

Escherichia Coli O157:H7, Enterohemorrágica

GUILLEM PRATS, TERESA LLOBET, NURIA MARGALL

Escherichia coli es una de las especies bacterianas comensales más abundantes en el tubo digestivo de los animales de sangre caliente. Constituye el paradigma de las bacterias que forman la flora intestinal humana(1).

Servicio de Microbiología
Hospital de Sant Pau
Universidad Autónoma de Barcelona

Sin embargo, desde principios de la década de los 40, se han ido describiendo cepas de este microorganismo con capacidad enteropatógena, al observar que cepas de *E. coli* de determinados serotipos se asociaban a brotes epidémicos de enteritis grave en lactantes (2,3). Estas cepas se han venido conociendo bajo la denominación de *E. coli* enteropatógena clásica (ECEP clásica). Posteriormente, se descubrió un grupo de cepas de *E. coli* de serotipos diferentes a los anteriores, que causan enteritis por un mecanismo invasor rigurosamente idéntico al de las shigelas (*E. coli* enteroinvasora: ECEI). Desde finales de los 60 también se conocen otros serotipos que producen enteritis por liberación de enterotoxinas de dos tipos, termoestable (ST) y termolábil (LT), que reciben el nombre de *E. coli* enterotoxigénica (ECET). Estos microorganismos son poco frecuentes en nuestro medio pero causan diarrea entre los viajeros a países exóticos (4).

A estos grupos de *E. coli* patógenos (ECEP clásica, ECEI y ECET) se añadió otro grupo que causa enteritis por producción de una toxina denominada verotoxina (VT), que posteriormente también se ha denominado Shiga-like toxin (Stx) y es diferente de las toxinas ST y LT conocidas hasta entonces. La importancia de esta bacteria enteropatógena puede deducirse a partir del hecho que diversos organismos internacionales de salud han recomendado su vigilancia, que consideran objetivo prioritario.

El descubrimiento de ese colibacilo como causa de enteritis hemorrágica se efectuó en los Estados Unidos y Canadá a principios de los 80, al estudiar dos brotes de enteritis que daba graves complicaciones, demostrando que su causa era una cepa de *E. coli* del serotipo O157:H7, que producía una verotoxina con intensa actividad citotóxica (5). La epidemiología, patogenia, clínica y profilaxis de este microorganismo ha sido objeto de una reciente revisión (6).

Las dos características fundamentales

Las características de este colibacilo han despertado gran interés. En primer lugar, se trata de un grupo de cepas que dan lugar a un cuadro clínico de enteritis hemorrágica, afebril, asociada con frecuencia a dos graves complicaciones, como son el síndrome hemolítico-urémico (SHU) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT). La segunda característica es que causan brotes epidémicos importantes (7,8).

Se pudo observar enseguida que estas cepas podían producir dos clases de verotoxina: la VT1 y la VT2, y que ésta última presentaba diversas variantes. Estas toxinas están codificadas por genes lisogénicos, es decir, genes que están localizados en bacteriófagos que se integran al genoma bacteriano de forma estable (9).

Curiosamente, se vio que las cepas de *E. coli* O157:H7 se adhieren a los enterocitos y borran las microvellosidades de estas células. Poco después se comprobó que también poseían el gen *eae* y daban una prueba de FAS positiva como índice de la condensación de la actina celular debajo del lugar de adherencia del microorganismo, como ya se había observado en las cepas de *E. coli* EP clásica. Por otro lado, se detectó la presencia de un plásmido que codifica una fimbria que actúa como adhesina inicial. La secuencia del proceso patogénico según los conocimientos actuales sería, en primer lugar, la adherencia laxa al enterocito por la fimbria, seguida de la adherencia íntima y lesión de la pared del enterocito con borramiento de las microvellosidades por condensación de la actina, como consecuencia de la producción de la proteína "intimina" codificada por el gen *eae* y, por último, la posterior liberación de la verotoxina.

La semejanza en algunos aspectos del proceso patogénico entre *E. coli* enterohemorrágica y *E. coli* enteropatógena clásica se explicaría por el hecho de que, aunque la clona de *E. coli* O157:H7 está lisogenizada por bacteriófagos portadores de los genes de las VTs, que evolutivamente deriva de un ancestro común con la *E. coli* O55:H7 y que es un serotipo (clona) enteropatógeno clásico, con el gen de patogenicidad *eae* como se ha determinado por estudios de genética de poblaciones (10).

Más recientemente se ha descubierto que otros serotipos de *E. coli*, curiosamente algunos como el O111 y O26 catalogados como *E. coli* EP clásica producen también verotoxinas. De todos los serotipos de *E. coli* verotoxigénicos, solamente algunos llamados colectivamente *E. coli* enterohemorrágicos, como el O157:H7 o H-, O26:H11, O111:H-, O145:H-, O45:H2, O128:H-, O4:H- y el O103:H2 producen enteritis y complicaciones, siendo el primero (O157:H7) el que causa patología de forma más frecuente y más grave. Las razones de este hecho pueden corresponder a que los otros serotipos toxigénicos producen menor cantidad de toxina o adolecen de algún cofactor de patogenicidad -gen *eae* u otros.

Clínica y epidemiología de la enfermedad

Aunque en un principio se señaló que la clínica de esta enfermedad era característica (colitis hemorrágica afebril), en realidad, la enteritis causada por esta bacteria verotoxigénica da lugar a manifestaciones variables que van de formas muy leves a formas graves con sangre (colitis hemorrágica). Se ha podido constatar que la fiebre es relativamente frecuente en los casos de enteritis causada por O157:H7, así como la complicación con el síndrome hemolítico-urémico (11, 12). Los mecanismos por los cuales se producen el SHU y la PTT no se conocen con precisión, aunque han sido objeto de diversas revisiones (7,8,13). Se ha sugerido la acción directa sobre el endotelio de la microcirculación.

La infección por *E. coli* verotoxigénica parece ser de distribución universal, aunque irregular, pero su prevalencia solamente se conoce con cierto detalle en los Estados Unidos, Canadá, Argentina y Europa Occidental, ya que en el resto de países no ha sido estudiada sistemáticamente (8,12). Diversos autores han estudiado en España la frecuencia de *E. coli* O157:H7 como causante de diarrea y se ha podido demostrar que ésta es muy baja, probablemente entre el 0,1 y 1% de las diarreas estudiadas y se ha detectado en casos esporádicos (11,14); y también en brotes epidémicos, aunque su número y extensión ha sido muy limitada (6); el más importante se detectó en Barcelona el pasado año.

La utilización del medio de cultivo de Mac Conkey-sorbitol, específico para detectar la clona O157:H7, que a diferencia del resto de cepas de *E. coli*, incluidas las de otros serotipos enterohemorrágicos, no fermenta el sorbitol, aporta un sesgo en los estudios hechos en muchos países, ya que podría ser que este serotipo fuese infrecuente, pero que existiesen otros serotipos enterohemorrágicos (sorbitol positivos) frecuentes.

La enfermedad se transmite por vía feco-oral y el vehículo más frecuente de infección humana es la carne de bovino, fundamentalmente las hamburguesas poco hechas. También se ha documentado la infección vehiculada por otros alimentos como carne de pavo, salami, leche, yogur, mayonesa, ensaladas, vegetales crudos y agua. Los brotes epidémicos son frecuentes en diversos países como Estados Unidos, Reino Unido, Australia, Argentina y Japón, entre otros (6). La transmisión de persona a persona también ha sido demostrada (8). *E. coli* O157:H7 es resistente a las temperaturas extremas y a los ácidos débiles. La dosis infectante mínima es baja estimada entre 10³ y 10² bacterias, o incluso inferior.

Los bóvidos parecen constituir el principal reservorio de *E. coli* O157:H7, encontrado con diferentes prevalencias que oscilan, en animales sanos, entre el 7% y el 30% de los casos estudiados (14). Parece que estas cepas no son patogénicas para los animales, aunque algunos investigadores las encuentran con más frecuencia en aquellos que tienen diarrea. La prevalencia de otros serotipos de *E. coli* verotoxigénicos en los animales se desconoce, aunque hay informes de su aislamiento en bóvidos, óvidos, cabras, perros y gatos (12).

Desde 1986, diversos grupos han efectuado estudios prospectivos en nuestro país, que muestran una incidencia muy baja de *E. coli* verotoxigénica, inferior al 0,3% de los pacientes estudiados. En nuestro país se han detectado algunos brotes, todos ellos con un limitado número de personas afectadas, el más reciente en Barcelona (6).

Diagnóstico

La detección de *E. coli* O157:H7 se puede hacer por coprocultivo utilizando, como se ha señalado el medio de Mac Conkey-sorbitol. El enriquecimiento previo puede hacerse por técnicas inmunogenéticas (15,16). La clona de *E. coli* O157:H7 patógena predominante es sorbitol negativa y a la vez beta-glucuronidasa negativa. Aunque prácticamente todas las cepas con las características descritas (O157:H7, sorbitol negativo, beta-glucuronidasa negativa) son verotoxigénicas, la producción de toxina se puede confirmar

por una prueba inmunológica demostrando la presencia de las VTs en el sobrenadante del cultivo de los microorganismos, o bien por técnicas genéticas (PCR) que permiten la amplificación y caracterización de los genes de las VTs en las cepas aisladas (6,17,18).

Para detectar otros serotipos enterohemorrágicos es necesario estudiar la producción de VTs de todas las cepas de *E. coli* aisladas. Existen dos técnicas que permiten detectar la presencia de VTs directamente en heces, independientemente del serotipo de *E. coli* y que tienen dificultades técnicas variables. La primera es una prueba inmunológica que utiliza los mismos reactivos que para la detección de VTs en los cultivos y, la segunda, es la detección de los genes de las VTs por PCR (17,18). Ambas pruebas tienen limitaciones que se traducen en una difícil reproductibilidad.

Por último, destacar la posibilidad de que la frecuencia de colitis hemorrágica por ECVT esté infravalorada, bien por las limitaciones técnicas o porque los serotipos causantes de diarrea sanguinolenta sean distintos al que con más frecuencia se asocia a este cuadro clínico, el O157:H7. Este último, a diferencia del resto de serotipos, es fácil detectarlo en la muestra clínica; sin embargo, los autores creen que las incidencias publicadas hasta ahora son un reflejo fiel de la realidad epidemiológica y que se estaría asistiendo, por razones poco precisadas -entre las que no cabe destacar su búsqueda más exhaustiva- a un pequeño incremento real. Es necesario más tiempo para evaluar la tendencia de la prevalencia de este peligroso microorganismo enteropatógeno.

Bibliografía

- 1. Tannock, GW. *Normal microflora*. London: Chapman and Hall, 1995.
- 2. Bray, J. *Isolation of antigenically homogeneous strains of Bac. coli neapolitanum from summer diarrhoea of infants*. J, Pathol, 1945; 57:239-47.
- 3. Bray, J; Beavan TED. Slide agglutination of Bacterium coli in summer diarrhoea. J Pathol, 1948; 60:395-401.
- 4. Levine, M.M. *Escherichia coli that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent*. J Infect Dis, 1987; 155:377-89.
- 5. Riley, LW; Remis, RS; Helgerson, et al. *Hemorrhagic colitis associated with a rare Escherichia coli serotype*. N Engl J Med, 1983; 308:681-85.
- 6. Prats, G. (Editor). *Guia per a la prevenció i el control de la infecció per Escherichia coli O157:H7 i altres Echerichia coli verotoxigenes*. Barcelona: Direcció General de Salut Pública, 2001.
- 7. Boyce, TG; Swerdlow, DL; Griffin, PM. *Escherichia coli O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome*. N Engl J Med, 1995; 333:364-8.
- 8. Griffin, PM; Tauxe, RV. *The epidemiology of infections caused by Escherichia coli O157:H7, other enterohemorrhagic E. coli, and the*

associated hemolytic uremic syndrome. Epidemiol Rev, 1991; 13:60-98.

- 9. Strockbine, NA; Marques, LRM; 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 biological activities*. Infect Immun, 1986; 53:135-40.
- 10. Orskov, F; Whittman, TS; Craviato, A; Orskov, I. *Clonal relationships, among classic enteropathogen Escherichia coli belonging to different O groups*. J Infect Dis, 1990; 162:76-81.
- 11. 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 Infec Microbiol Clin, 1996; 14:7-15.
- 12. Frías, C. *Estudio de los factores de patogenicidad de Escherichia coli enterohemorrágica*. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma. Barcelona, 1996.
- 13. Kaplan, BS. *Hemolytic-uremic syndrome and thrombotic purpura*. New York: Marcel Dekker, 1992.
- 14. Blanco, M; Blanco, JE; Blanco, J; González, EA; Alonso, MP; Maas, H; et al. *Prevalence and characteristics of human and bovine verotoxigenic Escherichia coli strains isolated in Galicia (north-western Spain)*. Eur J Epidemiol 1996; 12:13-9.
- 15. Blanco, J; Blanco, M; Blanco, JE; Alonso, MP; Escribano, A. *Patogénesis, epidemiología y diagnóstico microbiológico de las infecciones producidas por Escherichia coli enterohemorrágicos productores de verotoxinas*. Enferm Infec Microbiol Clin 1993; 11:324-34.
- 16. Blanco, JE; Blanco, M; Mora, A; Prado, C; Río, M; Fernández, L; et al. *Detection of enterohaemorrhagic Escherichia coli O157:H7 in minced beef using immunomagnetic separation*. Microbiología SEM. 1996; 12:385-94.
- 17. Frías, C; Majò, M; Margall, N; Llovet, T; Mirelis, B; Prats, G. *Evaluation of an enzyme immunoassay for verotoxin detection in Escherichia coli*. Microbiología SEM. 1996; 12:395-404.
- 18. Margall, N; Frías, C; Gaztelurrutia, L; Prats, G. *Síndrome hemolítico-urémico causado por Escherichia coli O157:H7. Detección en muestra directa de genes codificadores de verotoxina*. Med Clin (Barc). 1995; 104:344-348.