean age 22.8 ± 14.9 months, 44% females). The children developed HUS following an acute diarrheal illness in 94.4% of the cases. Bloody diarrhea was observed in 83.3% of them. Antimicrobial therapy had been administered to 69.4% of the patients. Most of the patients were well-nourished (88.9%), belong to middle-low socioeconomic condition (91.7%), from urban areas (72.2%) and they were mostly assisted during summer and the beginning of autumn. The acute stage of the disease occurred with presentation of pallor (100%), edema (25%), anuria (38.9%), oliguria (41.7%), hemolytic anemia (97.2%), thrombocytopenia (86.1%) and neurological involvement (41.7%). Twenty-five of them presented the full clinical syndrome. Peritoneal dialysis were performed in 50% and packed blood cell transfusion in 88.9%. The mean days of hospitalization was 15.1 ± 9.2 [range 1-32]. A 91.7% of the patients recovered renal function, two developed chronic renal failure and one died. Cumulative evidence of STEC infection was found in 19 (86.4%) of 22 HUS patients. STEC 0157:H7, biotype C was found in 8 (36.4%). The prevalent Stx type was Stx2 in STEC, free fecal Stx (STMF) and Stx-neutralizing antibodies (a-Stx). In Mendoza, as in the rest of Argentina *E. coli* 0157:H7, biotype C, Stx2 producer is the most frequently detected pathogen in HUS cases.

Key words: hemolytic uremic syndrome, *Escherichia coli*, Shiga toxin

La infección por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC)¹, previamente llamada verocitotoxina o

Shiga-like toxin, puede causar casos esporádicos o brotes de diarrea, colitis hemorrágica (CH), síndrome urémico hemolítico (SUH) o púrpura trombocitopénica trombótica (PTT). Además, puede mimetizar desórdenes no infecciosos como intususcepción, apendicitis, diverticulosis, colitis isquémica y ulcerativa, como así también colitis infecciosas causadas por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica* o *Entamoeba histolytica*².

Recibido: 16-VII-1997

Aceptado: 15-XII-1997

Dirección postal: Dra. Marta Rivas, Servicio Fisiopatogenia, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán, Av. Vélez Sarsfield 563, 1281 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54-1-303-1801; e-mail: lsturiz@mail-retina-ar

E. coli 0157:H7 es el prototipo de un grupo de más de 150 serotipos de *E. coli* (026:H11; 0103:H2; 0111:NM; 0113:H21; 0145:NM; entre otros) que comparten el mismo potencial patogénico. Los serotipos de STEC asociados a enfermedades severas en el hombre pertenecen a la categoría de *E. coli* enterohemorrágico (EHEC)³.

EHEC produce potentes citotoxinas codificadas por bacteriófagos llamadas toxinas Shiga (Stx). Las cepas de origen humano pueden producir Stx1; Stx2 o Stx2c solas o en combinación de dos toxinas (Stx1/Stx2 ó Stx2/Stx2c). Poseen un plásmido de 60 MDa (p0157) implicado en la expresión de una fimbria de adherencia (fimbria EHEC)⁴. Este plásmido porta además el operón que codifica una toxina RTX, designada enterohemolisina de EHEC (E-hly)⁵. Las cepas de EHEC sintetizan además una proteína, intimina, codificada por un gen cromosomal (*eaeA*)⁶ responsable de la unión íntima de la bacteria al enterocito y la desorganización de las microvellosidades con producción de la lesión AE ("attachment and effacement").

El SUH es una entidad clínica y anatomopatológica caracterizada por insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica, pudiendo afectar también otros parénquimas como el sistema nervioso central, intestino, páncreas, etc. Fue descrito por primera vez por Gasser en 1955⁷. En nuestro país, la primera serie de estudios fue publicada por Gianantonio⁸ en 1964.

Drummond⁹ en 1985 y Kaplan¹⁰ en 1990 clasificaron al SUH de acuerdo a su etiología. Una división importante es la que considera como SUH típico al que presenta antecedentes de diarrea (D+), asociado a infección por gérmenes productores de Stx, forma endémica en nuestro país. El SUH atípico es el que no presenta diarrea en sus pródromos (D-).

De acuerdo a los datos obtenidos por el Comité de Nefrología de la Sociedad Argentina de Pediatría en 1994¹¹, en nuestro país se producen alrededor de 250 casos nuevos por año.

La tasa de incidencia es de 7.8 pacientes por cada 100 000 niños menores de 5 años, habiéndose acumulado más de 6 000 casos desde 1965 hasta el presente.

La tasa de letalidad ha disminuido de un 30%, registrado en los primeros años de la década del 60, hasta un porcentaje que en la actualidad es de 2.5% aproximadamente. Esto se debe a un diagnóstico precoz de la enfermedad y a un mejor manejo de la insuficiencia renal aguda y de la anemia.

La asociación entre SUH e infección por STEC, particularmente cepas del serogrupo 0157, fue demostrada primero en Canadá en 1983-1985¹² y posteriormente confirmada por numerosos estudios realizados en distintos países³, incluida Argentina^{13, 14, 15}.

La transmisión de STEC se realiza a través de agua y alimentos, especialmente de origen bovino contaminados, o bien persona a persona por la ruta fecal-oral.

El objetivo del presente trabajo fue caracterizar los casos de SUH observados en Mendoza, Argentina y establecer su asociación con la infección por STEC.

Material y métodos

Población estudiada

Entre el 1° de julio de 1994 y el 30 de junio de 1996 ingresaron al Hospital Pediátrico "Dr. Humberto J. Notti" de Mendoza 36 pacientes con diagnóstico de SUH (20 de sexo masculino y 16 de sexo femenino, edad promedio 22.8 ± 14.9 meses [Dispersión: 5-72]).

Los pacientes con SUH fueron definidos como niños previamente sanos que presentaron anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda después de un período prodromico de 4.5 ± 3.0 días [1-14].

Recolección de especímenes

Se tomó una muestra de materia fecal en el momento de la internación para la detección de patógenos reconocidos: *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Campylobacter sp.*, *Yersinia sp.*, *E. coli* y detección de Stx libre en materia fecal (STMF). Se obtuvieron dos muestras de suero, la primera en el momento de la admisión y la segunda, cuando fue posible, 20 días después.

Criterios diagnósticos

a) *Aislamiento y caracterización de STEC*: Se seleccionaron 10 colonias fermentadoras de lactosa, identificadas como *E. coli*, a partir de un cultivo primario en Agar MacConkey, para la detección de STEC no-0157 y 10 colonias no fermentadoras de sorbita, a partir de Agar MacConkey-Sorbitol, para la detección de STEC 0157.

Los aislamientos se cultivaron en agar tripticasa de soja y posteriormente en caldo Penassay (Antibiotic Medium N° 3, Difco Laboratories, Detroit, EE.UU.) incubándose a 37°C durante 18 hs. Los sobrenadantes bacterianos y extractos celulares periplásmicos obtenidos por tratamiento con Sulfato de Polimixina B según Karmali y col.¹⁶, fueron ensayados para la detección de citotoxicidad específica en células Vero, utilizando anticuerpos monoclonales Stx1 (MAb 13C4) y Stx2 (MAb BC5BB12) (cedidos gentilmente por la Dra. NA Strockbine, Center for Infectious Diseases, Atlanta, GA, EE.UU.) como ya fue descrito¹².

Los factores de virulencia Stx1, Stx2, fimbria EHEC y el factor *eaeA* fueron determinados por técnicas de hibridación con sondas genéticas marcadas con digoxigenina, (cedidas gentilmente por los Dres. J. Kaper y J. Nataro, Center for Vaccine Development, Baltimore, MA, EE.UU.), en condiciones de alta astringencia¹⁷.

Se realizó la técnica de PCR para la amplificación de la secuencia genética de Stx1 y Stx2 utilizando como "primers" los oligonucleótidos descritos por Pollard y col¹⁸. El par para Stx1 amplificó un fragmento de 130-bp y el par para Stx2 un fragmento de 346-bp.

El patrón de susceptibilidad a los antimicrobianos fue ensayado según el método de Kirby Bauer para: ácido nalidíxico, ampicilina, cefalotina, cefixime, cefotaxima, cefoxitina, cefuroxima, cloranfenicol, colistín, estreptomina, gentamicina, norfloxacina, tetraciclina, trimetoprima-sulfametoxazol¹⁹.

La serotipificación de las cepas de *E. coli* se realizó con antisueros específicos O y H por técnicas de aglutinación en lámina y tubo, respectivamente según Ørskov y col.²⁰ y la biotipificación según Krishnan y col.²¹.

b) *Detección de STMF.* Volúmenes iguales de MF y PBS (0.01M, pH 7.2) fueron vigorosamente mezclados y centrifugados. El sobrenadante libre de bacterias fue ensayado para la detección de la citotoxicidad específica en células Vero, utilizando anticuerpos monoclonales¹².

c) *Detección de anticuerpos neutralizantes a-Stx:* Se realizó en células Vero, empleando 2 y 4 DC₅₀ de toxinas de cepas de referencia [C-984 (Stx 1); 1271-84 (Stx2) y E32511 (Stx2c)]¹². Seroconversión fue definida como un aumento del título de anticuerpos a-Stx ≥ 4 entre 1ª y 2ª muestra.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron elaborados, analizados e interpretados utilizando el paquete de computación EPIINFO (CDC-Atlanta-EE.UU.). El test de χ^2 fue usado para las variables de 2 muestras independientes cuando ninguna de las frecuencias esperadas fue menor a 5. Para frecuencias menores, se usó el test exacto de Fischer.

Resultados

Los casos de SUH se presentaron en niños eutróficos (88.9%); de condición socioeconómica media (38,9%) y baja (52.8%); fundamentalmente de origen urbano (72.2%) (Figura 1).

La distribución estacional en la presentación de la enfermedad correspondió, en el 88.9% de los casos, a los meses cálidos, fundamentalmente verano y principios de otoño.

En relación a la edad, el 66.7% de los afectados fueron niños menores de 24 meses. La mayor frecuencia se presentó en el grupo etáreo de 13 a 18 meses (15 casos). La edad promedio fue 22.8 meses. La distribución por sexo no mostró diferencias significativas (p = 0.4795) con un 44% para el sexo femenino.

La enfermedad se inició con un período prodrómico caracterizado por diarrea en el 94.4% de los casos, siendo sanguinolenta en el 83.3%. La diarrea estuvo asociada a catarro de vías superiores en el 27.8%. El 80.6% de los pacientes presentó fiebre, el 77.8% vómitos y el 44.4% dolor abdominal. El 69.4% recibió tratamiento antimicrobiano antes del establecimiento del SUH.

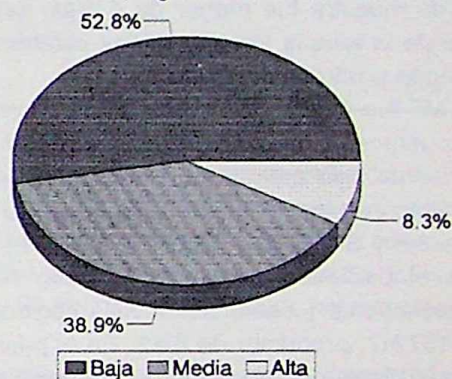
En el período de estado los pacientes presentaron palidez (100%), anuria (38.9%), oliguria (41.7%), anemia hemolítica (97.2%), trombocitopenia (86.1%) y edema (25%). El componente neurológico de convulsiones, obnubilación, signos de focalización, amaurosis, coma o irritabilidad acentuada estuvo presente en el 41.7% de los pacientes. Veinticinco pacientes presentaron formas completas de SUH (insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica), en 12 de ellos estuvo presente algún componente neurológico. La palidez, la oliguria y las convulsiones fueron las principales manifestaciones clínicas que motivaron la consulta.

Los parámetros bioquímico-clínicos, pedidos según normas²², fueron: hematocrito $20.2 \pm 4.6\%$ [10-37]; recuento de leucocitos $14\ 564 \pm 7\ 042/mm^3$ [6 600 -

Estado nutricional de 36 casos de Síndrome Urémico Hemolítico Mendoza, Argentina Julio 1994 - Junio 1996



Condición socioeconómica de 36 casos de Síndrome Urémico Hemolítico. Mendoza, Argentina Julio 1994 - Junio 1996



Origen de 36 casos de Síndrome Urémico Hemolítico. Mendoza, Argentina Julio 1994 - Junio 1996

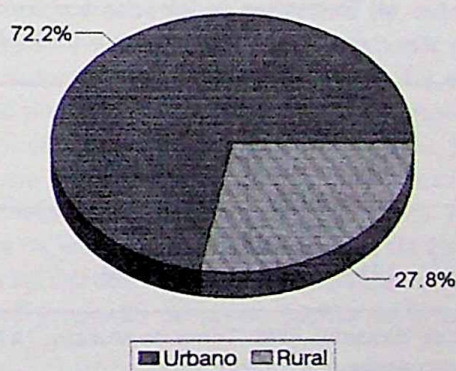


Figura 1.

33 200]; recuento de plaquetas $68\ 917 \pm 66\ 474/mm^3$ [10 000-272 000]; uremia 2.07 ± 0.64 g/l [0.86-3.27]; creatinina sérica 4.45 ± 2.52 mg% [0.96-13.11]; natremia 133.3 ± 4.3 mEq/l [123-144]; kalemia 4.32 ± 0.79 mEq/l [2.5-5.9].

El 50% de los pacientes fue dializado. El promedio de días de diálisis fue 6.9 ± 4.3 [1-15]. El 88.9% de los pacientes requirió transfusión de sedimento globular. El promedio de transfusiones fue 2.4 ± 1.7 /paciente [1-7]. El promedio de días de internación fue de 15.1 ± 9.2

[1-32]. El 91.7% de los pacientes recuperó la función renal. Dos pacientes (5.5%) evolucionaron a insuficiencia renal crónica 1 (2.8%) falleció.

La detección de STEC, STMF y anticuerpos a-Stx se presenta en la Tabla 1a.

STEC 0157:H7, biotipo C (Dulcitol + / L-Ramnosa +) fue detectado en 8 de 22 pacientes (36.4%). Los aislamientos fueron positivos para fimbria EHEC, factor *eaeA* y Stx2 en los ensayos de hibridación con sondas genéticas. También fueron Stx2 positivos por ensayos de citotoxicidad específica en células Vero y por PCR (productos de amplificación de 346-bp). Presentaron una alta sensibilidad a los antimicrobianos enayados; sólo un aislamiento fue resistente a ampicilina.

La mayor recuperación de STEC se obtuvo cuando el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la toma de muestra fue menor de 4 días, independientemente de la terapia antimicrobiana establecida durante el período prodrómico (Tabla 2).

STMF fue detectada en 10 de 21 pacientes (47.6%) y anticuerpos a-Stx en 15 de 21 pacientes (71.4%). El tratamiento con antimicrobianos, durante el período prodrómico, no afectó la detección de STEC ($p = 0.6493$) (Tabla 3a) y STMF ($p = 1.0000$) (Tabla 3b).

En el paciente que falleció (fallo renal agudo, trombocitopenia y compromiso neurológico) se aisló *E. coli* 0157:H7, productor de Stx2. En el paciente que no presentó diarrea en el período prodrómico se detectó la

presencia de anticuerpos a-Stx2 en ambas muestras de suero, sin seroconversión.

El tipo de citotoxina prevalente fue Stx2 en STEC, STMF y anticuerpos a-Stx. Estos resultados fueron coincidentes con lo comunicado en trabajos realizados en distintos países^{23, 24}. El 86,4% de los pacientes presentó uno o más criterios positivos de infección por STEC (Tabla 1b).

Discusión

Los estudios realizados en Argentina sobre etiología del SUH demuestran su asociación con la infección por *E. coli* productor de Stx. De Cristófano y col²⁵ demostraron la presencia de citotoxina libre en materia fecal en 8 de 18 (44%) pacientes con SUH. Novillo y col¹³ detectaron STMF en 15 de 49 (31%) pacientes con SUH y anticuerpos a-Stx en 11 de 18 (61%) pacientes. López y col¹⁴ demostraron que el 96% de casos de SUH estuvieron asociados con infección por *E. coli* productor de Stx. Detectaron STMF en 15 de 31 (48%); anticuerpos a-Stx en 34 de 51 (66.7%), y *E. coli* 0157:H7 en un paciente. En un estudio realizado en niños con SUH en el Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde", Rivas y col¹⁵ detectaron STMF en 12/34 (35.3%); STEC en 3/16 (18.7%) y anticuerpos a-Stx en 3/34 (8.8%). Se encontraron evidencias acumulativas de infección en 13/34

TABLA 1.- (a) Evidencias de infección por *Escherichia coli* productor de Toxina Shiga (STEC) en casos de Síndrome Urémico Hemolítico (SUH). Mendoza, Argentina. Julio 1994 - Junio 1996

Población Estudiada	Nº Días IS ¹ -TM ²	Tratamiento ATB ³ Nº (%)	STEC Nº (%)	STMF ⁴ Nº (%)	a-Stx ⁵ Nº (%)	1 o más criterios positivos Nº (%)
SUH (n = 22)	6.2 ± 3.4 [1-14]	14 (63.6)	8/22 (36.4)	10/21 (47.6)	15/21 (71.4)	19 (86.4)

¹IS: Inicio de Síntomas ²TM: Toma de Muestra ³ATB: Antimicrobianos ⁴STMF: Toxina Shiga Libre en Materia Fecal ⁵a-Stx: anticuerpos anti-Toxina Shiga

(b) Evidencias acumulativas de infección por *Escherichia coli* productor de Toxina Shiga (STEC) en casos de Síndrome Urémico Hemolítico. Mendoza, Argentina. Julio 1994 - Junio 1996.

Criterios Diagnósticos	Nº
STEC	2
STEC + STMF	2
STEC + STMF + a-Stx	4
STMF + a-Stx	4
a-Stx	7
Total (n = 22)	19 (86.4%)

TABLA 2.- Detección de *Escherichia coli* productor de Toxina Shiga (STEC) en función del tiempo transcurrido entre inicio de síntomas (IS) y toma de muestra (TM); y el tratamiento con antimicrobianos (ATB) en casos de Síndrome Urémico Hemolítico. Mendoza, Argentina. Julio 1994 - Junio 1996

Intervalo de tiempo entre IS y TM (Días)	Pacientes con ATB	Detección de STEC				STEC Total
		Positiva con ATB	Positiva sin ATB	Negativa con ATB	Negativa sin ATB	
1 - 4 (n = 6)	3	2	2	1	1	4
5 - 9 (n = 13)	9	3	0	6	4	3
10 - 14 n = 3	2	1	0	1	1	1
Total (n = 22)	14 (63.6%)	6	2	8	6	8 (36.4%)

TABLA 3.- (a) Relación entre detección *Escherichia coli* productor de Toxina Shiga (STEC) y Tratamiento con Antimicrobianos (ATB) en casos de Síndrome Urémico Hemolítico. Mendoza, Argentina. Julio 1994 - Junio 1996

		ATB		Total
		Sí	No	
S	Sí	6	2	8
T				
E				
C	No	8	6	14
Total		14	8	22

P = 0.6493 Test Exacto de Fisher para frecuencias menores de 5

(b) Relación entre la detección de Toxina Shiga Libre en Materia Fecal (STMF) y Tratamiento con Antimicrobianos (ATB) en casos de Síndrome Urémico Hemolítico. Mendoza, Argentina. Julio 1994 - Junio 1996

		ATB		Total
		Sí	No	
S	Sí	6	4	10
T				
M				
F	No	7	4	11
Total		13	8	21

P = 1.0000 Test Exacto de Fisher para frecuencias menores de 5

(38.2%). Las cepas aisladas correspondieron a *E. coli* 0157:H7, productoras de Stx2. En un caso se detectó la asociación 0157:H7 y 025:H2²⁶. En niños con diarrea aguda, tomados como grupo control, 1 de 34 (2.9%) presentó STMF; 10 de 19 (52.6%) a-Stx, no detectándose STEC.

En el presente estudio se ha podido demostrar la asociación entre SUH e infección por EHEC en el 86.4% de los casos. Las características clínicas de los niños con este síndrome fueron similares a las observadas en otros países, siendo frecuente el pródromo de diarrea con sangre (83.3%) y una distribución estacional con tendencia a aumentar en los meses cálidos. La enfermedad afectó por igual a varones y niñas. Belongia y col.²⁷ también observaron que el número de casos aumentó en el verano y principios de otoño y que la tasa de ataque fue similar en ambos sexos. En Mendoza, la mayor frecuencia de SUH fue en niños menores de 24 meses, si bien en los últimos años se ha observado un aumento en la edad promedio de presentación de la enfermedad.

El perfil toxigénico de las cepas EHEC aisladas coincidió con lo detectado en otras zonas de Argentina, donde Stx2 es prevalente. Esto difiere con lo observado por Prado y col.²⁸ en Santiago de Chile, donde las cepas aisladas tanto de casos de SUH como de diarrea aguda fueron, fundamentalmente, productoras de Stx1 ó Stx1/Stx2. Estos resultados indicarían que existen diferencias regionales en el patrón de citotoxinas de las cepas EHEC.

En nuestro estudio se pudo determinar la presencia de STEC en el 36.4% de los casos. Este valor podría estar subestimado debido al alto porcentaje (69.4%) de niños que habían recibido antimicrobianos en la fase de

diarrea. Una cepa de *E. coli* 0157:H7 presentó resistencia a ampicilina. La resistencia a antimicrobianos no es habitual entre cepas de *E. coli* 0157:H7. En un estudio realizado en EE.UU. y Canadá sólo 5/174 (2.9%) cepas fueron resistentes a alguno de los antimicrobianos probados. En otro estudio realizado en el CDC durante un período de tres años, sólo dos de 200 cepas fueron resistentes a tetraciclina, sulfisoxazol y estreptomycin. Por otra parte, en un brote de colitis hemorrágica asociado a agua de consumo contaminada con *E. coli* 0157:H7, ocurrido en Missouri, EE.UU., entre diciembre de 1989 y enero de 1990, las cepas recuperadas de los pacientes fueron resistentes a tetraciclina, sulfisoxazol y estreptomycin²⁹. Prado³⁰ encontró el siguiente patrón de resistencia en 83 cepas de EHEC: tetraciclina (4%); cloranfenicol (5%); cotrimoxazol (24%) y ampicilina (25%), estudiadas en Chile, durante 1995.

Dado que los estudios clínicos realizados no han demostrado que la aplicación de una terapia antimicrobiana en el tratamiento de las infecciones por EHEC, aporte algún beneficio para el paciente y que por otra parte, algunos autores han postulado que dicho tratamiento puede precipitar la evolución a SUH, es que se recomienda una cuidadosa utilización de los antimicrobianos, fundamentalmente trimetoprima-sulfametoxazol³¹.

En los pacientes de Mendoza sólo se detectaron cepas de *E. coli* del serotipo 0157:H7. Esto concuerda con lo observado en EE.UU. y Canadá³ donde este serotipo es el más frecuentemente asociado a CH y SUH. En Chile, se detectó STEC de los serogrupos O26, O111 y O157 en el 30% de los pacientes con SUH³², principalmente Stx1/Stx2. Prado y col²⁹ en un estudio caso-control realizado en Santiago, detectaron STEC en 17 de 34 (50%) pacientes con SUH (serogrupos 0157; 055; 0124) y en 14 de 33 (42.4%) niños con diarrea (serogrupos 026; 086; 0111). En un estudio realizado en Uruguay³³ durante dos períodos (89-90 y 94-96) se estudiaron niños menores de 24 meses con diagnóstico de SUH, detectándose STEC por PCR e hibridación con sondas genéticas para Stx1 y Stx2 en 15 de 25 (60%) pacientes. Ninguna cepa fue del serotipo 0157:H7.

Se ha estimado que en EE.UU. y Europa occidental aproximadamente el 90% de los niños con SUH tienen alguna evidencia de infección por STEC, correspondiendo en el 70% de los casos a *E. coli* 0157:H7³⁴. Sin embargo, han sido comunicados casos esporádicos y brotes atribuidos a otros serogrupos como O111 en Canadá, Italia, Alemania y Australia; O103 en Francia e Italia y O104 en EE.UU.³⁵

STEC ha adquirido importancia como patógeno emergente a nivel mundial, siendo reconocido como agente causal de brotes masivos en Japón y Escocia en 1996. Teniendo en cuenta la gravedad del SUH, tanto en el período agudo como en la evolución de los pacientes, que hace que el 28% de niños y adolescentes que reci-

ben trasplante renal en Argentina han padecido la enfermedad, todos los esfuerzos en el área de la Salud Pública deben estar orientados a la prevención de la infección.

Agradecimientos: Al Dr. Luis E. Voyer del Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde" por la revisión crítica del manuscrito; a las Sras. Ana Garbini y Natalia Martínez por la asistencia técnica.

Bibliografía

1. Calderwood SB, Acheson DWK, Keusch GT, Barrett TJ, Griffin PM, Strockbine NA, et al Proposed new nomenclature for SLT (VT) family. *ASM News* 1996; 62: 118-9.
2. Tarr P. *Escherichia coli* 0157:H7: Clinical, diagnostic and epidemiological aspects of human infections. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1-10.
3. Griffin PM, Tauxe RV. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* 0157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 60-98.
4. Karch H, Heeseman J, Laufs R, O'Brien AD, Tacket CO, Levine MM. A plasmid of enterohemorrhagic *Escherichia coli* 0157:H7 is required for expression of a new fimbrial antigen and for adhesion to epithelial cells. *Infect Immun* 1987; 55: 455-61.
5. Schmidt H, Beutin L, Karch H. Molecular analysis of the plasmid-encoded hemolysin of *Escherichia coli* 0157:H7 strain EDL 933. *Infect Immun* 1995; 63: 1055-61.
6. Yu J, Kaper JB. Cloning and characterization of the *eae* gene of enterohemorrhagic *Escherichia coli* 0157:H7. *Mol Microbiol* 1992; 6: 411-7.
7. Gasser C, Gautier E, Steck A, et al. Hämolytisch urämische Syndrome: bilaterale Nierenrindennekrosen bei akute erworbenen hämolitischen Anämien. *Schweizer Med Wochenschr* 1955; 85: 905-9.
8. Gianantonio C, Vitacco M, Mendilaharzu F, Rutty A, Mendilaharzu J. The hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 1964; 64: 478-91.
9. Drummond K. HUS then and now. *N Engl J Med* 1985; 312: 116-8.
10. Kaplan B. Recent advances in the understanding of the pathogenesis of HUS. *Pediatr Nephrol* 1990; 4: 276-81.
11. Comité de Nefrología. Incidencia del Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) en la República Argentina. *Arch Arg Pediatr* 1995; 93: 409-11.
12. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior H. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis* 1985; 151: 775-82.
13. Novillo AA, Voyer LE, Cravioto R, Freire MC, Castaño G, Wainsztein R, et al. Haemolytic uraemic syndrome associated with fecal cytotoxin and verotoxin neutralizing antibodies. *Pediatric Nephrol* 1988; 2: 288-90.
14. López EL, Díaz M, Grinstein S, Devoto S, Mendilaharzu F, Murray BE, et al. Hemolytic Uremic Syndrome and diarrhea in Argentine children; the role of Shiga-like toxins. *J Infect Dis* 1989; 160: 469-75.
15. Rivas M, Voyer LE, Tous M, De Mena MF, Leardini N, Wainsztein R, et al. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infection in family members of children with hemolytic uremic syndrome. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 119-25.

16. Karmali MA, Petric M, Lim C, Cheung R, Arbus GS. Sensitive method for detecting low numbers of Verotoxin-producing *Escherichia coli* in mixed cultures by use of colony sweeps and polymyxin extraction of Verotoxin. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 614-9.
17. Thomas A, Smith HR, Willshaw GA, Rowe B. Non-radioactively labelled polynucleotide and oligonucleotide DNA probes, for selectively detecting *Escherichia coli* strains producing Vero cytotoxins VT1, VT2 and VT2 variant. *Mol Cell Probes* 1991; 5: 129-35.
18. Pollard DR, Johnson WM, Lior H, Tyler SD, Rozee KR. Rapid and specific detection of verotoxin genes in *Escherichia coli* by the Polymerase Chain Reaction. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 540-5.
19. Barry AL, Thornsberry C. Susceptibility Tests: Diffusion Test Procedures. In: Balows A, Hausler WJ, Hermann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ (eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology; 1991, p. 1117-25.
20. Ørskov F, Ørskov I. Serotyping of *Escherichia coli*. In: *Methods in Microbiology*, Vol 14, Bergan T (ed.). London: Academic Press; 1984, p. 43-112.
21. Krishnan C, Fitzgerald VA, Dakin SJ, Behme RJ. Laboratory investigation of outbreak of hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1043-7.
22. Comité de Nefrología. Criterios de Diagnóstico y Tratamiento. Nefrología Infantil. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría. Secretaría de Publicaciones y Biblioteca; 1987.
23. Scotland SM, Willshaw GA, Smith HR, Rowe B. Properties of strains of *Escherichia coli* belonging to serogroup 0157 with special reference to production of Vero Cytotoxin VT1 and VT2. *Epidemiol Infect* 1987; 99: 613-24.
24. Van de Kar NC, Roelof HG, Muytjens HL, Tolboom JJ, Chart H, Monnens LA. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infections in patients with hemolytic uremic syndrome and their family-members in The Netherlands. In: *Recent advances in Verocytotoxin-producing Escherichia coli infections*. Karmali MA, Goglio AG (eds). Amsterdam: Elsevier Science BV; 1994; p. 45-8.
25. De Cristofano MA, Fayad A, Ferraris J, Cortínez C, Ramírez J, Ascione A, et al. Síndrome Urémico Hemolítico de la infancia. Su relación con la presencia de verotoxina libre fecal. *Arch Arg Pediatr* 1986; 84: 339-42.
26. Rivas M, Voyer LE, Tous M, Leardini N, De Mena MF, Wainsztein R, et al. Hemolytic Uremic Syndrome: co-infection with two different serotypes of Shiga-like toxin-producing *Escherichia coli*. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 487-90.
27. Belongia EA, Osterholm MT, Soler JT, Ammend DA, Braun JE, MacDonald KL, et al. Transmission of *Escherichia coli* 0157:H7 infection in Minnesota child day care facilities *JAMA* 1993; 269: 883-8.
28. Prado V, Cordero J, Garreaud C, Olguin H, Arellano C, Nachar CL, et al. *Escherichia coli* enterohemorrágica en el síndrome hemolítico urémico en niños chilenos. *Rev Med Chile* 1995; 123: 13-22.
29. Swerdlow DL, Woodruff BA, Brady RC, Griffin PM, Tippen S, Donnell HD Jr, et al. A waterborne outbreak in Missouri of *Escherichia coli* 0157:H7 associated with bloody diarrhea and death. *Ann Intern Med* 1992; 117: 812-9.
30. Prado V. Antimicrobial susceptibility of enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) strains isolated from pediatric infections in Chile. *European VTEC Club* 1996; 9: 2.
31. Proulx F, Turgeon JP, Delage G, Lafleur L, Chicaine L. Randomized controlled trial of antibiotic therapy for *Escherichia coli* 0157:H7 enteritis. *J Pediatr* 1992; 121: 299-303.
32. Cordovez A, Prado V, Maggi L, Cordero J, Martínez J, Misraji A, et al. Enterohemorrhagic *Escherichia coli* associated with Hemolytic Uremic Syndrome in Chilean children. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2153-7.
33. Schelotto F, Varela G, Amorin B, Betancor L, Seija V. Coli verotóxico en Uruguay. Relaciones huésped-parásito. XIII Congreso Latinoamericano de Microbiología Caracas, Venezuela, 1996; Abstract MC/Bac 001, p. 173.
34. Remuzzi G, Ruggenti P. The Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Intern* 1995; 47: 2-19.
35. Wachsmuth K. Public Health, Epidemiology; Food Safety; Laboratory Diagnosis. In: *Recent advances in Verocytotoxin-producing Escherichia coli infections*. Karmali MA, Goglio AG (eds). Amsterdam: Elsevier Science BV; 1994, p. 3-16.

LA PORTADA

Eduardo Sívori (1847-1918). **Autorretrato**. Oleo sobre tela; 55 x 42 cm.

Cortesía del Museo Municipal de Bellas Artes Juan B. Castagnino, Rosario, Argentina.

Para datos biográficos del autor, ver *MEDICINA* (Buenos Aires), 1988; 48: 448.

En *Autorretrato*, dice Rafael Sendra¹, se comprueba el camino que ha recorrido Sívori, desde su respetuoso seguimiento del modelo y la meticulosa modelación académica hasta este flagrante contraste de figura y fondo construido melodiosamente por una materia viva que cambia y circula en toda la superficie.

¹ En: *Obras del Museo Municipal de Bellas Artes Juan B. Castagnino*. Secretaría de Cultura y Educación, Municipalidad de Rosario, 1996, pág. 30