

## ESCHERICHIA COLI ENTEROHEMORRAGICA Y SINDROME UREMICO HEMOLITICO EN ARGENTINA

MARIANA A. RIVERO, NORA L. PADOLA, ANALIA I. ETCHEVERRIA, ALBERTO E. PARMA

Laboratorio de Inmunología y Biotecnología (CIC), Dpto. de Sanidad Animal y Medicina Preventiva, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro, Tandil

**Resumen** El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un desorden multisistémico caracterizado por presentar insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. Constituye la principal causa de insuficiencia renal aguda y la segunda causa de insuficiencia renal crónica y de trasplante renal en niños en la Argentina. Actualmente, nuestro país presenta el registro más alto de SUH en todo el mundo, con aproximadamente 420 casos nuevos declarados anualmente y una incidencia de 12.2/100 000 niños menores de 5 años de edad. Se reconocen múltiples agentes etiológicos, aunque se considera a la infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC) como la principal etiología de SUH. La gran mayoría de brotes epidémicos y casos esporádicos en humanos se han asociado con el serotipo O157:H7, aunque otros serotipos han sido también aislados, y éstos son un subgrupo de *E. coli* verocitotoxigénico (VTEC). El bovino es considerado el principal reservorio de VTEC. El contagio al hombre frecuentemente se debe al consumo de alimentos cárneos y lácteos contaminados, deficientemente cocidos o sin pasteurizar, o al contacto directo con los animales o con sus heces, consumo de agua, frutas o verduras contaminadas. También puede producirse contagio mediante el contacto interhumano.

**Palabras clave:** síndrome urémico hemolítico, *Escherichia coli* enterohemorrágica (EHEC), bovinos, Argentina

**Abstract** *Enterohemorrhagic Escherichia coli and hemolytic-uremic syndrome in Argentina.* The hemolytic-uremic syndrome (HUS) is a multisystemic disorder that is characterized by the onset of acute renal failure, microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia. It is the most common cause of acute renal failure and the second cause of chronic renal failure and renal transplantation in children in Argentina. Our country has the highest incidence of HUS in the world, with approximately 420 new cases observed each year with an incidence of 12.2 cases per 100 000 children in the age group 0-5 years. Numerous etiologic factors have been associated with HUS but the infection with enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) is considered the most common cause. The majority of outbreaks and sporadic cases in humans have been associated with serotype O157:H7, although other O:H serotypes have been isolated, and they are a subgroup of Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC). Cattle are the principal reservoir of VTEC. Infections in humans are a consequence of consumption of undercooked meat, raw milk and other contaminated food or water. Direct contact with animals or people infected is another source of infection.

**Key words:** hemolytic-uremic syndrome, enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC), cattle, Argentina

### Clínica y epidemiología

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es un desorden multisistémico caracterizado por presentar insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia grave, con microangiopatía de selectiva localización renal y manifestaciones de lesión isquémica

en otros órganos como sistema nervioso central, retina, miocardio, páncreas e intestino. Esto da lugar a un cuadro clínico englobado en la denominación genérica de microangiopatía trombótica<sup>1, 2</sup>. El SUH fue descrito por primera vez por V. Gasser en Suiza, en 1955. Posteriormente, se detectaron casos en países de Europa, América del Norte, Sudamérica, Sudáfrica, Australia, India y Japón. En Argentina, los primeros casos fueron estudiados por el Dr. Carlos Gianantonio a partir de 1964. Actualmente, nuestro país presenta el registro más alto de SUH en todo el mundo, con aproximadamente 420 casos nuevos declarados anualmente y una incidencia de 12.2/100 000 niños menores de 5 años de edad<sup>3, 4</sup>. En la ciudad de Buenos Aires se determinó una incidencia de 22/100 000

Recibido: 12-XII-2003

Aceptado: 7-I-2004

**Dirección postal:** Dra. Mariana A. Rivero, Departamento de Sanidad Animal y Medicina Preventiva, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires. Pinto 399, 7000 Tandil, Argentina.  
Fax: (54-02293) 42-2357 e-mail: mrivero@vet.unicen.edu.ar

niños menores de 4 años<sup>5</sup>. Es una enfermedad endémica con un aumento estacional de casos en primavera y verano. Afecta principalmente a niños entre los 6 meses y los 5 años de edad. Generalmente, los pacientes son niños eutróficos, de clase media, con buenas condiciones sanitarias y ambientales<sup>6</sup>. El SUH es la principal causa de insuficiencia renal aguda y la segunda causa de insuficiencia renal crónica y de trasplante renal en niños en la Argentina<sup>1,7,3</sup>. En la infancia típicamente es precedido por un cuadro de dolor abdominal y diarrea acuosa y/o sanguinolenta. Pueden asociarse vómitos y fiebre<sup>8</sup>. Posteriormente, el paciente se vuelve más irritable, presenta palidez, petequias y púrpura. Evoluciona a la oliguria o anuria y, si fuera tratado con exceso de líquidos, puede presentar un cuadro de sobrecarga hídrica acompañado de edema, aumento de peso, hipertensión y congestión pulmonar. Las manifestaciones neurológicas incluyen convulsiones, ataxia, letargia, y coma. El aparato gastrointestinal puede sufrir infarto, intususcepción, perforación, prolapso rectal, apendicitis o hepatomegalia<sup>9</sup>. Existen también formas subclínicas donde únicamente se presenta leve trombocitopenia y escasos hematíes fragmentados en sangre periférica<sup>1,10</sup>.

Los análisis de laboratorio en estos pacientes suelen mostrar: anemia severa y trombocitopenia, glóbulos rojos fragmentados (células en casco, esquistocitos), aumento de reticulocitos, leucocitosis con predominio de neutrófilos (asociado a peor pronóstico)<sup>11</sup>, hiponatremia, hipercalemia, acidosis, hipocalcemia, hipoproteinemia a expensas de la albúmina y gamaglobulina, hiperlipemia e hipercolesterolemia, elevación sérica de urea y creatinina, aumento de LDH sérica, macro o microhematuria, proteinuria, prueba de Coombs negativa, aumento de LDH y triglicéridos, aumento de productos de degradación del fibrinógeno, hiperglucemia (en caso de daño pancreático).

## Etiología

Entre las múltiples causas pueden mencionarse: infecciosas (*E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Clostridium difficile*, virus de *Epstein Barr*), idiopáticas, familiares, desórdenes autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, embarazo y período postparto, tumores malignos, fármacos (ciclosporina, mitomicina, cisplatino, anticonceptivos orales), hipertensión maligna).

Se considera a la infección por *E. coli* enterohemorrágica como la principal etiología de SUH.

## Fisiopatología

En los vasos sanguíneos se produce ulceración endotelial, con depósito de fibrina; las plaquetas se activan y adhieren a dicho sitio, generando trombosis y alteración de la

función del órgano blanco. Principalmente, se afectan intestino, riñón y SNC. Se observa caída del filtrado glomerular debido a la microtrombosis, llevando a la retención de urea, creatinina, ácido úrico y fosfatos. Debido al consumo de plaquetas se produce trombocitopenia, con aparición de hemorragias espontáneas. La interacción endotelial-plaquetaria y el reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares agrava aún más el daño endotelial. Se produce anemia hemolítica debido a la destrucción de los glóbulos rojos en la sangre al circular por los vasos dañados<sup>12,2</sup>.

## Tratamiento y evolución

El paciente con diagnóstico de SUH debe ser siempre internado. El tratamiento consiste en:

1. Corrección de trastornos hidroelectrolíticos y del estado ácido-base.
2. Transfusión en caso de anemia y/o trombocitopenia grave (75% de los casos).
3. Inicio precoz de la alimentación por vía oral.
4. Manejo de la hipertensión corrigiendo la sobrecarga hídrica y en algunos casos mediante la utilización de agentes antihipertensivos como enalapril, propranolol, nifedipina, etc.
5. No se deben utilizar agentes que inhiban la motilidad intestinal ya que prolongan la duración de la diarrea y aumentan el riesgo de padecer SUH<sup>13</sup>.
6. Los antibióticos en general no son útiles para el tratamiento y aumentan la gravedad del cuadro<sup>14</sup>.
7. Ante la sospecha de SUH se debe evitar la sobrehidratación hasta haber realizado el diagnóstico de certeza.

En cuanto a la evolución de la enfermedad: el 50-75% de los pacientes deben ser sometidos a diálisis peritoneal intermitente o hemodiálisis, recuperándose sin secuelas luego de 2 a 3 semanas. La tasa de letalidad es alrededor del 3%; el 20-30% sufren formas persistentes de nefropatías o formas secuales de insuficiencia renal y el 10 a 15% requieren trasplante renal. El compromiso cardíaco es raro, pero puede conducir a la insuficiencia cardíaca debido a cardiomiopatía o miocarditis<sup>1</sup>.

### *Escherichia coli* productora de verocitotoxinas como principal agente etiológico.

*Escherichia coli* es un bacilo Gram negativo que forma parte de la microflora anaeróbica facultativa del tracto intestinal del hombre y de algunos animales. Existen cepas de *E. coli* capaces de producir un amplio espectro de enfermedades, entre ellas infección urinaria, septicemia, meningitis o enfermedad diarreica. Los virotipos causantes de diarrea se clasifican en: enterotoxigénico (ETEC), enteropatogénico (EPEC), enteroagregativo (EAggEC), enterohemorrágico (EHEC), enteroinvasivo (EIEC) y de adherencia difusa (DAEC)<sup>15</sup>.

Las cepas comprendidas dentro del virotipo EHEC, así denominadas debido a la capacidad que tienen de producir colitis hemorrágica (CH), se caracterizan por compartir caracteres clínicos, patogénicos y epidemiológicos con la cepa O157:H7 y son un subgrupo de *E. coli* verocitoxigénico (VTEC) o *E. coli* productor de toxina *Shiga* (STEC)<sup>16</sup>.

En el hombre, la infección por VTEC puede manifestarse clínicamente como: estado de portador asintomático, diarrea acuosa, CH, púrpura trombocitopénica trombótica o SUH<sup>17, 18, 19</sup>.

VTEC presenta las siguientes características que determinan su virulencia:

a) Producción de verocitotoxinas (VTs): verocitotoxina 1 (VT1) y verocitotoxina 2 (VT2), así denominadas por su efecto citopatogénico sobre células Vero<sup>20</sup>. Se denominan también *Shiga-like toxins* (SLTs) por su relación biológica y estructural con la toxina *Shiga* sintetizada por *Shigella dysenteriae* tipo I o, según una nueva nomenclatura, *Shiga toxins* (Stx)<sup>21, 22</sup>. Estas toxinas son proteínas multiméricas compuestas por dos polipéptidos, un pentámero de adhesión formado por cinco subunidades B y una subunidad A (fracción enzimáticamente activa). Una vez fijada a su receptor a través de la subunidad B, las VTs son internalizadas dentro de las células blanco (endoteliales, epiteliales y hematíes que presentan en su membrana el grupo glicolípido P1) por un mecanismo de endocitosis. La subunidad A es clivada liberando un fragmento A1 cuya actividad catalítica resulta en un bloqueo irreversible de la síntesis proteica. La secuencia de la toxina VT1 está altamente conservada, mientras que existe variación en las secuencias de VT2, resultando en numerosas variantes<sup>23, 24</sup>.

b) Presencia de grandes plásmidos enterohemorrágicos (megaplásmido o Mp) que se encuentran presentes en casi la totalidad de las cepas productoras de CH y SUH en humanos y codifican para una fimbria de adhesión, una hemolisina EHEC (Hly<sub>EHEC</sub>)<sup>25</sup> y una adhesina autoaglutinante de VTEC (Saa). Los genes *saa* de distintas cepas VTEC presentan una gran variación en su tamaño<sup>26</sup>.

c) Posee un mecanismo especial de adhesión al enterocito, denominado "attaching and effacing" o adhesión y borrado que se caracteriza por una íntima adhesión de la bacteria a la célula intestinal. El fenómeno está codificado por un conjunto de genes típicos de EPEC y VTEC, contenidos en una región cromosomal denominada LEE o locus de borrado del enterocito<sup>27</sup>. Dentro de esta región se encuentra el gen *eaeA*, cuyo producto es una proteína de membrana externa denominada intimina<sup>28, 29, 30</sup>. En cepas negativas para LEE se ha encontrado el gen *saa* en el Mp, pudiendo ser éste uno de los mecanismos que intervienen en la adhesión de estas cepas carentes de intimina<sup>26</sup>.

## Transmisión y prevención

El bovino es considerado el principal reservorio de VTEC<sup>17, 31</sup>. Generalmente excreta VTEC en sus heces y esto constituye una fuente de infección para el hombre<sup>32, 33, 34</sup>. Durante la faena en el frigorífico y también en el ordeño, es posible la contaminación de la carne y la leche respectivamente<sup>35</sup>. La dosis infectiva es sumamente baja, sólo 100 bacterias pueden producir la enfermedad. El contagio al hombre frecuentemente se debe al consumo de alimentos cárneos y lácteos contaminados, deficientemente cocidos o sin pasteurizar, o al contacto directo con los animales o con sus heces, consumo de agua, frutas o verduras contaminadas<sup>36, 37</sup>. También puede producirse contagio mediante el contacto con personas que se encuentren eliminando VTEC (el tiempo promedio de eliminación es de 17 días luego de la aparición de los síntomas)<sup>5, 38, 39; 40, 41</sup>.

El seguimiento epidemiológico debe ser riguroso. La contaminación puede reducirse drásticamente si se extreman las medidas higiénicas. Como prevención es importante realizar un estricto control del cumplimiento de las normas de faena e higiene, pasteurización de la leche, ya sea para consumo o como materia prima de productos derivados<sup>35</sup>. A nivel del consumidor, debe asegurarse que los productos lácteos y jugos de frutas cumplan con las normas anteriormente mencionadas y evitar la ingestión de alimentos cárneos excesivamente rojos o jugosos, utilizar diferentes utensilios para alimentos crudos y cocidos, evitar el contacto de la carne cruda con otros alimentos (contaminación cruzada), conservar la cadena de frío, utilizar agua potable para consumo y preparación de los alimentos, lavar cuidadosamente frutas y verduras, principalmente aquellas que vayan a ingerirse crudas, lavarse las manos luego de ir al baño y antes de preparar alimentos, bañarse en aguas recreacionales habilitadas.

## Avances epidemiológicos logrados en Argentina

El primer informe de la existencia de *E. coli* O157:H7 en el intestino del ganado bovino en Argentina data de 1987<sup>42</sup>. Se conocen diferentes serotipos de VTEC. Si bien O157:H7 es el más frecuentemente encontrado en diversas partes del mundo<sup>43, 44</sup>, la realidad en la Argentina parece ser otra. Sólo el 50% de los casos de SUH corresponden al serotipo O157:H7, aislándose del resto de los pacientes a cepas no-O157:H7<sup>5, 45-48</sup>.

Una gran variedad de serotipos de VTEC fueron aislados a partir de bovinos y alimentos derivados, describiéndose en detalle varios genes de virulencia codificados en el cromosoma bacteriano o en plásmidos (Tabla 1). Se realizaron asociaciones entre serotipos VTEC,

TABLA 1.- Serotipos y genotipos de virulencia de VTEC aislados de bovinos y alimentos derivados

Origen, serotipo y genotipo de virulencia
<b>Bovinos a campo</b> <b>(pastoreo y feedlot)</b> O2:H5 (VT2, Mp), O2:H25 (VT2), O5:H- (VT1, eae, Mp), O5:H27 (VT1, eae, Mp), O15:H21 (VT2), O20:H7 (VT1, VT2), O20:H19 (VT1, VT2, Mp <sup>+</sup> ), O25:H19 (VT2), O26:H11 (VT1, eae, Mp), O26:H11 (VT2, eae, Mp), O38:H? (VT1, eae, Mp), O39:H49 (VT2, Mp), O74:H28 (VT2, Mp), O79:H19 (VT2, Mp), O88:H21 (VT1, VT2), O91:H21 (VT2, Mp <sup>+</sup> ), O103:H2 (VT2, eae, Mp), O103:H2 (VT1, VT2, eae, Mp), O103:H- (VT1, VT2, eae, Mp), O113:H21 (VT2), O116:H21 (VT2, Mp), O117:H7 (VT2), O118:H16 (VT1, eae, Mp), O120:H19 (VT2, Mp <sup>+</sup> ), O141:H7 (VT1, VT2), O141:H8 (VT2, Mp), O145:H- (VT2, eae), O145:H- (VT1, eae, Mp), O146:H21 (VT2, eae, Mp), O165:H- (VT2, eae, Mp), O168:H8 (VT2), O171:H2 (VT2), O174:H21 (VT2), O174:H21 (VT1, VT2, Mp), O175:H8 (VT2), O178:H19 (VT2), ONT:H21 (VT1, VT2, Mp <sup>+</sup> ), ONT:H21 (VT2), ONT:H- (VT2), O157 (VT2, eae, Mp)
<b>Bovinos en frigorífico (prefaena)</b> O117:H7 (VT2), O168:H8 (VT2), O171:H2 (VT2), O174:H21 (VT2), O174:H21 (VT1, VT2, Mp), O20:H7 (VT1, VT2), O141:H7 (VT1, VT2), O2:H5 (VT2, Mp), O39:H49 (VT2, Mp), O74:H28 (VT2, Mp), O79:H19 (VT2, Mp), O20:H19 (VT1, VT2, Mp), O39:H49 (VT1, VT2, Mp), O103:H- (VT2, eae, Mp), ONT:H21 (VT2), ONT:H- (VT2), O113:H21 (VT2, en bandeja de eviscerado)
<b>Carne picada</b> O8:H19 (VT2), O8:H16 (VT1), O116:H21 (VT2, Mp), O171:H2 (VT2), O174:H21 (VT2), O157:H7 (VT2, eae, Mp), ONT:H7 (VT2), ONT:H21 (VT2)
<b>Hamburguesas</b> O8:H19 (VT2, Mp), O8:H16 (VT2, Mp), O20:H19 (VT1, VT2, Mp), O39:H49 (VT2, Mp), O117:H7 (VT2), O113:H21 (VT2), O113:H21 (VT2, Mp), O91:H21 (VT2, Mp), O162:H7 (VT2), O22:H? (VT1, VT2), O22:H8 (VT1, VT2, Mp), O88:H21 (VT1, VT2), ONT:H- (VT2), ONT:H? (VT2), ONT:H8 (VT1, VT2, Mp)
<b>Queso de pasta blanda</b> O8:H19 (VT2, Mp)

genes de virulencia y fagotipía, correspondientes a cepas aisladas de hamburguesas y carne molida, con otras halladas en bovinos en pastoreo, en alimentación a corral y en matadero<sup>34, 49, 50, 51</sup>. También se realizaron aislamientos de VTEC en quesos de pasta blanda<sup>52</sup>.

**Agradecimientos:** M.A. Rivero es becaria de la Fundación Florencio Fiorini. A. E. Parma y A. I. Etcheverría son miembros de C.I.C. Este trabajo se realizó con fondos otorgados por Foncyt, C.I.C. y Secyt-UNICEN.

## Bibliografía

- Voyer LE. Síndrome Urémico Hemolítico Buenos Aires: Ed. López, 1996.
- Elliot M, Nichols W. Trombotic thrombocytopenic púrpura and hemolytic uremic syndrome. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:1154-62.
- Rivas M. Simposio: Síndrome Urémico Hemolítico. 2° Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría, 20 al 23 de junio, 2003, Buenos Aires, Argentina.
- Wainsztein R. Simposio: Síndrome Urémico Hemolítico. 2° Congreso Argentino de Nefrología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría, 20 al 23 de junio, 2003, Buenos Aires, Argentina.
- López EL, Contrini MM, De Rosa MF. Epidemiology of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in South America. In: Kapar JB and O'Brien AD (eds), *Escherichia coli* O157:H7 and other Shiga toxin-producing *E. coli* strains. Washington DC: ASM Press 1998, pp. 30-7.
- Voyer LE, Rivas M. Aspectos epidemiológicos del síndrome urémico hemolítico. *Cuadernos de Pediatría* 1997; 78: 27-37.
- Voyer LE. Síndrome urémico hemolítico: aspectos epidemiológicos de clínica y patogenia. En: Seijo A, Larghi O, Espinosa M, Rivas M, Sabatini M (Editores). Temas de zoonosis y enfermedades emergentes. Asociación Argentina de Zoonosis, Buenos Aires, 1998, pp. 46-9.
- Riley LW. The epidemiologic, clinical, and microbiologic features of hemorrhagic colitis. *Annu Rev Microbiol* 1987; 41: 383-407.
- Griffin PM, Olmstead LC, Petras RE. *Escherichia coli* O157:H7-associated colitis. *Gastroenterology* 1990; 99: 142-9.
- Huber HC, Kugler R, Liebl B. Infektionen mit enterohämorrhagischen *Escherichia coli* (EHEC)-Ergebnisse einer epidemiologischen Erhebung in Bayern für den Zeitraum. 1996 bis März 1997. *Gesundheitswesen* 1998; 60: 159-65.
- 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 (Abstract).
- Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1126-33.
- Cimolai N, Carter JE, Morrison BJ, Anderson JD. Risk factors for the progression of *Escherichia coli* O157:H7 enteritis to the hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 1990; 116: 589-92.
- Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr, PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157:H7 infections. *N Engl J Med* 2000; 342: 1930-6.
- Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998, 11: 142-201.
- Levine MM, Xu JG, Kaper JB, et al. A DNA probe to identify enterohemorrhagic *Escherichia coli* of O157:H7 and other serotypes that cause hemorrhagic colitis and hemolytic uremic syndrome. *J Infect Dis* 1987; 156: 175-82.

17. Karmali MA. Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2:15-38.
18. 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: 775-82.
19. Riley LW, et al. Haemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 1983; 308: 681-5.
20. Konowalchuk J, Speirs JI, Stavric S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun* 1977. 18: 775-9.
21. O'Brien AD, Holmes RK. Shiga and shiga like toxins. *Microbiol. Rev* 1987; 51, 206-20.
22. Calderwood SB, Acheson DWK, Keusch GT, et al. Proposed new nomenclature for SLT (VT) family. *ASM News* 1996; 62: 118-9.
23. Paton JC, Paton AW. Pathogenesis and diagnosis of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* infections. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:450-79.
24. Piérard D, Muylderms G, Moriau L, Stevens D, Lauwers S. Identification of a new verocytotoxin type 2 variant B-subunit genes in human and animal *Escherichia coli* isolates. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3317-22
25. Schmidt H, Karch H, Beutin L. The large-sized plasmids of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157 encode hemolysins which are presumably members of the *E. coli*  $\alpha$ -hemolysin family. *FEMS Microbiol. Lett* 1994; 117: 189-96.
26. Paton AW, Srimanote P, Woodrow MC, Paton JC. Characterization of Saa, a novel autoagglutinating adhesin produced by locus of enterocyte effacement-negative shiga-toxigenic *Escherichia coli* strains that are virulent for humans. *Infect Immun* 2001; 69:6999-7009.
27. McDaniel TK, Jarvis KG, Donnenberg MS, Kaper JB. A genetic locus of enterocyte effacement conserved among diverse enterobacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1664-8.
28. Louie M, de Azavedo JCS, Handelsman MYC, et al. Expression and characterization of the *eaeA* gene product of *Escherichia coli* serotype O157:H7. *Infect Immun* 1993; 61: 4085-92.
29. Agin TS, Wolf MK. Identification of a family of intimins common to *Escherichia coli* causing attaching-effacing lesions in rabbits, humans and swine. *Infect Immun* 1997; 65:320-6.
30. Oswald E, Schmidt H, Morabito S, Karch H, Marchès O, Caprioli A. Typing of intimin genes in human and animal enterohemorrhagic and enteropathogenic *Escherichia coli*: characterization of a new intimin variant. *Infect Immun* 2000; 68: 64-71.
31. Blanco M, Blanco JE, Blanco J, et al. Prevalence and characteristics of *Escherichia coli* serotype O157:H7 and other verotoxin-producing *E. coli* in healthy cattle. *Epidemiol Infect* 1996b; 117, 251-7.
32. Beutin L, Geier D, Steinrück H, Zimmermann S, Scheuts F. Prevalence and some properties of verotoxin (shiga-like toxin)-producing *Escherichia coli* in seven different species of healthy domestic animals. *J Clin Microbiol* 1993; 31, 2483-8.
33. 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 Infecc Microbiol Clin* 1993; 11, 324-34.
34. Parma AE, Sanz ME, Blanco JE, et al. Virulence genotypes and serotypes of verotoxigenic *Escherichia coli* isolated from cattle and foods in Argentina. Importance in public health. *Eur J Epidemiol* 2000; 16:757-62.
35. Griffin PM, Tauxe RV. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7 and other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. *Epidemiol Rev* 1991; 13: 60-98.
36. Trevana WB, Willshaw GA, Cheasty T, Domigue G, Wray C. Transmission of Verocytotoxin producing *Escherichia coli* O157 infection from farm animals to humans in Cornwall and West Devon. *Commun. Dis Public Health* 1999; 2: 263-8.
37. Coia JE, Sharp JC, Campbel DM, Curnow J, Ramsay CN. Environmental risk factors for sporadic *Escherichia coli* O157 infection in Scotland: results of a descriptive epidemiology study. *J Infect* 1998; 36: 317-21.
38. Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 and other enterohaemorrhagic *Escherichia coli*. In: Infections of the gastrointestinal tract N (MJ Blaser, PD Smith, JI Ravdin, HB. Greenberg and RL. Guerrant, eds.), New York: Raven Press, 1995; 739-61
39. Griffin PM, Slutsker L. *Escherichia coli* O157:H7 gastroenteritis and the hemolytic uremic syndrome: An Emerging Infectious Disease. *Annu Rev Med* 1999; 50: 355-67.
40. Rivas M, Voyer L, Tous M, et al. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infection in family members of children with hemolytic uremic syndrome. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 119-25.
41. Rivas M. Personal communication. 2000.
42. Orskov F, Orskov I, Villar JA. Cattle as reservoir of verotoxin-producing *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet* 1987; 2: 276.
43. Neill MA, Tarr PI, Clausen CR, et al. *Escherichia coli* O157:H7 as the predominant pathogen associated with the hemolytic uremic syndrome: a prospective study in the Pacific Northwest. *Pediatrics* 1987; 80: 37-40.
44. Bitzan M, Ludwig K, Klemm M, et al. The role of *Escherichia coli* O157:H7 infections in the classical (enteropathic) haemolytic uraemic syndrome: results of a central European, multicentre study. *Epidemiol Infect* 1993; 110: 183-96.
45. Rivas M, Voyer L, Tous M, et al. Hemolytic uremic syndrome: co-infection with two different serotypes of shiga-like toxin producing *Escherichia coli*. *Medicina (Buenos Aires)* 1993; 53: 478-90.
46. Rivas M, Balbi L, Miliwebsky ES, et al. Síndrome urémico hemolítico en niños de Mendoza, Argentina. Asociación con la infección por *Escherichia coli* productor de toxina shiga. *Medicina (Buenos Aires)*. 1998; 58: 1-7.
47. Chinen I, Tanaro JD, Miliwebsky E, et al. Isolation and characterization of *Escherichia coli* O157:H7 from retail meats in Argentina. *J Food Prot* 2001; 64: 1346-51.
48. Guth BEC, Chinen I, Miliwebsky E, et al. Serotypes and Shiga toxin genotypes among *Escherichia coli* isolated from animals and food in Argentina and Brazil. *Vet Microbiol* 2003; 92: 335-49.
49. Sanz ME, Viñas MR, Parma AE. Prevalence of bovine verotoxin-producing *Escherichia coli* in Argentina. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 399-403.
50. Sanz ME, Parma AE, Padola NL, et al. El bovino como portador de *Escherichia coli* enterohemorrágica. Un complejo problema sanitario. Premio "Wilfrid Baron" de la Academia Nacional de Veterinaria. 2001.
51. Padola N, Sanz M, Lucchesi P, et al. First isolation of the enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O145:H- in feedlot in Argentina. *BMC Microbiol* 2002; 2: 6.
52. Gómez D, Miliwebsky E, Fernández Pascua C, et al. Aislamiento y caracterización de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga en hamburguesas supercongeladas y quesos de pasta blanda. *Rev. Argent Microbiol* 2002; 34: 66-71.