

Síndrome urémico hemolítico en Uruguay. Aspectos microbiológicos y clínicos, aportes para su conocimiento regional.

Hemolytic uremic syndrome in Uruguay. Microbiological and clinical aspects, contributions to the regional knowledge.

Gustavo Varela¹, Felipe Schelotto².

Correspondencia: Gustavo Varela, Av. Dr. Alfredo Navarro 3051, 11600 Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: gvarela@higiene.edu.uy. Teléfono: (598) 2487 57 95. Fax: (598 2) 487 30 73

Institución donde se realizó la investigación: Instituto de Higiene "Prof. A. Berta", Departamento de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Fecha de recepción: 20 de Mayo de 2015. **Fecha de aceptación:** 20 de Junio de 2015.

Resumen

Introducción: El síndrome urémico hemolítico (SUH) es una enfermedad de severidad variable que afecta sobre todo a niños menores de 5 años. Está definido por la triada anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. La mayoría de los casos aparecen luego de un episodio de diarrea aguda, causado por cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina Shiga (STEC). **Objetivo:** Establecer las características de las cepas STEC recuperadas de niños con SUH, e informar sobre algunos aspectos clínicos y características epidemiológicas de estos casos. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo que incluyó niños con SUH. La detección de las cepas STEC se realizó por PCR a partir de cultivos de materias fecales. En cada cepa se estableció el genotipo, serotipo y perfil de susceptibilidad a los antibióticos. **Resultados:** Se estudiaron 43 niños con SUH. Los casos ocurrieron predominantemente en los meses cálidos, afectando niños provenientes de hogares ubicados fuera de la capital y con cobertura privada de salud. La mayoría presentaban el antecedente de diarrea con sangre y 70% habían recibido antibióticos antes de obtener las muestras. En 7 niños se recuperaron 8 cepas STEC; 7 correspondieron a serogrupos *no-O157*. Todas portaban los genes *eae* y *ehxA*. **Conclusiones:** La mayoría de los casos ocurren en meses cálidos, en niños que cursaron diarrea con sangre, provenientes de hogares ubicados fuera de la ciudad capital. Los cultivos STEC *no-O157* fueron los más prevalentes.

Palabras clave: Síndrome Urémico Hemolítico, *Escherichia coli*, Toxina Shiga. (Fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Background: Haemolytic Uremic Syndrome (HUS) is a severe illness mainly affecting children aged less than 5 years old. The characteristic presentation includes the triad: microangiopathic haemolytic anemia, thrombocytopenia and renal failure. Most cases follow an episode of acute diarrhea caused by strains of Shiga Toxin producing *Escherichia coli* (STEC). **Objective:** To determine the characteristics of STEC strains recovered from children undergoing HUS, and to report some clinical and epidemiological features of these cases. **Materials and methods:** A descriptive study was performed in children with HUS. Stool cultures were examined by PCR for detecting STEC strains. Genotyping, serotyping and antibiotic susceptibility assay were done on each STEC isolate. **Results:** 43 children with SUH diagnosis were examined. The cases occurred most frequently during warm months, mainly affecting children who lived outside Montevideo capital city and attended private health services. Most of them had previously undergone bloody diarrhea; 70% had received antibiotics before fecal sampling. Eight STEC strains were recovered from 7 children; 7 of them belonged to *non-O157* serogroups. All 8 isolates carried *eae* and *ehxA* genes. **Conclusions:** The cases occur mainly in warm months, following episodes of bloody diarrhea, in children whose households are located outside Montevideo capital city. *Non-O157* STEC strains are prevalent.

Keywords: Hemolytic-Uremic Syndrome; *Escherichia coli*; Shiga Toxin. (Source: DeCS BIREME)

Citación: Varela G, Schelotto F. Síndrome urémico hemolítico en Uruguay. Aspectos microbiológicos y clínicos, aportes para su conocimiento regional. Rev. Fac. Cienc. Salud UDES. 2015;2(1):25-30. <http://dx.doi.org/10.20320/rfesudes-201521-416>

¹ Médico, Magíster en Investigación Biomédica, Doctor en Medicina. Profesor Agregado, Departamento de Bacteriología y Virología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo-Uruguay.

² Médico, Especialista en Microbiología, Doctor en Medicina. Profesor, Departamento de Bacteriología y Virología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo-Uruguay.

Introducción

El síndrome urémico hemolítico (SUH) fue descrito por primera vez en 1955 por Gasser y cols. (1). Se trata de una entidad de severidad variable que afecta sobre todo a niños menores de 5 años, definida por la tríada clásica: anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal aguda. También se observan formas incompletas denominadas así por la falta de alguna de las manifestaciones clásicas (2).

Las lesiones anatomopatológicas características del SUH ocurren a nivel de toda la microvasculatura, comprometiendo arteriolas, capilares y produciendo engrosamiento parietal con edema y desprendimiento de células endoteliales de la lámina basal (1, 2).

La mayoría de los casos de SUH aparecen luego de un episodio de diarrea aguda (SUH post-entérico, D+SUH o SUH típico), muchas veces con sangre, causado por cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina *Shiga* (STEC) (2). En los niños con D+SUH el daño vascular predomina sobre todo en los glomérulos (1, 3). El compromiso renal agudo ocurre en aproximadamente el 70% de estos niños; sin embargo, la mayoría (80%) evolucionan favorablemente, recuperando la función renal luego del episodio de SUH. Un porcentaje menor (20%) desarrolla insuficiencia renal crónica (2). En Argentina el SUH es responsable del 15-20% de los casos de trasplante renal en niños y adolescentes (4). Otros tipos de SUH, denominados atípicos, son menos frecuentes. Constituyen el 10% de todos los casos de SUH; no están relacionados con episodios previos de diarrea y tienen un peor pronóstico (5, 6).

En sujetos adultos la infección STEC se asocia también con episodios de púrpura trombótico trombocitopénico (PTT). En estos casos las lesiones comprometen fundamentalmente la microvasculatura del sector encefálico y son responsables de las principales manifestaciones clínicas observadas (7). Esta situación también puede ocurrir en niños con D+SUH; debido a esto algunos autores describen la entidad de forma más general como SUH-PPT (3, 6).

Los trabajos pioneros de Karmali y cols. en 1985 permitieron establecer la asociación entre la infección por cepas VTEC (STEC) y SUH. Los cultivos STEC son un grupo heterogéneo de cepas de *Escherichia coli* y están definidos por la producción de toxinas tipo *Shiga* (8). Actualmente se conocen más de 400 serotipos STEC asociados a infección en seres humanos; sin embargo no todos tienen el mismo impacto sanitario.

En 2003, Karmali y cols. (9) propusieron la clasificación de STEC en 5 serotipos A-E (SPT A-E) teniendo en cuenta su capacidad para causar brotes, su asociación con manifestaciones clínicas severas y su incidencia relativa.

STEC *O157:H7* fue el primer serotipo asociado con enfermedad severa en seres humanos y actualmente es responsable de la mayoría de los casos esporádicos o brotes de SUH; sin embargo, otros serogrupos, denominados genéricamente como STEC *no-O157*, se han identificado de forma creciente como agentes causantes de SUH o colitis hemorrágica (10-14).

La producción de toxina *Shiga* (Stx) representa el atributo de virulencia más importante en STEC y como vimos antes es el factor que define este virotipo. En general, las cepas STEC productoras de Stx2 determinan enfermedades más severas que las causadas por las que producen únicamente Stx1 (15).

Las cepas STEC asociadas con SUH también se conocen como *Escherichia coli* enterohemorrágicas clásicas (EHEC) y presentan, además de la capacidad de producir toxina *Shiga*, otros atributos de virulencia adicionales (16).

La mayoría de las cepas EHEC poseen un plásmido de gran tamaño (60 MDa) que tiene el gen *ehxA* que codifica una hemolisina (EHEC-HlyA). Portan además una isla de patogenicidad denominada LEE (*locus of enterocyte effacement*) de 35 kb, ubicada en el cromosoma bacteriano, que contiene, entre otros, el gen *eae* que codifica la intimina, los genes *esp* (*Escherichia coli secreted proteins*), el gen *tir* que codifica para el receptor translocado de intimina y los genes para la síntesis del sistema de secreción tipo III (16).

Los rumiantes, especialmente el ganado bovino, constituyen el principal reservorio de STEC. Los animales adultos son en general portadores asintomáticos de estos gérmenes mientras que los más jóvenes (terneros, corderos, etc.) luego del destete pueden padecer enfermedades causadas por estos agentes (17).

Los objetivos de este trabajo fueron, establecer las características de las cepas STEC recuperadas de niños con SUH, e informar sobre algunas de las manifestaciones clínicas y características epidemiológicas de estos casos.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo como parte de un programa piloto de vigilancia y consolidación de un laboratorio central con cobertura nacional para el diagnóstico etiológico de los casos de SUH y para la caracterización de cepas STEC de diferentes orígenes.

Población de estudio

Se incluyeron todos los niños con diagnóstico de SUH cuyas muestras de materias fecales se enviaron, entre 2002

y 2013, al laboratorio de Enteropatógenos Bacterianos del Departamento de Bacteriología y Virología (Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República) para la búsqueda de STEC. El diagnóstico de SUH se estableció por la aparición en forma aguda de las siguientes alteraciones: anemia (valor de Hb < 10.5 g/dl); trombocitopenia (recuento plaquetario <150,000 / μ L) y nivel de creatinina sérica por encima del valor superior del rango normal para la edad.

Algunos datos de los niños como: sexo, edad, procedencia, tipo de cobertura sanitaria, así como la información sobre el comienzo de los síntomas, tipo de diarrea previa al SUH y fecha de aparición, necesidad de tratamiento dialítico, y tratamiento con antibióticos, se obtuvieron de la planilla que acompañaba a las muestras de heces y que fue completada por el médico tratante.

Estudio microbiológico

De cada niño se analizó una sola muestra de materias fecales obtenida por defecación espontánea luego del diagnóstico de SUH. Las muestras se enviaron refrigeradas al departamento de Bacteriología y Virología para la detección de STEC. Las mismas se estudiaron de acuerdo al procedimiento descrito previamente (18). Para el aislamiento de STEC se utilizaron medios de cultivo selectivos y diferenciales como agar MacConkey y agar MacConkey sorbitol (MCS). También se sembraron tubos con caldo digerido triptico de soya (TSB) con el agregado de *cefixime* a una concentración final de 0,05 μ g/ml y telurito de potasio a una concentración final de 2,5 μ g/ml (CT-TSB) para el enriquecimiento de STEC.

Cuando hubo crecimiento se estudiaron entre 30 y 50 colonias sospechosas de *Escherichia coli* por niño. Para la extracción del ADN bacteriano se utilizó el procedimiento de lisis por calor ya descrito (19).

La detección de STEC se realizó por PCR (*polymerase chain reaction*) de tiempo final para sectores de los genes *stx1* y *stx2* siguiendo el procedimiento detallado previamente (18). Las características de los cebadores utilizados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Cebadores utilizados para la detección de STEC.

Gen	Cebador	Secuencia 5'-3'	Temp.	Tam.
<i>stx1</i>	STX1-F	GAAGAGTCCGTGGGATTACG	55 °C	130
	STX1-R	AGCGATGCAGCTATTAATAA		
<i>stx2</i>	STX2-F	TTAACCACACCCACCGGGCAGT	55 °C	349
	STX2-R	GCTCTGGATGCATCTCTGGT		

Temp.= Temperatura de *annealing*. Tam.= Tamaño del *amplicon*. Fuente: Elaboración propia.

La presencia de secuencias relacionadas con los genes adicionales de virulencia *eae* y *ehxA* se estableció también por PCR de acuerdo al protocolo previamente explicado (18). Los cebadores utilizados y el tamaño de los amplicones se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Cebadores utilizados para la caracterización de las cepas STEC.

Gen	Cebador	Secuencia 5'-3'	Temp.	Tam.
<i>eae</i>	EAE-F	GAGAATGAAATAGAAGTCGT	55 °C	775
	EAE-R	GCGGTATCTTTCGCGTAATCGCC		
<i>ehxA</i>	HLY-F	GGTGCAGCAGAAAAAGTTGTAG	60 °C	1551
	HLY-R	TCTGCCTGATAGTGTGGTA		

Temp.= Temperatura de *annealing*. Tam.= Tamaño del *amplicon*. Fuente: Elaboración propia.

El subtipo o variante del gen *eae* se determinó por PCR de acuerdo al procedimiento descrito previamente (19).

La serotipificación de los cultivos STEC se realizó con sueros comerciales y sueros policlonales propios preparados en conejos en nuestro Departamento.

El estudio de la sensibilidad a los siguientes antimicrobianos: ampicilina, ampicilina, cefoxitina, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacina, cloramfenicol, colistina, gentamicina ácido nalidixico, nitrofurantoina, estreptomycin, tetraciclina, y trimetoprima-sulfametoxazol (Oxoid Ltd., Basingstoke, Hampshire, UK) se realizó por la técnica de disco-difusión en agar siguiendo las recomendaciones de la CLSI (20).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo. Se calculó la mediana, rango, promedio y desviación estándar para la variable edad. En las demás variables se calcularon frecuencias absolutas y frecuencias relativas. El software usado fue Microsoft Office 2007.

Aspectos éticos

El estudio se realizó atendiendo y respetando los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki del año 1975 actualizada en 2013 y de acuerdo a lo previsto en el Decreto N° 189/998 del 21 de julio de 1998 del Ministerio de Salud Pública (MSP) de Uruguay. En todo momento se mantuvo la confidencialidad de los datos y el anonimato de los pacientes.

Resultados

Características de la población

Se estudiaron 43 muestras de materias fecales obtenidas de 43 niños con diagnóstico de SUH. El 75% fueron del sexo femenino, la mediana de edad fue de 29 meses, con un rango de 8 meses a 8 años y el promedio fue de 29 \pm 11,9 meses. La mayoría de los casos (76%) ocurrieron en los meses cálidos del año (enero-marzo, y octubre-diciembre). El 60% de estos niños tenían cobertura de salud privada, y el 65% provenían del interior de país, de zonas urbanas poco pobladas. La mayoría (80%) presentaban el antecedente de diarrea con sangre previo a la aparición del SUH y casi el 70% habían recibido al menos una dosis de algún

antibiótico antes de obtener la muestra de heces. El 60% de estos niños requirió tratamiento dialítico en la etapa aguda.

Hallazgos microbiológicos

En el 30% de los casos (13/43 niños) no hubo crecimiento bacteriano en los medios de cultivo utilizados.

En 7 de 30 niños (23%) en los que sí hubo crecimiento se recuperaron 8 cepas STEC. Un niño presentó co-infección por 2 serogrupos STEC diferentes, *O26* y *O145*. Las características de las cepas se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Características de las cepas STEC recuperadas en Uruguay a partir de niños con SUH.

Caso	Año	Serogrupo /serotipo	Genotipo	Diarrea con sangre previa
1	2002	OND ¹	<i>stx2</i> ; <i>eae</i> ¹ ; <i>ehxA</i>	si
2	2002	O157:H7	<i>stx2</i> ; <i>eae</i> γ 1; <i>ehxA</i>	si
3	2004	O111:HNM	<i>stx1/2</i> ; <i>eae</i> γ 2; <i>ehxA</i>	si
4 ²	2005	O26:H11	<i>stx1</i> ; <i>eae</i> β 1; <i>ehxA</i>	si
		O145:HNT	<i>stx2</i> ; <i>eae</i> β 2; <i>ehxA</i>	
5	2005	O26:H11	<i>stx1</i> ; <i>eae</i> β ; <i>ehxA</i>	si
6	2013	O145:HNT	<i>stx2</i> ; <i>eae</i> β 2; <i>ehxA</i>	no
7	2013	O26:HNM	<i>stx1/2</i> ; <i>eae</i> β 1; <i>ehxA</i>	si

¹ OND, serogrupo no confirmado por aglutinación lenta en tubo. Aglutinación en lámina con suero O124 positiva. La cepa no estuvo disponible para estudios posteriores.

² Niño con coinfección por 2 serogrupos STEC, O26 y O145.

Fuente: Elaboración propia.

Todas las cepas STEC presentaron los genes *eae* y *ehxA* y fueron sensibles a todos los antimicrobianos ensayados.

Discusión

En Uruguay desde el año 2008 los casos de SUH son de denuncia obligatoria. Sin embargo, al no figurar como entidad claramente definida, el equipo de salud *no* los reconoce como sujetos a notificación obligatoria y por lo tanto no denuncia todos los casos, lo que determina que no haya un registro adecuado de los mismos.

Teniendo en cuenta los datos obtenidos durante este período y asumiendo que por cada niño estudiado puede haber 3 a 5 no detectados, en Uruguay ocurren unos 15 casos de SUH por año; con una incidencia aproximada de 5/100.000 niños menores de 5 años. En Argentina, donde el SUH es de notificación obligatoria y se dispone de un correcto sistema de vigilancia, en el año 2013 se denunciaron más de 300 casos con una tasa de 14/100.000 niños menores de 5 años (21).

Esta diferencia podría deberse a varios factores, algunos conocidos y otros no tanto. En Argentina es frecuente el sistema *feed-lot* o engorde intensivo del ganado vacuno a corral, en tanto en Uruguay se hace principalmente a

pradera. En este tipo de sistemas los animales se alimentan con granos de salvado, cebada o maíz. Estos, junto al estrés del encierro, producen alteraciones en la ecología intestinal del ganado que a su vez favorecerían la eliminación de STEC *O157* en mayores cantidades y por períodos prolongados (22, 23).

Otros factores, como relación cabezas de ganado vacuno/habitantes, higiene durante la faena, hábitos culinarios o potencial virulento de las cepas STEC prevalentes, podrían ser responsables de las diferentes incidencias observadas en distintos países. En Uruguay hay una relación alta entre cabezas de ganado y habitantes (12 millones/3,3 millones), similar o incluso mayor a la informada en Argentina; sin embargo el número de casos de SUH es menor (24).

En Brasil los casos de SUH también son de denuncia obligatoria a partir del año 2000. Sin embargo por razones similares a las encontradas en Uruguay y en otros países de la región, la incidencia es indefinida (25).

Como sucede en otras zonas de la región, los casos de SUH analizados en este trabajo ocurrieron predominantemente en los meses cálidos, afectando niños pequeños provenientes de hogares ubicados fuera de la capital y con cobertura privada de salud. La mayoría estuvieron precedidos por episodios de diarrea con sangre y casi todos recibieron tratamiento con antibióticos antes de tomar las muestras de heces (25, 26, 27, 28).

Los datos microbiológicos sugieren que en nuestro país, a diferencia de lo que ocurre en Argentina, las cepas STEC *no-O157* serían más prevalentes que los cultivos *O157*. Sin embargo, no se puede descartar su participación en los niños en los que no hubo desarrollo bacteriano o lo hubo pero no se logró recuperar cultivos STEC (29).

La detección de anticuerpos anti-LPS *O157* en niños con SUH podría ayudar a dilucidar esta cuestión (30). Sin embargo, en un estudio que incluyó 59 niños con diarrea aguda, sin tratamiento antibiótico previo, tampoco recuperamos STEC *O157* y en cambio se identificaron cepas de los serogrupos *O26* y *O153*. Algo similar ocurrió en otro estudio que incluyó a 249 niños con diarrea aguda sanguinolenta (19, 31).

Estos hallazgos estarían a favor de la hipótesis ya mencionada; sin embargo se requieren estudios con mayor número de casos de SUH para descartarla o confirmarla.

Por otro lado, durante el mismo período de estudio, se recuperaron 2 cepas de STEC *O157:H7* a partir de 2 mujeres adultas con infección del tracto urinario (ITU) pero sin SUH-PTT. Este resultado junto con hallazgos de cepas STEC *O157:H7* en alimentos para consumo humano

confirman que este serotipo está presente en el país; por lo tanto existe la chance de que ocurran más casos de enfermedad causados por este agente (18, 32).

El porcentaje de recuperación de STEC (21%) en estos niños con SUH fue menor al comunicado (26%) por Schindler y cols. en Missouri-USA (33).

Este resultado podría deberse a 3 factores fundamentalmente: a) al tiempo transcurrido entre el comienzo de la diarrea y la aparición de SUH (en algunos casos fue mayor a 10 días); b) a que muchos de estos niños (70%) estaban recibiendo antibióticos en el momento de tomar las muestras de heces y c) a que en otras regiones como Missouri más del 90% de las cepas recuperadas correspondieron a STEC *O157*; esto facilita su detección ya que al no fermentar D-sorbitol, las colonias de este serogrupo son fácilmente reconocibles (33).

La utilización de cultivos celulares que permiten demostrar la presencia de toxinas libres en materias fecales de estos niños podría superar ambos inconvenientes y mejorar nuestro conocimiento de la relación STEC-SUH. El ensayo tiene 2 ventajas frente al cultivo e identificación de STEC a partir de materias fecales: el resultado no es afectado por el uso de antibióticos y se mantiene positivo por más tiempo. Sin embargo es un procedimiento trabajoso que requiere tiempo, infraestructura adecuada para el mantenimiento de los cultivos celulares y disponibilidad de anticuerpos monoclonales para el ensayo de neutralización; además, no permite identificar los serogrupos/serotipos responsables (34).

Las 8 cepas STEC recuperadas presentaron los factores de virulencia asociados con severidad de la enfermedad y todas fueron sensibles a los antibióticos ensayados.

Los resultados de este trabajo al igual que los obtenidos en estudios similares realizados en países de la región aportan al conocimiento general del SUH y también al conocimiento de las características microbiológicas de las cepas STEC que circulan en la región (26, 27, 30, 35)

Conclusiones

La mayoría de los casos ocurren en niños menores de 5 años con antecedentes de diarrea con sangre, provenientes de hogares ubicados fuera de Montevideo. Los cultivos STEC *no-O157* son más prevalentes que los *O157*, todas tienen los factores adicionales de virulencia reconocidos y son sensibles a los antimicrobianos.

El brote de SUH causado por *Escherichia coli O104:H4* que ocurrió en 2011 en Alemania confirmó la potencialidad para causar daño que presentan los diferentes virotipos de

Escherichia coli y su capacidad para transferir material genético, el que codifica factores de virulencia y el que confiere mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, entre otros. Pero sobre todo puso de manifiesto la necesidad de que cada región o país disponga de uno o varios laboratorios de referencia con infraestructura adecuada y personal técnico formado en el estudio de los diferentes virotipos, así como de un correcto sistema de vigilancia, captación y denuncia de los casos de SUH. De esta forma, ante situaciones similares se podrán tomar medidas correctas, (evitando falsas alarmas y graves impactos económicos), para controlar o mitigar los efectos de estos microorganismos sobre la salud humana.

Agradecimientos

A la Sra. Clara Menéndez por la lectura crítica del manuscrito y las sugerencias aportadas.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Parte de este trabajo fue presentado como póster en el XXII Congreso Latinoamericano de Microbiología y 4to Congreso Colombiano de Microbiología, Cartagena, Colombia, 2014.

Financiación

Este trabajo recibió apoyo económico de la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC-UdelR) programa grupos.

Bibliografía

1. Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hemolytic-uremic syndrome: bilateral necrosis of the renal cortex in acute acquired hemolytic anemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 1955;85(38-39):905-9.
2. George JN, Gilcher RO, Smith JW, Chandler L, Duvall D, Ellis C. Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: diagnosis and management. *J Clin Apher.* 1998;13(3):120-5. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1101\(1998\)13:3<120::AID-JCA5>3.0.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1098-1101(1998)13:3<120::AID-JCA5>3.0.CO;2-E)
3. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1035-50. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004100861>
4. Palermo MS, Exeni RA, Fernandez GC. Hemolytic uremic syndrome: pathogenesis and update of interventions. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009;7(6):697-707. <http://dx.doi.org/10.1586/eri.09.49>
5. Noris M, Remuzzi G. Genetics and genetic testing in hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Nephrol.* 2010;30(4):395-408. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.06.006>
6. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8(11):622-33. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2012.195>
7. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1035-50. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004100861>
8. Karmali MA, Petric M, Lim C, Fleming PC, Arbus GS, Lior

- H. The association between idiopathic hemolytic uremic syndrome and infection by verotoxin-producing *Escherichia coli*. *J Infect Dis*. 1985;151(5):775-82. <http://dx.doi.org/10.1086/jid/189.3.566>
9. **Karmali MA, Mascarenhas M, Shen S, Ziebell K, Johnson S, Reid-Smith R, Isaacs-Renton J, et al.** Association of Genomic O Island 122 of *Escherichia coli* EDL 933 with Verocytotoxin-Producing *Escherichia coli* Seropathotypes That Are Linked to Epidemic and/or Serious Disease. *J Clin Microbiol*. 2003;41(11):4930-40. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.41.11.4930-4940.2003>
 10. **Riley LW, Remis RS, Helgersen SD, McGee HB, Wells JG, Davis BR, et al.** Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *New Engl J Med*. 1983;308(12):681-5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198303243081203>
 11. **Rangel JM, Sparling PH, Crowe C, Griffin PM, Swerdlow DL.** Epidemiology of *Escherichia coli* O157:H7 outbreaks, United States, 1982-2002. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(4):603-9. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1104.040739>
 12. **Johnson KE, Thorpe CM, Sears CL.** The emerging clinical importance of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Infect Dis*. 2006;14(12):1587-95. <http://dx.doi.org/10.1086/509573>
 13. **Lockary VM, Hudson RF, Ball CL.** Shiga Toxin-producing *Escherichia coli*. *Idaho. Emerg Infect Dis*. 2007;13(8):1262-4.
 14. **Gould LH, Mody RK, Ong KL, Clogher P, Cronquist AB, Garman KN, et al.** Increased recognition of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States during 2000-2010: epidemiologic features and comparison with *E. coli* O157 infections. *Foodborne Pathog Dis*. 2013;10(5):453-60. <http://dx.doi.org/10.1089/fpd.2012.1401>
 15. **Bryan A, Youngster I, McAdam AJ.** Shiga Toxin Producing *Escherichia coli*. *Clin Lab Med*. 2015;35(2):247-72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2015.02.004>
 16. **Bugarel M, Martin A, Fach P, Beutin L.** Virulence gene profiling of enterohemorrhagic (EHEC) and enteropathogenic (EPEC) *Escherichia coli* strains: a basis for molecular risk assessment of typical and atypical EPEC strains. *BMC Microbiol*. 2011;11:142. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-11-142>
 17. **Karmali A M, Gannon V, Sargeant J M.** Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC). *Vet Microbiol*. 2010 Jan 27;140(3-4):360-70. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.04.011>
 18. **Varela G, Chinen I, Gadea P, Milliwebsky E, Mota MI, González S, et al.** Detección y caracterización de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga (STEC) a partir de casos clínicos y de alimentos en Uruguay. *Rev Argent Microbiol*. 2008;40(2):93-100.
 19. **Varela G, Batthyány L, Bianco MN, Pérez W, Pardo L, Algorta G, et al.** Enteropathogens Associated with Acute Diarrhea in Children from Households with High Socioeconomic Level in Uruguay. *Int J Microbiol*. 2015:592953, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/592953>
 20. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 21th Informational Supplement, 2011; M100-S21, Wayne, PA, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011. Disponible en: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2012/11/M100S22E.pdf>
 21. **Melli, L J, Ciochini AE, Caillava A J, Voza N, Chinen, I, Rivas M, et al.** Serogroup-Specific Bacterial Engineered Glycoproteins as Novel Antigenic Targets for Diagnosis of Shiga Toxin-Producing-*Escherichia coli*-Associated Hemolytic-Uremic Syndrome. *J Clin Microbiol*. 2015;53(2):528-38. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02262-14>
 22. **Durso LM, Wells JE, Harhay GP, Rice WC, Kuehn L, Bono JL, et al.** Comparison of bacterial communities in faeces of beef cattle fed diets containing corn and wet distillers' grain with solubles. *Lett Appl Microbiol*. 2012;55(2):109-14. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-765X.2012.03265.x>
 23. **Callaway TR, Carr MA, Edrington TS, Anderson RC, Nisbet DJ.** Diet, *Escherichia coli* O157: H7, and cattle: a review after 10 years. *Curr Issues Mol Biol*. 2009;11(2):67-79.
 24. **Amigo N, Mercado E, Bentancor A, Pallavi S, Vilte D, Gerhardt E, et al.** Clade 8 and Clade 6 Strains of *Escherichia coli* O157:H7 from Cattle in Argentina have Hypervirulent-Like Phenotypes. *PLoS ONE*. 2015;10(6):e0127710. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0127710>
 25. **Bonetti V, Mangia CMF, Zuzá JMF, Bacelos MO, Fonseca MMS, et al.** Hemolytic-Uremic Syndrome in Uberlândia, MG, Brazil. *ISRN Pediatrics*. 2011;651749, 5 pages. <http://dx.doi.org/10.5402/2011/651749>
 26. **Rivas M, Milwebsky E, Chinen I, Deza N, Leotta G.** The epidemiology of hemolytic uremic syndrome in Argentina: diagnosis of the etiologic agent, reservoirs and routes of transmission. *Medicina (B. Aires)*. 2006;66(Supl. III): 27-32.
 27. **Chamorro LA.** Síndrome Urémico Hemolítico por *E. coli* Entero-Hemorrágica O157:H7 Stx2: Primer Caso Descrito en Paraguay. *Pediatr. (Asunción)*. 2009;36 (2):127-32.
 28. **Zambrano OP, Delucchi BA, Cavagnaro SF, Hevia JP, Rosati M, Lagos RE, et al.** Síndrome hemolítico urémico en Chile: presentación clínica evolución y factores pronósticos. *Rev Méd Chile*. 2008;136(10):1240-46. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872008001000002>
 29. **Rivas M, Padola NL, Lucchesi PMA, Massana M.** Diarrheagenic *Escherichia coli* in Argentina In: Torres AG, editor. *Pathogenic Escherichia coli in Latin America*. Oak Park (IL): Bentham Science Publishers Ltd; 2010. p. 142-161.
 30. **de Souza RL, Abreu-Carvalhoes JT, Sanae-Nishimura L, de Andrade MC, Cabilio-Guth BE.** Hemolytic uremic syndrome in pediatric intensive care units in São Paulo, Brazil. *Open Microbiol J*. 2011;5:76-82. <http://dx.doi.org/10.2174/1874285801105010076>
 31. **Mota MI, Gadea MP, González S, González G, Pardo L, Sirok A, et al.** Bacterial Pathogens Associated with Bloody Diarrhea in Uruguayan Children. *Rev Argent Microbiol*. 2010;42(2):114-7.
 32. **Gadea Mdel P, Deza N, Mota MI, Carbonari C, Robatto M, D'Astek B, et al.** Two cases of urinary tract infection caused by Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 strains. *Rev Argent Microbiol*. 2012;44(2):94-6.
 33. **Schindler EL, Sellenriek P, Storch GA, Tarr PI, Burnham CA.** Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*: a Single-Center, 11-Year Pediatric Experience. *J Clin Microbiol*. 2014;52(10):3647-53. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01231-14>
 34. **Gentry MK, Dalrymple JM.** Quantitative microtiter cytotoxicity assay for Shigella toxin. *J Clin Microbiol*. 1980;12(3):361-6.
 35. **Mattar S, Vasquez E.** *Escherichia coli* O157:H7 infection in Colombia. *Emerg Infect Dis*. 1998;4(1):126-7. <http://dx.doi.org/10.3201/eid0401.980120>

© 2015 Universidad de Santander. Este es un artículo de acceso abierto (*Open Access*), distribuido bajo los términos de la licencia *Creative Commons Attribution (CC BY 4.0)*, esta licencia permite a otros distribuir, mezclar, ajustar y construir a partir de esta obra, incluso con fines comerciales, siempre y cuando se adjudique el crédito al autor original y se cite este manuscrito como la fuente de la primera publicación del trabajo.

