



# **Jornada de Síndrome Urémico Hemolítico Homenaje al Dr. Carlos A. Gianantonio**

**Epidemiología del Síndrome Urémico  
Hemolítico en Argentina  
Situación actual e innovaciones diagnósticas**

**Buenos Aires, 19 de Agosto de 2016**

Marta Rivas  
Servicio Fisiopatogenia  
INEI – ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”  
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos  
Ministerio de Salud  
[mrivas@anlis.gov.ar](mailto:mrivas@anlis.gov.ar)

# Síndrome Urémico Hemolítico

Entidad clínica y anatomopatológica caracterizada por la triada:

- Anemia hemolítica microangiopática
- Trombocitopenia
- Insuficiencia renal aguda

Ardissino et al. (Eur J Intern Med 25(2):e29, 2014) propusieron un cambio en la definición:

- Hemólisis en lugar de anemia
- Consumo de plaquetas en lugar de trombocitopenia
- Signos de daño renal en lugar de fallo renal

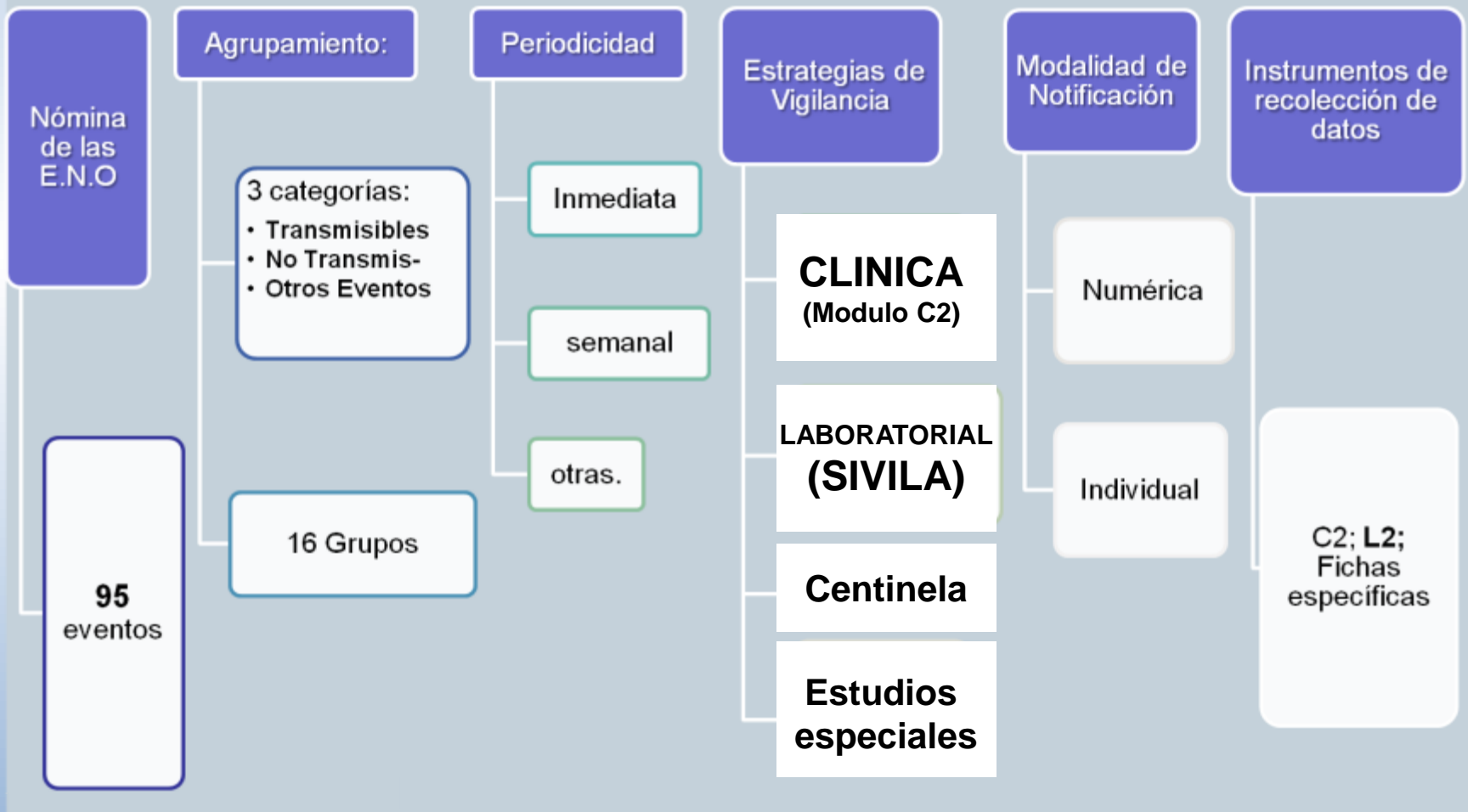
# Estrategias de Vigilancia Epidemiológica del SUH e infecciones asociadas a STEC

- ❑ Notificación de casos clínicos de SUH al Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS-Módulo C2). Es obligatoria, inmediata e individualizada (Resolución N° 346/00)
- ❑ Vigilancia Centinela (SNVS-Módulo UCSUH): 25 UC-SUH en 16 provincias
- ❑ Vigilancia basada en Laboratorio (SNVS-Módulo SIVILA)
- ❑ Vigilancia Molecular: PulseNet de América Latina y El Caribe

# Marco Normativo Nacional de las ENO: Ley 15.465/1960

- ARTÍCULO 4º - Están obligados a la notificación:
  - a) El **médico** que asista o haya asistido al enfermo o portador o hubiere practicado su reconocimiento o el de su cadáver;
  - b) El **médico veterinario**, cuando se trate, en los mismos supuestos, de animales;
  - c) El **laboratorista** y el **anatomopatólogo** que haya realizado exámenes que comprueben o permitan sospechar la enfermedad.

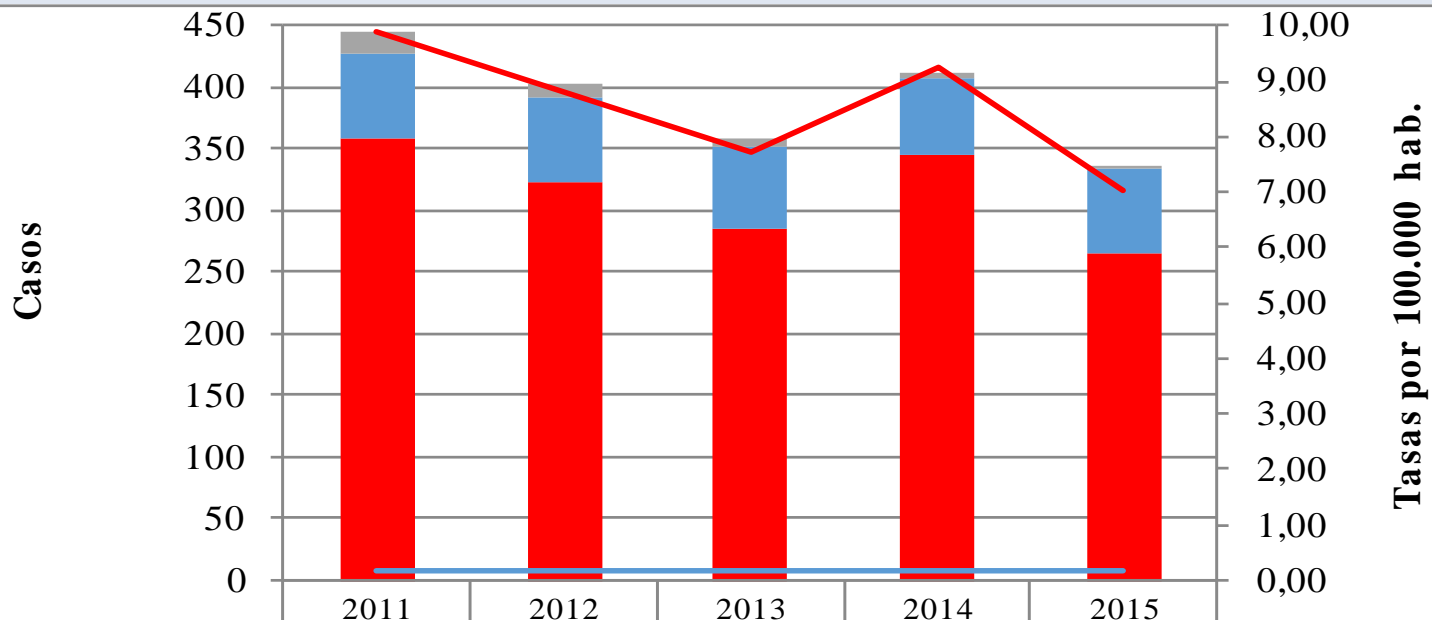
# Normas de Vigilancia vigentes: Resolución 1715/2007



# SUH post-entérico en Argentina

- ❑ Incidencia más alta a nivel mundial
  - ✓ ~10 casos/100.000 niños < 5 años por año
  - ✓ Primera causa de insuficiencia renal aguda
  - ✓ Segunda causa de insuficiencia renal crónica
  - ✓ Causa el 9% de trasplantes renales
  
- ❑ Evidencias de STEC O157 en >70% de los infecciones
  
- ❑ *Shigella dysenteriae* tipo 1 NO aislada
  
- ❑ Detectado en el reservorio animal y alimentos

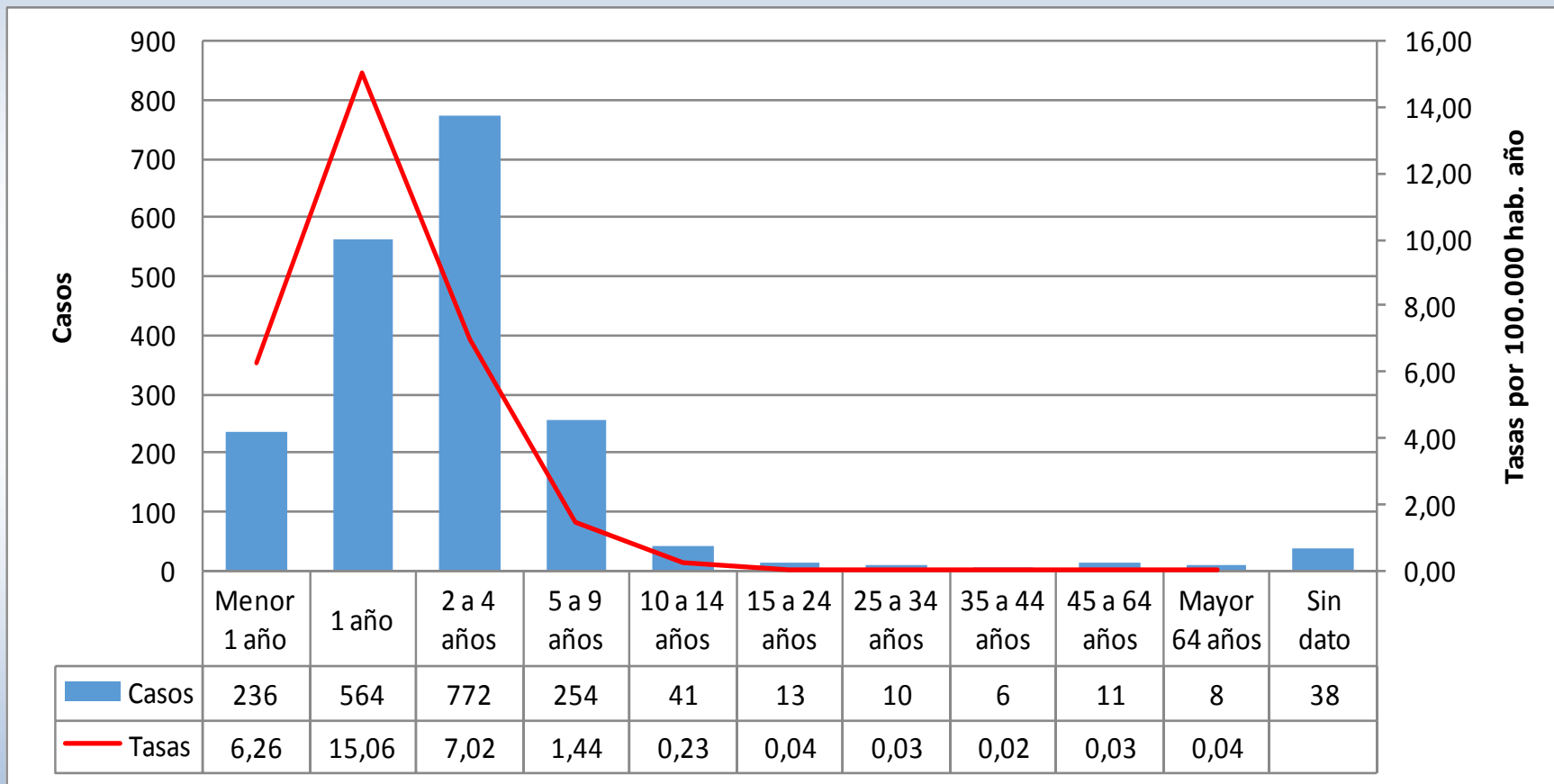
# Nº de Casos y Tasas de SUH en menores y mayores de 5 años. Argentina, 2011-2015



|                   | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 |
|-------------------|------|------|------|------|------|
| ■ Sin datos       | 16   | 10   | 6    | 4    | 3    |
| ■ casos >= 5 años | 70   | 69   | 66   | 62   | 69   |
| ■ casos < 5 años  | 358  | 323  | 286  | 346  | 265  |
| — tasa >= 5 años  | 0,19 | 0,18 | 0,17 | 0,16 | 0,18 |
| — tasas < 5 años  | 9,88 | 8,80 | 7,70 | 9,24 | 7,04 |

Fuente: SNVS C2-SIVILA-UCSUH

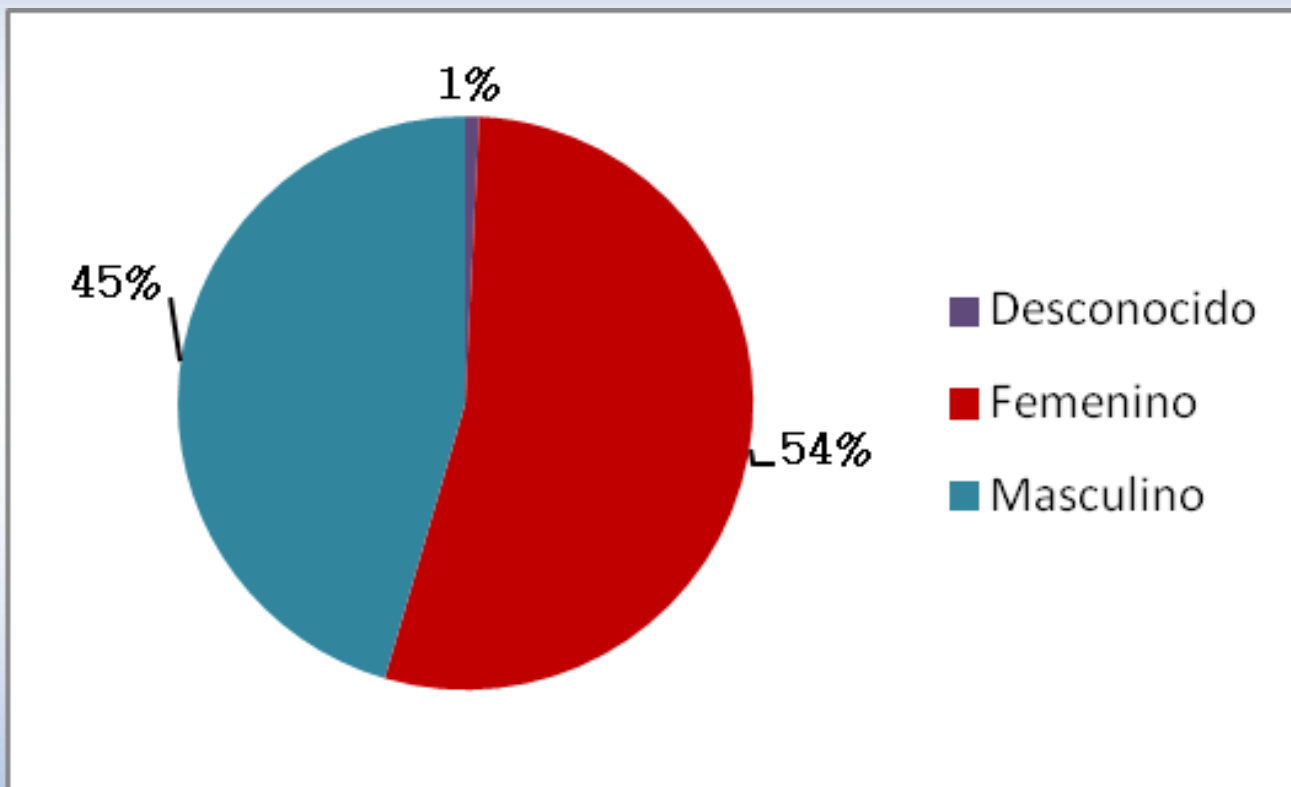
# Distribución de los casos y tasas de SUH notificados según grupo de edad. Argentina. 2011-2015



Fuente: SNVS C2-SIVILA-UCSUH

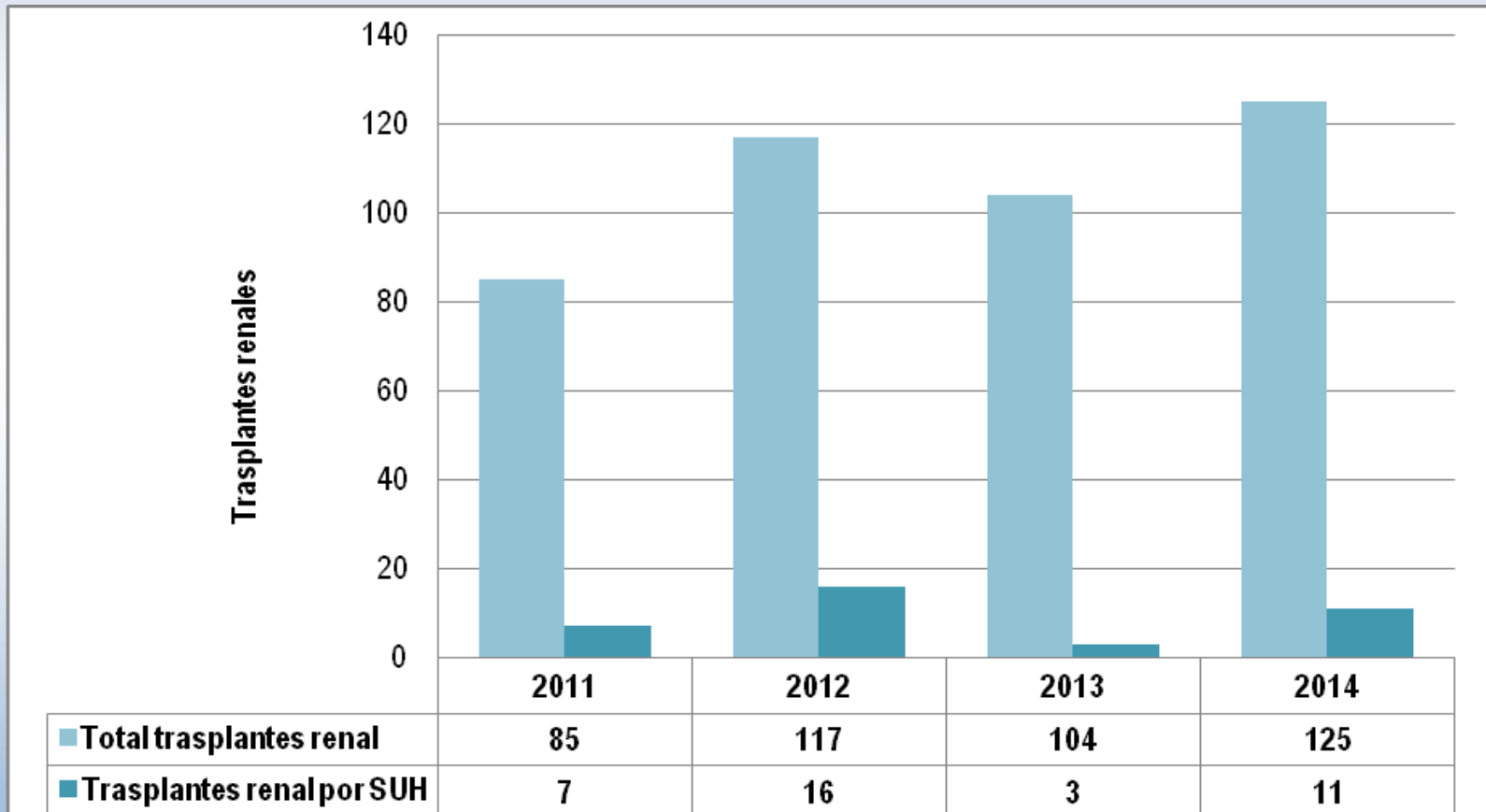


# Casos de SUH según sexo Argentina, 2011-2015.



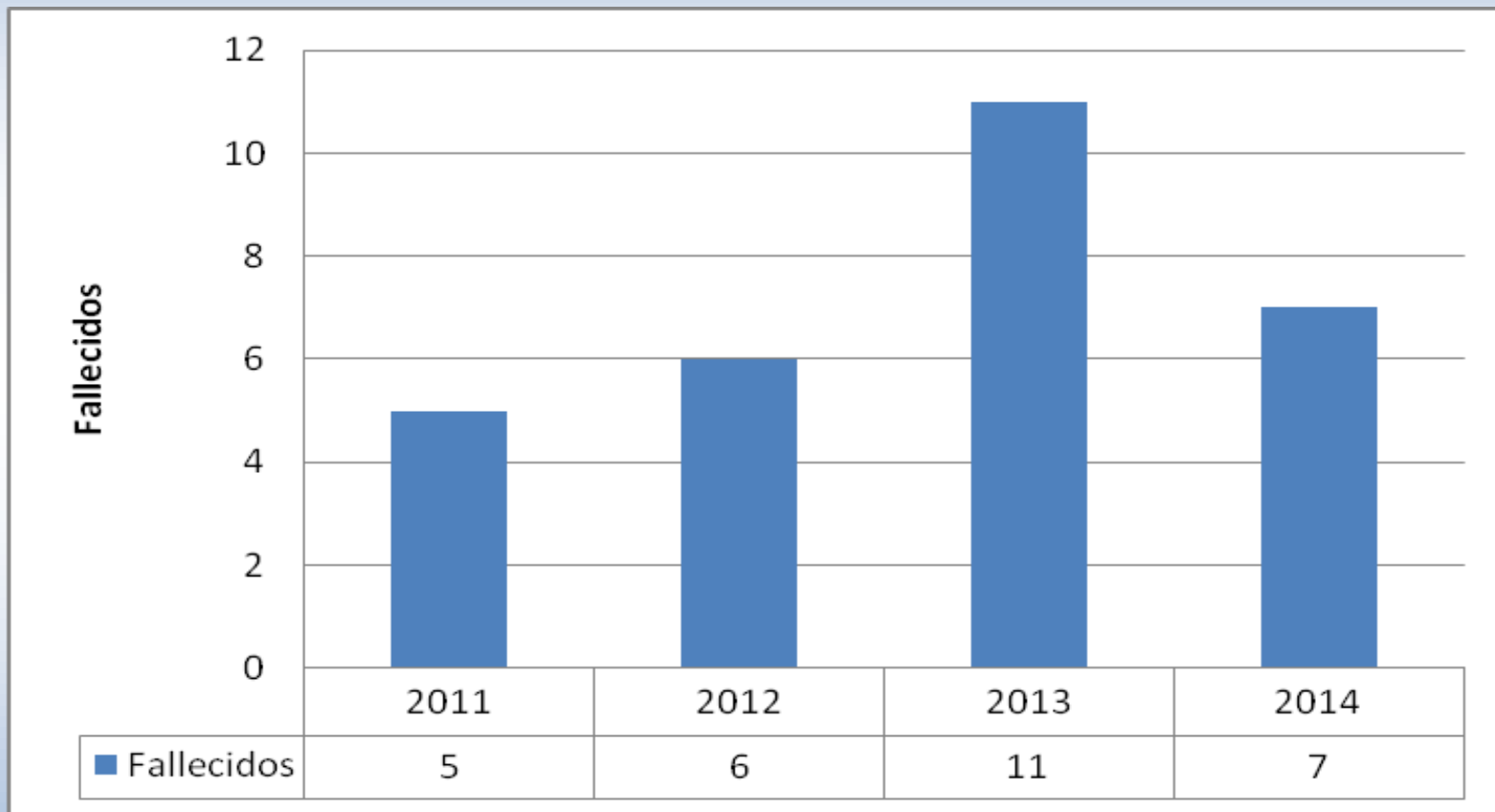
Fuente: SNVS C2-SIVILA-UCSUH

# Total de trasplantados Argentina 2011-2014



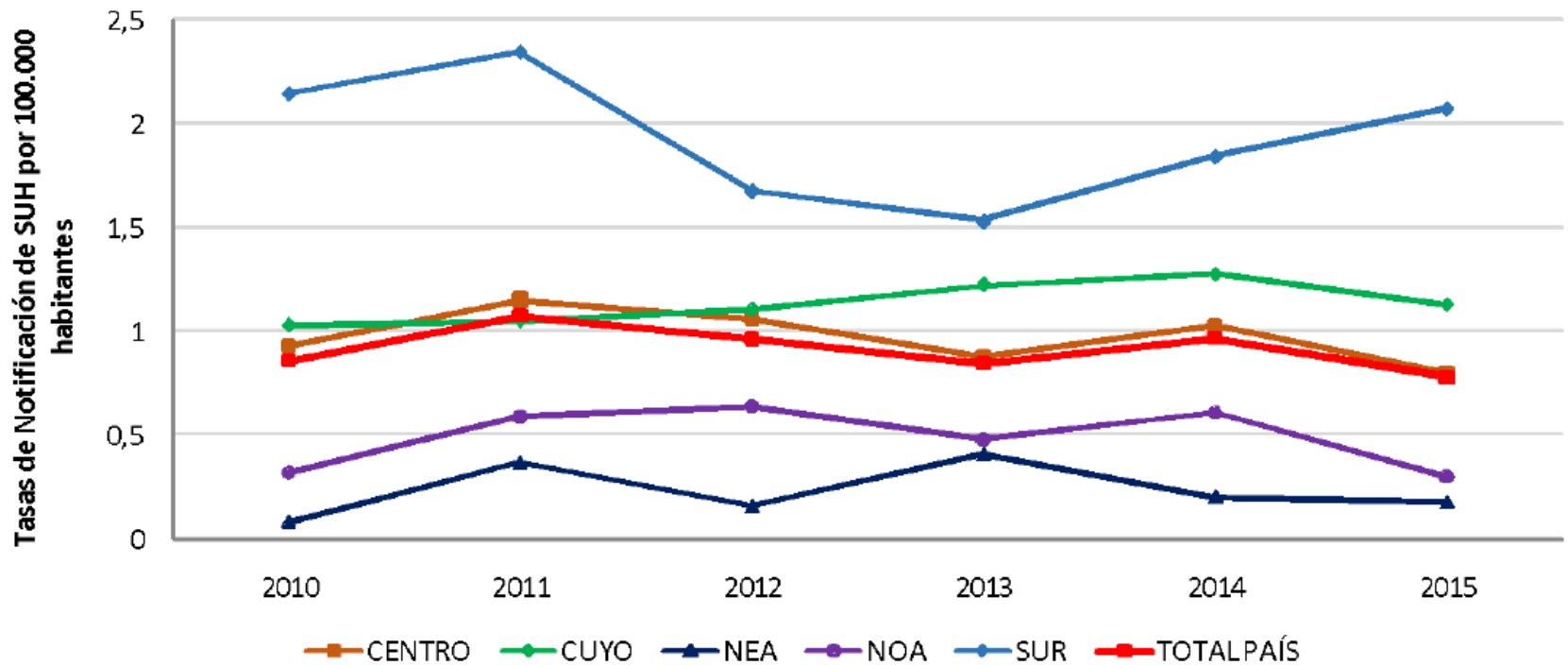
Fuente: INCUCAI

# Casos fallecidos con diagnóstico de SUH Argentina. 2011-2014.



Fuente: Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS)

# Tasas de notificación por 100.000 habitantes de SUH según región del país. Argentina. 2010-2015



Fuente: SNVS C2-SIVILA-UCSUH

# LNR para SUH y diarreas por STEC: Criterios Diagnósticos

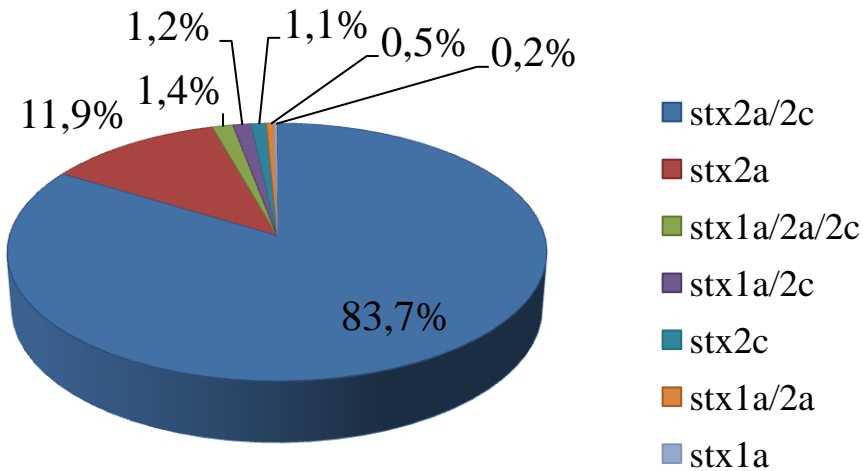
- I. Detección de toxina Shiga libre en materia fecal
  - Citotoxicidad específica en células Vero
  
- II. Detección, aislamiento y caracterización de STEC
  - Tamizaje por mPCR (*stx*<sub>1</sub>/*stx*<sub>2</sub>/*rfb*<sub>O157</sub>)
  - Aislamiento, SIM serogrupo-específica
  - Tipificación: factores de virulencia, biotipo, serotipo, antibiograma
  - Subtipificación: PFGE, y genotipificación de variantes de Stx1 y Stx2
  
- III. Detección de anticuerpos anti-LPS
  - ELISA con glicoconjugados serogrupo-específicos

# Frecuencia de serotipos STEC Argentina 2011-2015

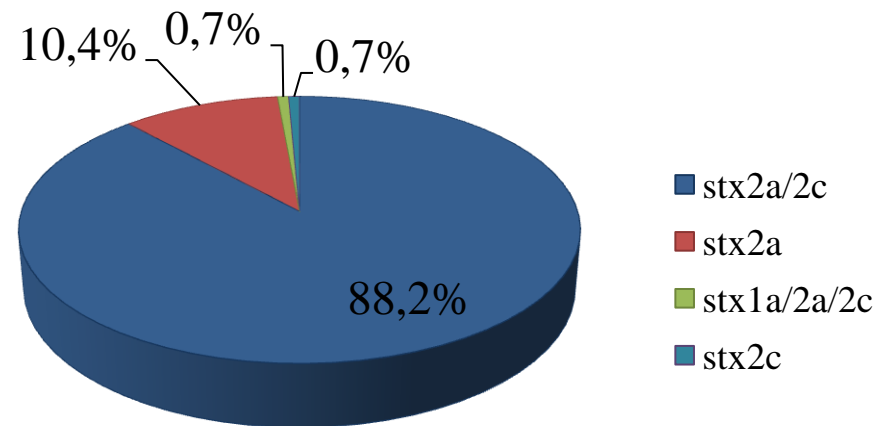
| Serotipo   | Infecciones humanas<br>(n=802) | SUH<br>(n= 396) |
|--|--------------------------------|-----------------|
| O157:H7  | 570 (71,1%)                    | 279 (70,5%)     |
| O145[H25;H28;NM;NT]  | 137 (17,1%)                    | 77 (19,4%)      |
| O121:H19   | 23 (2,9%)                      | 15 (3,8%)       |
| O26[H11;NM;NT]   | 18 (2,2%)                      | 5 (1,3%)        |
| O103[H2;NM]  | 10 (1,2%)                      | 3 (0,8%)        |
| O111[H8;NM;NT]   | 5 (0,6%)                       | 1 (0,3%)        |
| O59:H19  | 4 (0,5%)                       | 4 (1,1%)        |
| ONT[H2;H7;H21;H28;NM]  | 23 (2,9%)                      | 9 (2,8%)        |
| Otros: O2:NM; O8:H19;<br>O22[H8;H11]; <u>O39:H49</u> ;<br><u>O48:H21</u> ; <u>O91:H21</u> ;<br>O113:H21; O128:NM;<br>O174:NM | 12 (1,5%)                      | 3 (0,8%)        |

# Perfil genético de cepas STEC 0157 Argentina 2011-2015

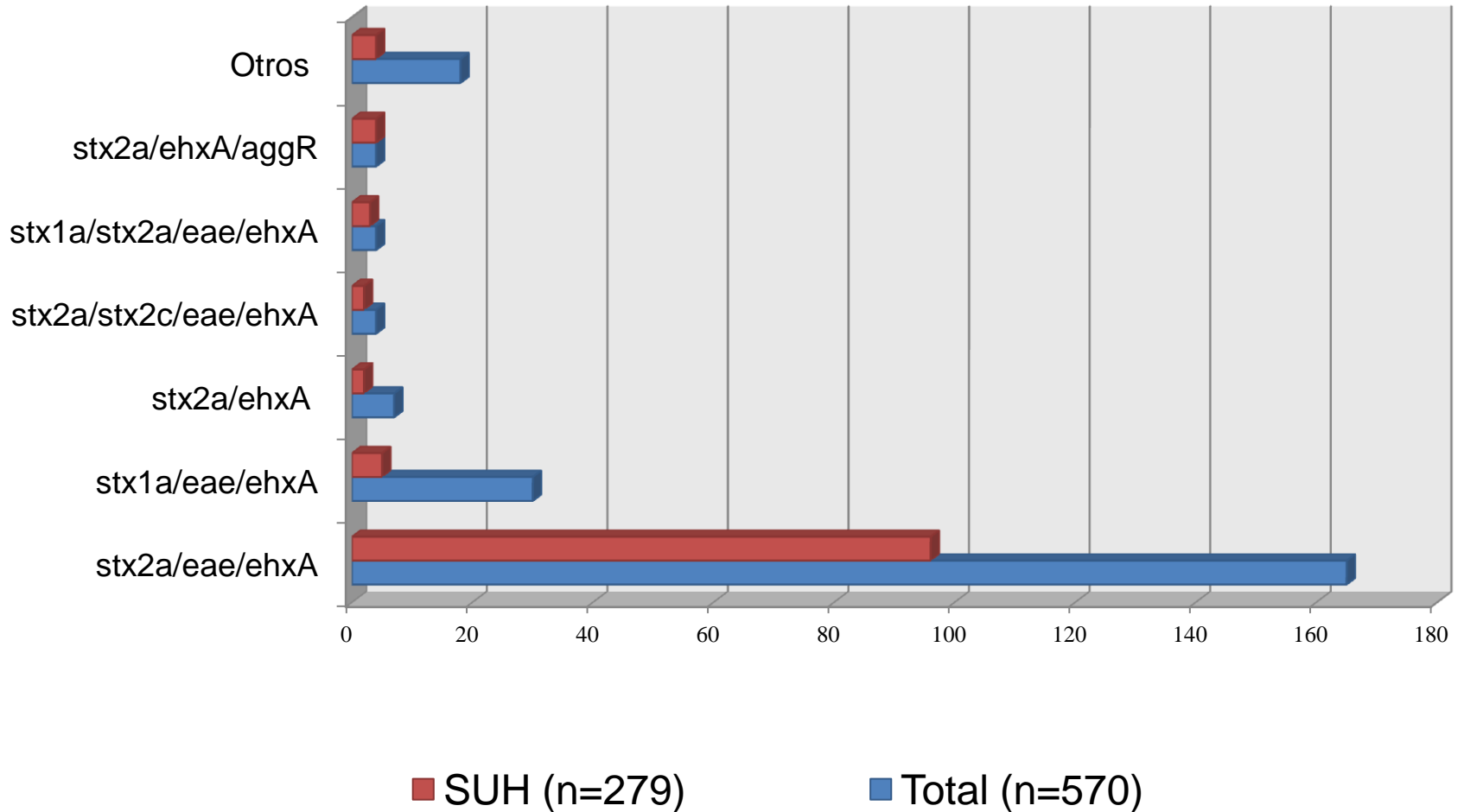
## Infecciones humanas



## SUH

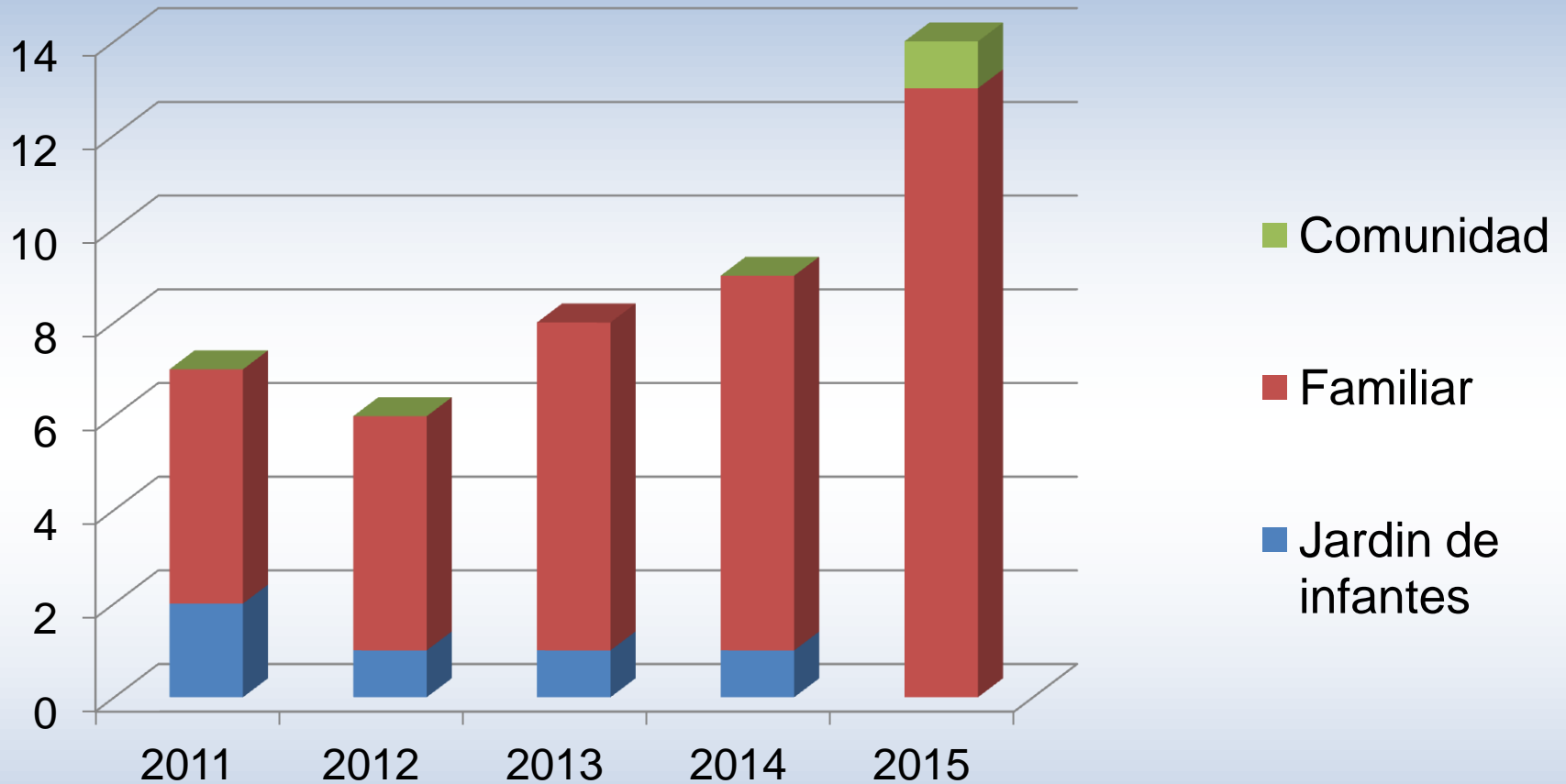


# Perfil genético de cepas STEC no-0157 Argentina 2011-2015





# Brotos asociados a STEC. 2011-2015



44 Brotos → 28 O157  
 → 16 no-O157

|     |    |      |
|-----|----|------|
| SUH | 32 | → 2+ |
| DS  | 16 |      |
| D   | 9  |      |
| CA  | 55 |      |

# Respuesta humoral a-LPS

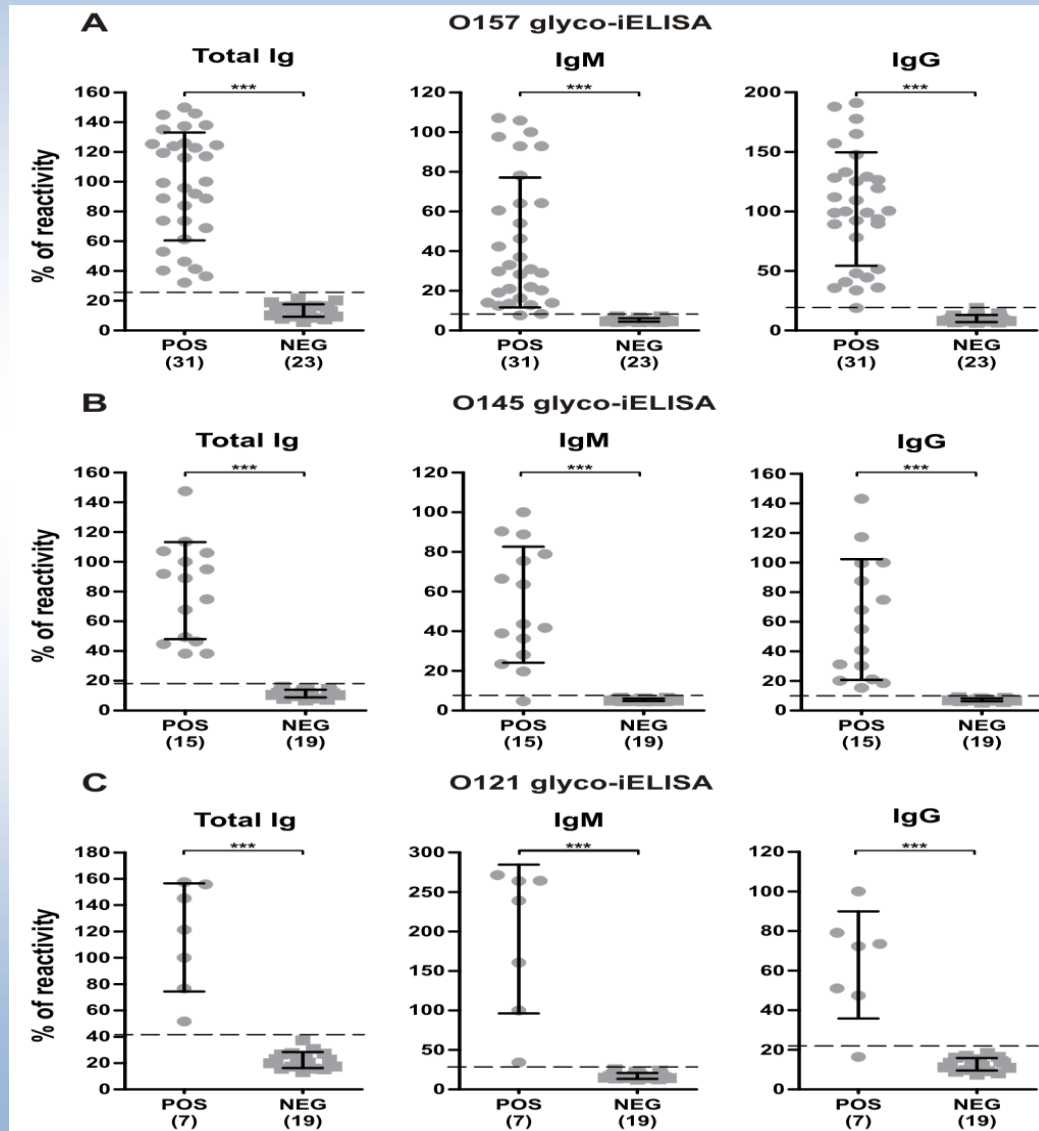
La respuesta inmune humoral al LPS está dominada por anticuerpos contra el lipopolisacárido O

Glicoproteínas recombinantes: utilizando el sistema de *N*-glicosilación de *Campylobacter jejuni* se pueden generar conjugados O-polisacárido-proteína serogrupo-específicos

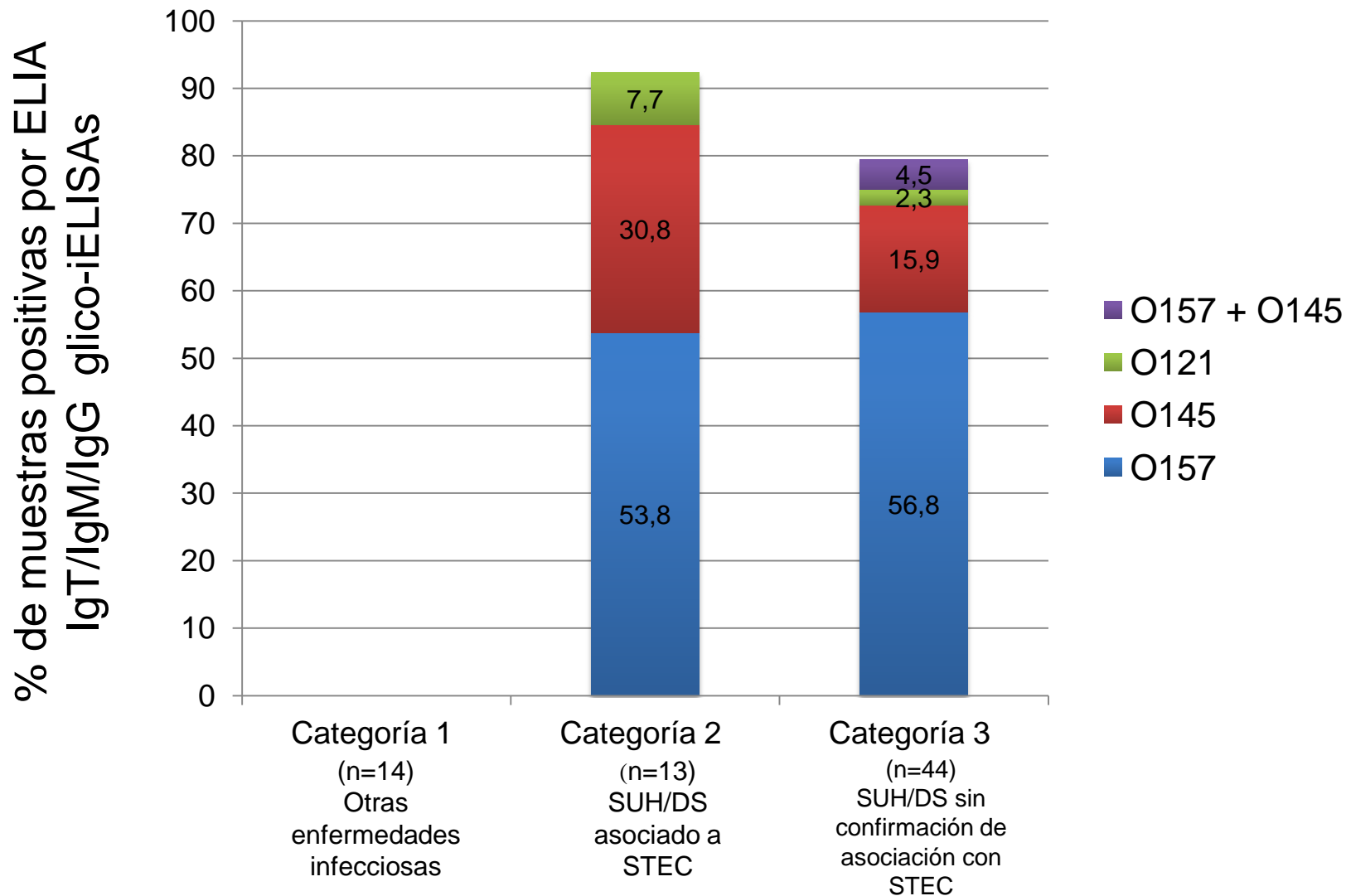
Glicoproteínas recombinantes en uso: AcrA-O157, O145, O121

Glicoproteínas recombinantes en evaluación: AcrA-O26, O103, O111, O45

# glyco-ELISA



# Respuesta inmune humoral

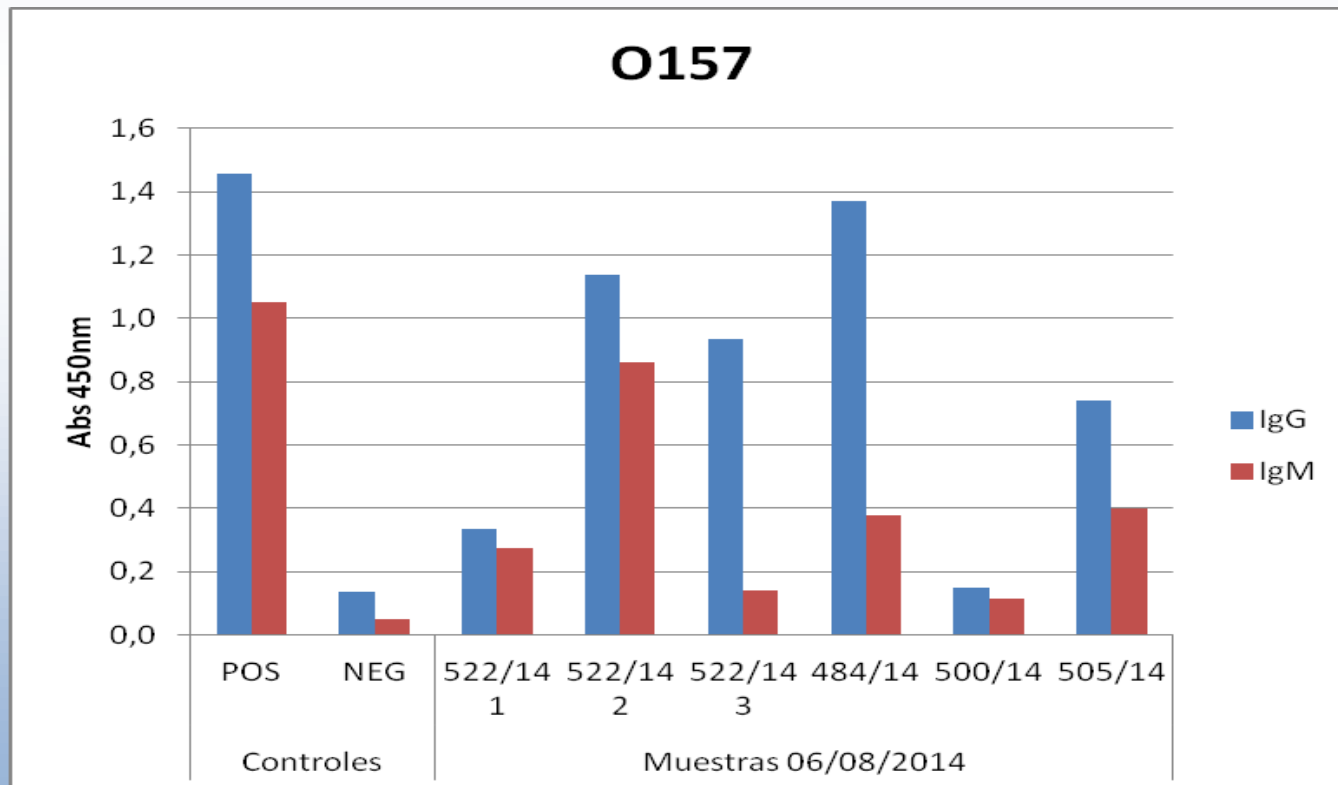


# Respuesta inmune humoral a-0157

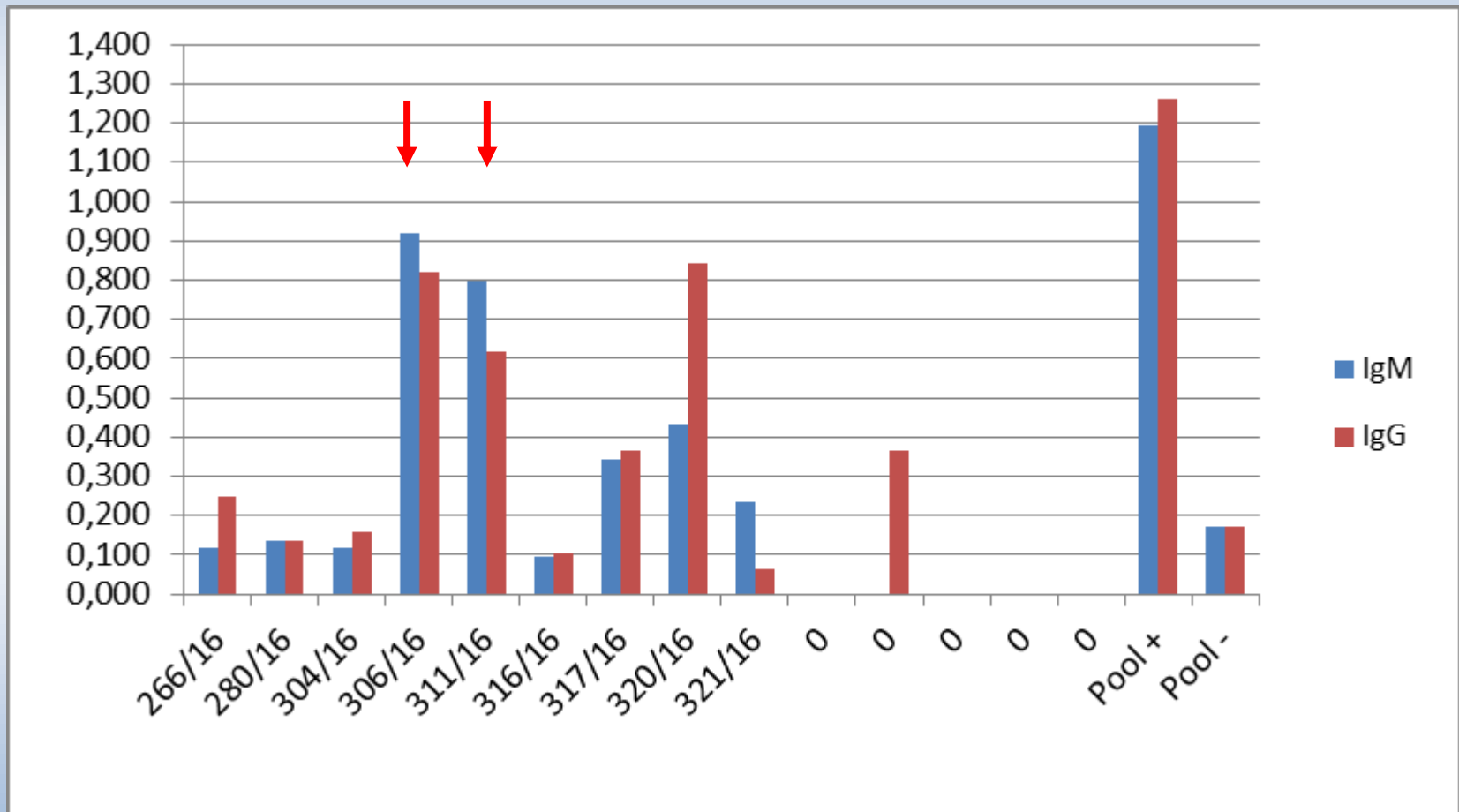
Técnica: glico-iELISA (AcrA-O157, O145, O121)

Muestras: 505/14 IS: 13/07/14; TM: 14/07/14 (1 d)

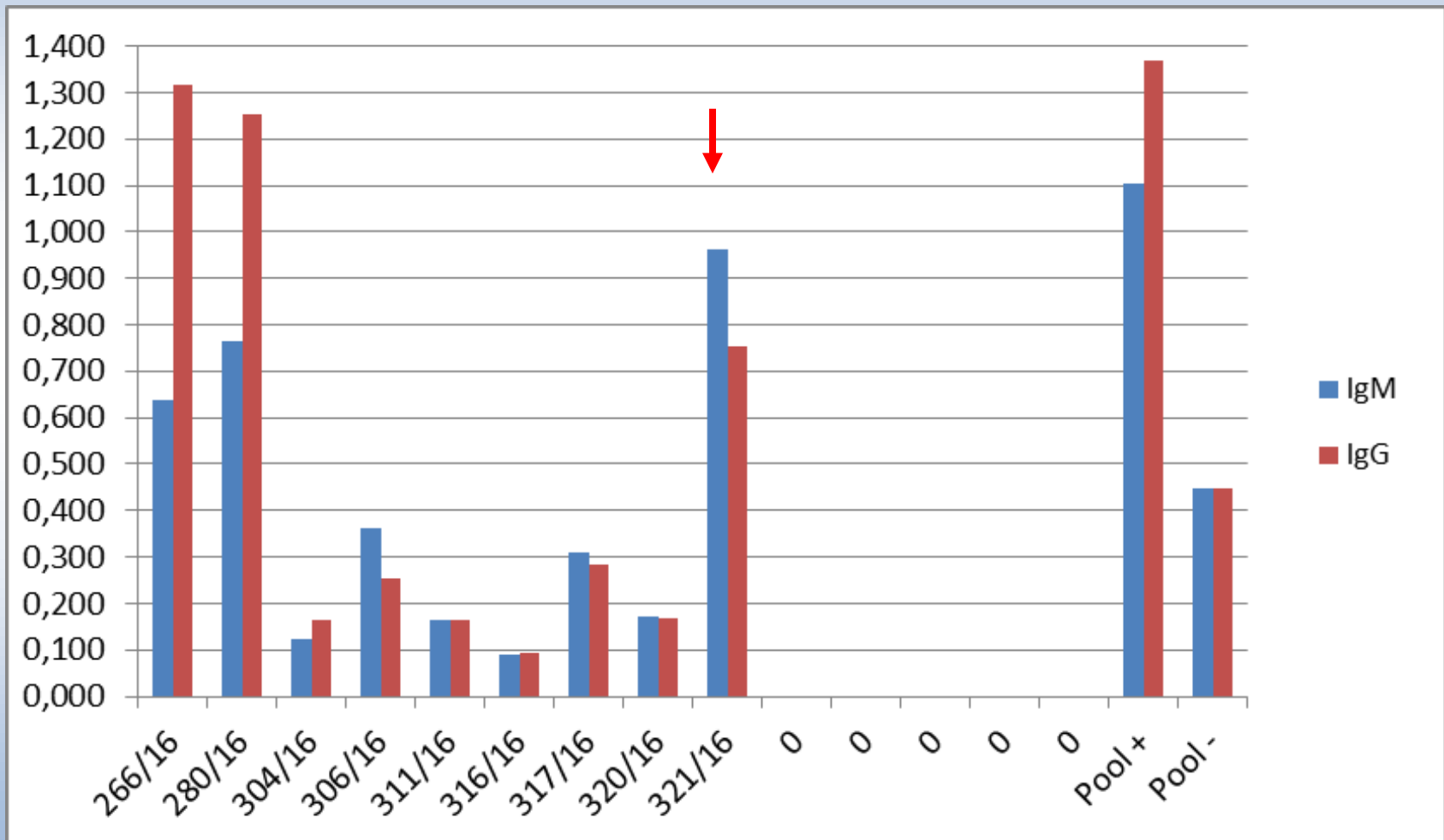
522/14 IS: 11/07/14; TM 1ª: 15/07/14 (4 d); 2ª: 17/07/14 (6 d); 3ª: 24/07/14 (13 d)



# Detección de Anticuerpos anti-0157

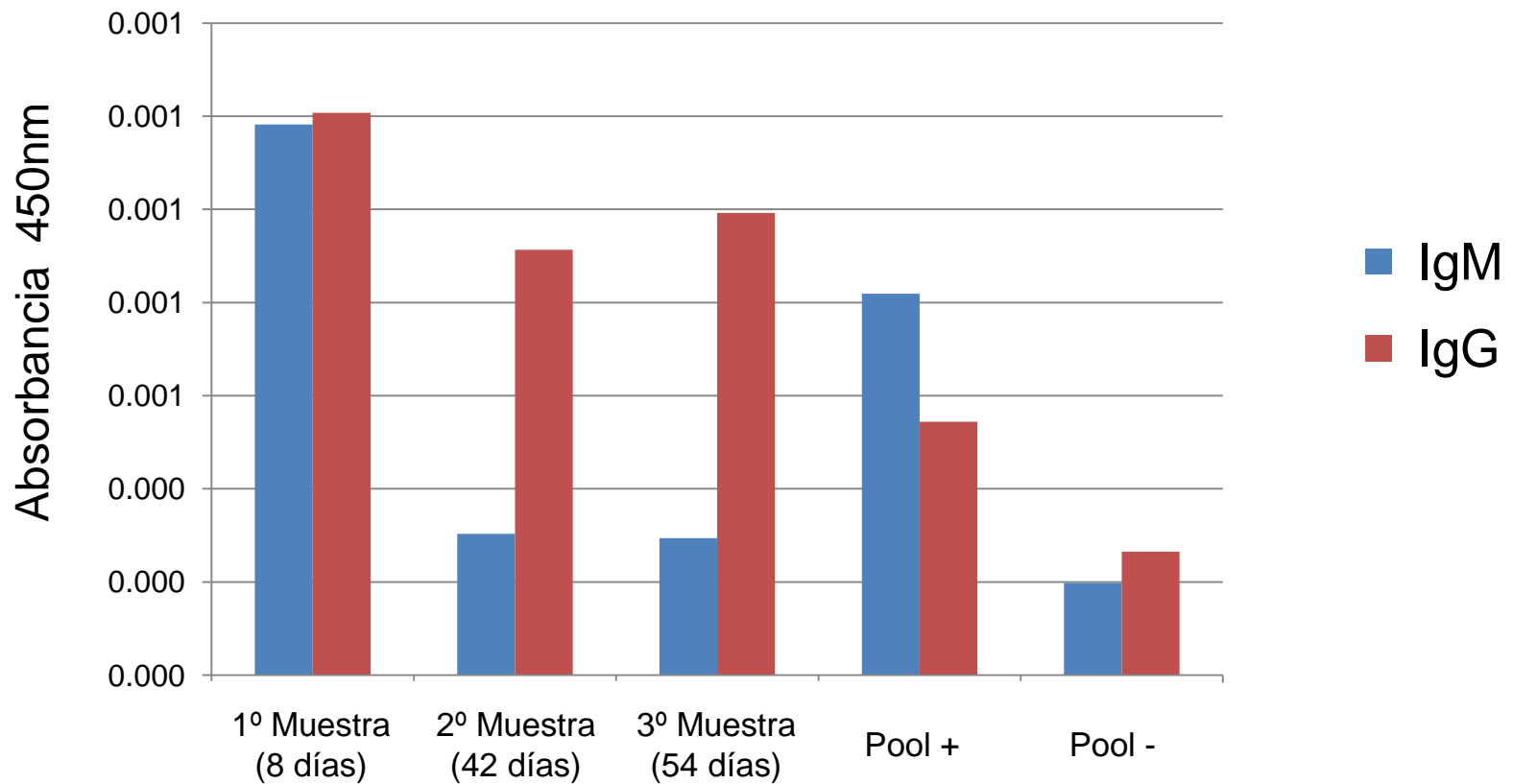


# Detección de Anticuerpos anti-0145



# Deteccción de Anticuerpos anti-0121

Respuesta inmune durante el seguimiento de un caso de diarrea sanguinolenta de STEC O121:H19





# SUH. Casos, tasas y diagnóstico de laboratorio para STEC. Argentina. 2011-2015

| Año  | Sistema Nacional de Vigilancia (SNVS) |       |       |                      |       |       | Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) |                        |                                  |                          |               |       |                           |
|------|---------------------------------------|-------|-------|----------------------|-------|-------|--|------------------------|----------------------------------|--------------------------|---------------|-------|---------------------------|
|      | Casos SUH                             |       |       | Tasas x 100.000 hab. |       |       | Nº estudiados                            | Casos asociados a STEC | Casos según criterio diagnóstico |                          |               |       | Nº de cepas STEC aisladas |
|      | <5 a                                  | 5 o > | Total | <5 a                 | 5 o > | Total |  |                        | Solo StxMF                       | Solo Anti-O157/O145/O121 | Solo PCR+ s/a | STEC+ |                           |
| 2011 | 358                                   | 70    | 444   | 9,88                 | 0,19  | 1,08  | 270                                      | 68<br>(25,2%)          | 11                               | NR                       | 3             | 54    | 54                        |
| 2012 | 323                                   | 69    | 402   | 8,8                  | 0,18  | 0,96  | 315                                      | 107<br>(34,0%)         | 17                               | NR                       | 0             | 90    | 92                        |
| 2013 | 286                                   | 66    | 358   | 7,7                  | 0,17  | 0,85  | 242                                      | 84<br>(34,7%)          | 8                                | NR                       | 1             | 75    | 78                        |
| 2014 | 346                                   | 62    | 412   | 9,24                 | 0,16  | 0,97  | 286                                      | 111<br>(38,8%)         | 8                                | 18                       | 5             | 80    | 81                        |
| 2015 | 265                                   | 69    | 337   | 7,04                 | 0,18  | 0,78  | 243                                      | 159<br>(65,4%)         | 6                                | 57                       | 7             | 89    | 91                        |

# Emergencia del híbrido EAEC-STEC

## Descripción del caso

- Niño de 7 años 8 meses
- Procedencia: Puerto Madryn, Chubut
- 1ª consulta: 15/01/15
  - 2 deposiciones formes, blandas, con sangre alrededor que se interpreta como extrusión del compromiso colónico, **NO** como diarrea
  - Fiebre: 38°C
  - Vómitos: Si
  - Cefalea intensa
  - Irritabilidad intensa
  - Dolor abdominal: No
  - Catarro: No
- Tratamiento: ibuprofeno

# Descripción del caso

## □ 2ª consulta: 16/01/15 – Internación (11 días / 7 días UTIP)

- Ictericia
- Oliguria

|                                      |        |
|--------------------------------------|--------|
| Fiebre                               | 38°C   |
| Presión sistólica/diastólica (mm Hg) | 130/90 |
| Hemoglobina (g/dl)                   | 7,7    |
| Hematocrito (%)                      | 28     |
| Hematuria                            | macro  |
| Uremia (mg/dl)                       | 287    |
| Creatininemia (mg/dl)                | 2,9    |
| Natremia (mEq/l)                     | 134    |
| Kalemia (mEq/l)                      | 4,4    |
| Plaquetas(/mm <sup>3</sup> )         | 25.000 |

Convulsión focal izquierda (23/01/15), hemiparesia izquierda, tratamiento con lorazepan, y clobazan

Ataxia, daño en visión

3 Transfusiones (17, 19, 21/01/15)

No requirió diálisis

RMN: normal

TAC cerebro: normal

Alta: 27/01/15

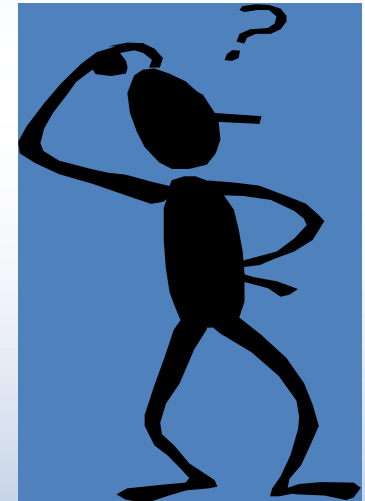
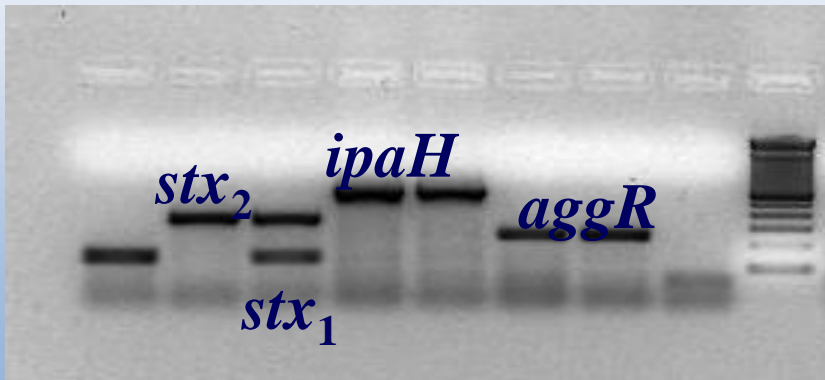
Diagnóstico: SUH (D-?)

# Diagnóstico de laboratorio

- ❑ 1ª muestra (16/01/15 – día 1): STEC O59:NM [H19], *stx*<sub>2a</sub> / Stx2MF
- ❑ 2ª muestra (17/03/15 – día 61): STEC O59:NM [H19], *stx*<sub>2a</sub> / Stx2MF
- ❑ 3ª muestra (20/05/15 – día 115): STEC O59:NM [H19], *stx*<sub>2a</sub> / Stx2MF

Excreción prolongada??? EAEC???

- ❑ PCR *aggR*: POSITIVO



# Propiedades de las cepas EAEC/STEC 059:NMIH191 aisladas en Alemania y Argentina

| Gen                | Patotipo       | Alemania<br>(DS/2010) | Argentina<br>(SUH/2015) |
|--------------------|----------------|-----------------------|-------------------------|
| <i>aggR</i>        | EAEC           | +                     | +                       |
| <i>east</i>        | EAEC/ETEC      | -                     | -                       |
| E-hlyA             | Múltiple       | -                     | -                       |
| <i>eae</i>         | EPEC/EHEC      | -                     | -                       |
| <i>stx2a</i>       | STEC/EHEC      | +                     | +                       |
| <i>hdaA/C (IV)</i> | EAEC           | +                     | +                       |
| <i>iha</i>         | Múltiple       | +                     | +                       |
| <i>lpfAO26</i>     | Múltiple       | +                     | +                       |
| <i>lpfAO113</i>    | Múltiple       | +                     | +                       |
| <i>terA</i>        | STEC/EHEC      | -                     | -                       |
| <i>aatA</i>        | EAEC           | +                     | +                       |
| <i>aap</i>         | EAEC           | +                     | +                       |
| <i>pic</i>         | EAEC           | +                     | -                       |
| <i>pet</i>         | EAEC           |                       | -                       |
| <i>SigA</i>        | EAEC /Shigella | +                     | +                       |

R [ATB]: STR, TMS

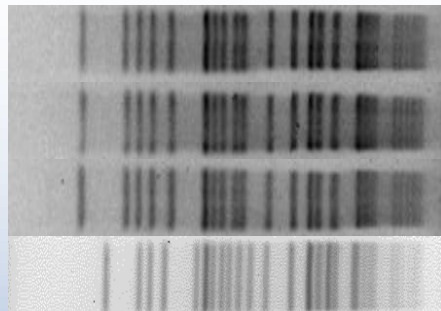
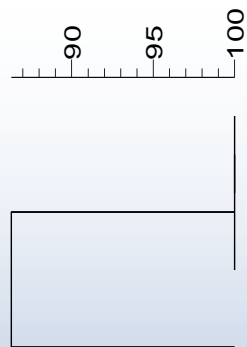
Citotoxicidad Vero cells: baja

# Comparación por *Xba*I - PFGE Cepas EAEC/STEC O59:NMIH19I aisladas en Argentina y Alemania

Dice (Opt:1.50%) (Tol 1.5%-1.5%) (H>0.0% S>0.0%) [0.0%-100.0%]

PFGE-XbaI

PFGE-XbaI



|           |                      |     |           |            |
|-----------|----------------------|-----|-----------|------------|
| 90/15 1°M | EAEC/EHEC O59:(H19)  | SUH | Argentina | 16-01-2015 |
| 90/15 2°M | EAEC/EHEC O59:(H19)  | SUH | Argentina | 17-03-2015 |
| 90/15 3°M | EAEC/EHEC O59:(H19)  | SUH | Argentina | 20-05-2015 |
| 10-06235  | EAEC/EHEC O59: (H19) | DS  | Alemania  | 2010       |

# Cepas híbridas EAEC/STEC detectadas

Período: 1999-2007 (n=34)

Período: 2008-2015 (n=300)

| Paciente | Edad | Sexo | Localidad                     | Hospital              | Diagnóstico      | IS         | INT        | Evolución | Serotipo        |
|----------|------|------|-------------------------------|-----------------------|------------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| MT       | 16 m | M    | Malvinas Argentinas (Bs. As.) | San Justo             | SUH              | S/D        | 23/03/2005 | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| TGA      | 24 m | M    | Gonzalez Catán                | Güemes                | SUH              | S/D        | 2005       | S/D       | O59:NM[fliCH19] |
| DC       | 15 a | M    | Córdoba Capital               | De Niños              | SUH              | S/D        | 2005       | S/D       | O59:NM[fliCH19] |
| MG       | 92 m | F    | Entre Ríos                    | San Roque             | SUH              | 30/08/2006 | 02/09/2006 | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| CGL      | 47 m | M    | Hurlingham                    | SML                   | SUH              | 23/11/2006 | 26/11/2006 | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| VB       | 13 a | F    | CABA                          | Trinidad Palermo      | SUH              | 09/11/2007 | 13/11/2007 | Fallecido | O59:NM[fliCH19] |
| IL       | 18 a | M    | Mercedes                      | Blas Dubarry          | DS               | S/D        | 25/05/2007 | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| CM       | 84 m | M    | Pilar (Bs. As.)               | Austral               | SUH              | S/D        | S/D        | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| CG       | S/D  | F    | Córdoba Capital               | De Niños              | Contacto (Madre) | -          | -          | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| GR       | 60 m | M    | Santa Fe                      | Lab. Central Santa Fe | DS               | S/D        | S/D        | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |

$stx_{2a}/AAF\ IV/aggR = O59:NM[fliC_{H19}]$

# Cepas híbridas EAEC/STEC detectadas

| Paciente | Edad  | Sexo | Localidad                    | Hospital              | Diagnóstico | IS         | INT        | Evolución | Serotipo        |
|----------|-------|------|------------------------------|-----------------------|-------------|------------|------------|-----------|-----------------|
| SI       | 108 m | M    | Las Flores (Bs. As.)         | SML                   | SUH         | 02/10/2008 | 08/10/08   | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| IBN      | 5a    | M    | La Ahumada (La Pampa)        | Lucio Molas           | SUH         | 20/11/2008 | 39776      | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| MC       | 19 m  | F    | Esteban Echeverría (Bs. As.) | Garrahan              | Diarrea     | 22/05/2009 | 25/05/2009 | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| FL       | 5a    | M    | CABA                         | Aleman                | SUH         | 30/10/2009 | 01/11/2009 | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| SL       | 2a    | F    | S/D                          | Heller                | SUH         | 30/12/2010 | 10/01/2011 | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| LF       | 21 m  | M    | La Plata                     | SML                   | SUH         | 14/01/2012 | 25/01/212  | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| SB       | 6 m   | M    | Santa Fe Capital             | Alassia               | SUH         | 30/05/2012 | 05/06/2012 | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| CS       | 2a    | M    | Rosario (Santa Fe)           | Sanatorio de la Mujer | SUH         | 07/06/2013 | 15/06/2013 | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| PJE      | 8a    | M    | Puerto Madryn                | Isola                 | SUH         | 15/01/2015 | 20/01/2015 | Vivo      | O59:NM[fliCH19] |
| MCA      | 28 m  | F    | Córdoba                      | De Niños              | SUH         | 16/03/2008 | 21/03/2008 | Vivo      | ONT:H4          |

$stx_{2a}/AAF\ IV/aggR = O59:NM[fliC_{H19}]$

$stx_{2a}/AAF\ III/aggR = ONT:H4$



# Diversidad genética de *E. coli* O157

- ❑ La incidencia de las infecciones por STEC y de SUH varía de acuerdo a los países.
- ❑ La prevalencia de STEC O157 en el ganado es similar en varios de esos países.
- ❑ A que se deben estas diferencias?
  - Sistemas de vigilancia utilizados
  - Hábitos alimentarios
  - Sistemas de provisión de alimentos
  - Susceptibilidad del huésped
  - DIVERSIDAD GENÉTICA DE *E. coli* O157 COMO DETERMINANTE POTENCIAL DE VIRULENCIA Y RIESGO DE INFECCIÓN HUMANA

ESTUDIOS GENOTÍPICOS PUEDEN PROVEER EVIDENCIAS  
SOBRE LA DIVERSIDAD GEOGRÁFICA DE *E. coli* O157

# Brotos de STEC 0157 en 2006

## ❑ Espinaca (AGO-SEP)\*

- | 204 casos en 26 estados
- | 51% hospitalizados
- | 15% SUH
- | 1% muertes



Promedio hospitalización: 63% (x 3.7).  
Promedio SUH: 13% (x 3.2).

## ❑ Lechuga (NOV-DIC)\*

- | 71 casos en 5 estados
- | 75% hospitalizados
- | 11% SUH



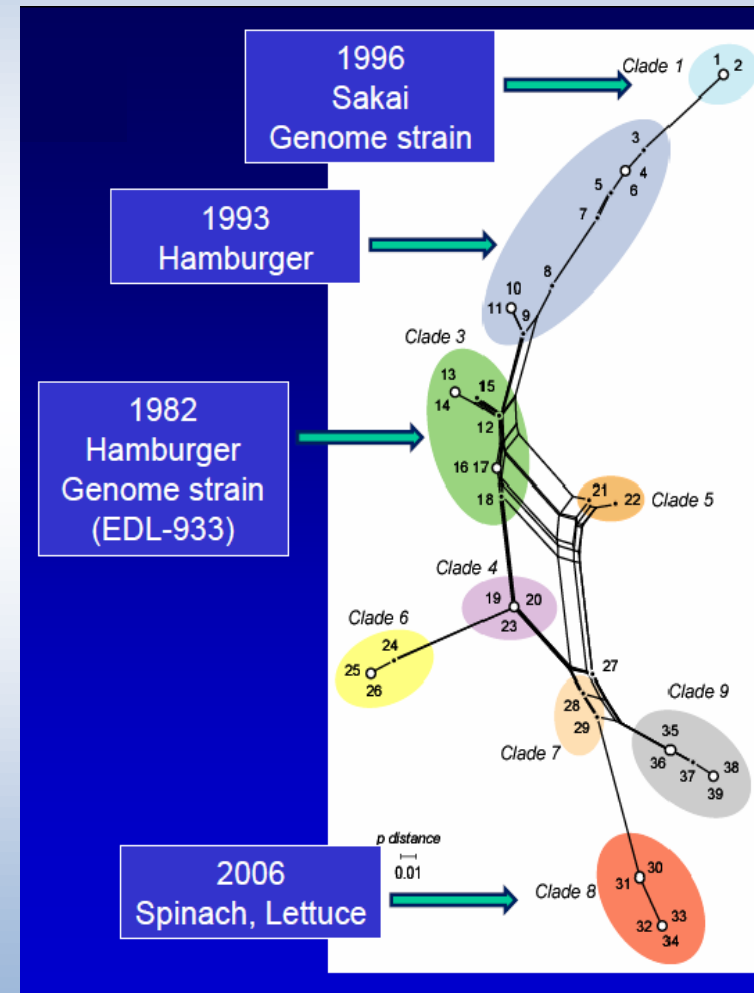
# Cepas y clados asociados a brotes: casos, hospitalizaciones y SUH

| Cepa    | Año  | Alimento<br>País                            | Clado | Nº de<br>casos    | Nº hospitalizados<br>(%) | Nº de SUH<br>(%) |
|---------|------|---|-------|-------------------|--------------------------|------------------|
| Sakai   | 1996 | Brote de<br>rabanitos<br>Japón              | 1     | 5.000 –<br>12.680 | 398-425 (3-5)            | 0-122 (0-3)      |
| 93-111  | 1993 | Hamburguesa 5<br>Estados NO,<br>EE.UU.      | 2     | 583               | 171(29)                  | 41 (7)           |
| EDL-933 | 1982 | Hamburguesa<br>Michigan y<br>Oregon, EE.UU. | 3     | 47                | 33 (70)                  | 0 (0)            |
| TW14359 | 2006 | Espinaca<br>26 Estados de<br>EE.UU.         | 8     | 204               | 104 (51)                 | 31 (15)          |
| TW14588 | 2006 | Lechuga<br>Estados Este,<br>EE.UU.          | 8     | 71                | 53 (75)                  | 8 (11)           |

# Clon Prevalente de *E. coli* O157

## Emergencia del clado 8

- ❑ Cepas hipervirulentas
- ❑ Perfil genotípico:  $stx_{2a}$  /  $stx_{2c}$  /  $eae$  /  $ehxA$
- ❑ Enfermedad humana, y reservorios
- ❑ Diseminado a nivel mundial
- ❑ > Porcentaje de hospitalización
- ❑ > Porcentaje de casos de SUH
- ❑ > Frecuencia en niños más pequeños
- ❑ > Frecuencia en sexo femenino
- ❑ Asociación significativa entre severidad/duración de la enfermedad y pertenencia a un clado determinado



# Perfiles genéticos de cepas de *Escherichia coli* O157:H7 de origen humano. Neuquén. 1998-2011

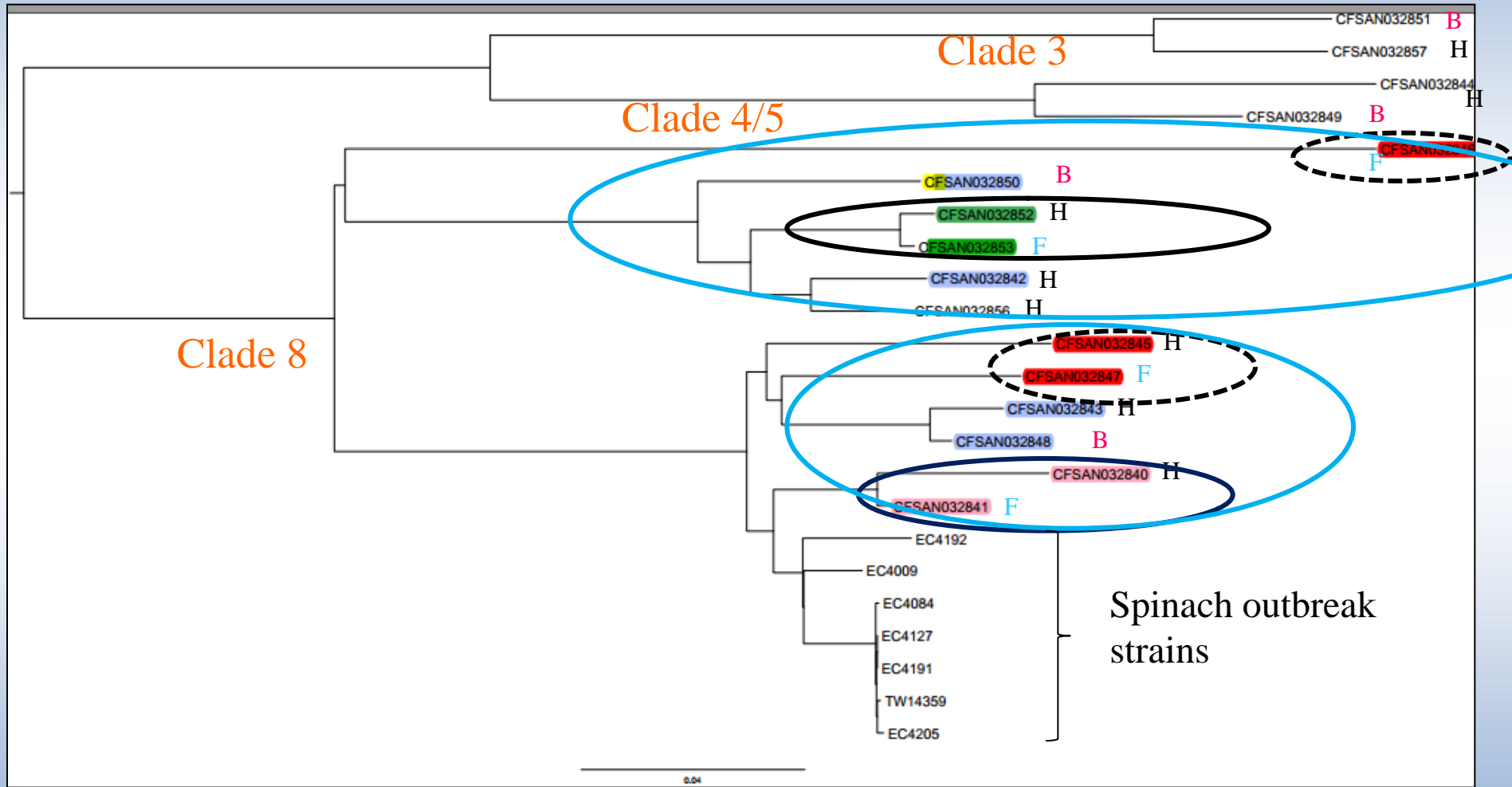
| Características                                     | Cepas <i>E. coli</i> O157 (n=70) |
|---|----------------------------------|
| <i>stx</i> <sub>2a</sub> / <i>stx</i> <sub>2c</sub> | 55 (78,6%)                       |
| Clado 8   | 64 (91,4%)                       |
| Alelo q933  | 67 (97,1%)                       |

# Perfiles genéticos de cepas de *Escherichia coli* O157:H7 de origen humano y bovino. Argentina. 2006-2008

| Característica                                      | <i>E. coli</i> O157:H7 |                  |
|---|------------------------|------------------|
|   | Humano<br>(n=226)      | Bovino<br>(n=54) |
| <i>stx</i> <sub>2a</sub> / <i>stx</i> <sub>2c</sub> | 76,1%                  | 55,5%            |
| Clado 8   | 87,6%                  | 59,3%            |
| Alelo q933  | 98,2%                  | 75,9%            |
| LSPA-6 I/II   | 100%                   | 94,1%            |

WGS

# SNPS TREE – CENTER GENOMIC EPIDEMIOLOGY



# Conclusiones

La vigilancia de los casos de SUH, utilizando distintas estrategias, ha mejorado en los últimos años

La incorporación de nuevas plataformas diagnósticas han permitido aumentar la positividad en casos de SUH-STECS+, mejorar el diagnóstico diferencial entre SUH D+ y SUH D-, y facilitar el inicio de las investigaciones epidemiológicas

La emergencia de nuevos patotipos EAEC/STEC implica un nuevo desafío para los médicos y los laboratorios de Salud Pública, Sanidad Animal y Alimentos

En Argentina, se observa una prevalencia de cepas de *E. coli* O157 del genotipo  $stx_{2a}/stx_{2c}$  y del clado 8 en enfermedad humana y en el reservorio bovino que contribuirían a explicar la alta incidencia del SUH en nuestro país

La inclusión de WGS incorpora una nueva herramienta para el diagnóstico



# Agradecimientos

## **Servicio Fisiopatogenia**

I. Chinen

E. Miliwebski

N. Deza

C. Carbonari

B. D'Astek

G. Zolezzi

A. Baschkier

E. Manfredi

V. Reyes

S. López

N. Martinez

## **IB – UNSAM**

D. Comerci

J. Ugalde

L. Melli

A. Ciocchini

## **Área Epidemiología – MSAL**

C. Giovacchini

N. Ferro

J. Carrillo Olalla

## **LCSP – Neuquén**

L. Pianciola

M. Mazzeo



**GRACIAS POR SU ATENCIÓN**