

BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

Semanas 23-24-25-26

Del 05/06 al 02/07 de 2011 ISSN: 2173-9277
2011 Vol. 19 n.º 7 / 86-99 ESPAÑA

 Ministerio de Ciencia e Innovación
Centro Nacional de
Epidemiología

 Red
Nacional de
Vigilancia
Epidemiológica

SUMARIO

Brote de <i>Escherichia coli</i> O104:H4 productor de toxina Shiga en Alemania. Mayo-julio de 2011.....	86
Estado de las Enfermedades de Declaración Obligatoria	92

BROTE DE ESCHERICHIA COLI O104:H4 PRODUCTOR DE TOXINA SHIGA EN ALEMANIA. MAYO-JULIO DE 2011.

Centro Nacional de Epidemiología. Área de Vigilancia de la Salud Pública.

Resumen

En este artículo se describen las características y la secuencia de acontecimientos del brote de *E. coli* O104:H4 productor de Shiga toxina (STEC), que se inició en Alemania en la primavera de 2011, detectándose casos posteriormente en otros 12 países europeos. Este brote destaca en cuanto a su extensión, con un total de 3.910 casos declarados, de los que 3.785 fueron en Alemania. Se produjeron un total de 46 fallecimientos. La mayoría de los casos tenían una historia de viaje al norte de Alemania, y las evidencias epidemiológicas asociaron la infección al consumo de cierto tipo de semillas germinadas. Otras características a destacar de este brote son que la cepa productora presenta una combinación inusual de factores de virulencia de STEC (positivo al gen *stx2*), así como la presencia de genes *aat*, *aggR* y *aap*, típicos del grupo de los *E. coli* enteroagregativos (EA_ggEC), además de ser multiresistente. También presenta la particularidad de producir una proporción de casos inusualmente elevada de síndrome hemolítico urémico en relación a los de diarrea, así como mayor proporción de adultos y de mujeres respecto a los niños, que por lo general suelen ser los más afectados por este síndrome.

Descripción del agente y de la enfermedad

Escherichia coli productor de toxina Shiga (STEC) pertenece a uno de los grupos de cepas patogénicas de *E. coli* conocidas también como *E. coli* productor de verotoxinas o verocitotoxinas (VTEC) o *E. coli* enterohemorrágico (EHEC) que pueden causar desde una enfermedad intestinal leve hasta complicaciones renales graves. Hay aproximadamente 250 serotipos O diferentes de *E. coli* productores de toxina Shiga, de los cuales 100 aproximadamente se han asociado con enfermedad en humanos. Aunque el serotipo O157:H7 se considera clínicamente el más importante, hasta un 50% de las infecciones producidas por STEC son causadas por serotipos distintos a O157.

El periodo de incubación varía de 3 a 8 días. La presentación típica de las infecciones producidas por STEC comienza con gastroenteritis aguda, a menudo con fiebre moderada y a veces vómitos. La diarrea suele ser moderada y autolimitada y la mayoría de los pacientes se recupera en 5-7 días. Aproximadamente el 15% de los niños diagnosticados con infección por STEC O157 desarrollan una complicación grave, que es el síndrome hemolítico urémico (SHU). Este porcentaje es mucho más bajo en adultos. El SHU es una complicación grave y a veces mortal. Su cuadro clínico se caracteriza por fallo renal agudo, anemia hemolítica y trombocitopenia, precedida generalmente por diarrea a menudo

sanguinolenta. La gravedad de la diarrea por STEC está determinada por varios factores, como el serotipo de *E. coli*, la edad del paciente y la dosis infectiva. Los menores de cinco años tienen un mayor riesgo de desarrollar SHU tras ser infectados, y los niños presentan un mayor riesgo de muerte por deshidratación y sepsis.

La transmisión de la infección por STEC se produce principalmente a través de alimentos contaminados, agua o contacto con animales, aunque también es posible la transmisión persona a persona en contactos estrechos (familias, guarderías, centros de la tercera edad).

El tratamiento se basa principalmente en la rehidratación. La administración de antibióticos es controvertida ya que ciertos antimicrobianos pueden activar la liberación de toxina Shiga y, en consecuencia, producir un empeoramiento clínico que puede evolucionar a SHU.

Las infecciones por STEC en humanos están sujetas a vigilancia epidemiológica en la Unión Europea (UE). En 2009, se notificaron en Europa 3.573 casos de infecciones por STEC, de las que aproximadamente la mitad fueron causadas por el serotipo *E. coli* O157:H7. Ese mismo año se notificaron 242 casos de SHU en la UE.

Descripción del brote y secuencia de acontecimientos

El 22 de mayo de 2011 Alemania notificó a través del Sistema Europeo de Alerta Precoz y Respuesta (EWRS), un aumento significativo en el número de pacientes con SHU y diarrea sanguinolenta causada por STEC. El 24 de mayo se informó a través del Sistema de Información de Inteligencia Epidémica (EPIS) para enfermedades alimentarias.

El agente causal fue identificado como *E. coli* serotipo O104:H4 productor de toxina Shiga 2a. La cepa de este brote posee una combinación inusual de factores de virulencia de STEC (positivo al gen *stx2*), así como la presencia de los genes *aat*, *aggR* y *aap*, típicos del grupo de los *E. coli* enteroagregativos (EAggEC). Las infecciones por EAggEC se asocian usualmente con diarrea acuosa prolongada, especialmente en niños y en viajeros a países en desarrollo. Este tipo híbrido STEC/EAggEC (enteroagregativo) parece haber sido notificado en raras ocasiones, como en algunas cepas del serotipo O111:H2 que causó un pequeño brote de SHU en niños en Francia en los años 90.

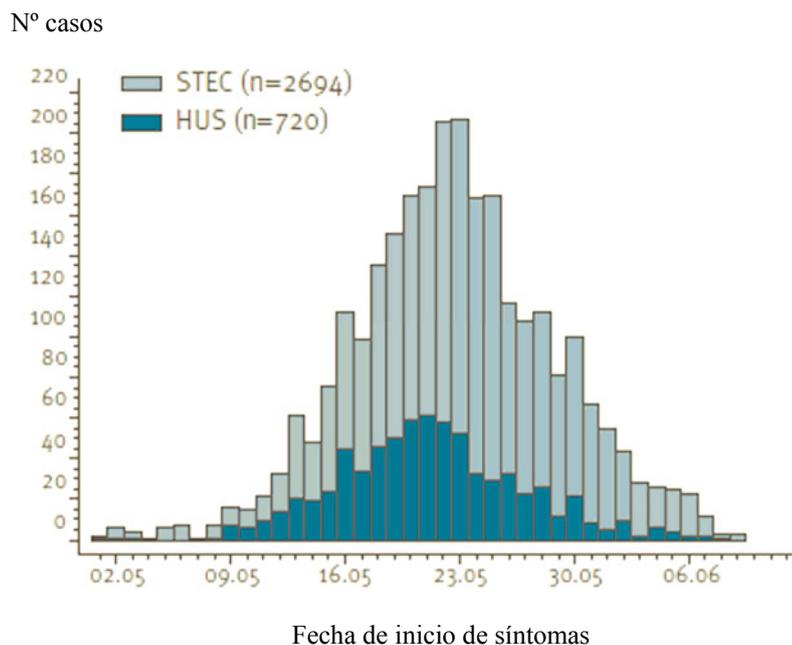
Además, la cepa productora de este brote en 2011 es multirresistente y produce una beta-lactamasa de espectro ampliado CTX-M-15. La información detallada acerca de las características de esta cepa se puede encontrar en la página web del Instituto Robert Koch (www.rki.de). La cepa productora de este brote, de serotipo O104:H4 había sido notificado previamente en casos aislados de STEC y SHU pero no había sido notificada en alimentos ni en animales y la combinación de factores de virulencia sugiere que es más de origen humano que animal.

En Alemania, desde el 2 de mayo hasta el 13 de junio de 2011, se notificaron 3.224 casos de STEC y SHU asociados con el brote (Figura 1). La mayoría de los casos (51%) iniciaron síntomas entre el 18 y el 25 de mayo. Se sospechó como lugar de exposición el noroeste del país. De los 781 casos notificados de SHU, 69% eran mujeres y el 88% eran mayores de 20 años. Del total de casos SHU fallecieron 22. De los 2.447 casos de STEC/no-SHU notificados en Alemania, 59% fueron mujeres y 87% de edad igual o superior a 20 años. De estos casos no-SHU fallecieron 13.

Hasta el 13 de junio de 2011, en otros 12 países de la UE/AEE además de en Alemania, se notificaron 36 casos de STEC/SHU y 61 casos de STEC/no-SHU. Entre estos países destacaban Suecia, con 17 casos de SHU y 30 no-SHU, Dinamarca, con 8 y 12 respectivamente; y Holanda, con 4 y 4. Suecia notificó además un fallecimiento en un caso de SHU. La mayoría de los casos de estos países procedían o tenían una historia de viaje al norte de Alemania (principalmente Hamburgo, norte de la Baja Sajonia, Mecklenburg-occidental Pomerania y Schleswig-Holstein).

Se desarrollaron definiciones de caso específicas por el Instituto Robert Koch para el estudio del brote, y más tarde por el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) para la recogida de los casos en el nivel europeo. Los casos probables y confirmados se notificaban diariamente al ECDC a través del Sistema EWRS y se publicaban actualizaciones diarias por estos dos organismos en sus páginas web, así como periódicamente por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Figura 1. Casos notificados de STEC/SHU en Alemania por fecha de inicio de síntomas. Mayo-junio, 2011.



Fuente: Wadl M, et al.

El 26 de mayo, el Instituto de Higiene y Medio Ambiente de Hamburgo informó acerca de un aislamiento de STEC en dos muestras de pepinos procedentes de España, que posteriormente se confirmó que eran de un serotipo diferente al de la cepa productora del brote. El 27 de mayo, basándose en evidencias epidemiológicas que sugerían que la enfermedad estaba asociada con el consumo de vegetales crudos (principalmente pepinos, tomates y lechuga), el Instituto Robert Koch y el Instituto Federal Alemán para la Evaluación del Riesgo, hicieron una recomendación al público para que evitara el consumo de estos vegetales.

En Alemania, los tres organismos que colaboraron en la investigación del brote en el nivel federal fueron: el Instituto Robert Koch (en materia de Salud Pública), el Instituto Federal para la Evaluación del Riesgo (en riesgos alimentarios y tomas de muestras de alimentos), y la Oficina Federal de Protección de los Consumidores y Seguridad Alimentaria (estudios de trazabilidad en la cadena alimenticia).

El Instituto Robert Koch llevó a cabo estudios epidemiológicos que incluyeron estudios de casos y controles, meta-análisis de todos los estudios de casos y controles, estudios de cohortes e investigaciones de agregaciones de casos. Todos los detalles y los resultados de estas investigaciones están disponibles en su página web (www.rki.de). También se estableció vigilancia sindrómica en las unidades de agudos/emergencias de los hospitales para los ingresos de pacientes con diarrea sanguinolenta.

Las investigaciones en Alemania se centraron en cinco agregaciones de casos, y se basaron en la confirmación de los casos como parte del brote y la disponibilidad de la información acerca de la exposición. Se rastrearon las exposiciones en mercados, distribuidores y productores. El Ministerio de Agricultura, Protección de los Consumidores y Desarrollo Regional en la Baja Sajonia investigó la historia de exposición de los casos de STEC/SHU. Los resultados sugirieron una asociación del brote de STEC/SHU con el consumo de varios tipos de semillas germinadas de un productor local. Las evidencias acumuladas asociaron la cadena alimentaria de semillas germinadas con 33 de las 55 agregaciones de casos. El 10 de junio de 2011 los tres institutos federales publicaron un comunicado conjunto con la recomendación de abstenerse de comer estas semillas. A la vez, se levantó la prohibición de la ingesta de pepinos, tomates y lechuga.

Se tomaron cientos de muestras de la granja sospechosa, incluyendo semillas germinadas y sin germinar, agua y muestras ambientales, sin que se pudiera encontrar el patógeno STEC O104:H4 en ninguna de ellas. Sin embargo este patógeno fue aislado en una bolsa abierta que contenía semillas germinadas procedentes del hogar de una familia con la infección por E. coli enterohemorrágico.

El 24 de Junio, Francia notificó una agregación de casos de diarrea sanguinolenta que habían participado en un evento infantil que tuvo lugar el 8 de junio en Bègles, una localidad cercana a Burdeos, en el sudoeste del país. Se detectaron 11 casos de diarrea sanguinolenta relacionados con este evento, 9 de los cuales presentaban SHU. La cepa aislada fue *E. coli* O104:H4 productor de toxina Shiga 2a, con las mismas características que la productora del brote en Alemania. Los estudios realizados asociaron este brote con el consumo de semillas germinadas.

El 5 de Julio, la Comisión Europea decidió retirar del mercado y prohibir temporalmente la importación de ciertos tipos de semillas germinadas procedentes de Egipto, después del informe técnico emitido por la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), en el que se asociaba el tipo de semillas egipcias “fenugreek” (fenogreco) con el brote. (El fenogreco o alholva es una planta leguminosa a la que se le atribuyen propiedades medicinales y que también es usada como aliño en las comidas).

El 26 de Julio, el Instituto Robert Koch declaró el brote oficialmente cerrado, puesto que el último caso relacionado epidemiológicamente con el brote inició síntomas el 4 de julio, tres semanas antes. Los casos notificados con fecha de inicio de síntomas posterior al 4 de julio se consideraron sin vínculo epidemiológico con el brote. La actualización del ECDC a fecha 26 de Julio (Tabla 1) señalaba que, en los países de la UE/AEE, el número total de casos probables y confirmados de STEC había sido de 3.910, 782 con SHU (incluidas 29 muertes), y 3.128 casos no-SHU (con 17 muertes). Además de Alemania, que concentraba el mayor volumen de casos (3.785), otros países que notificaron casos fueron, por orden en cuanto a número: Suecia (53), Dinamarca (26), Francia (13, de los que 9 estaban vinculados al evento de Bègles, y 2 a un viaje a Alemania), Holanda (11), Reino Unido (7), Austria (5), Polonia (3), España (2), Luxemburgo (2), Grecia (1), Noruega (1) y República Checa (1).

Tabla 1. Número total de casos notificados de STEC y SHU y defunciones asociadas en los países de la UE/AEE a fecha de finalización del brote (26 de julio de 2011).

Estado miembro	nº casos STEC/SHU (muertes)	nº casos STEC/no-SHU (muertes)	Nº total de casos (muertes)
Alemania	733 (28)	3.052 (17)	3.785 (45)
Suecia	18 (1)	35 (0)	53 (1)
Dinamarca	10 (0)	16 (0)	26 (0)
Francia	9 (0)	4 (0)	13 (0)
Holanda	4 (0)	7 (0)	11 (0)
Reino unido	3 (0)	4 (0)	7 (0)
Austria	1 (0)	4 (0)	5 (0)
Polonia	2 (0)	1 (0)	3 (0)
España	1 (0)	1 (0)	2 (0)
Luxemburgo	1 (0)	1 (0)	2 (0)
Grecia	0 (0)	1 (0)	1 (0)
Noruega	0 (0)	1 (0)	1 (0)
República Checa	0 (0)	1 (0)	1 (0)
TOTAL	782 (29)	3.128 (17)	3.910 (46)

Fuente: ECDC, *Shiga toxin-producing E. coli (STEC): Update on outbreak in the EU (27 July 2011, 11:00)*

Conclusiones

La evaluación del riesgo realizada por el ECDC llegó entre otras, a las siguientes conclusiones:

La cepa de este brote de 2011 aislada en humanos es del patotipo STEC/EAggEC y serotipo O104:H4, un genotipo y fenotipo muy poco usual en *E. coli*.

El brote de STEC notificado por Alemania es el segundo más extenso producido por STEC notificado en la historia. El mayor brote se produjo en Japón y afectó a 6.000 niños en edad escolar. Fue asociado epidemiológicamente con brotes de rábano. En el brote de Alemania, el vehículo de

infección más probable fueron semillas germinadas procedentes de una granja específica del norte del país.

Mientras que el síndrome hemolítico urémico causado por las infecciones por STEC, se observa habitualmente en menores de cinco años, en este brote el 88% de los casos fueron de edad igual o superior a 20 años, de los que aproximadamente dos tercios fueron mujeres. Estas características poco usuales en cuanto a distribución por sexo y edad pueden explicarse en parte por el creciente interés en Alemania por la comida orgánica y las semillas germinadas. También las características patogénicas particulares de la cepa implicada pueden ser las responsables de estos rasgos, aunque esta hipótesis requeriría un estudio más profundo.

En este brote se ha puesto de manifiesto la importancia de la higiene personal (lavado de manos), tanto para las personas que trabajan en todos los niveles de la cadena alimentaria (desde la producción hasta la distribución), así como en los consumidores, al manipular los alimentos. También es muy importante el lavado de los vegetales crudos, y pelarlos si es posible, para evitar la exposición a este u otros patógenos entéricos.

Finalmente, este brote muestra como la evidencia epidemiológica puede orientar las investigaciones alimentarias, y que esto debe ir acompañado de estudios rápidos de trazabilidad para identificar la fuente. También resalta la necesidad de tener planes de actuación disponibles en cada país de la UE/AEE de forma que este patógeno altamente virulento pueda ser identificado rápidamente en los laboratorios.

Bibliografía

1. Morabito S, Karch H, Mariani-Kurkdjian P, Schmidt H, Minelli F, Bingen E, Caprioli A Enteroaggregative, Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O111:H2 associated with an outbreak of hemolytic-uremic syndrome. *J Clin Microbiol.* 1998 Mar; 36 (3):840-2.
2. Frank C, Faber MS, Askar M, Bernard H, Fruth A, Gilsdorf A, Höhle M, Karch H, Krause G, Prager R, Spode A, Stark K, Werber D, on behalf of the HUS investigation team. Large and ongoing outbreak of haemolytic uraemic syndrome, Germany, May 2011. *Euro Surveill.* 2011; 16(21):pii=19878. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19878>
3. Wadl M, Rieck T, Nachtnebel M, Greutelaers B, an der Heiden M, Altmann D, Hellenbrand W, Faber M, Frank C, Schweickert B, Krause G, Benzler J, Eckmanns T, on behalf of the HUS surveillance and laboratory team. Enhanced surveillance during a large outbreak of bloody diarrhoea and haemolytic uraemic syndrome caused by Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* in Germany, May to June 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(24):pii=19893. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19893>
4. Scheutz F, Møller Nielsen E, Frimodt-Møller J, Boisen N, Morabito S, Tozzoli R, Nataro JP, Caprioli A. Characteristics of the enteroaggregative Shiga toxin/verotoxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 strain causing the outbreak of haemolytic uraemic syndrome in Germany, May to June 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(24):pii=19889. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19889>
5. ECDC rapid risk assessment. Outbreak of Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) in Germany. Update 14 June 2011. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1106_TER_Risk_Assessment_EColi_revised.pdf
6. Gault G, Weill FX, Mariani-Kurkdjian P, Jourdan-da Silva N, King L, Aldabe B, Charron M, Ong N, Castor C, Macé M, Bingen E, Noël H, Vaillant V, Bone A, Vendrely B, Delmas Y, Combe C, Bercion R, d'Andigné E, Desjardin M, de Valk H, Rolland P. Outbreak of haemolytic uraemic syndrome and bloody diarrhoea due to *Escherichia coli* O104:H4, south-west France, June 2011. *Euro Surveill.* 2011;16(26):pii=19905. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19905>
7. European Food Safety Authority; Tracing seeds, in particular fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds, in relation to the Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) O104:H4 2011 Outbreaks in Germany and France. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/supporting/doc/176e.pdf>