



## PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

### Brotes epidémicos causados por *Escherichia coli* diarreagénicas

Jordi Vila Estapé\* e Yuliya Zboromyrska

Servicio de Microbiología, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 18 de octubre de 2011; aceptado el 19 de octubre de 2011

Disponible en Internet el 16 de diciembre de 2011

#### PALABRAS CLAVE

Brote epidémico;  
*Escherichia coli*;  
Diarreagénica

**Resumen** *Escherichia coli* es una bacteria ubicua de una gran variedad de ecosistemas, incluido el tracto gastrointestinal del ser humano y de los animales de sangre caliente. Puede actuar como bacteria oportunista causando una gran variedad de procesos infecciosos como sepsis, infecciones del tracto urinario, meningitis, infecciones de heridas y muchas otras. Además, puede actuar también como patógeno primario en el tracto intestinal. Existen diversos tipos de *E. coli* causantes de enteritis, de algunos de estos patotipos de *E. coli* se han descrito casos esporádicos, así como brotes epidémicos. En el presente trabajo se revisarán la patogenia y epidemiología de las enteritis ocasionadas por dichos patotipos de *E. coli*, así como algunos ejemplos de brotes epidémicos descritos en la literatura científica y las medidas necesarias para evitarlos.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Epidemic outbreak;  
*Escherichia coli*;  
Diarrheagenic

#### Outbreaks caused by diarrheagenic *Escherichiacoli*

**Abstract** *Escherichia coli* are ubiquitous bacteria from a wide variety of ecosystems including the gastrointestinal tract of humans and warm-blooded animals. *E. coli* can play a role as an opportunistic bacteria causing a variety of infectious diseases including, among many others, sepsis, urinary tract infections, meningitis, and wound infections. Moreover, these bacteria can also act as primary pathogens in the intestinal tract. There are several pathotypes of *E. coli* that cause enteritis, and both sporadic cases and outbreaks have been reported. In this article, we review the pathogenicity and epidemiology of enteritis caused by these *E. coli* pathotypes, and provide some examples of outbreaks described in the scientific literature and the measures required to prevent them.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

*Escherichia coli* es una bacteria ubicua de una gran variedad de ecosistemas incluido el tracto gastrointestinal del ser humano y de los animales de sangre caliente. La presencia de cepas de *E. coli* no patógenas en el tracto intestinal

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jvila@clinic.ub.es](mailto:jvila@clinic.ub.es) (J. Vila Estapé).

**Tabla 1** Clasificación de tipos de *Escherichia coli* asociados con diarrea

Tipo patógeno de <i>E. coli</i>	Epidemiología	Tipo de diarrea	Mecanismo patógeno – factores de virulencia
Enterotoxigénico (ECET)	Diarrea infantil en países en vías de desarrollo y diarrea del viajero	Acuosa	Fimbrias (CFA I, CFA II), toxinas termolábil (TL) y termoestable (TE)
Enteropatógeno (ECEP)	Diarrea aguda y crónica, endémica y epidémica, en los lactantes	Acuosa	Adherencia (EAF y intimina) – acortamiento microvellosidades
Enterohemorrágico (ECEH)	Colitis hemorrágica y síndrome urémico-hemolítico a todas las edades y púrpura trombocitopénica trombótica posdiarreica en los adultos	Diarrea acuosa Colitis hemorrágica (síndrome urémico-hemolítico)	Fimbrias, citotoxinas (sxt-1 o sxt-2)
Enteroinvasor (ECEI)	Diarrea con fiebre a todas las edades	Disentería	Adherencia, Plásmido (genes codifican proteínas de invasión)
Enteroagregativo (ECEA)	Diarrea aguda y crónica en los lactantes	Acuosa	Fimbria, enterotoxina (EAST-1) ¿otras toxinas?

NM: inmóvil.

tiene un papel esencial para la salud del ser humano. Sin embargo, como bacteria oportuna se asocia a una gran variedad de procesos infecciosos como sepsis, infecciones del tracto urinario, meningitis, infecciones de heridas y muchas otras. Además, los patotipos de *E. coli* que actúan en el tracto intestinal se consideran patógenos primarios, de hecho algunos autores proponen hablar de *E. coli* patogénica extraintestinal para agrupar aquellas cepas que poseen factores de virulencia que facilitan el que se ocasionen infecciones invasivas (infecciones del tracto urinario, sepsis o meningitis, entre otras) aunque aprovecharan condiciones de debilidad del hospedador y otras sin tales factores de virulencia, cuya patogenia estaría determinada por la presencia accidental extraintestinal de la bacteria, por ejemplo, tras una perforación intestinal. El segundo grupo incluye aquellos *E. coli* que causan enfermedad intestinal<sup>1</sup>. Existen diversos tipos de *E. coli* causantes de enteritis (tabla 1), de algunos de estos patotipos de *E. coli* se han descrito casos esporádicos, así como brotes epidémicos normalmente asociados con el consumo de alimentos o agua contaminados. En el presente trabajo se pretende revisar la patogenia y epidemiología de las enteritis ocasionadas por estos patotipos de *E. coli*, así como algunos ejemplos de brotes epidémicos descritos en la literatura científica con mención expresa de los mecanismos de transmisión. Para terminar, se comentarán las medidas que se deben tomar para intentar evitar que se generen dichos brotes epidémicos.

### Tipos de *E. coli* causantes de enteritis

La infección entérica puede estar producida por distintas variedades (*E. coli* diarreagénicas) que se corresponden con otros tantos mecanismos fisiopatológicos. Actualmente se aceptan como causantes de gastroenteritis 5 grupos de *E. coli*:

1. *E. coli* enterotoxigénica (ECET). El primer paso en la patogenia de las infecciones por cualquier

microorganismo enteropatógeno es la colonización del epitelio intestinal, en este aspecto *E. coli* enterotoxigénica produce una serie de fimbrias que le confieren la capacidad de adherirse a dicho epitelio; entre estas, las que con mayor frecuencia se encuentran en cepas que se aíslan de seres humanos son CFA-I y CFA-II. Estas fimbrias se adhieren a receptores específicos que se encuentran en la membrana de los enterocitos del intestino delgado proximal. Además, las ECET pueden ser productoras de una o ambas toxinas, la toxina termolábil (TL), codificada en el gen *lt*, y la toxina termoestable (TE), codificada en el gen *st*. Ambas toxinas producen una elevada secreción de electrolitos y agua a través de la activación de la adenilato ciclase y la guanilato ciclase del enterocito, respectivamente. Este grupo es causa frecuente de diarrea del viajero y de diarrea en niños con edad inferior a 5 años en países en vías de desarrollo. De acuerdo con la organización mundial de la salud cada año tienen lugar alrededor de 21 millones de casos de diarrea por este microorganismo, fundamentalmente en niños en países en vías de desarrollo.

2. *E. coli* enteropatógena (ECEP). Las bacterias que constituyen este grupo se adhieren al epitelio intestinal ocasionando un acortamiento de las microvellosidades. La adherencia del ECEP al epitelio intestinal se relaciona en una primera fase con la presencia del factor de adherencia EPEC, cuyo gen está codificado en un plásmido, mientras que en una segunda fase, una proteína de membrana del EPEC (intimina) generaría una adherencia más fuerte. El locus LEE, que codifica una serie de proteínas asociadas con la adherencia y destrucción de las microvellosidades, se encuentra localizado en una isla de patogenia y en ella se encuentra el gen que codifica la intimina.

3. *E. coli* enterohemorrágica (ECEH).

También llamada verotoxigénica, ya que puede producir 2 citotoxinas denominadas toxinas *Shiga-like* (Stx1 y Stx2), shigatoxinas o verotoxinas. Los cuadros

clínicos que produce van desde una infección asintomática a diarrea acuosa o colitis hemorrágica, que a veces se acompaña de un síndrome urémico-hemolítico. Si bien encontramos diversos serotipos dentro de este grupo ECEH, el prototipo es el O157:H7 ya que ha sido implicado como causa de síndrome urémico hemolítico en todo el mundo. En la infección por cepas enterohemorrágicas el uso de antimicrobianos está contraindicado, porque pueden inducir la producción de toxina de Shiga e incrementar el riesgo de síndrome urémico-hemolítico (SUH).

4. *E. coli* enteroinvasiva (ECEI), capaz de invadir y multiplicarse dentro de las células de la mucosa intestinal en el colon ocasionando una destrucción de estas. Las ECEI carecen de fimbrias y la adherencia a la célula epitelial parece tener lugar a través de una proteína de membrana externa.
5. *E. coli* enteroagregativa (ECEA) es también una causa frecuente de diarrea del viajero y de diarrea crónica en países en vías de desarrollo. El mecanismo de acción de este último grupo de *E. coli* diarreagénicas no se conoce en detalle, aunque se ha descrito que un elevado porcentaje de cepas poseen un plásmido (CVD432) en el que se localiza el gen *aat* que codifica una proteína transportadora y se utiliza para detectar ECEA por PCR. Algunas cepas sintetizan una toxina denominada toxina termoestable de *E. coli* enteroagregativa (EAST-1)<sup>2</sup>.

Además de estos 5 patotipos de *E. coli* causantes de enteritis, pueden existir cepas híbridas que comparten características de 2 o más de estos patotipos, por ejemplo, en el reciente brote epidémico por *E. coli* O104 que ha tenido lugar en Alemania, la cepa de *E. coli* parece haberse formado por la adquisición del gen que codifica la verotoxina (Sxt2) por parte de *E. coli* enteroagregativa.

El diagnóstico microbiológico de los procesos enteroatóicos causados por los diferentes grupos de *E. coli* diarreagénicas se ve complicado por el hecho de que esta especie es un componente fundamental de la microbiota intestinal del ser humano. El agar MacConkey se incorpora normalmente en los coprocultivos y se puede utilizar para la detección de *E. coli*. Una vez identificado como *E. coli* se pueden detectar los diversos patotipos de *E. coli* diarreagénicas mediante la detección de los genes que codifican los diversos factores de virulencia. Sin embargo, la identificación de estos tipos de *E. coli* queda fuera de la práctica sistemática de la mayoría de laboratorios, aunque en aquellos con un elevado número de pacientes con diarrea del viajero es aconsejable su implementación<sup>3</sup>.

El principal serotipo de *E. coli* enterohemorrágica es el O157:H7; este serotipo posee la peculiaridad de no fermentar el D-sorbitol por lo que se puede utilizar el agar MacConkey-sorbitol, que es una modificación de este medio que incorpora este azúcar en lugar de lactosa, para la identificación presuntiva de dicho serotipo. Una vez identificadas como *E. coli* las colonias no fermentadoras del sorbitol, se procede a aglutinar con anticuerpos específicos para O157. Algunos laboratorios realizan cultivo en MacConkey-sorbitol solo cuando las heces son sanguinolentas, pues este patotipo de *E. coli* puede ocasionar una colitis hemorrágica<sup>3</sup>.

La diarrea moderada ocasionada por ECET o ECEA es normalmente autolimitada, aunque a veces y

fundamentalmente en países en vías de desarrollo la terapia incluye la reposición hidroelectrolítica, por vía oral o, si fuera necesario, parenteral. Para la prevención de la diarrea del viajero se ha recomendado la administración profiláctica de subsalicilato de bismuto, cotrimoxazol o quinolonas, aunque, dado el aumento de resistencias a los antimicrobianos en las cepas causales, otros autores recomiendan evitar el uso profiláctico de los mismos y, simplemente, evitar el consumo de agua o alimentos crudos posiblemente contaminados. Para el tratamiento del cuadro se pueden emplear inhibidores de la movilidad intestinal (loperamida) que disminuyen la sintomatología, en general, para los casos de diarrea de leve a moderada. Su uso debe evitarse en diarrea sanguinolenta (inflamatoria) o en caso de fiebre, ya que puede agravar el curso de la enfermedad, alargando el tiempo de presencia de patógeno causante en el tracto gastrointestinal.

Sin embargo, se ha comprobado que cuando la diarrea es más grave o prolongada<sup>4</sup> la utilización de fluoroquinolonas como ciprofloxacino o norfloxacino disminuye la sintomatología. En los casos de diarrea del viajero en pacientes que han viajado a India se debe pensar en utilizar una alternativa a las fluoroquinolonas, ya que en los últimos años el nivel de resistencia a estos agentes antibacterianos en cepas de ECET y ECEA de este país ha aumentado considerablemente<sup>5</sup>. Una posible alternativa es el uso de rifaximina, un agente antibacteriano no absorbible que posee una buena actividad frente a ECET y ECEA<sup>6</sup>.

Una complicación observada durante las enteritis por ECEH es la producción de un síndrome urémico hemolítico, caracterizado por la afectación del glomérulo renal y una fuerte hemólisis ocasionada por la verotoxina, fundamentalmente Sxt2. En el brote epidémico recientemente acaecido en Alemania hubo 3.222 casos y, de estos, unos 810 desarrollaron un SUH<sup>7,8</sup>.

## Brotes epidémicos causados por *E. coli* diarreagénicas: definición, manejo y medidas de control

Se define como brote epidémico la presencia de 2 o más personas que presentan la misma enfermedad tras estar en contacto con una misma fuente de infección, o bien, si en un periodo de tiempo se registra un número inusual de los casos de enfermedad con características clínico-epidemiológicas comunes.

Ante la sospecha de un brote es importante recopilar los datos de los pacientes que permiten tener pistas epidemiológicas y orientar al origen de la infección, como antecedentes de viajes recientes, consumo de alimentos y agua, fecha de aparición de los síntomas, etc. Por otra parte es imprescindible informar a las autoridades sanitarias correspondientes sobre la sospecha de brote.

En la tabla 2 se comentan las características más importantes de algunos de los brotes causados por distintos patotipos de *E. coli* descritos en la literatura. En general, los brotes epidémicos causados por cepas de *E. coli* diarreagénicas se asocian con el consumo de alimentos o agua contaminados. A pesar de las evidencias clínicas y epidemiológicas en muchos casos no se logra identificar con certeza

**Tabla 2** Características de algunos brotes epidémicos causados por *E. coli* diarreagénicas.

Fecha, lugar	Fuente de infección	Población afectada	Microorganismo
Japón, ciudad de Tajimi. Junio 1993 <sup>9</sup>	No identificado con certeza. Presuntamente comida escolar preparada en la cocina de un centro y repartida entre las escuelas implicadas.	2.697 niños con síntomas (2 guarderías, 8 escuelas primarias y 6 secundarias implicadas).	ECEA Serotipo O no tipificable (NT):H10
Serbia, ciudad de Niš. Febrero 1995. Servicio de Neonatología de Clínica de Obstetricia y Ginecología del Centro Clínico Universitario <sup>10</sup> .	No identificado.	16 neonatos (edad entre 2 y 11 días) y 3 niños (24, 47 y 180 días de edad, respectivamente)	ECEA Serotipo O4
Italia, ciudad de Civitanova Marche. Febrero-Marzo 2006 <sup>11</sup>	No se identificó con certeza. Presuntamente queso hecho con leche no pasteurizada de oveja y servido en un restaurante local.	15 personas con síntomas durante el primer brote y 16 durante el segundo.	ECEA Serotipo O92:H33
Alemania. Mayo-Junio 2011 <sup>8</sup>	No identificado. Se sospechan brotes de soja como fuente de infección.	3.222 personas afectadas, de los cuales 810 (25%) desarrollaron SUH y 39 fallecieron. La edad media de la población afectada fue de 43 años.	ECEA productora de toxina Shiga. Serotipo O104:H4
Bélgica, provincia de Antwerp. Septiembre-Octubre 2007 <sup>12</sup> .	Helado preparado con leche pasteurizada en una granja local.	12 casos identificados, de los que 5 niñas (entre 2-11 años de edad) desarrollaron SUH.	ECEH 2 serotipos: O145:H28 y O26:H11
EE.UU., Connecticut. Junio-Julio 2008 <sup>13</sup> .	Leche sin pasteurizar proveniente de una granja de productos lácteos.	14 casos identificados (7 confirmados) de los que 3 personas desarrollaron SUH.	ECEH Serotipo O157:NM
EE.UU., Oklahoma. Agosto 2008 <sup>14</sup> .	No identificado con certeza. Asociación con la comida en un restaurante tipo buffet.	341 caso detectado. 156 personas con infección confirmada o probable de los que 26 desarrollaron SUH y 1 persona falleció. La edad media de los pacientes hospitalizados fue de 56,5 años.	ECEH Serotipo O111
Israel, los Altos de Golán. Mayo 1998 <sup>15</sup> .	No identificado con certeza. Supuestamente, el agua de una tubería común de distribución.	175 soldados de las Fuerzas de Defensa de Israel y al menos 54 civiles.	ECET
EE.UU., Illinois. Septiembre 2004 <sup>16</sup> .	No identificado con certeza. Asociación de brote con el consumo de ensalada de pepinos y de pasta en una comida de empresa.	111 personas afectadas. La edad media fue de 25 años.	ECET Varios serotipos.
EE.UU., Miami, Florida, un barco de crucero. Abril 1981 <sup>17</sup> .	No identificado con certeza. Asociación de la enfermedad con el consumo de alimentos del buffet en el barco.	Varias decenas de personas con síntomas, de los cuales 7 casos confirmados en el laboratorio.	ECEI (NT):NM
EE.UU., Houston, Texas. Septiembre 1985 <sup>18</sup> .	No identificado con certeza. Asociación de brote con el consumo de alimentos en un restaurante local.	370 personas con síntomas.	ECEI Serotipo O143
Japón, ciudad de Niigata. Junio 2007 <sup>19</sup> .	No identificado.	Niños de 6º grado de tres escuelas primarias que desarrollaron cuadro clínico después de un viaje escolar.	ECEP Varios serotipos. Serotipo predominante: (NT):H21

NT - No tipable.

**Tabla 3** Medidas para prevenir la aparición y desarrollo de brotes epidémicos por *E. coli* diarreagénicas

1. Rápida respuesta por parte de las autoridades en salud pública y la comunidad investigadora.
2. Condiciones sanitarias estrictas.
3. Manipulación correcta del producto.
4. Higiene del personal manipulador.
5. Evaluación microbiológica del producto final.
6. Cocinar las carnes a una temperatura interna de 70 °C, a esta temperatura el microorganismo queda destruido.
7. Almacenar el alimento a una temperatura adecuada.
8. Lavar las manos, utensilios y superficies que han estado en contacto con la carne cruda mediante agua y jabón caliente para evitar la contaminación.
9. Lavarse las manos después de ir al lavabo, cambiar unos pañales o manipular animales.
10. Evitar ingerir agua mientras se está nadando.
11. Beber solo leche o zumos pasteurizados.
12. Lavar las frutas y verduras.

el origen de la infección, es decir, conseguir el aislamiento microbiológico de patógeno causante.

Diferentes entidades sanitarias (USDAF Food Safety, Center for Disease Control and Prevention) han desarrollado un conjunto de medidas para reducir la colonización/infección por *E. coli* diarreagénicas y con ello los potenciales brotes epidémicos. Aunque estas normas se han descrito fundamentalmente para ECEH se pueden extraer a otros *E. coli* diarreagénicas. Las enfermedades infecciosas entéricas y fundamentalmente las causadas por los diversos patotipos de *E. coli* siguen siendo una prioridad en el ámbito de salud pública a nivel mundial. Si bien las medidas sanitarias y de higiene descritas en la **tabla 3** pueden tener un impacto favorable en este problema, es difícil implementarlas en todo el mundo.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Kaper JB, Nataro JP, Mobley HL. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2:123-40.
2. Harrington SM, Dudley E, Nataro JP. Pathogenesis of enteroaggregative *Escherichia coli* infections. *FEMS Microbiol Lett*. 2006;254:12-8.
3. Vila J, Alvarez-Martínez MJ, Buesa J, Castillo J. Microbiological diagnosis of gastrointestinal infections. *Enfer Infec Microbiol Clin*. 2009;27:406-11.
4. Pichler H, Dirndl G, Wolf D. Ciprofloxacin in the treatment of acute bacterial diarrhea: A double blind study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1986;5:241-3.
5. Mendez-Arcibia E, Pitart C, Ruiz J, Marco F, Gascón J, Vila J. Evolution of antimicrobial resistance in enteroaggregative and enterotoxigenic *Escherichia coli* causing traveller's diarrhea. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64:343-7.
6. Sierra JM, Navia MM, Vargas M, Urassa M, Schellenberg D, Gascón J, et al. In Vitro activity of rifaximin against bacterial enteropathogens causing diarrhoea in children under 5 years of age in Ifakara, Tanzania. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:904-5.
7. Lapeyraque AL, Malina M, Fremeaux-Bacchi V, Boppel T, Kirschfink M, Oualha M, et al. Eculizumab in severe Shiga-toxin associated HUS. *New Engl J Med*. 2011;364:2561-3.
8. Frank C, Werber D, Cramer JP, Askar M, Faber M, Heiden MA, et al., the HUS Investigation Team. Epidemic profile of shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2011;365:1771-80.
9. Itoh Y, Nagano I, Kunishima M, Ezaki T. Laboratory investigation of enteroaggregative *Escherichia coli* O untypeable:H10 associated with a massive outbreak of gastrointestinal illness. *J Clin Microbiol*. 1997;35:2546-50.
10. Cobeljčić M, Miljković-Selimović B, Paunović-Todosijević D, Velicković Z, Lepšanović Z, Zec N, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* associated with an outbreak of diarrhoea in a neonatal nursery ward. *Epidemiol Infect*. 1996;117:11-6.
11. Scavia G, Staffolani M, Fischella S, Striano G, Colletta S, Ferri G, et al. Enteroaggregative *Escherichia coli* associated with a foodborne outbreak of gastroenteritis. *J Med Microbiol*. 2008;57:1141-6.
12. Buvens G, Possé B, De Schrijver K, De Zutter L, Lauwers S, Piérard D. Virulence profiling and quantification of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O145:H28 and O26:H11 isolated during an ice cream-related haemolytic uremic syndrome outbreak. *Foodborne Pathog Dis*. 2011;8:421-6.
13. Guh A, Phan Q, Nelson R, Purviance K, Milardo E, Kinney S, et al. Outbreak of *Escherichia coli* O157 associated with rawmilk, Connecticut, 2008. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1411-7.
14. Piercefield EW, Bradley KK, Coffman RL, Mallonee SM. Hemolytic uremic syndrome after an *Escherichia coli* O111 outbreak. *Arch Intern Med*. 2010;170:1656-63.
15. Huerta M, Grotto I, Gdalevich M, Mimouni D, Gavrieli B, Yavzori M, et al. A waterborne outbreak of gastroenteritis in the Golan Heights due to enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Infection*. 2000;28:267-71.
16. Yoder JS, Cesario S, Plotkin V, Ma X, Kelly-Shannon K, Dworkin MS. Outbreak of enterotoxigenic *Escherichia coli* infection with an unusually long duration of illness. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1513-7.
17. Snyder JD, Wells JG, Yashuk J, Puhr N, Blake PA. Outbreak of invasive *Escherichia coli* gastroenteritis on a cruise ship. *Am J Trop Med Hyg*. 1984;33:281-4.
18. Gordillo ME, Reeve GR, Pappas J, Mathewson JJ, DuPont HL, Murray BE. Molecular characterization of strains of enteroinvasive *Escherichia coli* O143, including isolates from a large outbreak in Houston, Texas. *J Clin Microbiol*. 1992;30:889-93.
19. Miyajima Y, Matui Y, Adachi R, Yamamoto K, Saito T, Kobayashi G, et al. Serotyping and molecular characterization of eae-positive *Escherichia coli* isolated in a gastroenteritis outbreak. *Jpn J Infect Dis*. 2011;64:351-2.