

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Aspectos clínicos y patogénicos de las infecciones por *Escherichia coli* O157:H7 y otros *E. coli* verotoxigénicos

Sergio Sánchez*, Remigio Martínez, Juan Manuel Alonso y Joaquín Rey

Patología Infecciosa y Epidemiología, Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Veterinaria, Universidad de Extremadura, Cáceres, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de enero de 2009

Aceptado el 23 de junio de 2009

On-line el 6 de agosto de 2009

Palabras clave:

Escherichia coli verotoxigénicos

O157:H7

Colitis hemorrágica

Síndrome urémico hemolítico

Patogenia

Tratamiento antibiótico

Factores de riesgo

RESUMEN

Los *Escherichia coli* verotoxigénicos (ECVT), especialmente los del serotipo O157:H7, constituyen un importante grupo de patógenos emergentes para los seres humanos capaces de provocar desde una diarrea no sanguinolenta hasta una colitis hemorrágica (CH), con el síndrome urémico hemolítico (SUH) o la púrpura trombocitopénica trombótica como complicaciones más habituales, principalmente en niños, ancianos y pacientes inmunodeficientes. Desde su reconocimiento como patógeno en 1982, *E. coli* O157:H7 se ha identificado como responsable de innumerables brotes y casos esporádicos de CH y de SUH, ampliamente descritos en países anglosajones y en Japón. En España, las infecciones por ECVT son relativamente frecuentes y se han descrito hasta la fecha un total de 10 brotes. Por todo esto, resulta de especial interés el conocimiento de los aspectos clínicos y patogénicos de las infecciones ocasionadas por este tipo de patógenos.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical and pathogenic aspects of infections due to *Escherichia coli* O157:H7 and other verocytotoxigenic *E. coli*

ABSTRACT

Verocytotoxigenic *Escherichia coli* (VTEC), particularly serotype O157:H7, have recently emerged as an important group of food-borne pathogens in humans, causing diseases ranging from mild diarrhea to hemorrhagic colitis (HC), and complications such as hemolytic uremic syndrome (HUS) and thrombotic thrombocytopenic purpura, typically affecting children, the elderly, and immunocompromised patients. Since its identification as a pathogen in 1982, *E. coli* O157:H7 has been detected in many sporadic cases and outbreaks of HC and HUS, particularly in North America, the United Kingdom, and Japan. In Spain, VTEC is a relatively common cause of sporadic infection, and a total of 10 outbreaks have been reported to date. Thus, knowledge of the clinical and pathogenic aspects of these infections is of particular interest.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Verocytotoxigenic *Escherichia coli*

O157:H7

Hemorrhagic colitis

Hemolytic uremic syndrome

Pathogenesis

Antibiotic treatment

Risk factors

Introducción

Con la denominación *Escherichia coli* verotoxigénicos (ECVT) se conocen todas aquellas cepas de *E. coli* capaces de producir alguno de los tipos existentes de una potente citotoxina conocida como verotoxina (VT), dada su capacidad de destruir in vitro las células Vero (línea celular del riñón de mono verde africano)¹. Existen 2 tipos principales de VT, denominados VT1 y VT2, atendiendo a diferencias en su secuencia aminoacídica y en su reactividad inmunológica². Esta clasificación considera además variantes o subtipos dentro de cada tipo, como revela el estudio de los genes

que las codifican (genes *stx*). Si bien el grupo de la VT1 es relativamente homogéneo, el de la VT2 muestra una considerable heterogeneidad, de manera que se han identificado hasta el momento al menos 13 variantes³. No obstante, las variantes de la VT2 más prevalentes son Stx2c, Stx2d y Stx2e⁴. La variante Stx2c se ha asociado con diarrea y síndrome urémico hemolítico (SUH) en los seres humanos⁵; la Stx2d se ha asociado principalmente con enfermedad leve en seres humanos y mucho menos frecuentemente con SUH^{4,5}; la Stx2e, la primera variante descrita de la toxina VT2, se ha identificado ocasionalmente en aislados humanos^{5,6}, donde suele asociarse con enfermedad leve o infecciones asintomáticas⁷. Aunque la VT1 y la VT2 poseen similares mecanismos de acción, su toxicidad varía tanto in vivo como in vitro. En este sentido, se ha establecido que los ECVT que producen sólo VT2 o VT1 y VT2 tienen una mayor probabilidad de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sergiosp@unex.es (S. Sánchez).

causar el SUH que aquellos que sólo producen VT1^{5,8}. Las VT también se conocen como toxinas Shiga (Stx1 y Stx2) o toxinas Shiga-like (SLT-I y SLT-II), debido a su probada similitud con la toxina Shiga de *Shigella dysenteriae* tipo I⁹, de ahí la denominación paralela de los ECVT como *E. coli* productores de SLT o, de manera más común, *E. coli* productores de toxinas Shiga.

Además de producir VT, muchos ECVT son capaces de colonizar la mucosa intestinal mediante el desarrollo de una lesión característica conocida como lesión *attaching and effacing* o lesión A/E, que consiste en la adherencia íntima de la bacteria a la membrana de la célula epitelial, mediante una adhesina específica denominada intimina, y el posterior borrado o destrucción localizada de las microvellosidades¹⁰.

Dentro de los ECVT, algunos serotipos se han vinculado claramente con brotes y casos esporádicos de colitis hemorrágica (CH) y SUH, principalmente en países anglosajones y Japón^{10,11}. La mayoría de estas infecciones se ha atribuido a las cepas de ECVT del serotipo altamente virulento O157:H7, si bien cada vez se registran con mayor frecuencia casos de infección ocasionados por las cepas pertenecientes a serogrupos distintos del O157, como O26, O103, O111 y O145, entre otros, conocidas como ECVT no-O157^{12,13}.

Epidemiología

Desde su identificación como agente causal de CH y de SUH a principios de la década de 1980¹⁴, el ECVT O157:H7 y los ECVT en general han visto incrementada su prevalencia hasta situarse actualmente entre los principales agentes infecciosos responsables de gastroenteritis¹⁵⁻¹⁸. Sin embargo, al comparar a este grupo de patógenos con otros causantes de toxiinfecciones alimentarias, los ECVT, y en concreto el ECVT O157:H7, permanecen en una significativa minoría, de manera que el interés suscitado por este tipo de infecciones se debe principalmente a la gravedad de las complicaciones que suelen llevar asociadas y a su mayor letalidad.

En España, hasta el momento se ha descrito un total de 10 brotes de infección por ECVT, 8 de éstos ocasionados por ECVT del serotipo O157:H7, otro por ECVT del serotipo O26:H11 y otro más por ECVT del serotipo O111:H- (tabla 1). Igualmente, existen algunas referencias a casos esporádicos de CH o SUH ocasionados por el ECVT O157:H7 en nuestro país^{19,20}. En cuanto a la incidencia de este tipo de infecciones, Prats et al²⁰ consideraron la CH por el ECVT O157:H7 poco frecuente en España, basándose en sus estudios y en otros anteriores^{21,22}, que incluían más de 17.500 casos de enteritis. Posteriormente, Gómez et al²³ no aislaron el ECVT O157:H7 en un total de 1.800 coprocultivos analizados, lo que indicaba una baja incidencia de este tipo de infecciones, al menos en el área estudiada. No obstante, los estudios llevados a cabo en los últimos años en el laboratorio de referencia de *E. coli*

de la Universidad de Santiago de Compostela en Lugo indican que los ECVT constituyen una causa significativa de infecciones en seres humanos¹⁵. Concretamente, estos autores detectaron ECVT en el 2,5% de un total de 5.054 casos investigados (con prevalencias del 0,5% y del 1,7% para ECVT O157:H7 y ECVT no-O157, respectivamente), y registraron un aumento progresivo de la incidencia desde el 0% en 1992 hasta el 4,4% en 1999. Además, en estos estudios Blanco et al¹⁵ constataron que los ECVT constituyen el tercer patógeno bacteriano más frecuentemente aislado de coprocultivos de los pacientes con diarrea u otras alteraciones gastrointestinales en España, después de *Salmonella* spp. y *Campylobacter* spp. En esta línea, recientemente Martínez et al²⁴ detectaron y aislaron el ECVT O157:H7 en 8 coprocultivos de un total de 1.675 analizados (0,5%), lo que confirma la tendencia apuntada por Blanco et al¹⁵. En cualquier caso, la incidencia real de este tipo de infecciones probablemente sea superior a lo que el escaso número de aislamientos parece indicar, si tenemos en cuenta el número de casos que no solicitan atención médica, los que no se diagnostican y los que no se declaran.

Está claramente establecido que los rumiantes domésticos constituyen el principal reservorio de ECVT, dado que diversos estudios han puesto de manifiesto que el ganado bovino, ovino y caprino, principalmente, albergan en su microbiota intestinal de forma totalmente asintomática ECVT, muchos de los cuales pertenecen a los mismos serotipos que las cepas causantes de infecciones en los seres humanos, estando presente asimismo el serotipo enterohemorrágico altamente virulento O157:H7 en diversas proporciones²⁵⁻²⁷.

El contagio humano de las infecciones por ECVT se produce principalmente tras el consumo de alimentos contaminados a partir de heces de animales portadores, como carne y productos cárnicos inadecuadamente cocinados, leche y productos lácteos sin pasteurizar, vegetales o agua de bebida, además de la utilización de aguas de baño contaminadas, la transmisión de persona a persona y el contacto directo con animales portadores o sus heces¹⁰. También se han descrito otras vías de contagio menos frecuentes, como la transmisión por vía aerógena²⁸, y se han documentado asimismo infecciones nosocomiales e infecciones adquiridas en el laboratorio²⁹.

Presentaciones clínicas

El ECVT O157:H7 puede provocar en seres humanos desde una diarrea no sanguinolenta hasta una CH, con el SUH o la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) como complicaciones más habituales. La presentación clínica más común es la CH, caracterizada por un cuadro grave de dolor abdominal y diarrea sanguinolenta que cursa generalmente sin fiebre y que aproximadamente en el 15% de los pacientes culmina con el desarrollo del

Tabla 1
Relación de los brotes causados por los *Escherichia coli* verotoxigénicos en España

Lugar	Año	Circunstancias	Serotipo, perfil toxigénico y fagotipo	N.º de afectados
Ibiza ⁵¹	1986	Turistas británicos en un hotel	O157: H7 VT2	3 (+3 asintomáticos)
Islas Baleares ⁵²	1994	Turistas británicos	O157: H7 VT2 fagotipo 2	ND
Álava ⁵³	1995	Chicos en una casa de campo	O111: H-VT1	13
Fuerteventura ⁵⁴	1997	Turistas europeos en 4 hoteles	O157: H7 VT2 fagotipo 2	14 (3 con SUH)
Guipúzcoa ⁵⁵	1999	Niños en una guardería	O157: H7	8 (1 con SUH) (+6 asintomáticos)
Guipúzcoa ⁵⁵	1999	ND	O157: H7	2 (1 con SUH) (+2 asintomáticos)
Barcelona ⁵⁶	2000	Niños en 3 colegios	O157: H7 VT2 fagotipo 2	175 (6 con SUH)
Lugo ⁵⁷	2003	Brote familiar	O157: H7 VT1 VT2 fagotipo 8	3
Lugo ⁵⁷	2003	Brote familiar	O26: H11 VT1	4
Cáceres ²⁴	2007	ND	O157: H7 VT1 VT2 fagotipo 14	3

ND: dato no disponible; SUH: síndrome urémico hemolítico.

SUH³⁰. Este síndrome afecta fundamentalmente a los niños y se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y fallo renal agudo, que puede requerir diálisis e incluso trasplante, con una mortalidad de entre el 5 y el 10% y graves secuelas en el 12 al 30% de los pacientes^{8,10,16,17,31}. No en vano, este SUH posdiarreico está considerado como una de las causas más comunes de fallo renal agudo en niños¹⁷. En pacientes adultos la complicación más frecuente es la PTT posdiarreica; sus rasgos patológicos son esencialmente los mismos que los del SUH, si bien se diferencia de éste en la aparición de fiebre con una mayor frecuencia y de marcados síntomas neurológicos, como irritabilidad, letargia, convulsiones o coma, como consecuencia de la afectación del sistema nervioso central³².

El intervalo de tiempo transcurrido entre la ingestión del vehículo contaminado con el ECVT O157:H7 y el comienzo de la diarrea, considerado el día 0 en el curso de la enfermedad (fig. 1), suele oscilar entre 2 y 12 días, y se ha establecido un período medio de incubación de 3 días³³. Típicamente, este tipo de infecciones ocasiona entre 1 y 3 días de diarrea no sanguinolenta, que transcurrido ese tiempo se torna en CH. Esta evolución hacia un cuadro de CH ocurre aproximadamente en el 90% de los pacientes y suele ser lo que impulsa al paciente o a sus familiares a requerir asistencia médica³⁰. Entre el 30 y el 60% de los casos cursa con vómitos, y se detecta fiebre, aunque escasa, en menos del 30% de los pacientes³⁴. La duración media de la diarrea es de 7 días, tras éstos aparecen las complicaciones (SUH o PTT) aproximadamente en el 15% de los casos, el resto evoluciona hacia una resolución espontánea del proceso³⁰. La eliminación del microorganismo una vez resuelto el proceso, por parte de los individuos asintomáticos, puede contribuir a una diseminación de la infección al colectivo, mediante la transmisión de persona a persona, si bien el período de mayor riesgo de transmisión probablemente sea la fase de diarrea aguda³⁰.

Pese a lo expuesto anteriormente, las infecciones producidas por el ECVT O157:H7 no siempre son agudas, sino que en ocasiones son autolimitantes, presentan un curso benigno y remiten sin necesidad de tratamiento alguno³⁵. Por otro lado, en algunos casos de infección por el ECVT O157:H7 se ha aislado el microorganismo a partir de heces de pacientes con SUH que no habían tenido previamente un cuadro diarreico³⁶. Incluso se han descrito infecciones por ECVT totalmente asintomáticas, tanto en los individuos escogidos al azar³⁷ como en individuos relacionados con un determinado caso esporádico de infección¹⁵ o con

un determinado brote, con un porcentaje de casos asintomáticos en algunos brotes recientes de cerca del 50%³⁸.

Los principales rasgos clínicos que pueden distinguir las infecciones producidas por el ECVT O157:H7 de las causadas por otros patógenos entéricos como *Campylobacter* spp., *Salmonella* spp. o *Shigella* spp., son una historia de diarrea sanguinolenta, muestras de heces uniformemente teñidas de sangre, ausencia de fiebre en el momento de la valoración, recuento leucocitario superior a $10 \times 10^9/l$ y flacidez abdominal a la palpación. Ninguno de estos rasgos es específico de forma aislada, pero considerados en conjunto son altamente significativos e indicativos de una infección por el ECVT O157:H7¹⁶.

Las manifestaciones clínicas de las infecciones por ECVT no-O157, al igual que en el caso del ECVT O157:H7, pueden ir desde la diarrea acuosa no sanguinolenta hasta la CH, el SUH e incluso la muerte en un porcentaje considerable de los casos⁸. Se observa, eso sí, una mayor variabilidad en la sintomatología que puede acompañar a este tipo de infecciones, aspecto que se ha relacionado con la notable heterogeneidad genética presente en este grupo de patógenos, con respecto al ECVT O157:H7 propiamente dicho⁸. Aunque las cepas no-O157 suelen provocar cuadros de diarrea acuosa con más frecuencia que los del tipo de la CH, no puede considerarse la CH como una manifestación clínica exclusiva de las infecciones por ECVT O157:H7, teniendo en cuenta además que estas infecciones por ECVT O157:H7 no necesariamente conllevan episodios de CH⁸. Por otro lado, en los pacientes con infecciones por ECVT no-O157 se ha constatado una mayor duración del cuadro diarreico, con una media de 9,1 días, si bien la frecuencia de presentación de otros rasgos clínicos, como dolor abdominal, vómitos o fiebre, no parece diferenciarse con respecto a los pacientes infectados por ECVT O157:H7⁸.

Patogénesis

Tras la entrada de la bacteria por vía oral, la resistencia demostrada de los ECVT al ácido, especialmente en el caso del ECVT O157:H7, facilita su supervivencia en el estómago, desde donde progresa a través del intestino delgado hasta alcanzar el colon, considerado como el principal lugar de colonización de los ECVT en los seres humanos, junto con la parte más distal del intestino delgado³². Una vez alcanzado el colon la bacteria se adhiere íntimamente a la membrana de las células epiteliales, dando lugar al borrado o destrucción localizada de las microvellosidades (lesión A/E), suficiente para provocar la aparición de diarrea no sanguinolenta¹⁰. Si se produce suficiente cantidad de toxina en el intestino ésta desencadena una isquemia mesentérica, consecuencia del daño ejercido sobre los vasos sanguíneos locales, que provoca que la diarrea acuosa existente evolucione hacia un cuadro de CH, con evidencias histopatológicas de edema y hemorragias en la lámina propia del tubo digestivo¹⁰. Por tanto, la CH se debe a la acción de las toxinas circulantes, más que al daño ocasionado por la bacteria directamente sobre el epitelio intestinal³⁰.

No obstante, dado que los ECVT no son microorganismos invasivos, las VT deben absorberse a través del epitelio intestinal para acceder a la circulación sistémica⁸, donde se transportan unidas a los leucocitos polimorfonucleares³⁹. De esta manera, la toxina absorbida a través del epitelio intestinal es transportada en la circulación desde el colon hasta sus órganos diana. Concretamente, las VT se unen al glucoesfingolípido globotriaosilceramida (receptor Gb3)⁴⁰, circunstancia que tiene lugar en las células endoteliales, mesangiales y epiteliales de los glomérulos renales, además de otros tipos celulares, como macrófagos, monocitos y neutrófilos¹⁷, y en otras localizaciones orgánicas, como el cerebro^{8,32}. Precisamente, diferencias en la expresión celular de

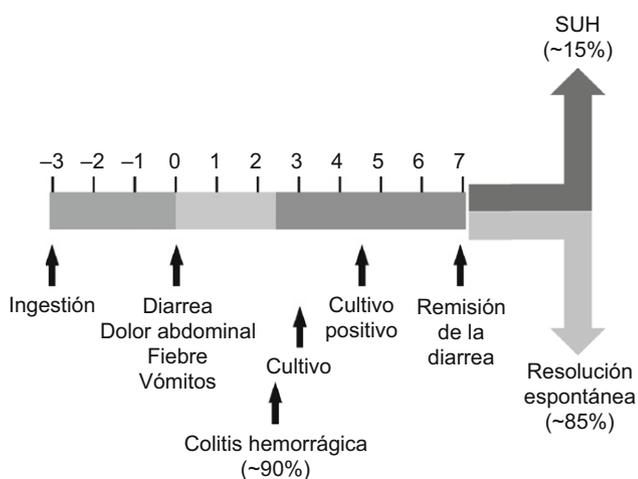


Figura 1. Desarrollo de las infecciones por *Escherichia coli* verotoxigénicas O157:H7 en niños. SUH: síndrome urémico hemolítico. Basado en el original de Tarr et al³⁰.

la globotriaosilceramida explicarían la especificidad de órgano que se observa en la respuesta a las VT circulantes y que determina que el riñón sea su principal órgano diana¹⁷.

La acción de las VT sobre las células endoteliales microvasculares da lugar a una disminución tanto de su actividad anti-trombótica como de su actividad fibrinolítica. Por un lado, el daño de la célula endotelial se traduce en un incremento de la generación intravascular de trombina, que se manifiesta por el aumento en la concentración de fragmento 1+2, y el consecuente depósito de fibrina, con altas concentraciones de dímeros D³⁰. Además, aumenta la actividad del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1, que bloquea la fibrinólisis, acelera la acumulación de fibrina en los vasos y exacerba el trastorno trombotico³⁰. Por otro lado, el daño de la célula endotelial conduce a la formación de multímeros anormales del factor de Von Willebrand y la consecuente agregación plaquetaria y trombocitopenia³¹. En los glomérulos renales, estos depósitos de fibrina y trombocitos provocan un estrechamiento de la luz de los capilares que termina en una oclusión de éstos, con la consiguiente disminución del grado de filtración glomerular que conduce finalmente al fallo renal agudo característico del SUH¹⁰. Además, el paso de los eritrocitos a través de estos estrechamientos y oclusiones de la luz microvascular provoca un daño mecánico de éstos que se traduce en una anemia hemolítica microangiopática, y es frecuente la aparición de eritrocitos fragmentados con formas abigarradas en sangre periférica, lo que constituye un hallazgo típico del SUH^{10,31}. Esta anemia que se observa en los niños que desarrollan el SUH se ha atribuido también a niveles inadecuadamente bajos de eritropoyetina sérica asociados con la necrosis de los túbulos renales⁴¹.

Además de la acción directa de las VT, también pueden desempeñar un papel en la patogénesis las interacciones entre éstas y los leucocitos y trombocitos circulantes^{39,42}. En este sentido, algunos estudios han constatado que las VT y el lipopolisacárido bacteriano estimulan la producción, por parte de los monocitos humanos, de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-1 β y el factor de necrosis tumoral- α , que a su vez promueven la expresión de los receptores Gb3 en la membrana de las células endoteliales⁴³, contribuyendo de esta forma al proceso de daño microvascular.

Problemática del tratamiento antibiótico

Un problema adicional cuando tiene lugar este tipo de infecciones es el relativo al tratamiento antibiótico. En general, no deben administrarse antibióticos a los pacientes con infecciones entéricas por ECVT, tanto si la infección se ha confirmado como si sólo se sospecha^{8,30}, ante la posibilidad, aún no confirmada, de que el uso de antibióticos pueda agravar el curso de la enfermedad y favorecer el desarrollo de SUH. En este sentido, Safdar et al⁴⁴ analizaron una serie de estudios tanto retrospectivos como prospectivos que habían evaluado la asociación existente entre el tratamiento antibiótico en las infecciones entéricas provocadas por el ECVT O157:H7 y el riesgo de desarrollo del SUH, tanto en niños como en adultos. Entre los estudios retrospectivos considerados sólo uno mostró un efecto adverso estadísticamente significativo del uso de antibióticos sobre el desarrollo del SUH, 4 de éstos no mostraron ningún tipo de asociación y uno puso de manifiesto un efecto protector, aunque sólo en el análisis univariante⁴⁴. En cuanto a los estudios prospectivos, uno de éstos constató un aumento estadísticamente significativo del riesgo de desarrollo del SUH, otro mostró un efecto protector de la fosfomicina en el tratamiento de la infección por ECVT O157:H7 y un tercero no encontró ningún tipo de asociación entre el uso de antibióticos y el desarrollo del SUH⁴⁴.

Los mecanismos mediante los cuales los antibióticos podrían aumentar el riesgo de desarrollar el SUH no se conocen exactamente, si bien se cree que podrían relacionarse con la lisis bacteriana, que promovería la liberación de VT⁴⁵, con la eliminación de otras bacterias presentes en el colon, que aumentaría la absorción de toxinas a nivel sistémico¹⁰, o bien con la inducción de los bacteriófagos en los que generalmente se localizan los genes que codifican las VT, que se traduciría en un aumento de la producción de toxinas⁴⁶.

Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones

El principal factor de riesgo de aparición de complicaciones, y especialmente de desarrollo del SUH, en pacientes con infecciones por ECVT es la edad. En este sentido, los menores de 5 años y los mayores de 65 años constituyen el principal grupo de riesgo^{11,47}. Además, en el transcurso de algunos brotes de infección se ha observado que períodos cortos de incubación (menores de 4 días) y la presencia de taquicardia al ingreso del paciente se asocian con la progresión a SUH/PTT⁴⁸. Del mismo modo, se ha constatado que los adultos con hipoclorhidria presentan un mayor riesgo de desarrollo de SUH/PTT y muerte, pese a la tolerancia demostrada del ECVT O157:H7 al ácido, y que una historia de isquemia cardíaca en los adultos se asocia con un mayor riesgo de muerte⁴⁸. Por otro lado, hallazgos laboratoriales como un recuento elevado de células de la serie blanca o hipoalbuminemia en las 48 h siguientes al comienzo del brote se han relacionado con el desarrollo de SUH/PTT y muerte⁴⁸. Ikeda et al⁴⁹ encontraron 3 factores predictivos del SUH durante los primeros 5 días de enfermedad: unos niveles de proteína C reactiva superiores a 1,2 mg/dl, un recuento de células de la serie blanca superior a $11 \times 10^9/l$ y una temperatura corporal superior a 38 °C.

Como se ha apuntado anteriormente, algunos estudios señalan como factor de riesgo en el desarrollo de SUH la administración temprana de antibióticos⁴⁴, y se ha descrito una asociación similar entre la administración de agentes antimotilidad o narcóticos de cualquier tipo y un aumento del riesgo de desarrollo de SUH o de complicaciones neurológicas³³. Además, la presencia conjunta de los genes que codifican la toxina VT2 (gen *stx*₂) y la intimina (gen *eae*) en los aislados de ECVT obtenidos a partir de las muestras clínicas de un paciente se ha considerado asimismo como un factor predictivo del SUH⁵⁰.

No obstante, no existen fórmulas o factores que puedan aplicarse para excluir la posibilidad de la aparición de este tipo de complicaciones en los pacientes de cualquier edad, debiendo considerarse, por tanto, que todos los pacientes con infecciones por ECVT se encuentran en riesgo de desarrollar complicaciones del tipo SUH/PTT³⁰.

Bibliografía

- Konowalchuk J, Speirs JI, Stavric S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun*. 1977;18:775-9.
- Strockbine NA, Marques LR, Newland JW, Smith HW, Holmes RK, O'Brien AD. Two toxin-converting phages from *Escherichia coli* O157:H7 strain 933 encode antigenically distinct toxins with similar biologic activities. *Infect Immun*. 1986;53:135-40.
- Pradel N, Bertin Y, Martin C, Livrelli V. Molecular analysis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from hemolytic-uremic syndrome patients and dairy samples in France. *Appl Environ Microbiol*. 2008;74:2118-28.
- Piérard D, Muylderemans G, Moriau L, Stevens D, Lauwers S. Identification of new verocytotoxin type 2 variant B-subunit genes in human and animal *Escherichia coli* isolates. *J Clin Microbiol*. 1998;36:3317-22.
- Friedrich AW, Bielaszewska M, Zhang WL, Pulz M, Kuczius T, Ammon A, et al. *Escherichia coli* harboring Shiga toxin 2 gene variants: Frequency and association with clinical symptoms. *J Infect Dis*. 2002;185:74-84.

6. Orth D, Grif K, Fisher I, Fruth A, Tschäpe H, Scheutz F, et al. Emerging Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serotypes in Europe: O100:H- and O127:H40. *Curr Microbiol.* 2006;53:428–9.
7. Sonntag AK, Bielaszewska M, Mellmann A, Dierksen N, Schierack P, Wieler LH, et al. Shiga toxin 2e-producing *Escherichia coli* isolates from humans and pigs differ in their virulence profiles and interactions with intestinal epithelial cells. *Appl Environ Microbiol.* 2005;71:8855–63.
8. Johnson KE, Thorpe CM, Sears CL. The emerging clinical importance of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1587–95.
9. O'Brien AD, LaVeck GD, Thompson MR, Formal SB. Production of *Shigella dysenteriae* type 1-like cytotoxin by *Escherichia coli*. *J Infect Dis.* 1982;146:763–9.
10. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:142–201.
11. Caprioli A, Morabito S, Brugere H, Oswald E. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli*: Emerging issues on virulence and modes of transmission. *Vet Res.* 2005;36:289–311.
12. Nielsen EM, Scheutz F, Torpdahl M. Continuous surveillance of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections by pulsed-field gel electrophoresis shows that most infections are sporadic. *Foodborne Pathog Dis.* 2006;3:81–7.
13. Rivas M, Miliwebsky E, Chinen I, Roldan CD, Balbi L, García B, et al. Characterization and epidemiologic subtyping of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from hemolytic uremic syndrome and diarrhea cases in Argentina. *Foodborne Pathog Dis.* 2006;3:88–96.
14. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med.* 1983;308:681–5.
15. Blanco JE, Blanco M, Alonso MP, Mora A, Dahbi G, Coira MA, et al. Serotypes, virulence genes, and intimin types of Shiga toxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* isolates from human patients: Prevalence in Lugo, Spain, from 1992 through 1999. *J Clin Microbiol.* 2004;42:311–9.
16. Slutsker L, Ries AA, Greene KD, Wells JG, Hutwagner L, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 diarrhea in the United States: Clinical and epidemiologic features. *Ann Intern Med.* 1997;126:505–13.
17. Andreoli SP, Trachtman H, Acheson DW, Siegler RL, Obrigg TG. Hemolytic uremic syndrome: Epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:293–8.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary FoodNet data on the incidence of infection with pathogens transmitted commonly through food—10 States, United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55:392–5.
19. Latorre-Martínez JC, García-Lozano T, Blanco J, Buesa J. Caracterización de cepas de *Escherichia coli* O157:H7 aisladas de casos esporádicos de síndrome hemolítico urémico en niños. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25:603–4.
20. Prats G, Frías C, Margall N, Llovet T, Gaztelurrutia L, Elcuaz R, et al. Colitis hemorrágica por *Escherichia coli* verotoxigénica. Presentación de 9 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1996;14:7–15.
21. Marne C, Puig A, Jovani A. Investigación de *Escherichia coli* O157:H7 en la comarca del Maresme (Barcelona). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1990;8:465–6.
22. Blanco J, Blanco M, Blanco JE, Pilar Alonso M, Escribano A. Patogénesis, epidemiología y diagnóstico microbiológico de las infecciones producidas por *Escherichia coli* enterohemorrágicos productores de verotoxinas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1993;11:324–34.
23. Gómez A, Coperías JL, Díez R, Ladrón de Guevara C. Incidence of *E. coli* O157:H7 and other enteropathogens in a Spanish hospital. *Eur J Epidemiol.* 2000;16:303–4.
24. Martínez R, Sánchez S, Rey J, Alonso JM. Caracterización de cepas de *Escherichia coli* O157:H7 aisladas de pacientes en Cáceres, Extremadura (2006–2007). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* En prensa 2009.
25. Blanco M, Blanco JE, Mora A, Dahbi G, Alonso MP, González EA, et al. Serotypes, virulence genes, and intimin types of Shiga toxin (verotoxin)-producing *Escherichia coli* isolates from cattle in Spain and identification of a new intimin variant gene (*eae-ξ*). *J Clin Microbiol.* 2004;42:645–51.
26. Orden JA, Cortés C, Horcajo P, De la Fuente R, Blanco JE, Mora A, et al. A longitudinal study of verotoxin-producing *Escherichia coli* in two dairy goat herds. *Vet Microbiol.* 2008;132:428–34.
27. Rey J, Blanco JE, Blanco M, Mora A, Dahbi G, Alonso JM, et al. Serotypes, phage types and virulence genes of Shiga-producing *Escherichia coli* isolated from sheep in Spain. *Vet Microbiol.* 2003;94:47–56.
28. Varma JK, Greene KD, Reller ME, De Long SM, Trottier J, Nowicki SF, et al. An outbreak of *Escherichia coli* O157 infection following exposure to a contaminated building. *JAMA.* 2003;290:2709–12.
29. Coia JE. Nosocomial and laboratory-acquired infection with *Escherichia coli* O157. *J Hosp Infect.* 1998;40:107–13.
30. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet.* 2005;365:1073–86.
31. Karmali MA. Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 1989;2:15–38.
32. Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:450–79.
33. Bell BP, Griffin PM, Lozano P, Christie DL, Kobayashi JM, Tarr PI. Predictors of hemolytic uremic syndrome in children during a large outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *Pediatrics.* 1997;100:E12.
34. Mead PS, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet.* 1998;352:1207–12.
35. Rodrigue DC, Mast EE, Greene KD, Davis JP, Hutchinson MA, Wells JG, et al. A university outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections associated with roast beef and an unusually benign clinical course. *J Infect Dis.* 1995;172:1122–5.
36. Miceli S, Jure MA, De Saab OA, De Castillo MC, Rojas S, De Holgado AP, et al. A clinical and bacteriological study of children suffering from haemolytic uraemic syndrome in Tucuman, Argentina. *Jpn J Infect Dis.* 1999;52:33–7.
37. Stephan R, Untermann F. Virulence factors and phenotypical traits of verotoxin-producing *Escherichia coli* strains isolated from asymptomatic human carriers. *J Clin Microbiol.* 1999;37:1570–2.
38. Sakuma M, Urashima M, Okabe N. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli*, Japan, 1999–2004. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:323–5.
39. Te Loo DM, Monnens LA, Van Der Velden TJ, Vermeer MA, Preyers F, Demacker PN, et al. Binding and transfer of verocytotoxin by polymorphonuclear leukocytes in hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2000;95:3396–402.
40. Lingwood CA. Shiga toxin receptor glycolipid binding. *Pathology and utility. Methods Mol Med.* 2003;73:165–86.
41. Zotta E, Lago N, Ochoa F, Repetto HA, Ibarra C. Development of an experimental hemolytic uremic syndrome in rats. *Pediatr Nephrol.* 2008;23:559–67.
42. Karpman D, Papadopolou D, Nilsson K, Sjogren AC, Mikaelsson C, Lethagen S. Platelet activation by Shiga toxin and circulatory factors as a pathogenetic mechanism in the hemolytic uremic syndrome. *Blood.* 2001;97:3100–8.
43. Taneike I, Zhang HM, Wakisaka-Saito N, Yamamoto T. Enterohemolysin operon of Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: A virulence function of inflammatory cytokine production from human monocytes. *FEBS Lett.* 2002;524:219–24.
44. Safdar N, Said A, Gangnon RE, Maki DG. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis: A meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:996–1001.
45. Grif K, Dierich MP, Karch H, Allerberger F. Strain-specific differences in the amount of Shiga toxin released from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 following exposure to subinhibitory concentrations of antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1998;17:761–6.
46. Kimmitt PT, Harwood CR, Barer MR. Toxin gene expression by Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: The role of antibiotics and the bacterial SOS response. *Emerg Infect Dis.* 2000;6:458–65.
47. Gyles CL. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: An overview. *J Anim Sci.* 2007;85:E45–62.
48. Todd WT, Dundas S. The management of VTEC O157 infection. *Int J Food Microbiol.* 2001;66:103–10.
49. Ikeda K, Ida O, Kimoto K, Takatorige T, Nakanishi N, Tataru K. Predictors for the development of haemolytic uraemic syndrome with *Escherichia coli* O157:H7 infections: With focus on the day of illness. *Epidemiol Infect.* 2000;124:343–9.
50. Ethelberg S, Olsen KE, Scheutz F, Jensen C, Schiellerup P, Enberg J, et al. Virulence factors for hemolytic uremic syndrome, Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:842–7.
51. Smith HR, Rowe B, Gross RJ, Fry NK, Scotland SM. Haemorrhagic colitis and Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* in England and Wales. *Lancet.* 1987;1:1062–5.
52. Willshaw GA, Cheasty T, Frost JA, Threlfall EJ, Rowe B. Antimicrobial resistance of O157 VTEC in England and Wales. *EVC news 5. Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità.* 1996;9:3–4.
53. Blanco JE, Blanco M, Moliner ME, Peiró E, Mora A, Blanco J. Brote de gastroenteritis asociado con un *Escherichia coli* verotoxigénico (ECVT) O111:H-VT1+ *eae+*. *Alimentaria.* 1996;275:110–3.
54. Pebody RG, Furtado C, Rojas A, McCarthy N, Nylén G, Ruutu P, et al. An international outbreak of Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 infection amongst tourists; a challenge for the European infectious disease surveillance network. *Epidemiol Infect.* 1999;123:217–23.
55. Gomariz M, Robertson MT, Serrano E, Iglesias L, Pérez-Trallero E. Estudio de dos brotes de *E. coli* O157:H7 en Guipúzcoa. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000;18:84.
56. Anónimo. Brote de gastroenteritis per *E. coli* O157:H7 en diferents escoles de Catalunya. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya* 2001;22:59–64.
57. Mora A, Blanco M, Blanco JE, Alonso MP, Dhabi G, Thomson-Carter F, et al. Phage types and genotypes of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 isolates from humans and animals in Spain: Identification and characterization of two predominating phage types (PT2 and PT8). *J Clin Microbiol.* 2004;42:4007–15.