

EDITORIAL

BROTE EPIDÉMICO EN EUROPA, POR *E. COLI* ALTAMENTE VIRULENTA CAUSANTE DEL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Figueroa-Arredondo Paula*

*Posgrado de Biomedicina Molecular. Departamento de Investigación.
Instituto Politécnico Nacional.

CORRESPONDENCIA/CORRESPONDENCE

Dra. Paula Figueroa Arredondo
Av. Guillermo Massieu Helguera 239
Fraccionamiento La Escalera
Edificio de Posgrado, Laboratorio de
Microbiología 3er. Piso
Instituto Politécnico Nacional
México, D.F. CP 07320
Tel (55) 5729-6000 ext. 55537
figueroapaula@hotmail.com

DETALLES DEL ARTÍCULO

Recibido el 05 de Junio de 2011.

Aceptado el 30 de Junio de 2011.

Rev Eviden Invest Clin 2011; 4 (3): 76-79.

INTRODUCCIÓN

A principios de mayo del presente año, más de 1,700 personas enfermaron a causa de una cepa toxigénica de la bacteria *Escherichia coli*. Como resultado de estas infecciones gastrointestinales, fallecieron 17 personas. El 18 de junio una revisión de Rubino y cols.,¹ reportó 3,222 casos de infecciones por *E. coli* enterohemorrágica (conocida por sus siglas en inglés como EHEC), que había causado 877 casos de síndrome urémico hemolítico (en inglés HUS) con 39 defunciones.

Un grave problema siempre que surgen brotes epidémicos, es la paranoia que se desata entre la población. Lo cual está ocurriendo hoy día con los consumidores europeos de vegetales crudos, ya que esta cepa no había aparecido antes y entre aquellas cepas más relacionadas que previamente han causando brotes epidémicos, éstos jamás fueron tan virulentos considerando las dimensiones del brote presente.

Los estudios de epidemiología que han caracterizado a este brote, aún no establecen con certeza la fuente de con-

taminación; ello ha causado alarma entre la población al ver que ya se han reportado casos de enfermos en Francia, España, Austria, Holanda, Dinamarca, Suiza, Suecia, Inglaterra y los Estados Unidos de América.

Los mexicanos, desde la distancia tenemos curiosidad al contemplar este tipo de epidemia, en particular porque aún tenemos en mente a *E. coli* como una bacteria comensal, que por lo regular se aloja en el intestino humano como parte de la flora normal.

Es evidente que la cepa causal de los brotes europeos es una *E. coli* en particular peligrosa, es decir, es muy toxigénica y no estamos exagerando al decir que quizás sea la más peligrosa *E. coli* de que se tenga noticia a la fecha.

Según los reportes procedentes de Alemania, lugar donde apareció el brote epidémico, la bacteria se disemina con rapidez, causando altas tasas de síndrome urémico hemolítico. Lo que la hace muy peligrosa es el ataque desproporcionado de afectación a indi-

viduos adultos jóvenes sanos, los cuales por lo general no se consideran grupos en riesgo. Al considerar brotes similares debidos a *E. coli* se observa que son más bien los adultos mayores y los niños menores de edad los grupos de la población con mayor vulnerabilidad a estas infecciones.

Al identificar la cepa responsable del brote, se encontró una *E. coli* entero-hemorrágica, productora de la toxina de Shiga, es decir, es una STEC (Shiga toxin producer *E. coli*) del serotipo O104:H4. El Instituto de Genómica de Beijing en Shenzhen China, de inmediato secuenció el genoma bacteriano y reportó que este microorganismo era una cepa “completamente nueva y muy tóxica”,² pero la Organización Mundial de la Salud y los Centros de Control de Enfermedades y Prevención de los Estados Unidos de América, dijeron que aunque la cepa era rara, el síndrome urémico hemolítico sí había aparecido con anterioridad.

¿CÓMO ES QUE *E. COLI* SE CONVIRTIÓ EN UN PATÓGENO VIRULENTO?

Según los datos generados por la secuenciación del genoma de la cepa en cuestión esta *E. coli*, en particular la cepa O104:H4, evolucionó como un patógeno de alta virulencia adquiriendo de manera horizontal genes que le confieren dos características muy importantes, es decir, adquirió dos mecanismos de patogenicidad que le permiten ser un patógeno exitoso: la primera, la capacidad de adherirse al huésped humano y la segunda, pero no menos importante, poseer los genes para la producción de dos potentes toxinas de Shiga tipos 1 y 2.

En el caso de esta *E. coli* en particular, de acuerdo con el análisis de su secuencia de DNA,² se observa que adquirió un conjunto genético relacionado con un tipo de adherencia bacteriana conocida previamente como adherencia enteroagregativa. Es decir, a partir de una cepa de *E. coli* enteroagregativa, la cepa O104:H4 adquirió los genes que le permiten ser más adherente y competitiva respecto a su permanencia en el huésped.³

MECANISMOS DE PATOGENICIDAD BACTERIANA

Los mecanismos de adherencia son importantes para cualquier bacteria, ya que les permite establecerse en el intestino sin ser eliminadas por el peristaltismo, el

tránsito del contenido intestinal y por otros microorganismos con mayor capacidad adherente.

Las cepas de *E. coli* enteroagregativas son capaces de producir un organelo característico, el pili o fimbria tipo I del cluster genético AAF/I, consistente en cuatro genes para la producción de una fimbria de adherencia muy eficiente.² Una bacteria que posee esta fimbria, es capaz de unirse con fuerza a los enterocitos y al mismo tiempo enlazar a sus descendientes al dividirse. Este agregado o conglomerado bacteriano que se forma, estará con firmeza unido al intestino. Así producirá y bombeará de manera eficiente las toxinas de Shiga, causando no sólo diarrea, sino también que las toxinas se absorban vía intestinal, alcanzando el torrente sanguíneo. Estas toxinas de Shiga 1 y 2 son eficientes productoras de diarrea, pero al ingresar al torrente sanguíneo, tienen acceso a invadir más órganos. De ahí que en los enfermos más susceptibles, las toxinas alcancen el riñón, actuando a nivel de glomérulo, destruyendo su funcionalidad y produciendo la complicación renal conocida como el síndrome urémico hemolítico, muy severo en esta infección.

Desde el punto de vista de la microbiología y la epidemiología, lo anterior es relevante, ya que las bacterias de *E. coli* enteroagregativas (EAEC, del inglés *Enteragggregative E. coli*) nunca antes habían presentado al mismo tiempo las toxinas de Shiga. Éste es el hecho que caracteriza como única y muy agresiva a esta cepa causante del brote europeo. Lo anterior indica nada menos, que se presenció el surgimiento de un nuevo tipo de patógeno, que habría de llamarse EAHEC por *E. coli* agregativa enterohemorrágica.⁴

La plasticidad del genoma de *E. coli* le permite adquirir genes de otras cepas patógenas, combinarlos y así complementar una carga de virulencia mucho más eficiente y transformarse cada vez en un patógeno diferente, mejor dotado en su capacidad de tomar por asalto al organismo humano. Las EAEC son las bacterias *E. coli* que causan mayores diarreas a nivel mundial, pero de forma desafortunada en los laboratorios clínicos mexicanos éstas cepas no son identificadas.

En resumen, el brote masivo iniciado en Alemania y diseminado por Europa, fue causado por una bacteria *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) que adquirió los genes de patogenicidad más comunes en otro grupo patogénico de *E. coli*, los de la llamada *E. coli* enteroagregativa (EAEC), dándole a esta nueva bacteria una alta virulencia.

LO QUE PODEMOS APRENDER DEL BROTE EPIDÉMICO DE EUROPA

Basados en lo acontecido en Europa, un mensaje a las autoridades mexicanas de salud sería que debemos considerar la relevancia del diagnóstico no sólo de los tipos patogénicos de *E. coli* ya caracterizados, como el tan famoso patotipo (tipo patogénico o tipo patológico) enteropatógeno conocido como EPEC, sino habría que enfocarse en la determinación genética de los varios mecanismos de patogenidad de *E. coli*, a fin de ser capaces de determinar cualquier posible variante que surgiera de novo.

En particular, en el caso de los brotes epidémicos en Alemania, la identificación de los genes bacterianos que confieren la capacidad patogénica de la nueva cepa, se determinarían de modo eficiente por la reacción en cadena de la polimerasa, PCR. En efecto, el diagnóstico propuesto por Cui Y y cols., en 2011,² se basa de manera precisa en la identificación específica de amplicones obtenidos a partir de los genes que codifican para la fimbria AAF/I y las toxinas diarrea-génicas de Shiga 1 y 2, productoras del SUH.

El surgimiento de este brote producido por un nuevo tipo patogénico, permite reflexionar y enfatizar la importancia de que en nuestro país se desarrollen instrumentos de amplificación genética tipo múltiplex, como el desarrollado por De Nova-Ocampo y cols., en 2009.⁵ Dichos instrumentos diagnósticos son importantes, ya que examinando las muestras de forma directa de las excretas humanas, o bien de las bacterias que causan los brotes, es posible identificar los mecanismos genéticos de patogenidad.

En general, la detección de los patotipos de *E. coli* suele hacerse en un tiempo moderado, en unas pocas horas mediante PCR, amplificando los genes de patogenidad de manera directa a partir de una muestra fecal. La PCR permitiría obtener información más precisa para caracterizar pronta y eficientemente el surgimiento de brotes epidémicos y orientar el tratamiento. De no hacerlo de este modo la detección de la fuente contaminada y la implementación de políticas de prevención epidemiológica, serían lentas y menos eficientes. Peor aún si el enfoque diagnóstico se basa en la detección serológica a partir de los antígenos O somático y H flagelar, ya que al surgir nuevos serotipos, la elaboración de los

anti-sueros específicos para su tipificación, sería demasiado laboriosa y demorada.

La implementación de ensayos tipo PCR que detecten genes de toxinas, fimbrias de adherencia, resistencia a los antimicrobianos, etc., señalan hacia una mejor detección temprana, diagnóstico y referencia de las *E. coli* productoras de diarrea.

Por otro lado, aunque es urgente contar con los métodos de detección implementados para afrontar un brote, es verdad que tomaría un tiempo considerable el llevar a cabo ese trabajo.

Debido a la alta eficiencia en las comunicaciones aéreas y terrestres, las cepas epidémicas pueden ser transportadas hacia nuestro país en cualquier momento, ya que viajarían en avión o autobús sin ser detectadas en los enfermos asintomáticos o que se encuentren en el periodo prodrómico, que es de 3-4 días.

Si no fuese así, de todos modos las nuevas cepas mexicanas, lo mismo que las bacterias en todo el mundo, están evolucionando hacia convertirse en patógenos más eficientes. En un artículo publicado por Koli P y cols., en este año se documentó como la cepa *E. coli* K12, usada de forma común como control negativo en estudios in vitro de patogenidad, por la ausencia característica de factores de virulencia, se convierte en patógena al incorporar a su genoma un gen que codifica para una proteína mutante, muy semejante a una histona.⁶ En este artículo se evidencia como una cepa de *E. coli* comensal e inócua, el tipo K12,⁷ es capaz de transformar el perfil transcripcional de este microorganismo, al introducirle por técnicas de ingeniería genética un gen bacteriano mutado semejante a una histona. Este cambio transcripcional provoca el aumento en la expresión de genes relacionados con patogénesis, como la expresión de fibras del pili rizado conocidas como "*curli fibers*", comúnmente relacionadas con adherencia, una sobreexpresión del gen de la proteína Ivy, un inhibidor de lisozima y sobre expresión del gen de la hemolisina E, una proteína citolítica capaz de actuar sobre células eucariontes. Cuando esta cepa *E. coli* K-12 conteniendo el gen histona-like se colocó sobre células intestinales *in vitro*, se observó que K-12 mostraba nuevas características, correspondientes a las de un patógeno invasor, por ejemplo: vida intracelular (invasión), rotura del fagosoma y replicación intracelular. Todas las características mencionadas también se conservaron al usar la cepa mutada en un mo-

delo de asa ligada de murino. Al observar como un solo gen introducido *in vitro* a *E. coli*, es capaz de modular de manera positiva la capacidad de una bacteria para convertirse en patógena, nos da una idea bastante cercana a la facilidad con la que las bacterias intestinales evolucionan a través de la adquisición horizontal de genes promotores del fenotipo patógeno.

POLÍTICAS DE SALUD: LA PREVENCIÓN ANTE TODO

Entonces ¿cuáles serían las políticas de salud que urge implementar?

Bien, la esperanza no está perdida. Siempre hay que tener presente que las medidas preventivas son el principal recurso en el surgimiento de brotes epidémicos de todo tipo.

Las bacterias en general, incluyendo a *E. coli*, por más y mejores mecanismos de patogenicidad que contengan, no son capaces de sobrevivir a los desinfectantes, como por ejemplo el hipoclorito, ni la temperatura de ebullición del agua por varios minutos.

Las infecciones producidas por *E. coli*, *Vibrio cholerae* y demás patógenos entéricos, se contagian de persona a persona, por la vía fecal-oral y por tanto las infecciones se pueden evitar por hábitos de hicie-

ne apropiados, un buen lavado de manos es fundamental. Nunca hay que dejar de recomendar a los pacientes y familiares, mediante campañas públicas, en las escuelas, que la importancia de lavarse las manos después de ir al baño y antes de cada comida, puede ser de mucha utilidad. Una variedad de enfermedades contagiosas incluyendo la gripe se controlarían recomendando a la población un buen lavado de manos.

Por otra parte, la preparación de los alimentos debe ser cuidadosa. En la cocina se previenen muchas enfermedades diarreicas desinfectando las verduras que han de comerse crudas y sometiendo a buenas prácticas de cocción las carnes de todo tipo, los mariscos y los vegetales.

Las infecciones gastrointestinales siempre son prevenibles y su frecuencia suele reducirse al máximo dependiendo de políticas de salud eficientes. Dado que es más costoso el desarrollo de vacunas o fármacos antidiarreicos que estarían en competencia con la evolución bacteriana, es mucho más económico y de sentido común, invertir en proveer a la población de un amplio acceso a la educación para la salud. Políticas gubernamentales como una eficiente disposición de las excretas humanas y la disponibilidad de agua potable, posibilita una adecuada higiene poblacional y quizá resulta en una disminución significativa de los casos de enfermedades infecciosas.

Agradecimientos:

Beca de exclusividad de la COFAA-IPN, Secretaría de Investigación y Posgrado del IPN Proyecto 2010-0357.

REFERENCIAS

1. RUBINO S, CAPPUCCINELLI P, KELVIN DJ. 2011. ESCHERICHIA COLI (STEC) SEROTYPE O: 104 OUTBREAKS CAUSING HEMOLYTIC SYNDROME (HUS) IN GERMANY AND FRANCE. J INFECT DEV CTRES. 5(6):437-40.
2. CUI Y, QIN J, ZHAO X, ROHDE H, LIANG T, WOLTERS M, LI D, CAMPOS CB, CHRISTNER M, SONG Y, YANG R. 2011. IDENTIFICATION OF THE HYBRID STRAIN RESPONSIBLE FOR GERMANY FOOD-POISONING OUTBREAK BY POLYMERASE CHAIN REACTION. J CLIN MICROBIOL. PUBLISHED AHEAD OF PRINT.
3. CHATTAWAY MA, DALLMAN T, OKEKE IN, WAIN J. 2011. ENTEROAGGREGATIVE E. COLI O104 FROM AN OUTBREAK OF HUS IN GERMANY 2011, COULD IT HAPPEN AGAIN? J INFECT DEV CTRES. 5(6):425-36.
4. BRZUSZKIEWICZ E, THÜRMER A, SCHULDES J, LEIMBACH A, LIESEGANG H, MEYER FD, BOELTER J, PETERSEN H, GOTTSCHALK G, DANIEL R. 2011. GENOME SEQUENCE ANALYSES OF TWO ISOLATES FROM THE RECENT ESCHERICHIA COLI OUTBREAK IN GERMANY REVEAL THE EMERGENCE OF A NEW PATHOTYPE: ENTEROAGGREGATIVE-HAEMORRHAGIC ESCHERICHIA COLI (EAHEC). ARCH MICROBIOL. JUNIO 29 (PUBLICADO ON LINE PREVIAMENTE A SU IMPRESIÓN).
5. SALAS BENITO JS, GÓMEZ-GARCÍA MC, FIGUEROA-ARREDONDO P Y DE NOVA OCAMPO MA. DESARROLLO DE UN MÉTODO DIAGNÓSTICO MOLECULAR DEL TIPO PCR MÚLTIPLE PARA LA DETECCIÓN DE PATÓGENOS CAUSANTES DE GASTROENTERITIS EN NIÑOS QUE HABITAN EN LA ZONA NORTE DE LA CIUDAD DE MÉXICO. PROYECTOS ACEPTADOS EN 2009 POR EL INSTITUTO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LA CIUDAD DE MÉXICO. TEMA: SALUD. [1º DE OCTUBRE DE 2011] WWW.ICYT.DF.GOB.MX/.../LISTA_DE_PROYECTOS_APROBADOS_ICYT_DF.PDF
6. PREETI KOLI, SUDHANSHU SUDAN, DAVID FITZGERALD, SANKAR ADHYA ANDY SUDESHNA KAR. 2011. CONVERSION OF COMMENSAL ESCHERICHIA COLI K-12 TO AN INVASIVE FORM VIA EXPRESSION OF A MUTANT HISTONE-LIKE PROTEIN. mBio 2 (5): e00182-11. PUBLICADA ON LINE EN SEPT 6 DE 2011.
7. NATARO J, J KAPER. 1998. DIARRHEAGENIC ESCHERICHIA COLI. CLIN MICROBIOL REV. 11(1): 142-201.