

# Estudio de reservorios, portadores y fuentes de infección de *Escherichia coli* shigatoxigénico en diversos contextos geopolíticos de Argentina

## Study of reservoirs, carriers, and sources of infection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in different geopolitical contexts of Argentina

BONINO, MP<sup>1,2</sup>; BROGLIO, A<sup>1,2</sup>; SANIN, M<sup>1</sup>; CUNDON, C<sup>1</sup>; RUMI, MV<sup>1</sup>; BLANCO CRIVELLI, X<sup>1</sup>; BENTANCOR, A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias, Microbiología. <sup>2</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.

### RESUMEN

Entre los patógenos zoonóticos de transmisión alimentaria *Escherichia coli* shigatoxigénico (STEC) tiene un gran impacto en el sistema de salud. STEC es responsable de diversos cuadros clínicos diarreogénicos que pueden progresar a síndrome urémico hemolítico (SUH). El SUH es una enfermedad endémica en Argentina que afecta principalmente a niños menores de 5 años y puede causar la muerte del paciente. Los serogrupos con mayor prevalencia clínica en nuestro país son O157, O145, O121, O26 y O174. Los bovinos constituyen el principal reservorio del patógeno. La ruta fecal-oral, asociada a la contaminación de alimentos, principalmente carne o agua, se considera la principal vía de transmisión de STEC. Sin embargo, las cepas de impacto clínico coinciden parcialmente con las aisladas en bovinos por lo que toma importancia el estudio de reservorios, portadores y fuentes de infección. En áreas urbanas, se investigó el rol de los animales de compañía y de especies sinantrópicas en la epidemiología de SUH. Se determinó la prevalencia por especie (caninos 1,1 %, felinos 2,6 % y *Rattus* spp. 0 %). El estado de portador de animales convivientes y sinantrópicos vinculados con casos clínicos de SUH establecido fue 10 %, 33 % y 11,7 % en caninos, felinos, y *Rattus* spp. respectivamente. Debido a una mayor incidencia constante de SUH en la región sur de Argentina, se inició un estudio de reservorios y fuentes de infección en Tierra del Fuego. La contaminación de STEC en carne de expendio minorista fue escasa. En el análisis de bovinos y ovinos en playa de faena los serogrupos prevalentes fueron O174 y O178. No se detectó STEC O157 en las muestras analizadas. El estudio de los diferentes eslabones de la cadena epidemiológica de STEC es necesario para comprender la dinámica de la enfermedad en diferentes contextos geopolíticos a fin de establecer acciones preventivas para disminuir su prevalencia.

**Palabras clave:** (zoonosis), (diarreas), (SUH), (STEC)

## ABSTRACT

Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) is a zoonotic foodborne pathogen that has a great impact on the health system. STEC is responsible for various diarrheagenic clinical symptoms that can progress to hemolytic uremic syndrome (HUS), which can lead to death. HUS is an endemic disease in Argentina, and children under five years old are the vulnerable population affected. The serogroups with the highest clinical prevalence in our country are O157, O145, O121, O26, and O174. Cattle are the main reservoir of STEC. The main mode of transmission is the fecal-oral route, associated with contaminated food, especially meat or water. However, the strains with clinical impact partially coincide with those isolated from cattle, which is why the study of reservoirs, carriers, and sources of infection is important. We investigated the role of domestic and synanthropic animals from urban areas in the epidemiology of HUS. The prevalence was 1.1 % (dogs), 2.6 % (cats), and 0 % (*Rattus* spp.). The carrier status associated with HUS clinical cases was 10% (dogs), 33 % (cats), and 11.7 % (*Rattus* spp.). Due to a constant higher incidence of HUS in the southern region of Argentina, we initiated a study of reservoirs and sources of infection in Tierra del Fuego. STEC contamination in retail meat was low. The analysis of cattle and sheep slaughtered in abattoirs showed O174 and O178 as the main serogroups. STEC O157 was not detected. The study of the chain of infection of STEC is necessary to understand the dynamics of the disease in different geopolitical contexts and to establish preventive actions to reduce its prevalence.

**Key words:** (zoonosis), (diarrhea), (HUS), (STEC)

## INTRODUCCIÓN

Entre los agentes etiológicos más frecuentemente asociados a las diarreas se destaca *Escherichia coli*, microorganismo que forma parte de la microbiota normal del intestino del hombre y animales de sangre caliente<sup>31</sup>. Las cepas de *E. coli* diarreogénicas (DEC) incluyen los patovares *E. coli* shigatoxigénico o verotoxigénico (STEC/VTEC), *E. coli* enteropatógeno (EPEC), *E. coli* enteroagregativo (EAEC), *E. coli* enteroinvasivo (EIEC), *E. coli* enterotóxico (ETEC) y *E. coli* de adherencia difusa (ECAD). También se describen híbridos cuyo potencial patógeno es alto tales como EAEC-EPEC y EAEC-ETEC aislados de casos clínicos de niños<sup>10,35,44,73</sup>. En Argentina, en 2014, se describió STEC-EAEC en un caso de diarrea<sup>21</sup>. La información epidemiológica de la distribución de cada patógeno es relevante en el contexto de la interfase humano-animal-ambiente<sup>19</sup>.

*E. coli* puede modificar su virulencia mediante adquisición de elementos genéticos móviles, así como a partir de mutaciones espontáneas que serán eficientes en la medida que le den una ventaja adaptativa a su entorno, biótico o abiótico<sup>100</sup>. STEC produce desde diarreas leves a graves generalmente sanguinolentas con compromiso renal y/o neurológico que pueden ocasionar la muerte

del paciente. Por su ciclo de infección se vincula a zoonosis transmitida por alimentos (ZTA), asociada a la ingestión de agua o alimentos, probablemente contaminados con materia fecal de portadores<sup>45</sup>. Se asume que el reservorio principal son los ruminantes, destacándose el rol de los bovinos y ovinos<sup>8</sup>.

STEC, patógeno emergente con presentación endémica en la Argentina, determina intensos estudios por su morbi-mortalidad de implicancia en la Salud Pública. Desde el descubrimiento de este grupo de bacterias se ha estudiado exhaustivamente aspectos específicos de la toxina, su estructura y función, la interacción con los receptores celulares del huésped y los aspectos clínicos de la enfermedad<sup>97,98</sup>. El principal factor de virulencia es la toxina Shiga (Stx)<sup>54</sup>. Se reconocen dos tipos de toxina, Stx1 y Stx2, pero no todas las cepas codifican ambas<sup>76</sup>. Además, existen factores adicionales, como adhesinas, proteasas, otras toxinas, que contribuyen a que progrese la infección<sup>31</sup>. La habilidad de colonizar el intestino es un paso clave para el desarrollo de enfermedad.

Los factores de virulencia plasmídicos descriptos incluyen el locus de la enterohemolisina (*ehx*) y el sistema de secreción tipo II. Por otro lado, se detectó el locus LEE (locus de esfacelación del enterocito) donde se encuentran, entre otros, el gen *eae* que codifica la proteína de adherencia inti-

mina, un sistema de secreción de tipo III, y Tir (el receptor de intimina traslocable). La unión intimina-Tir desencadena la polimerización de la actina responsable de la lesión de unión y esfasclación, denominada “attaching and effacing” (A/E)<sup>31</sup>.

En las cepas LEE-negativas, otros factores de adherencia (Saa, Iha, Lpf y ToxB) estarían involucrados en la patogénesis. Sin embargo, los mecanismos de adhesión y colonización en las cepas LEE-negativas aún no están claramente determinados<sup>32,71</sup>. En 2017, Montero y col., identificaron una isla de patogenicidad a la que denominaron locus de adhesión y autoagregación (LAA) que sólo se encuentra presente en cepas LEE-negativas<sup>70</sup>.

Se describen varios subtipos de toxina Shiga con diferente potencial patogénico, de los que se destacan por asociarse a cuadros clínicos graves Stx2a, Stx2c y un subtipo de Stx2 activable por mucus intestinal (Stx2d<sub>activ</sub> o Stx2d)<sup>91</sup>.

Los serotipos relacionados con enfermedad en el humano varían entre los diferentes países y a través de los años<sup>50,52,53</sup>. En Argentina, el serotipo más frecuente es O157:H7<sup>79</sup>, cuyo perfil genotípico predominante es *stx*<sub>2a</sub>/*stx*<sub>2c</sub> seguido por el *stx*<sub>2a</sub><sup>97</sup>. Se reportó en la región sur del país la circulación de STEC O157 pertenecientes al clado 8 caracterizado por ser hipervirulento, con el perfil *stx*<sub>2a</sub>/*stx*<sub>2c</sub>/*eae*/*ehxA*<sup>77</sup>. Estas cepas son responsables de una enfermedad más severa, de progresión rápida, muchas veces fatal<sup>58</sup>. Más de 400 serotipos de *E. coli* pueden presentar la información necesaria para sintetizar la toxina Shiga. Además de O157, existen otros serogrupos implicados en brotes importantes de enfermedad en humano que han sido denominados por los norteamericanos como “Big Six”, e incluyen O26, O45, O103, O111, O121 y O145, los cuales se caracterizan por ser *stx/eae* positivos<sup>1</sup>. El perfil más frecuente entre las cepas STEC no-O157 es *stx*<sub>2a</sub>/*eae*/*ehxA*<sup>80</sup>.

El diagnóstico durante la primera fase de diarrea, al no ser específico, puede ser inadvertido y es frecuente que se detecte el agente etiológico recién una vez establecido el SUH<sup>77</sup>.

Con el fin de proteger a los consumidores de posibles enfermedades transmitidas por alimentos (ETA) por serogrupos STEC no-O157, el Código Alimentario Argentino (CAA)<sup>26</sup> incorporó criterios microbiológicos para dichos serotipos en los artículos 156 tris, 255, 302 y 925 quáter respectivamente<sup>26</sup>. Para el diagnóstico en alimentos se han desarrollado varios protocolos que inclu-

yen el rastrillaje por sistemas comerciales (BAX<sup>R</sup> Real Time PCR) y el uso de inmunocaptura específica<sup>37,38</sup>. En este sentido, existen protocolos de múltiple PCR que permiten el reconocimiento de los serotipos más frecuentes<sup>92</sup>. Particularmente, en Argentina, los serotipos O157:H7/NM son responsables del 70% de los casos clínicos<sup>80</sup> y entre los serogrupos no-O157 se aislaron con mayor frecuencia O26, O145, O121 y O174<sup>79</sup>. El aislamiento y caracterización de cada cepa permite considerar su riesgo potencial. Existen métodos desarrollados para comparar los clones circulantes, PFGE, y establecer el riesgo molecular (MRA) utilizando MLST, SNP, PCR-BIT<sup>16,30</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología de diarreas y SUH se vincula a ETA y, en menor medida, a la transmisión persona-persona o contacto directo con animales. En 1982, Riley refiere el primer brote asociado a alimentos contaminados<sup>85</sup>. Al momento se reconoce una amplia gama de casos asociados a STEC, con cuadros que cursan desde asintomáticos a diarreas acuosas o hemorrágicas. En el 5-15% de los pacientes, la infección progresa a un cuadro de SUH con un fallo renal agudo en 20 a 35% de los casos, a corto o largo plazo<sup>31</sup>. La franja etaria de mayor incidencia está compuesta por niños menores a 5 años<sup>97</sup> y, en algunos casos, ancianos, posiblemente debido a inmadurez inmunológica e insuficiencias inmunológicas, respectivamente<sup>31,51</sup>. Aproximadamente un 30% de supervivientes sufren diversas secuelas permanentes incluyendo insuficiencia renal crónica, hipertensión y desórdenes neurológicos<sup>51,93,95</sup>.

La transmisión persona-persona ha sido documentada durante los brotes<sup>61</sup>, incluso la exposición en enfermeras y microbiólogos ha sido identificada como causa de infección<sup>27</sup>. El período promedio de eliminación por materia fecal en niños de 5 años es de 17 días a partir de la remisión de los síntomas. Se ha demostrado que otros miembros de la familia involucrada en el brote pueden padecer una infección asintomática o con síntomas gastrointestinales la semana previa o simultáneamente al cuadro de SUH<sup>61,83</sup>. La transmisión persona-persona o a través del agua sugiere una muy baja dosis infectante. Esta característica ha sido confirmada por recuento de UFC a partir de alimentos involucrados en brotes donde la dosis infectan-

te fue estimada en 50 microorganismos<sup>61</sup>. La OMS ha reforzado la vigilancia de SUH en el cono sur, con sitios centinelas en Argentina, Chile, Paraguay y Bolivia; y ha designado a las cepas STEC como marcadores en trazas de ETA. A su vez, Brasil debido al incremento de SUH, ha iniciado un sistema de vigilancia nacional<sup>99</sup>.

En Argentina, durante el período 2011-2015, se notificaron 1.953 casos de SUH<sup>66</sup> y 884 casos en el período 2014-2018<sup>67</sup>. La enfermedad presenta una distribución estacional con mayor casuística en primavera – verano<sup>68</sup> y una distribución de casos diferencial, ya que en la zona sur del territorio argentino se registran los índices más altos.

En 2019, las tasas más elevadas de SUH se mantuvieron en la Región Sur con el mayor número de casos notificados del país en Tierra del Fuego (TDF)<sup>67,68</sup>. Dentro de TDF, Ushuaia presentó las tasas más elevadas los años 2013 y 2017 (6,2 casos/100.000 hab. y 5,6 casos/100.000 hab., respectivamente), por lo que se infiere que la tasa de notificación provincial fue traccionada por los valores de este departamento (Estudio Multicéntrico, Ministerio de Salud, NRU 2765)<sup>42,69</sup>.

A partir de los brotes por consumo de hamburguesas contaminadas con *E. coli* O157:H7 en 1993 y 1994 en USA los estudios se enfocan en el alimento como fuente de infección. Las rutas de transmisión cobran importancia con relación a la estrategia de control<sup>98</sup>. Al día de hoy, las fuentes de infección de las cepas que provocan SUH en la Argentina son diversas. El ganado ha sido señalado como el principal reservorio de cepas STEC, incluyendo los serotipos relacionados con O157:H7<sup>11,25,39,46,48,62</sup>. También han sido halladas en mascotas clínicamente sanas como gatos, perros y conejos<sup>2,4,5,8,51,55,87</sup>. Mediante estudios realizados en la ciudad de La Plata, en animales silvestres asentados en zoológicos, se pudo constatar la diversidad de cepas presentes y se comprobó que distintas especies animales compartían la misma cepa<sup>56</sup>.

## STEC EN ALIMENTOS

Potencialmente, el vehículo para STEC son los alimentos crudos o elaborados; posiblemente contaminados en algún punto de su proceso con materia fecal de animales portadores, incluyendo las contaminaciones asociadas a malas prácticas de faena<sup>62</sup>.

El grado de contaminación de la carne y subproductos ha sido estudiado por diversos grupos en Argentina, incluyendo el nuestro. Se destacan los estudios de prevalencia de STEC O157 y no-O157, en distintas etapas de la cadena de producción de productos cárnicos. Si bien se observan diferencias en las metodologías, existen relevamientos realizados en diversas provincias del país donde se evaluó la contaminación con resultados variables (Tabla 1). Los estudios buscan identificar las variables asociadas a la cadena de comercialización de la carne.

Se ha sugerido que la mayor incidencia de la enfermedad en nuestro país se debe al mayor consumo de carne vacuna per cápita, que alcanzó 60 kg/persona/año, o a la transmisión persona-persona o animal-persona. La alimentación también fue señalada como factor de riesgo para los animales de compañía portadores de cepas STEC<sup>4</sup>. La evaluación del grado de contaminación de la carne de expendio minorista cuenta con pocos estudios sistemáticos y las prevalencias son muy variables.

Bajo el criterio de contaminación de la carne en la faena debe contemplarse el impacto del sistema productivo de los animales, a campo o feedlot<sup>47</sup>. Se ha determinado una mayor prevalencia de STEC en animales en feedlot, por lo que esa carne ofrece mayores riesgos. La misma se distribuye principalmente en áreas de CABA y Gran Buenos Aires, generalmente de mayor nivel adquisitivo. La faena de animales de feedlot representa 18 al 21% del total nacional, que se distribuye mayoritariamente en la región bonaerense<sup>47</sup>. Si bien esta distribución podría relacionarse con diferencias de contaminación según diferentes criterios, no existen estudios metódicos que demuestren diferencias significativas en la contaminación de la carne de expendio. Estudios previos indican que, en un modelo restringido a nivel socioeconómico, el grado de contaminación difiere según las áreas, siendo menor en aquellas provenientes de nivel socioeconómico alto<sup>20,89</sup>.

La distribución de casos de SUH en la región bonaerense no es uniforme. La enfermedad cuenta con notificación obligatoria semanal y personalizada (Sistema Nacional de Vigilancia en Salud) en la cual se identifica el domicilio de los casos. Avances en la georreferenciación de los casos de SUH en CABA<sup>57,87</sup> dieron evidencia de áreas de riesgo epidemiológico donde la presentación de casos tiene asociación estadística<sup>6</sup>. Se ha investigado

si estas áreas coinciden con comercios minoristas de carne con mayor grado de contaminación o si las buenas prácticas se cumplen correctamente en las diferentes bocas de expendio de esas áreas<sup>18,64</sup>.

Al analizar regiones de alta incidencia de SUH, como lo es TDF, se georreferenciaron y muestrearon todas las carnicerías habilitadas

de la región Argentina de la Isla. Este constituyó el primer análisis de la posible contaminación de alimentos con cepas STEC en el área. Los resultados obtenidos, demostraron que la contaminación por STEC en carne de expendio minorista fue escasa y no se detectó STEC O157 en las muestras analizadas<sup>17</sup>.

**Tabla 1.** Contaminación de STEC en alimentos

Procedencia del muestreo	Origen	Fuente	n	%	Detección	Criterio diagnóstico	Año	Referencia			
Región Pampeana, Buenos Aires	Alimento	Hamburguesas	25	28	STEC	Aislamiento	2000	75			
		Carne picada	25	32							
Galeguaychú, Entre Ríos	Alimento	Carne picada	160	3,8	STEC O157:H7	Aislamiento	2001	22			
		Chorizo	83	4,8							
		Salamin	30	3,3							
Buenos Aires	Alimento	Hamburguesas congeladas	95	8,4	STEC-no O157	Aislamiento	2002	43			
		Quesos blandos	114	0,9							
Concepción, Tucumán	Alimento	Carne picada	53	0,02	STEC O157:H7	Aislamiento	2004	49			
Bahía Blanca, Buenos Aires	Alimento	Carne picada	37	2,7	STEC O157:H7	Aislamiento	2006	60			
La Plata, Buenos Aires	Alimento	Morcilla	100	2	STEC O157:H7	Aislamiento	2006	74			
				1	STEC no-O157						
Santa Fé y Santo Tomé, Santa Fe	Alimento	Productos cárnicos	250	1,2	STEC O157:H7	Aislamiento	2007	86			
		Leche	150	0							
Corrientes	Alimento	Carne picada	206	42,7	STEC	Detección molecular de stx <sub>1</sub> /stx <sub>2</sub> , rfbO <sub>157</sub>	2009	23			
		Salchichas	40	47,5							
Concepción, Tucumán	Alimento	Carne picada	53	1,8	STEC O157	Detección molecular de stx <sub>1</sub> /stx <sub>2</sub> , rfbO <sub>157</sub>	2010	49			
				7,5	STEC no-O157						
Entre Ríos	Alimento	Agua superficial	79	5,1	STEC O157	Detección molecular de stx <sub>1</sub> /stx <sub>2</sub> , rfbO <sub>157</sub>	2010	94			
Gral San Martín, Buenos Aires	Alimento	Carne picada	72	6,9	STEC O157	Aislamiento	2011	64			
				8,3	STEC no-O157						
Berisso, Buenos Aires	Alimento	Carne picada	90	25,5	STEC O157	Detección molecular de stx <sub>1</sub> /stx <sub>2</sub> , rfbO <sub>157</sub>	2013	18			
				Ambiente	Tabla para cortar carne / Cuchillo / máquinas picadoras / manos de manipuladores				450	52,2	STEC no-O157
									44	44	STEC O157
									50,5	STEC no-O157	
Ushuaia, Tolhuin, Río Grande, Tierra del Fuego	Alimento	Carne picada	93	0	STEC	Aislamiento	2019	17			

**Nota:** Debido a que los métodos de análisis fueron modificándose y los criterios son diferentes, el ordenamiento de la tabla es cronológico

## STEC EN RUMIANTES

La prevalencia de STEC en la materia fecal del ganado y en carcasas es altamente variable, y depende de la región, tipo de animal, edad, esta-

ción del año, entre otros factores. La mayoría de los reportes indican un aumento en la casuística de infección por STEC en época estival<sup>81</sup> y se ha demos-

trado que la prevalencia en bovinos fluctúa durante el año llegando a los niveles más altos en verano<sup>36,84</sup>. Asimismo, se señaló que el riesgo de infección en el hombre aumenta en primavera-verano, al igual que el aumento de la prevalencia de STEC en el ganado<sup>81</sup>.

Diversos estudios indican que la mayoría del ganado ha estado expuesto a cepas STEC en algún momento de sus vidas<sup>9,75</sup>. Nuestros estudios sobre bovinos permitieron identificar las diferentes prevalencias según el contexto de origen (Tabla 2). Las características ganaderas de la Isla de TDF con una producción de ciclo completo que autoabastece el mercado local difieren respecto a las continentales. La importación desde el norte del Río Colorado, en el área continental, solo permite cortes enteros envasados al vacío, sin hueso. En el estudio de bovinos de esta región no se detectó STEC O157, pero se aisló STEC O174 entre los serogrupos no-O157, el cual es de impacto local<sup>15,29</sup>.

Si bien se hipotetizó que la casuística en Argentina se debía al consumo de carne vacuna, la región patagónica del país, especialmente TDF, cuenta con el mayor consumo de carne ovina de todo el país, alcanzando 25-30kg/habitante/año. De las dos regiones patagónicas definidas por el Ministerio de Agroindustrias, la Patagonia Sur (Chubut, Santa Cruz y TDF) es la más relevante para la producción ovina ya que concentra el 48 % del stock ovino nacional<sup>65</sup>. En TDF el 83% de los productores posee más de 1.000 cabezas ovinas y el 90% del stock ovino se encuentra en grandes majadas (de 5.000 hasta 60.000 animales), lo cual no ocurre en el área continental del país<sup>65</sup>. Se ha observado que la prevalencia de STEC en corderos de TDF superó a la bovina de la isla y, al igual que en dicho muestreo, se detectó ausencia de cepas STEC O157 y se aisló el serogrupo O174<sup>14</sup>.

**Tabla 2.** Detección de STEC en rumiantes

Lugar de muestreo	Fuente	n	%	Detección	Criterio diagnóstico	Año	Referencia
Región Pampeana	Novillos	160	3,1	STEC	Detección molecular de <i>stx+</i> . Cada grupo se evaluó con un protocolo diferente	2002	41
		64	12,5				
		80	1,2				
Buenos Aires, Santa Fé, Córdoba, San Luis	Novillos– materia fecal / frigorífico	70	8,6	STEC	Aislamiento	2004	62
	Novillos–hisopado rectal/ frigorífico	130	55,4				
Llanura pampeana	Terneros con diarrea	76	15,8	STEC	Aislamiento	2004	63
Galeguaychú, Entre Ríos	Bovinos de carne - hisopado rectal	288	3,8	STEC O157	Aislamiento	2006	94
Ciudad Autónoma de Buenos Aires	Carcasas bovino- Frigorífico	81	12,34	STEC	Detección molecular de <i>stx+</i> .	2010	33
	Carcasas bovino cabina de control sanitario	59	18,64				
	Carcasas bovino–Carnicerías	52	24,52				
Villaguay, Entre Ríos	Bovinos-Feedlot	183	46,2	STEC	Detección molecular de <i>stx<sub>1</sub>/stx<sub>2</sub></i>	2011	78
Tierra del Fuego	Bovinos feedlot–hisopado rectal / Frigorífico	104	17,3	STEC no-O157	Detección molecular de <i>stx<sub>1</sub>/stx<sub>2</sub>, rfbO<sub>157</sub></i>	2018	15
	Bovino cría a campo hisopado rectal / Frigorífico	90	13,33				
Tierra del Fuego	Corderos–hisopado rectal / Frigorífico	368	26,63	STEC no-O157	Detección molecular de <i>stx<sub>1</sub>/stx<sub>2</sub>, rfbO<sub>157</sub></i>	2021	14

**Nota:** Debido a que los métodos de análisis fueron modificándose y los criterios son diferentes, el ordenamiento de la tabla es cronológico

## STEC EN PERROS Y GATOS

*E. coli* es un constituyente importante de la microbiota intestinal del perro y del gato e involucra, entre otras, las cepas STEC<sup>31</sup>. La prevalencia determinada en nuestro país en animales de com-

pañía es compatible con la Europea y presenta variaciones estacionales<sup>2,7</sup> (Tabla 3). Se ha observado una relación entre el riesgo de ser hospederos de cepas STEC, el alimento de las mascotas y las actitudes familiares, que permite inferir que los animales tienen el mismo rol epidemiológico que el humano.

En un trabajo colaborativo con el Departamento de Epidemiología de CABA, se analizó la portación de STEC en los animales de compañía convivientes con casos clínicos de SUH<sup>88</sup>. Se intervino en 28 casos de SUH y 49 de diarreas agudas sanguinolentas (DAS) con rastillaje de STEC por PCR a partir de hisopados rectales de los animales relacionados al foco reportado. Se observó un incremento en el porcentaje de animales portadores de STEC en los animales relacionados a casos de SUH, respecto a la prevalencia local (Tabla 3). En un estudio de brote se detectó un gato doméstico asintomático portador de una cepa STEC de alta virulencia, como lo es O145:NM *stx*<sub>2</sub><sup>90</sup>. Este serotipo está asociado a casos de SUH en nuestro país y es el más frecuente dentro del grupo de las STEC no-O157. En el mismo contexto del brote, otro animal de la familia, un perro, fue detectado como portador de una cepa O178:H19 *stx*<sub>2(vha)</sub>, lo cual permitió inferir que los animales de compañía probablemente estén expuestos a las mismas fuentes de infección que los humanos<sup>90</sup>. Las cepas STEC circulan en los animales que conviven o tienen al menos un hábitat compartido con la población en riesgo<sup>80,81,87,90</sup>.

### STEC EN SINANTRÓPICOS

En la problemática de las enfermedades zoonóticas deben ser considerados, además del agente causal, el ambiente y el huésped susceptible, las di-

ferentes especies animales que pueden actuar como reservorios haciendo posible que la etiología de la enfermedad persista en el ambiente. Tanto animales domésticos como no domésticos pueden ejercer ese rol dentro de la cadena epidemiológica de una zoonosis. De los animales no domésticos que comparten el área de asentamiento con el hombre, es decir sinantrópicos, se estudió el estado de portación en murciélagos frugívoros y en roedores recolectados en CABA (Tabla 3). El relevamiento de murciélagos arrojó resultados negativos para la portación de STEC<sup>96</sup>, coincidente con la baja carga de *E. coli* informada en esta especie.

En lo que a roedores respecta, el género *Rattus* constituye un grupo de interés debido a que habita en áreas urbanas compitiendo por fuentes de alimentación con el ser humano, incluso en condiciones ambientales desfavorables como cámaras frigoríficas si encuentra alimento disponible. Existen pocos reportes previos respecto a *Rattus* spp. y los mismos refieren a animales capturados en áreas rurales. Se identificaron aislamientos que compartían el mismo patrón de PFGE entre cepas del ganado y *Rattus norvegicus* en una granja de Dinamarca<sup>72</sup>. En la República Checa, se detectó O157 en 4/10 *R. norvegicus*, alcanzando una prevalencia similar a la del ganado en feedlot<sup>24</sup>. Sin embargo, el serogrupo no establece de por sí el potencial patógeno de la cepa, ya que serotipos tales como O157:H16 no presentan los genes de toxina Shiga y son categorizadas como EPEC<sup>31</sup>.

**Tabla 3.** Detección de STEC en animales de compañía y sinantrópicos

Lugar de muestreo	Origen	Fuente	n	%	Detección	Criterio diagnóstico	Año	Referencia
Ciudad Autónoma de Buenos Aires	Sinantrópicos	Murciélagos	72	0	STEC	Detección molecular de <i>stx</i> <sub>1</sub> / <i>stx</i> <sub>2</sub> , <i>rfb</i> O <sub>157</sub>	2006	96
Hurlingham y Topezón, Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires	Animales de compañía	Perros- sin sintomatología	373	1,1	STEC no-O157	Detección molecular de <i>stx</i> <sub>1</sub> / <i>stx</i> <sub>2</sub> , <i>rfb</i> O <sub>157</sub>	2008	4
		Perros- con diarrea	29	3,4				
		Gatos- sin sintomatología	113	2,7				
Área Metropolitana de Buenos Aires	Sinantrópicos	Roedores- <i>Rattus</i> spp.- vinculados a casos de SUH	17	11,7	STEC	Aislamiento	2011	5
Ciudad Autónoma de Buenos Aires	Animal de compañía	Caninos- vinculados con casos de SUH	10	10	STEC no-O157	Aislamiento	2012	88
		Felinos- vinculados con casos de SUH	3	33				
Ciudad Autónoma de Buenos Aires	Sinantrópicos	Roedores- <i>Rattus</i> spp.	118	0	STEC	Detección molecular de <i>stx</i> <sub>1</sub> / <i>stx</i> <sub>2</sub> , <i>rfb</i> O <sub>157</sub>	2018	13

**Nota:** Debido a que los métodos de análisis fueron modificándose y los criterios son diferentes, el ordenamiento de la tabla es cronológico

Los estudios de estos roedores relacionados con casos de SUH, permitieron identificar *Rattus rattus* STEC positivos, constituyendo el primer reporte de *R. rattus* portadores de STEC a nivel mundial<sup>12</sup>. Asimismo, al evaluar las georreferencias de casos de SUH y DAS en CABA, se observó asociación estadística significativa entre algunos clusters, y la presencia de ríos subterráneos y vías férreas, posible hábitat de especies de este género<sup>6,57</sup>. El aislamiento de una cepa STEC O174:H21 stx<sub>2c(vh-b)</sub> de *R. rattus* fue comparado con cepas del mismo serogrupo aisladas de otras fuentes de la región (casos clínicos, alimentos, bovinos) y se determinó mediante PFGE un 93,7 % de similitud con un aislamiento bovino y, mayor al 75 % respecto a aislamientos humanos<sup>29</sup>. Todos los aislamientos O174:H21 analizados pertenecieron al secuenciotipo ST 89<sup>28</sup>.

### SITUACIÓN DE SUH EN LA ARGENTINA

El SUH fue descrito en nuestro país desde 1964<sup>40</sup>. Si bien la distribución geográfica mundial de SUH se caracteriza por una mayor prevalencia en las zonas templado-frías, Argentina es el país donde se registra la mayor incidencia. El número de casos nuevos por año ha llegado a superar en 2008 los 450 con un número importante de subregistros<sup>80,82</sup>. Actualmente, el sistema de notificación ha sido revisado, los métodos de diagnóstico mejorados y los controles en la cadena alimenticia han permitido disminuir sensiblemente la casuística de la enfermedad. En 2019, se notificaron 220 casos de SUH (SE1 a SE34)<sup>68</sup>. El SUH, endémico en el país, presenta mayor incidencia en las provincias del sur, describiéndose casos durante todo el año, con mayor prevalencia durante los meses cálidos. La mayor incidencia se observa en niños entre 6 y 36 meses, sin diferencias por sexo. La etiología local de los cuadros de SUH corresponde en el 60 % de los casos a cepas STEC<sup>79</sup>. Entre 1965 a 1995, el Comité de Nefrología informó un total de 7.000 casos. En abril del año 2000 el Ministerio de Salud (Res. 346/00) estableció la notificación obligatoria al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). Esta ley alcanza sólo a los centros públicos de atención y no obliga a los centros privados a su notificación. Los convivientes de los pacientes con SUH suelen ser portadores<sup>83</sup>, incluyendo animales de compañía, que en los casos de SUH analizados tuvieron un estado de portador de cepas STEC superior respecto a la prevalencia de esa población para la misma área<sup>3,5,87</sup>.

### CONSIDERACIONES EN SALUD PÚBLICA

La problemática SUH engloba muchas variables dentro de las que se conjugan las del huésped, ambiente y agente. Los riesgos de la producción animal para la salud pública dependen de la prevalencia, incidencia y variedad de patógenos en los animales, así como el grado de interacción entre el animal y el hombre<sup>59</sup>. El ganado bovino es un reservorio natural de serogrupos de STEC O157:H7 y no-O157<sup>43</sup> con prevalencias elevadas en producciones de feedlot<sup>97</sup>.

### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Al realizar la anamnesis de pacientes con diarrea o SUH los médicos evalúan el consumo previo de alimentos de alto riesgo, la concurrencia a centros de salud y la exposición a otros casos de diarrea (posibles portadores de STEC)<sup>61</sup>. Como consecuencia del estrecho contacto hombre-animal (perro/gato) en centros urbanos, se consideró una alta probabilidad de transmisión de microorganismos entre dichos hospederos. Se ha informado que la alimentación de las mascotas en Argentina puede incluir la carne cruda en forma permanente o esporádica. Existen muchas referencias respecto a la contaminación de carnes con cepas STEC y los relevamientos locales determinaron un alto riesgo de contaminación por STEC en alimentos como la carne molida. Dado el impacto del SUH en la población, el conocimiento de portadores reservorios, fuentes de infección y su difusión, adquiere elevada importancia al ejecutar políticas de salud destinadas al control de esta enfermedad<sup>34</sup>.

El concepto "Una Salud" propone un abordaje amplio para minimizar el impacto de las enfermedades en la salud humana y animal, que ocasionan grandes pérdidas económicas y que están vinculadas a los ecosistemas en los cuales coexisten. La propagación de enfermedades transfronterizas, la emergencia de patógenos y las crecientes alteraciones en el medio ambiente, requieren la implementación de estrategias integradas para su conocimiento, prevención y control, en particular al considerar el origen animal del 75% de las enfermedades emergentes.

Al día de hoy, quedan interrogantes por resolver. La región Sur de Argentina, y en particular TDF, mantiene tasas de incidencia elevadas, sin embargo, el grado de contaminación de las posibles fuentes de infección es menor a la región



continental. Dada la plasticidad del genoma de *E. coli* es preciso establecer si los aislamientos provenientes de TDF corresponden a linajes virulentos, lo cual podría ser la variable explicativa de la alta casuística de DAS y SUH en la región.

## AGRADECIMIENTOS

El trabajo contó con financiamiento parcial del Ministerio de Salud de la Nación. Becas Abraam Sonis. NRU 2765. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación PICT-2017-3360 y UBACyT 20020190100320BA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Acuña, P.; Rojas, N.; Florentin, M.; Rodriguez, F. Estandarización de una técnica de PCR múltiple para la detección de los serogrupos O157, O104 y "big six" de *Escherichia coli* productora de la toxina Shiga (STEC). *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 2019; 17(2): 71-6.
2. Bentancor, A. Epidemiological role of pets in urban transmission cycle of STEC. *Medicina* 2006; 66 Suppl 3:37-41.
3. Bentancor, A. Evaluación de posibles reservorios animales, domésticos o sinantrópicos, implicados en brotes de SUH producidos en centros urbanos. Jornadas SACyT, Ministerio de Salud de la Nación, 25 de noviembre, 2008. Buenos Aires.
4. Bentancor, A.; Agostini, A.; Rumi, M.V.; Degregorio, O.J. Factores de riesgo de infección por cepas de *Escherichia coli* shigatoxigénicas en gatos y perros. *InVet* 2008; 10(1)1-13.
5. Bentancor, A.; Calviño, M.; Manfredi, F.; et al. Isolation of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* from household pets and *Rattus rattus* related to outbreaks of hemolytic uremic syndrome. *7th International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin) Producing Escherichia coli Infections*, 10-13 de mayo, 2009. Buenos Aires.
6. Bentancor, A.; Natale, D.; Miraglia, M.; Marcos, E.; Degregorio O. Geographic information systems to identify areas at risk of sporadic hemolytic uremic syndrome in Buenos Aires City, Argentina. *Zoonoses and Public Health*, 2012; 59 (Suppl.1), 23.
7. Bentancor, A.; Rumi, M.V.; Gentilini, M.V.; et al. Shiga toxin-producing and attaching and effacing *E. coli* in cats and dogs in a high Hemolytic Uremic Syndrome incidence region in Argentina. *FEMS Microbiol Lett.* 2007; 267(2):251-6.
8. Beutin, L.; Geier, D.; Steinrück, H.; Zimmermann, S.; Scheutz, 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.
9. Beutin, L. Emerging enterohaemorrhagic *Escherichia coli*, causes and effects of the rise of a human pathogen. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 2006; 53(7):299-305.
10. Beutin, L.; Fach, P. Detection of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* from Nonhuman Sources and Strain Typing. *Microbiol Spectrum* 2014; 2(3).
11. Blanco M.; Padola, N.L.; Krüger, A.; et al. Virulence genes and intimin types of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* isolated from cattle and beef products in Argentina. *Int Microbiol.*, 2004; 7(4):269-76.
12. Blanco Crivelli, X.; Rumi, V.; Carfagnini, J.C.; Degregorio, O.; Bentancor, A.B. Synanthropic rodents as possible reservoirs of shigatoxigenic *Escherichia coli* strains. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012; 2:134.
13. Blanco Crivelli, X.; Bonino, M.P.; Von Wernich Castillo, P.; Navarro, A.; Degregorio, O.; Bentancor, A. Detection and Characterization of Enteropathogenic and Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Strains in *Rattus* spp. from Buenos Aires. *Front Microbiol.*, 2018; 9: 199.
14. Blanco Crivelli, X.; Bonino, M.P.; Sanin, M.S.; Petrina, J.F.; Disalvo, V.N.; Massa, R.; Miliwebsky, E.; Navarro, A.; Chinen, I.; Bentancor, A. Potential zoonotic pathovars of diarrheagenic *Escherichia coli* detected in lambs for human consumption from Tierra del Fuego, Argentina. *Microorganisms*, 2021; 9,1710.
15. Bonino, M.P.; Petrina, J.; Von Wernich Castillo, P.; et al. Analysis of reservoirs of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in Tierra del Fuego, Argentina. *10th International Symposium on Shiga Toxin (Verocytotoxin) Producing Escherichia coli Infections*, Mayo 6-9, 2018. Florencia, Italia.
16. Brandt, S.M.; King, N.; Cornelius A.J.; Premaratne, A.; Besser, T.E.; On, S.L. Molecular risk assessment and epidemiological typing of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* by using a novel PCR binary typing system. *Appl Environ Microbiol.* 2011; 77(7):2458-70.
17. Broglio, A.; Bentancor, A. The paradigm of ground meat as source of STEC in high risk area of HUS from Argentina. *J Bacteriol Mycol Open Access.* 2019; 7(5):102-5.
18. Brusa, V.; Aliverti, V.; Aliverti, F.; et al. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in beef retail markets from Argentina. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2013; 2(171): 1-6.

19. Cabal, A.; Vicente, J.; Alvarez, J.; *et al.* Human influence and biotic homogenization drive the distribution of *Escherichia coli* virulence genes in natural habitats. *Microbiology Open* 2017; 6(3): e00445.
20. Calviño, M.F.; Ameal, A.; Bentancor A. Grado de contaminación por STEC en carne molida a la vista. En: *La investigación en la Universidad Latinoamericana a 90 años de la Reforma de Córdoba, Ed. Universidad de la República*. ISBN del libro: 978-9974-0-0528-0. Uruguay, 2008; 2920-8
21. Carbonari, C.; Deza, N.; Flores, M.; Gasparini, A.; Manfredi, E.; Rivas, M. First isolation of enteroaggregative *Escherichia coli* O104:H4 from a diarrhea case in Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2014; 46:302-6.
22. Chinen, I.; Tanaro, J.; Miliwebsky, E.; *et al.* Isolation and Characterization of *Escherichia coli* O157:H7 from Retail Meats in Argentina. *Journal of Food Protection* 2001; 64:9; 1345-51.
23. Cicuta, M.; Deza, N.; Roibón, W.; Arzú, O.; Barceló, M. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in ground beef and sausages from Corrientes, Argentina. *Revista Veterinaria* 2009; 20(1):11-14.
24. Cizek, A.; Alexa, P. Literák, I.; Hamřík, J.; Novák, P.; Smola, J. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 in feedlot cattle and Norwegian rats from a large-scale farm. *J Lett App Microbiol*, 1999; 28, 435-9.
25. Cobbold, R.N.; Rice, D.H.; Szymanski, M.; Call, D.R.; Hancock, D.D. Comparison of shiga-toxigenic *Escherichia coli* prevalences among dairy, feedlot, and cow-calf herds in Washington State. *Applied And Environmental Microbiology*, 2004; 70 (7):4375-78.
26. Código Alimentario Argentino. Ministerio de Agroindustria, 2017. En: <https://www.argentina.gob.ar/amat/codigoalimentario>.
27. Crump, J.A.; Sulka, A.C.; Langer, A.J.; *et al.* An outbreak of *Escherichia coli* O157:H7 infections among visitors to a dairy farm. *N Engl J Med*, 2002; 22;347(8):555-60.
28. Cundon, C. Estudio clonal y filogenético de aislamientos de *Escherichia coli* productores de toxina Shiga pertenecientes al serogrupo O174 de circulación regional. Tesis doctoral Universidad de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Veterinarias.
29. Cundon, C.; Carbonari, C.C.; Zolezzi, G.; Rivas, M.; Bentancor, A. Putative virulence factors and clonal relationship of O174 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolated from human, food and animal sources. *Vet Microbiol*. 2018; 215:29-34.
30. de Boer, R.F.; Ferdous, M.; Ott, A.; *et al.* Assessing the Public Health Risk of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* by Use of a Rapid Diagnostic Screening Algorithm. *J Clin Microbiol*, 2015; 53:1588-98.
31. Donnenberg, M.S. *E. coli*. Genomics, Evolution and Pathogenesis. 2002. ISBN 9780122207518. Academic Press. 1st edition. 417p
32. Etcheverría, A.; Padola, N.L. Shiga toxin-producing *Escherichia coli* Factors involved in virulence and cattle colonization. *Virulence*, 2013; 4 (5): 366-72.
33. Etcheverría, A.; Padola, N.L.; Sanz, M.; *et al.* Occurrence of Shiga toxin-producing *E. coli* (STEC) on carcasses and retail beef cuts in the marketing chain of beef in Argentina. *Meat Science* 2010; 86: 418-21.
34. Exeni, R.A. Síndrome urémico hemolítico. *Medicina*, 1996; 56(2).
35. Farfán García, A.E.; Arias Guerrero, M.Y.; Zhang, C.; *et al.* Patotipos diarreagénicos emergentes de *Escherichia coli* en Colombia. *Innovaciencia*, 2016; 3: 1-11.
36. Fernández, D.; Krüger, A.; Polifroni, R.; *et al.* Characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O130:H11 and O178:H19 isolated from dairy cows. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2013; 3:9.
37. FSIS/USDA MLG 5.06. Detection, Isolation and Identification of *Escherichia coli* O157:H7 from Meat Products. En: [http://www.fsis.usda.gov/wps/wcm/connect/d39555c5-32b9-4c92-9101-66d8922482d8/MLG\\_5\\_06.pdf?MOD=AJPERES](http://www.fsis.usda.gov/wps/wcm/connect/d39555c5-32b9-4c92-9101-66d8922482d8/MLG_5_06.pdf?MOD=AJPERES) Consultado el 21 de abril de 2014
38. FSIS/USDA MLG 5B.05. Detection and Isolation of non-O157 Shiga-toxin Producing *Escherichia coli* Strains (STEC) from Meat Products. <http://www.fsis.usda.gov/wps/wcm/connect/7ffc02b5-3d33-4a79-b50c-81f208893204/MLG-5B.pdf?MOD=AJPERES> Consultado el 21 de abril de 2014.
39. Fukushima, H.; Seki, R. High numbers of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* found in bovine faeces collected at slaughter in Japan. *FEMS Microbiol Lett*. 2004; 238(1): 189-97.
40. Gianantonio, C.A.; Vitacco, M.; Mendilaharsu, F.; Gallo, G.E.; Sojo, E.T. The Hemolytic-Uremic Syndrome. *Nephron*, 1973; 11:174-92.
41. Gioffré, A.; Meichtri, L.; Miliwebsky, E.; *et al.* Detection of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* by PCR in cattle in Argentina. Evaluation of two procedures. *Vet Microbiol*, 2002; 87(4):301-13.

42. Gobierno de la Provincia de Tierra del Fuego. DEIS IT01/2013. Resumen ejecutivo Vigilancia epidemiológica de las diarreas en TDF
43. Gomez, D.; Miliwebsky, E.; Fernandez Pascua, C.; *et al.* Aislamiento y caracterización de *Escherichia coli* productora de verotoxina de hamburguesas congeladas y quesos blandos. *Revista Argentina de Microbiología* 2002; 34: 66-71.
44. Gomez Duarte, O. Enfermedad diarreica aguda por *Escherichia coli* enteropatógenas en Colombia. *Rev. Chilena Infectol.*, 2014; 31:577-86.
45. Gyles C.L. Shiga toxin-producing *Escherichia coli*: An overview. *J Anim Sci* 2007; 85, 45-62.
46. Hussein H.S.; Sakuma, T. Prevalence of shiga toxin-producing *Escherichia coli* in dairy cattle and their products. *J Dairy Sci*, 2005; 88(2):450-65.
47. Iriarte, I. (2007) Comercialización de ganados y carnes. Cámara Argentina de Consignatarios de Ganado. Buenos Aires, Argentina.
48. Irino, K.; Kato, M.A.M.; Vaz, T.M.I.; *et al.* Serotypes and virulence markers of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* (STEC) isolated from dairy cattle in São Paulo State, Brazil. *Vet Microbiol.*, 2005; 5;105(1):29-36.
49. Jure, M.; Condori, S.; Leotta, G.; *et al.* Detección, aislamiento y caracterización de *Escherichia coli* productor de toxina Shiga a partir de carne molida fresca proveniente de carnicerías de Concepción, provincia de Tucumán. *Revista Argentina de Microbiología*, 2010; 42: 284-7.
50. Kaper, J.B.; O'Brien, A.D. Overview and Historical Perspectives. *Microbiol Spectr*, 2014;2(6):10.
51. Karmali, M.A. Infection by verocytotoxin-producing *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*, 1989; 2(1):15-38.
52. Karmali, M.A.; Gannon, V.; Sargeant, J.M. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* (VTEC). Review. *Vet Microbiol*. 2010; 140:360-70.
53. Karmali, M.A.; Mascarenhas, M.; Shen, S.; *et al.* Association of genomic O island 122 of *Escherichia coli* EDL 933 with verocytotoxin-producing *Escherichia coli* seropathotypes that are linked to epidemic and/or serious disease. *J Clin Microbiol*, 2003; 41(11):4930-40.
54. Konowalchuk, J.; Speirs, J.I.; Stavric, S. Vero response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infect Immun*, 1977; 18(3):775-9.
55. Kudva, I.T.; Hatfield, P.G.; Hovde, C.J. *Escherichia coli* O157:H7 in microbial flora of sheep. *J Clin Microbiol*, 1996; 34(2):431-3.
56. Leotta, G.; Deza, N.; Origlia, J.; *et al.* Detection and characterization of Shiga toxin-producing *E. coli* in captive non-domestic mammals. *Vet Microbiol*, 2006; 118:151-7.
57. Manfredi, F.; Aguirre, M.; Bentancor, A. Georreferencia de casos de Síndrome Urémico Hemolítico y su relación con los cursos de agua subterráneos. Evaluación ambiental de las rutas de transmisión de *Escherichia coli* Shigatoxigénica. *XVII Jornadas de Jóvenes Investigadores. Asociación de Universidades Grupo Montevideo (AUGM)*, 2009. Entre Ríos, Argentina.
58. Manning, S.D.; Motiwala, A.S.; Sprigman, A.C.; *et al.* Variation in virulence among clades of *Escherichia coli* O157:H7 associated with disease outbreaks. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008; 105: 4868-73.
59. Marcos, E. El Concepto Una salud Como Integrador de la Interfase Humano-Animal-Ambiental, Frente a las Enfermedades Emergentes, Reemergentes y Transfronterizas. *Epidemiología y Salud*, 2013; 1(3):16-20.
60. Marzocca, M.; Marucci, P.; Sica, M.; Alvarez, E. Detección de *Escherichia coli* O157:H7 en carne picada fresca y hamburguesas congeladas. *Revista Argentina de Microbiología*, 2006; 38: 38-40.
61. Mead, P.S.; Griffin, P.M. *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet*, 1998; 352(9135):1207-12.
62. Meichtri, L.; Miliwebsky, E.; Gioffré, A.; *et al.* Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in healthy young beef steers from Argentina: prevalence and virulence properties. *Int. J. Food Microbiol.*, 2004; 96:189-98.
63. Mercado, E.C.; Gioffré, A.; Rodríguez, S.M.; *et al.* Non-O157 Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* isolated from diarrhoeic calves in Argentina. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*, 2004; 51(2):82-8.
64. Miccio, L.; Rumi, M.; Llorente, P.; Bentancor, A. Contaminación de carne molida con cepas de *Escherichia coli* shigatoxigénico (STEC) provenientes de comercios minorista de San Martín, Buenos Aires, categorizados según nivel socioeconómico. *INVET*, 2011; 13 (1): 37-44.
65. Ministerio de Agroindustria Argentina. Presidencia de la Nación. Modelos Regionales de Producción Ovina. Aspectos metodológicos. 2017.
66. Ministerio de Salud Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia 344, SE 03, 2017. En: <https://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/Boletin-Integrado-De-Vigilancia-N344-SE3.pdf>. Consultado 18 mayo 2020.

67. Ministerio de Salud Argentina. Boletín integrado de Vigilancia 439, SE 06, 2019. En: <https://bancos.salud.gov.ar/recurso/boletin-integrado-de-vigilancia-n439-se6-15022019>. Consultado 18 mayo 2020.
68. Ministerio de Salud Argentina. Boletín Integrado de Vigilancia 463, SE 34, 2019. En: [https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/biv\\_463\\_cuatrisesanal.pdf](https://www.argentina.gov.ar/sites/default/files/biv_463_cuatrisesanal.pdf). Consultado 18 mayo 2020.
69. Ministerio de Salud Argentina. Informe Estudio Multi-céntrico, NRU 2765.
70. Montero, D.A.; Velasco, J.; Del Canto, F.; *et al.* Locus of Adhesion and Autoaggregation (LAA), a pathogenicity island present in emerging Shiga toxin-producing *Escherichia coli* strains. *Nature*, 2017; 7: 1-13.
71. Naseer, U.; Løbersli, I.; Hindrum, M.; Bruvik, T.; Brandal, L.T. Virulence factors of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* and the risk of developing haemolytic uraemic syndrome in Norway, 1992–2013. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*, 2017; 36 :1613–20.
72. Nielsen, E.M.; Skov, M.N.; Madsen, J.J.; Lodal, J.; Jespersen, J.B.; Baggesen; D.L. Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* in wild birds and rodents in close proximity to farms. *Appl Environ Microbiol*, 2004; 70(11):6944-7.
73. Nyholm, O.; Halkilahti, J.; Wiklund, G.; *et al.* Comparative Genomics and Characterization of Hybrid Shigatoxigenic and Enterotoxigenic *Escherichia coli* (STEC/ETEC) Strains. *PLoS One*, 2015; 27;10(8):e0135936.
74. Oteiza, J.; Chinen, I.; Miliwebsky, E.; Rivas, M. Isolation and characterization of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* from precooked sausages (morcillas). *Food Microbiology*, 2006; 23: 283-288.
75. Parma, A.E.; Sanz, M.E.; Blanco, J.E.; *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(8):757-62.
76. Paton, A.W.; Paton, J.C. Detection and characterization of Shiga toxigenic *E. coli* by using Multiple PCR assays for *stx1*, *stx2*, *eaeA*, Enterohemorrhagic *E. coli hlyA*, *rfbO11*, and *rfbO157*. *J. Clin Microbiol.*, 1998; 36(2): 598-602.
77. Pianciola, L.; Chinen, I.; Mazzeo, M.; *et al.* Genotypic characterization of *Escherichia coli* O157:H7 strains that cause diarrhea and hemolytic uremic syndrome in Neuquén, Argentina. *Int J Med Microbiol*, 2014; 304(3-4):499-504.
78. Pirajan, C.; Cundon, C.; Galigniana, F.; Rumi, V.; Bentancor, A. Prevalencia de *E. coli* Shigatoxigenica (STEC) en sistemas de feedlot alimentados con diferentes esquemas nutricionales. *7ª Jornadas Internacionales De Veterinaria Práctica*, 2011. Mar del Plata, Argentina.
79. Rivas, M. Avances en el Conocimiento de la Epidemiología de STEC. Experiencia en Frigoríficos de Argentina. *Primer Simposio Life Technologies en Seguridad de Alimentos*, 8 de mayo, 2013. Buenos Aires.
80. Rivas, M. Epidemiología del Síndrome Urémico Hemolítico en Argentina. Situación actual e innovaciones diagnósticas. Servicio Fisiopatogenia INEI – ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. *Jornada de Síndrome Urémico Hemolítico*, 2016. Buenos Aires, Argentina. En: [http://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files\\_dra-rivas-epidemiologia-del-sindrome-uremico-hemolitico-en-argentina-situacion-actual-e-innovaciones-diagnosticas\\_1494446234.pdf](http://www.sap.org.ar/uploads/archivos/files_dra-rivas-epidemiologia-del-sindrome-uremico-hemolitico-en-argentina-situacion-actual-e-innovaciones-diagnosticas_1494446234.pdf) Consultado 6 de diciembre 2017.
81. Rivas, M.; Chinen, I.; Miliwebsky, E.; Masana, M. Risk Factors for Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*-Associated Human Diseases. *Microbiology Spectrum*, 2014; 2, (5).
82. Rivas, M.; Padola, N.L.; Lucchesi, P.M.A.; Masana, M. Diarrheogenic *Escherichia coli* in Argentina. En Torres, A.G. (Ed) *Pathogenic Escherichia coli in Latin America*. Bentham Science Publishers, U.S.A, 2010: 142-161.
83. Rivas, M.; Voyer, L.; Tous, M.; *et al.* Verocytotoxin-producing *Escherichia coli* infection in family members of children with hemolytic uremic síndrome. *Medicina*, 1996; 56(2):119–125.
84. Rivero, M.A.; Passucci, J.A.; Rodríguez, E.M.; Parma, A.E. Seasonal variation of HUS occurrence and VTEC infection in children with acute diarrhoea from Argentina. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2012; 31 (6): 1131–35.
85. Riley, L.W.; Remis, R.S.; Helgerson, S.D.; *et al.* Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med*, 1983; 308(12):681-5.
86. Roldan, M.; Chinen, I.; Otero, J.; *et al.* Aislamiento, caracterización y subtipificación de cepas de *Escherichia coli* O157:H7 a partir de productos cárnicos y leche. *Revista Argentina de Microbiología*, 2007; 39:113-19.
87. Rumi, M.V.; Blanco Crivelli, X.; Calviño, M.; *et al.* *Escherichia coli* Shigatoxigénica en animales relacionados con casos de diarreas sanguinolentas o síndrome urémico hemolítico y prevalencia en roedores de la Ciudad de Buenos Aires. *Revista Argentina de Salud Pública*, 2012; Vol. 3 Núm. 11.
88. Rumi, M.V.; Calviño, M.F.; Regalia, A; Bentancor, A. Isolation of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* from household pets related to cases of hemolytic uremic

- syndrome and bloody diarrhea. *Zoonoses and Public Health*, 2012; 59 (Suppl.1), 19–90.
89. Rumi, M.V.; Gentilini, M.V.; Calviño, F.; *et al.* Contaminación de carne molida con cepas STEC según nivel socioeconómico de expendio. *Revista Argentina de Microbiología*, 2007; 39(1):135.
  90. Rumi, M.V.; Irino, K.; Deza, N.; Huguet, M.J.; Bentancor, A.B. First isolation in Argentina of a highly virulent Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O145:NM from a domestic cat. *J Infect Dev Ctries*, 2012; 6(4):358-63.
  91. Scheutz, F.; Teel, L.D.; Beutin, L.; *et al.* Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. *Journal of Clinical Microbiology*, 2012; 50:2951-63.
  92. Singh, P.; Sha, Q.; Lacher, D.W.; *et al.* Characterization of enteropathogenic and Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in cattle and deer in a shared agroecosystem. *Front Cell Infect Microbiol*, 2015; 5:29.
  93. Spizzirri, F.D.; Rahman, R.C.; Bibiloni, N.; Ruscasso, J.D.; Amoreo, O.R. Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatr Nephrol*, 1997; 11(2):156-60.
  94. Tanaro, J.D.; Leotta, G.; Lound, L.H.; *et al.* *Escherichia coli* O157 in bovine feces and surface water streams in a beef cattle farm of Argentina. *Foodborne Pathogens and Disease*, 2010; 7 (4): 475-7.
  95. Tarr, P.I. *Escherichia coli* O157:H7: clinical, diagnostic, and epidemiological aspects of human infection. *Clin Infect Dis*, 1995; 20(1):1-8.
  96. Tasso, L.; Iachini, R.; Bentancor, A. Vigilancia de *Escherichia coli* Shigatoxigénica en murciélagos. Congreso SADEBAC 2006. Octubre 31-Noviembre 1, 2006. Buenos Aires: Asociación Argentina de Microbiología.
  97. Torres, A.G. Pathogenic *Escherichia coli* in Latin America. 625 pp. Editor: Alfredo G. Torres, PhD. Ed. Bentham Science Publisher e-book. USA, 2010. ISBN 978-1-60805-571-5.
  98. Torres, A.G. *Escherichia coli* in the Americas. 384 pp. Editor: Alfredo G. Torres, PhD. Ed. Springer. USA, 2016. ISBN 978-3-319-45092-6.
  99. Vaz, T.M.I.; Irino, K.; Kato, M.A.M.; *et al.* Virulence properties and characteristics of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in São Paulo, Brazil, from 1976 through 1999. *J Clin Microbiol*, 2004; 42(2):903-5.
  100. World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics, 2017. En: [http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short\\_Summary\\_25Feb-ET\\_NM\\_WHO.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short_Summary_25Feb-ET_NM_WHO.pdf) consultado 7 de noviembre 2019.