

EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO EN DOS REGIONES DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

MARIANA RIVERO^{1, 2}, JUAN PASSUCCI^{1, 2}, PAULA LUCCHESI³, MARCELO SIGNORINI⁴, LAURA ALCONCHER⁵,
EDGARDO RODRÍGUEZ^{2, 6}, VANESA ROCHA MARTÍN¹, BELÉN MENEGUZZI⁵,
FERNANDO SAN JUAN⁷, BERNARDA BALLESTEROS¹, HÉCTOR TARABLA^{4, 8}

¹Área Epidemiología Básica, SAMP, FCV, UNCPBA, Tandil, Buenos Aires, ²Eje Metodología de la Investigación, ESCS, UNCPBA, Olavarría, Buenos Aires, ³Laboratorio de Inmunoquímica y Biotecnología, SAMP, FCV, UNCPBA, Tandil, Buenos Aires, ⁴INTA EEA, Rafaela, Santa Fe, ⁵Unidad de Nefrourología Infantil. Hospital Interzonal General de Agudos Dr. José Penna, Bahía Blanca, Buenos Aires, ⁶Área Estadística, SAMP, FCV, UNCPBA, Tandil, Buenos Aires, ⁷División Veterinaria y Zoonosis, Municipalidad de Bahía Blanca, Buenos Aires, ⁸Departamento de Clínicas, FCV, UNL, Esperanza, Santa Fe

Resumen Los objetivos de este estudio fueron describir y comparar la frecuencia del síndrome urémico hemolítico (SUH), registrada durante el periodo 2005-2010 en pobladores rurales y urbanos de la región centro-sur de la provincia de Buenos Aires y caracterizar la distribución de factores hipotéticos asociados al SUH en ambas poblaciones. Se caracterizaron 82 casos de SUH clínica y epidemiológicamente. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el test de Chi² o test exacto de Fisher cuando fue necesario, y el test de la mediana. La incidencia específica fue 12.7 casos cada 100 000 habitantes rurales (IC 0-23.5) y 7.1 casos cada 100 000 habitantes urbanos (IC 0-9.5). La mediana de la edad en el total de los pacientes estudiados fue de 27 meses (5-139 meses), siendo significativamente más baja en los niños del área rural. Estos resultados podrían explicarse por el contacto más frecuente con materia fecal de bovinos, el mayor consumo de leche sin pasteurizar y la mayor proporción de familiares que realizan actividades de riesgo, encontrados en la subpoblación rural. Aunque el SUH es una enfermedad que se asocia frecuentemente con el consumo de carne picada, la mayor parte de los niños que enfermaron no presentaron este antecedente. Las manifestaciones clínicas fueron semejantes en ambas subpoblaciones. Un tercio de los pacientes urbanos había recibido tratamiento con antibióticos previo al desarrollo del SUH.

Palabras clave: SUH, clínica, epidemiología, incidencia, población rural

Abstract *Epidemiology of hemolytic uremic syndrome in two regions of Buenos Aires Province.* The objectives of this study were (a) to describe and estimate the frequency of hemolytic uremic syndrome (HUS) in rural and urban populations in two regions of Buenos Aires Province, and (b) to compare the presentation and distribution of factors hypothetically associated with HUS. A total of 82 HUS cases, recorded during the years 2005-2010 in rural and urban areas of the south-central region of Buenos Aires Province, were clinically and epidemiologically characterized. Statistical data analysis included Chi square or Fisher test and median test. The incidence rate of HUS was significantly higher in the rural population, being 12.7 cases per 100 000 (CI 0-23.5) in rural inhabitants vs. 7.1 cases per 100 000 (CI 0-9.5) in urban inhabitants. The median age of the patients was 27 months (5-139 months), significantly lower in children from the rural area. This could be explained by a more frequent contact with bovine feces, the consumption of raw milk and a higher proportion of relatives who work in risk labors found in the rural population. Although HUS is often associated with the consumption of undercooked minced meat, most of the children cases here included did not present this antecedent. Clinical manifestations were similar in both subpopulations. One-third of urban patients had received antibiotics prior to HUS development.

Key words: HUS, epidemiology, incidence, rural population

El síndrome urémico hemolítico (SUH) se caracteriza por la presencia de insuficiencia renal aguda (IRA), trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática. Es precedido generalmente por diarrea acuosa, acompañada

de moco y sangre. Fue descrito por primera vez en Suiza por Gasser en 1955¹⁻³. Afecta principalmente a niños y no existe un tratamiento específico. La tasa de letalidad entre los niños es del 3 al 5%. En la Argentina, los primeros casos de SUH fueron estudiados por el Dr. Carlos Gianantonio y publicados con una descripción completa de los rasgos clínicos y de su evolución a partir de 1960. Éstos fueron los primeros casos de SUH D+ descritos a nivel mundial⁴⁻⁶. Argentina es el país con mayor incidencia

Recibido: 4-V-2012

Aceptado: 1-X-2012

Dirección postal: Dra. Mariana A. Rivero, Juncal 951, 7000 Tandil, Buenos Aires, Argentina
Fax: (54-249) 4439850 e-mail: mrivero@vet.unicen.edu.ar

mundial, con más de 500 casos nuevos informados por año hasta 2009 y una incidencia de 12 a 14 casos cada 100 000 niños menores de 5 años de edad. Esta entidad es la principal causa de insuficiencia renal aguda (IRA) y la segunda causa de insuficiencia renal crónica y de trasplante renal en la infancia. Su forma de presentación es endémica con un mayor número de casos en meses cálidos⁷⁻¹¹.

Escherichia coli shigatoxigénica (STEC), principal agente etiológico del SUH, se encuentra presente en las heces de animales, especialmente rumiantes, y es transmitido al hombre a través de alimentos contaminados, agua o mediante el contacto directo con personas o animales portadores. De los 150 serotipos de STEC algunos se asocian a enfermedad grave en humanos. Éstos conforman el grupo denominado *Escherichia coli* enterohemorrágico (EHEC), cuyo prototipo es el serotipo O157:H7. El principal factor de virulencia de estas cepas es la producción de toxinas denominadas Shiga^{2, 7, 10}.

Entre los principales factores asociados a la infección por STEC se encuentran el consumo de carne picada insuficientemente cocida, el consumo de leche sin pasteurizar y el contacto directo o indirecto con bovinos¹²⁻¹⁴. Se ha postulado que las poblaciones rurales presentan mayor riesgo de exposición a STEC y de desarrollo de SUH en virtud del mayor contacto con los animales portadores o sus excrementos¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, Belongia y col. (2003) sostienen que la estimulación antigénica repetida y el consecuente aumento de anticuerpos disminuyen el riesgo de evolución al SUH¹⁸. La población rural se encontraría protegida desde edades más tempranas, presentándose menos casos de SUH y de diarrea por STEC. No hemos podido hallar estudios previos que hayan evaluado las diferencias en la presentación del SUH entre pacientes urbanos y rurales en la Argentina, ni tampoco estudios sobre los factores asociados a la enfermedad en ambos tipos de población en nuestro país.

Los objetivos de la investigación fueron describir los casos de SUH registrados durante el periodo 2005-2010 en pobladores rurales y urbanos en la región suroeste y centro este de la provincia de Buenos Aires; estimar y comparar la frecuencia de SUH registrada durante el periodo 2005-2010 en pobladores rurales y urbanos en esas regiones, y caracterizar la distribución diferencial de los factores hipotéticamente asociados al SUH en ambas poblaciones.

Materiales y métodos

Se diseñó un estudio observacional y retrospectivo. El área de estudio comprendió la región suroeste y centro este de la provincia de Buenos Aires. Estas regiones presenta una incidencia de SUH de las más altas del país, coincidente con tierras productivas aptas para el desarrollo de la agricultura y la ganadería bovina¹⁹. La muestra incluyó pacientes con

diagnóstico clínico de SUH atendidos durante el periodo 2005-2010. Se utilizaron cuestionarios en los que se registró información clínica y epidemiológica de los pacientes estudiados. Se registraron antecedentes de posible exposición durante los 15 días previos al desarrollo de la enfermedad. La información provino de historias clínicas de los Hospitales Ramón Santamarina (Tandil) y Penna (Bahía Blanca), de las fichas de denuncia obligatoria provistas por la Unidad Centinela de SUH del Hospital Penna (Bahía Blanca) y de encuestas telefónicas.

Las variables en estudio fueron:

Demográficas: edad; género; tipo de población (rural o urbana) (INDEC 2001).

Socioeconómicas: condición socio-económica alta, media o baja, definida teniendo en cuenta las consideraciones de Odriozola et al. (2009); (<http://eco.unne.edu.ar/administracion/pdfs/GeoNSECcorrientes.pdf>); aprovisionamiento de agua domiciliar (red/pozo); disposición de excretas (cloacas/pozo ciego/cielo abierto); hacinamiento (INDEC, 2001); servicio de recolección de residuos; servicio de gas natural.

Descriptoras de la higiene personal: lavado de manos luego de ir al baño; lavado de manos antes de comer.

Descriptoras de la manipulación de los alimentos:

Preparados con carne picada: tipo de alimento; tipo de preparación (casera/comercial); persona a cargo de la preparación; punto de cocción; lavado de manos luego de manipularlo crudo; lugar de conservación mientras se encontraba crudo; forma de descongelamiento.

Consumo de leche de vaca: pasteurizada o no; modo de conservación.

Consumo de agua: tipo de agua de consumo en el hogar; hervida en el hogar; tipo de consumo fuera del hogar; hervida fuera del hogar.

Descriptoras de exposiciones de riesgo: contacto con materia fecal bovina; lugar del contacto; contacto con pacientes con diarrea; contacto con pacientes con SUH; contacto con pacientes con vómitos; contacto con persona que realice actividad de riesgo; tipo de actividad de riesgo (peón rural/matarife/veterinario/carnicero); asistencia a instituciones educativas y/o recreativas; tipo de institución; alimentación en la institución.

Temporales: estacionalidad, se estudió la presentación de la enfermedad considerando tres tipos de clasificaciones estacionales en: meses; estaciones (otoño/invierno/primavera/verano); y época: cálido (primavera/verano), frío (otoño/invierno).

Clínicas: signos y síntomas previos a la presentación del SUH y durante el curso del SUH; días curso del SUH; secuelas; deceso.

Terapéuticas: tratamiento durante el curso del SUH; tratamiento actual.

Diagnósticas: aislamiento de STEC; serotipo; toxina libre en materia fecal; anticuerpos anti-Stx.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el test de Chi² o test exacto de Fisher cuando fue necesario, y el test de la mediana. Se utilizaron los programas EpiInfo, V3.5.3 (2011) y SAS, V9.2 (2010).

Se siguieron las recomendaciones establecidas en la Declaración de Helsinki para la Investigación Biomédica en Seres Humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, Finlandia, 1964) y revisada por la Asamblea Médica Mundial en Tokio (1975), Venecia (1983), Hong Kong (1989), Somerset West (1996), Edimburgo (2000), Washington (2002), Tokio (2004) y Seúl (2008).

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Municipal Ramón Santamarina (Tandil) y por los Comités de Ética y de Investigación del Hospital Penna (Bahía Blanca).

Resultados

El estudio incluyó 82 casos de SUH, los que correspondieron al total de casos notificados en la Región Sanitaria I (suroeste de la provincia de Buenos Aires) y en 2 partidos de la VIII (Ayacucho y Tandil) ubicados en el centro-este. Se asume la existencia de subregistro en la notificación. Se recopiló información de los 82 pacientes, aunque los cuestionarios no pudieron completarse en todos los casos, sesgo de información (memoria), (falta de registro en la historia clínica). La ubicación geográfica y la frecuencia de los casos analizados se muestran en la Fig.1. Se describe la distribución de los casos de SUH para cada año en estudio en la Fig. 2. En 57 pacientes se pudo obtener información con respecto al tipo de población a la que pertenecían. De éstos, 47 (82.5%) fueron pobladores urbanos. La incidencia específica estimada de los casos informados fue 12.7 casos cada 100 000 habitantes rurales (IC 0-23.5) y 7.1 casos cada 100 000 habitantes urbanos (IC 0-9.5). Cuarenta y cuatro (54%) de los casos pertenecieron al sexo femenino. La mediana de la edad en los pacientes estudiados fue de 27 meses (rango: 5-139), siendo menor en pacientes rurales que en urbanos ($p = 0.01$) (Fig. 3). Los casos se presentaron con mayor frecuencia en los meses cálidos (Fig. 4).

La condición socioeconómica de los pacientes estudiados se clasificó como alta (62.5%, $n = 30$), media (25%, $n = 12$) y baja (12.5%, $n = 6$). Los pacientes rurales tuvieron menos servicios de aprovisionamiento de agua domiciliaria, disposición de excretas, y recolección de residuos (Tabla 1). El porcentaje de hacinamiento entre los casos urbanos estudiados fue del 5.7%, mientras que el hacinamiento promedio informado por el censo 2001 Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), en la población urbana de la región estudiada es del 2.4%. No se encontraron pacientes en condiciones de hacinamiento en la población rural.

Los pacientes rurales presentaron con menor frecuencia que los urbanos el hábito de lavar sus manos siempre antes de comer (1/3 vs. 15/22 y luego de ir al baño (0/2 vs. 11/21).

Veintitrés de 51 (45.1%) consumieron algún alimento preparado con carne picada. Al analizar la ingesta de este tipo de alimento según la procedencia de los casos, ésta se presentó en el 46.1% de los pacientes urbanos y en el 16.7% de los rurales. De ellos, 15/23 consumió hamburguesas, principalmente en el hogar ($n = 14$). Doce fueron de elaboración casera. En los pobladores rurales, todas fueron de elaboración industrial, y en los urbanos en el 55% de los casos. En la mayoría de los casos que

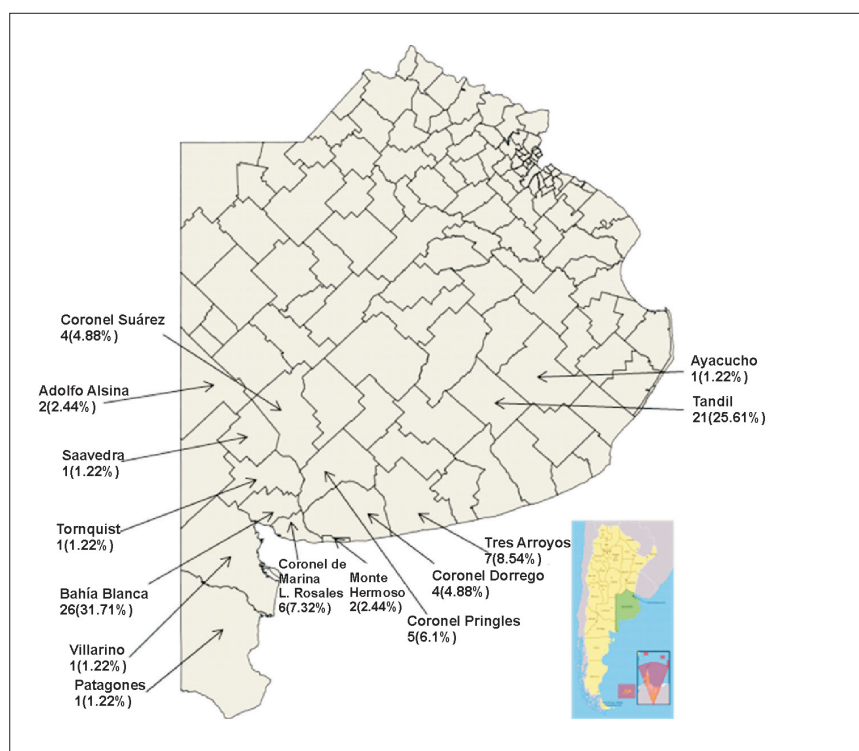


Fig. 1.— Frecuencia y ubicación geográfica de los casos de SUH relevados en la región suroeste y centro este de la Provincia de Buenos Aires. Años 2005-2010.

refirieron el punto de la cocción de las hamburguesas, éste fue "bien cocido". Cuatro de 7 encuestados refirieron haberse lavado sus manos luego de haber manipulado las hamburguesas crudas y haber cambiado los utensilios para luego manipular la hamburguesa cocida. En 4 la conservación de las hamburguesas crudas fue en heladera y 3 en congelador. De estos últimos, 2 no las descongelaron antes de cocinarlas. El consumo fuera del hogar fue en establecimientos de comidas rápidas. Cuatro de los otros alimentos elaborados con carne picada fueron preparados y consumidos en el hogar. Mientras la carne picada se encontraba cruda, la conservación fue en heladera en mitad de los casos, el resto en congelador. De éstos, la mitad no lo descongeló antes de cocinarlo, el resto lo descongeló a temperatura ambiente. Dos de los que consumieron este tipo de alimento, refirió que en el momento del consumo, el alimento se encontraba crudo. Sólo el tercio se había lavado las manos luego de

manipular la carne picada cruda, y la mitad no había cambiado los utensilios para manipular el alimento cocido. Los pobladores urbanos consumieron en mayor proporción hamburguesas (10/39; 25.6%) y otros alimentos preparados con carne picada (12/36; 33.3%) que los rurales,

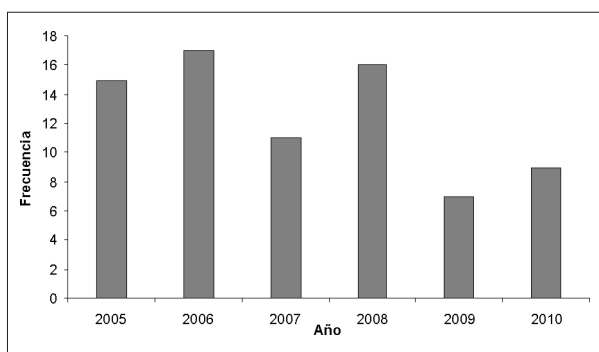


Fig. 2.— Frecuencia anual de casos de SUH. Región suroeste, Ayacucho y Tandil de la Provincia de Buenos Aires. Años 2005-2010.

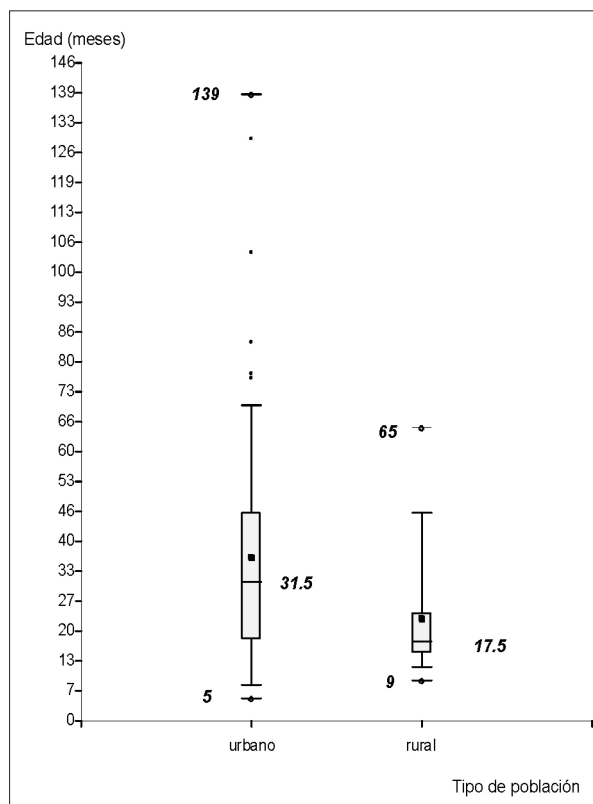


Fig. 3.— Distribución de la edad de casos de SUH rurales y urbanos. Región suroeste, Ayacucho y Tandil de la Provincia de Buenos Aires. Años 2005-2010.

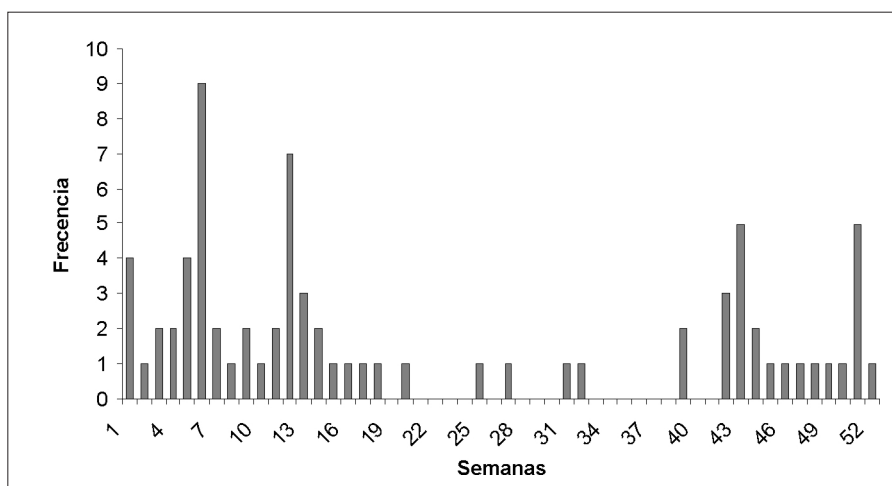


Fig. 4.— Distribución por semana epidemiológica de los casos de SUH. Región suroeste, Ayacucho y Tandil de la Provincia de Buenos Aires. Años 2005-2010.

1 de 6 y ninguno de 6. Cuarenta y tres de 56 pacientes (76.8%) refirieron haber consumido leche de vaca, la mayoría (90.5%) pasteurizada y todos la conservaban en heladera. Se encontraron diferencias significativas ($p = 0.01$) según el tipo de población. Los pacientes rurales consumieron con mayor frecuencia que los urbanos leche sin pasteurizar (50% vs. 3.7%). El 7.3% de los casos de SUH estudiados habían consumido leche de vaca fuera del hogar, la mayoría de las veces (66.7%), no pasteuri-

TABLA 1.— Servicios básicos según tipo de población

Servicio	Población rural	Población urbana	Test exacto de Fisher p
Agua de red	1/6	43/45	0.00005
Cloacas	0/6	33/44	0.0008
Recolección de residuos	1/5	43/45	0.0003

TABLA 2.— Frecuencias de tipo de agua consumida para beber, para preparación de jugos y de leche maternizada en el hogar y fuera del hogar

Uso del agua Tipo de agua	Para beber		Para jugos		Para leche maternizada	
	En el hogar	Fuera del hogar	En el hogar	Fuera del hogar	En el hogar	Fuera del hogar
Red	27	5	13	1	3 (100% hervida)	2 (100% hervida)
Potabilizada	6	1	5	1	0	0
Pozo	5 (33.3% hervida)	2 (50% hervida)	2 (50% hervida)	2 (50% hervida)	2 (50% hervida)	0
Mineral	4	1	4	1	0	0
Total	42	9	24	5	5	2

TABLA 3.— Signos y síntomas de los casos de SUH antes del diagnóstico y durante su curso

Signo o síntoma (%)	Antes del SUH (%)	Durante el curso
Diarrea	67/71 (94.4)	54/67 (80.6)
Diarrea acuosa	40/61 (65.6)	6/41 (14.6)
Diarrea blanda	9/57 (15.8)	1/40 (2.5)
Diarrea mucosa	19/57 (33.3)	5/39 (12.8)
Diarrea sanguinolenta	47/66 (71.2)	42/54 (77.8)
Dolor abdominal	45/65 (69.2)	38/55 (69.1)
Vómitos	50/68 (73.5)	41/63 (65.1)
Oliguria	29/58 (50)	28/43 (65.1)
Fiebre	34/64 (50.7)	29/64 (45.3)
Deshidratación	s/d	4/30 (13.3)
Sobrehidratación	s/d	11/33 (33.3)
Anuria	s/d	29/64 (45.3)
Edema	s/d	25/42 (59.5)
Taquipnea	s/d	1/24 (4.2)
Taquicardia	s/d	6/28 (21.4)
HTA	s/d	5/28 (17.9)
Hematomas	s/d	5/46 (10.9)
Petequias	s/d	6/45 (13.3)
Ictericia	s/d	10/46 (21.7)
Palidez	s/d	53/62 (85.5)
Convulsiones	s/d	3/47 (6.4)
Coma	s/d	1/49 (2)
Irritabilidad	s/d	13/51 (25.5)
Somnolencia	s/d	24/54 (44.4)
Desnutrición	s/d	4/44 (9.1)

s/d: Sin datos

zada. No se cuenta con la información sobre el hervido previo de la leche de vaca consumida en condiciones de no pasteurización.

Las frecuencias del tipo del agua consumida de acuerdo a su utilización se describen en la Tabla 2.

Veinticuatro de 55 pacientes (43.6%) refirieron haber estado en contacto con materia fecal bovina, en los 15 días previos a la presentación del SUH. La frecuencia de contacto fue mayor en los pacientes rurales (85.7% vs. 38.5%) (Fisher, $p = 0.03$). En 20 casos se informó el lugar en el que se produjo ese contacto. Doce habían visitado una chacra o campo, 5 vivían en el campo, 2 habían visitado un zoológico, y en 1 paciente la madre refirió una posible contaminación del vehículo que conducía el padre con materia fecal bovina proveniente de la ropa y calzado de trabajo.

Diez de 64 pacientes (16.6%) refirieron haber estado en contacto con personas con diarrea, que en 2 casos evolucionaron a SUH. Veintinueve de 65 pacientes (44.6%) manifestó haber tenido contacto con personas que realizan actividades de riesgo, mayoritariamente tareas rurales. Este tipo de contacto fue más frecuente en pacientes rurales (Fisher $p = 0.01$). Cuarenta y seis de 70 pacientes (34.3%) en estudio asistieron a alguna institución educativa. Siete de 17 (41.2%) refirieron haber comido allí.

Los signos y síntomas que presentaron los pacientes antes del diagnóstico de SUH y durante el curso de la enfermedad se detallan en la Tabla 3. La mediana de días en oliguria fue de 2 (rango: 1-11). Un paciente permaneció en oliguria por más de 7 días. La mediana de días en anuria fue de 4 (rango: 1-20). Diecisiete pacientes (77.3%) permanecieron en anuria menos de 8 días, 4 (18.2%) entre 8 y 14 días, y 1 paciente (4.5%) permaneció en anuria por más de 14 días. Un paciente presentó afección intestinal grave y otro prolapso rectal. La presentación clínica de la enfermedad fue similar en ambas poblaciones (rural y urbana).

Los signos y síntomas no variaron según la estación del año, la época (cálida/fría), ni la edad de los pacientes (menor de 3 años y 3 o más años) ($p > 0.05$).

Catorce de 48 casos (29.2%) refirieron haber recibido antibióticos con anterioridad al diagnóstico de SUH. De ellos, ninguno era poblador rural. Esta terapéutica fue más frecuente en mayores de 3 años. Los antibióticos utilizados fueron: cefalosporina ($n = 5$), trimetoprima-sulfametoxazol ($n = 2$), amoxicilina ($n = 2$), ampicilina ($n = 1$), fosfomicina ($n = 1$), cloranfenicol ($n = 1$) y gentamicina-metronidazol ($n = 1$). Dos de 37 (5.4%) refirieron haber recibido anticolinérgicos, 3 de 39 (7.7%) antidiarreicos, 11 de 43 (25.6%) neurolépticos (metoclopramida) y 17 de 42 (40.5%) antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Durante el curso del SUH, el 62% (41/66) de los pacientes requirió diálisis. De éstos, el 92.7% solo en forma de diálisis peritoneal, el 4.9% sólo hemodiálisis y el 2.4%,

ambas. Dieciséis pacientes (59.3%) requirieron diálisis por menos de 10 días y 10 (40.7%) lo hicieron por 10 días o más. Se encontró una asociación positiva entre haber recibido AINES previo al diagnóstico de SUH, y haber requerido diálisis (Fisher $p = 0.04$). El 81.4% (57/70) de los pacientes requirió transfusiones y el 4.5% (2/44) fue intervenido quirúrgicamente (apendicectomía, colectomía).

Los pacientes permanecieron internados entre 2 y 65 días, con un promedio de 12 días \pm 10.2. La tasa de letalidad fue del 3.3% (2/61) y las edades de los pacientes fallecidos, 18 y 48 meses respectivamente.

Dieciséis de 31 (34%) pacientes refirió la ocurrencia de secuelas al momento de recibir el alta médica. Estas fueron renales (86.7%), neurológicas (15.4%) y de otro tipo (30%). No se encontró asociación entre la presentación de secuelas y el tipo de tratamiento previo, la edad, el tipo de población, ni la época del año. En el momento del alta médica, 33 de 45 casos (73.3%) refirió permanecer con dieta especial y 6 de 41 (14.6%), con tratamiento farmacológico (enalapril, losartán, levetiracetam).

A partir del relevamiento de las fuentes de información se pudo conocer el resultado de la búsqueda de STEC en la materia fecal de 35 pacientes, determinándose su presencia en 19 de ellos (54.3%). En 11 de 12 aislamientos en los que se pudo determinar el serotipo, éste correspondió al O157:H7. No se pudo demostrar diferencia en la proporción de aislamientos según estación, edad, tipo de población, ni tratamiento antibiótico previo ($p > 0.05$). Tampoco se encontró una asociación entre la presencia del serotipo O157:H7 y el pronóstico a corto plazo (medido como requerimiento de diálisis, días en diálisis, oliguria, días en oliguria, anuria, días en anuria, tratamiento quirúrgico y secuelas al momento del alta) ($p > 0.05$).

Discusión

La incidencia de SUH encontrada fue mayor en la población rural, lo que se considera un hallazgo relevante para nuestro país (debido al desconocimiento sobre el tema). Además, los casos de SUH rurales eran de menor edad, lo cual podría deberse al contacto con cepas de STEC desde edades más tempranas, tal como lo postularon Karmali y col. (2003) en Canadá¹⁷.

El 54.3% de los casos perteneció al género femenino y se presentaron en su mayoría durante los meses cálidos. Estos hallazgos coinciden con lo publicado por Giugno y col., 2007; Rivero y col., 2004; Rivas y col., 2006, 2008; y Voyer y col., 1996 en la Argentina⁷⁻¹¹. Coad y col. (1991) encontraron que los casos de SUH que ocurren en invierno se encuentran asociados a un pronóstico desfavorable; sin embargo, en el presente estudio no se pudo verificar esta asociación²¹.

Un alto porcentaje de los pacientes perteneció a la condición socioeconómica alta y media. Debido a que en la región en estudio no existe información disponible

sobre la distribución porcentual de hogares clasificados por estratos socioeconómicos, no fue posible comparar los resultados obtenidos para esta variable con la distribución del indicador, en la población blanco. Sin embargo, podría inferirse que la enfermedad afectó mayormente a niños en condiciones socioeconómicas media y alta, como fue comunicado anteriormente en nuestro país¹¹. Los factores hipotéticos que podrían haber estado asociados a la infección con STEC y la consecuente evolución al SUH se distribuyeron de manera diferente en cada población. La falta de aprovisionamiento de agua domiciliaria, de disposición de excretas y de recolección de residuos se presentó en mayor proporción en los pacientes rurales. No se encontraron hogares rurales en condiciones de hacinamiento, en cambio los porcentajes de hacinamiento en hogares de pacientes urbanos fueron mayores que los descriptos en la población urbana en estudio (INDEC, 2001). La higiene del niño, medida como lavado de manos antes de comer y luego de ir al baño, fue menor en los pacientes rurales.

Aunque esta enfermedad se asocia principalmente con el consumo de alimentos preparados con carne picada (particularmente hamburguesas), el 53.9% de los pacientes urbanos refirió no haberlos consumido, mientras que en el caso de los rurales la cifra fue mayor (83.3%). Cuando se indagó específicamente sobre el consumo de hamburguesas en pacientes con SUH, éste se registró en 15 de 51 (29.4%) pacientes, la mayoría (93%) lo hizo en el hogar. En todos los pobladores rurales y en el 55% de los urbanos la elaboración fue industrial. Similares hallazgos fueron descriptos por Mead et al. (1997), quienes informaron que el 80% de los casos de SUH que habían comido hamburguesas lo habían hecho en el hogar¹². Rivas y col. (2006) determinaron que el comer hamburguesas en la casa sería un factor protector para la infección por VTEC y el posterior desarrollo del SUH⁹. En este estudio no fue posible determinar riesgos, aunque la mayoría de los casos de SUH que las consumieron, lo hicieron de esa forma y refirieron que la cocción había sido buena. Estos resultados coinciden con los encontrados por Quinteros y col. (2008) en la encuesta realizada para evaluar hábitos de consumo de hamburguesas de individuos sanos, en el centro de la Provincia de Santa Fe. Sin embargo, difieren en lo registrado en este trabajo para los casos de SUH rurales, ya que estos adquirieron el producto industrializado²². Con respecto a la conservación de la hamburguesa cruda, en el 43% de los casos se realizó en congelador. En la población estudiada por Quinteros y col. (2008), en cambio, el 68.2% la almacenaba en congelador²². El lavado de manos luego de manipular la carne picada cruda fue descripto por Mead y col. (1997) como un factor protector. En este estudio se encontró que el 57% de los encuestados lavó sus manos luego de haber manipulado las hamburguesas crudas, pero solo

el 33.3% lo hizo luego de preparar otro tipo de alimento con carne picada¹².

El consumo de leche sin pasteurizar se registró en el 10% de los casos totales. Sin embargo, la frecuencia fue mayor cuando éste se realizó fuera del hogar y en los pobladores rurales. También, en estos pobladores fue significativamente mayor el antecedente de haber tenido contacto con materia fecal bovina, y/o con alguna persona que realizara actividades de riesgo.

Los signos y síntomas que presentaron los pacientes fueron similares a los descriptos por otros autores²³⁻²⁵. El 14.5% de los pacientes no tuvo diarrea acompañada de sangre y el 5.4% de los casos no presentaron diarrea en ningún momento (aun con aislamiento de STEC). Estos pacientes, según Renaud y col. (1995), tendrían peor pronóstico a largo plazo²⁶. La permanencia en oliguria por más de 14 días, la anuria mayor a 8 días y la hipertensión arterial se asocian con un peor pronóstico a largo plazo²⁶⁻³². En este trabajo, ningún paciente presentó oliguria por más de 14 días, la mayoría de los casos permaneció en anuria menos de 8 días, y el 17.9% de los pacientes presentó hipertensión arterial durante el curso del SUH. Un paciente presentó afección intestinal grave y otro prolapso rectal, características asociadas con un peor pronóstico³³. Debido a que en este trabajo solo se obtuvo información de las secuelas de los pacientes en el momento del alta médica, no fue posible estimar el pronóstico a largo plazo y asociarlo con los factores anteriormente mencionados.

Previo al diagnóstico de SUH, el 29.2% de los pacientes recibió antibióticos. Porcentajes similares fueron encontrados por Banatvala y col. (2001) en los EE.UU.²⁰. Cifras superiores fueron informadas con anterioridad en la Argentina por Giugno y col. (2007) y Rivero y col. (2010)^{7, 25}. La trimetropima-sulfametoxazol (TMS) y las cefalosporinas aumentarían la expresión de las toxinas que producen las STEC *in vivo* a través de la inducción del ciclo lítico del fago en donde se encuentran codificadas, generándose así un mayor riesgo de progresión al SUH³⁴⁻³⁵. En el presente estudio el 50% de los pacientes tratados con antibióticos habían recibido dichos fármacos.

Los porcentajes de diálisis y transfusiones requeridas por los pacientes fueron similares a los encontrados en trabajos realizados en la Argentina y en otros países^{8, 9, 11, 23, 25, 36-39}. En los casos analizados se encontró una asociación entre el antecedente de haber recibido AINES y el requerimiento de diálisis. Esto podría haber ocurrido debido a la asociación entre el uso de AINES y el fallo renal comunicada por Murray y Craig (1993), Pollock y col. (2007) y Tarr y col. (2005)^{3, 40, 41}. Los pacientes permanecieron internados entre 2 y 65 días, con un promedio de 12 (\pm 10.2). Esta cifra es menor a la observada por Szczepańska et al. (2008) en Polonia (49 \pm 35 días)⁴³. La tasa de letalidad encontrada en este estudio (3.3%) fue superior a la notificada por Espié *et al.* (2008) en Francia

(1%) y Gerber *et al.* (2002) en Alemania y Austria (2%), pero similar a la informada en nuestro país^{9, 11, 23, 25, 36, 37-39, 42}.

En el 54.3% de los casos se aisló STEC (91.7% correspondió al serotipo O157:H7). Estos resultados son similares a los encontrados por otros investigadores en estudios realizados en nuestro país, excepto al de López y col. (1992), quien aisló el serotipo O157:H7 en el 2 a 18% de los pacientes con SUH^{9, 10, 25, 33}.

En conclusión, la incidencia de SUH fue superior en la población rural que en la urbana. Los pacientes rurales tuvieron una edad media menor. Los factores hipotéticos de riesgo analizados fueron diferentes en cada una de las poblaciones en estudio. Los pacientes rurales consumieron con más frecuencia leche sin pasteurizar, tuvieron más contacto con materia fecal bovina y/o con personas que realizan actividades rurales, tenían menos acceso a los servicios básicos y lavaban menos sus manos. Por el contrario, en los casos urbanos se encontró mayor hacinamiento, mayor consumo de carne picada y hamburguesas de preparación casera. Aunque el SUH es una enfermedad que se asocia frecuentemente con el consumo de carne picada, la mayor parte de los niños que enfermaron no tenían este antecedente. El uso de AINES se asoció a formas más graves de enfermedad. La encuesta epidemiológica inicial teniendo en cuenta el origen rural o urbano es fundamental para determinar los factores de riesgo que pueden llevar al desarrollo de SUH y poder planificar las políticas sanitarias de prevención.

Agradecimientos: A los Hospitales Debilio Blanco Villegas (Tandil) y Penna (Bahía Blanca) por permitir el acceso a los datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes estudiados.

M. Rivero realizó el estudio contando con una beca del Ministerio de Salud de la Nación (Becas Ramón Carrillo-Arturo Oñativia).

P. Lucchesi y M. Signorini son miembros de la Carrera del Investigador del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET).

Este trabajo ha sido realizado con subsidios de la Comisión Nacional Salud Investiga (Ministerio de Salud de la Nación) y la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (PICT bicentenario N°1459).

Conflictos de interés: No existieron conflictos de intereses que pudieran haber influido en el desarrollo del trabajo.

Bibliografía

- Gasser C, Gautier E, Steck A, Siebenmann RE, Oechslin R. Hämolytisch-urämische Syndrome: Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz Med Wochenschr* 1955; 85: 905-9.
- Karmali MA. Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 15-38.
- Tarr PI., Gordon CA and Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1073-86.
- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Rutty A. Acute renal failure in infancy and childhood. Clinical course and treatment of 41 patients. *J Pediatr* 1962; 64: 660-78.
- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Rutty A. The hemolytic uraemic syndrome. *J Pediatr* 1964; 64: 478-91.
- Gianantonio CA, Vitacco M, Mendilaharsu F, Gallo GE, Sojo ET. The hemolytic uraemic syndrome. *Nephron* 1973; 11: 174-92.
- Giugno SM, Bibiloni N, Rahman R, Miliwebsky E, Chinen I, Rivas M. Asociación del síndrome urémico hemolítico con la infección por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2007; 41: 27-33.
- Rivero MA, Padola NL, Etcheverría AI, Parma AE. *Escherichia coli* enterohemorrágica y Síndrome Urémico Hemolítico en Argentina. *Medicina (B Aires)* 2004; 64: 352-6.
- Rivas M, Miliwebsky E, Chinen I, Deza N, Leotta G. Epidemiología del síndrome urémico hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. *Medicina (B Aires)* 2006; 66: 27-32.
- Rivas M, Sosa-Estani S, Rangel J, et al. Risk factors for sporadic shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in children, Argentina. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 763-71.
- Voyer LE. Síndrome Urémico Hemolítico. Buenos Aires: Ed. López, 1996.
- Mead PS, Finelli L, Lambert-Fair MA, et al. Risk factors for sporadic infection with *Escherichia coli* O157:H7. *Arch Intern Med* 1997; 157: 204-8.
- Kassenborg HD, Hedberg CW, Hoekstra M, et al. Farm visits and undercooked hamburgers as major risk factors for sporadic *Escherichia coli* O157:H7 infection: data from a case-control study in 5 FoodNet sites. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 271-8.
- Voetsch AC, Kennedy MH, Keene WE, et al. Risk factors for sporadic shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 infections in FoodNet sites, 1999-2000. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 993-1000.
- Haack JP, Jelacic S, Besser T, et al. *Escherichia coli* O157:H7 Exposure in Wyoming and Seattle: Serologic Evidence of Rural Risk. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1226-31.
- Reymond D, Johnson RP, Karmali MA, et al. Neutralizing antibodies to *Escherichia coli* Vero cytotoxin 1 and antibodies to O157 lipopolysaccharide in healthy farm family members and urban residents. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2053-7.
- Karmali MA, Mascarenhas M, Petric M, et al. Age-Specific Frequencies of Antibodies to *Escherichia coli* Verocytotoxins (Shiga Toxins) 1 and 2 among Urban and Rural Populations in Southern Ontario. *J Infect Dis* 2003; 188: 1724-9.
- Belongia EA, Chyou PH, Greenlee RT, Perez-Perez G, Bibb WF, De Vries EO. Diarrhea incidence and farm-related risk factors for *Escherichia coli* O157:H7 and *Campylobacter jejuni* antibodies among rural children. *J Infect Dis* 2003; 187:1460-8.
- Caletti MG, Petetta D, Jaitt M, Casaliba S, Giménez A. Evaluación de costos directos e indirectos del tratamiento del síndrome urémico hemolítico en sus distintas etapas evolutivas. *Medicina (B Aires)* 2006; 66: 22-6.
- Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, et al. The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis* 2001; 183: 1063-70.
- Coad NAG, Marshall T, Rowe B, Taylor CM. Changes in the postenteropathic form of the hemolytic uraemic syndrome in children. *Clin Nephrol* 1991; 35:10-6.
- Quinteros C, Marín V, Tarabla H, Signorini M. Consumption patterns of hamburger in Santa Fe (Argentina) Province.

- XVII Technical Scientific Meeting of the Argentine Association of Diagnostics Veterinary Laboratory, Santa Fe; October 28th to 31st, 2008. Abstract E9.
23. Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verweyen HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997–2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002; 186: 493-500.
 24. Karch H, Tarr P, Bielaszewska M. Enterohaemorrhagic *Escherichia coli* in human medicine. *Int J Med Microbiol* 2005; 295: 405-18.
 25. Rivero MA, Passucci JA, Rodriguez EM, Parma AE. Role and clinical course of verotoxigenic *Escherichia coli* infections in childhood acute diarrhoea, Argentina. *J Med Microbiol* 2010; 59: 345-52.
 26. Renaud C, Niaudet P, Gagnadoux MF, Broyer M, Habib R. Haemolytic uraemic syndrome: prognostic factors in children over 3 years of age. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 24-9.
 27. Tönshoff B, Sammet A, Sanden I, Mehls O, Waldherr R, Scharer K. Outcome and prognostic determinants in the hemolytic uremic syndrome of children. *Nephron* 1994; 68: 63-70.
 28. Siegler RL, Milligan MK, Burningham TH, Christofferson RD, Chang SY, Jorde LB. Long-term outcome and prognostic indicators in the hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1991; 118: 195-200.
 29. Siegler RL, Pavia AT, Christofferson RD, Milligan MK. A 20 year population-based study of post-diarrheal hemolytic uremic syndrome in Utah. *Pediatrics* 1994; 94: 35-40.
 30. Spizzirri FD, Rahman RC, Bibiloni N, Ruscasso JD, Amoreo OR. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 156-60.
 31. Huseman D, Gellermann J, Vollmer I, et al. Long-term prognosis of hemolytic uremic syndrome and effective renal plasma flow. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 672-7.
 32. Robson WL, Leung AK, Brant R. Relationship of the recovery in the glomerular filtration rate to the duration of anuria in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13: 194-7.
 33. López EL, Devoto S, Fayad A, Canepa C, Morrow AL, Cleary TG. Association between severity of gastrointestinal prodrome and long-term prognosis in classic hemolytic-uremic syndrome. *J Pediatr* 1992; 120: 210-5.
 34. 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.
 35. DuPont HL. Bacterial Diarrhea. *N Engl J Med* 2009; 361: 1560-9.
 36. 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 (B Aires)*. 1998; 58: 1-7.
 37. Repetto HA. Epidemic hemolytic-uremic syndrome in children. *Nephrology Forum. Kidney Int* 1997; 52: 1708-19.
 38. Repetto HA. Long-term course and mechanisms of progression of renal disease in hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2005; 68: 102-6.
 39. Ibarra C, Goldstein J, Silberstein C, Zotta E, Belardo M, Repetto HA. Síndrome urémico hemolítico inducido por *Escherichia coli* enterohemorrágica. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106: 435-42.
 40. Murray MD, Craig BD. Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1993; 32: 435-65.
 41. Pollock KGJ, Beattie TJ, Reynolds B, Stewart A, Cowden JM. Clinical management of children with suspected or confirmed *E. coli* O157 Infection. *SMJ* 2007; 52: 5-7.
 42. Espié E, Grimont F, Mariani-Kurkdjian P, et al. Surveillance of hemolytic uremic syndrome in children less than 15 years of age, a system to monitor O157 and non-O157 shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in France, 1996–2000. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 595-601.
 43. Szczepańska M, Szprynger K, Niwińska-Faryna B, Muszewska E. Long-term outcome of children previously on dialysis therapy for hemolytic uremic syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2008; 2: 147-53.

Science is facts. Just as houses are made of stone, so is science made of facts. But a pile of stones is not a house and a collection of facts is not necessarily science.

La ciencia es hechos. De la misma manera que las casas están hechas de piedras, así la ciencia está hecha de hechos. Pero una pila de piedras no es una casa y una colección de hechos no es necesariamente ciencia.

Henri Poincaré (1854-1912)

Value of science, 1904