

# INNOVACIÓN, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CIENTÍFICO 100% NACIONAL

La Argentina tiene la tasa más alta del mundo de Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) en niños menores de 5 años. Un antisuero neutralizante de la toxina Shiga es el primer medicamento íntegramente desarrollado en el país que llega a una instancia avanzada de ensayo clínico



Por Mg. Walter García

Argentina se destaca en el mundo por el tango, su carne, el Malbec, Gardel, Borges, Piazzola, Sosa, Milstein, Houssay, Leloir, Favalaro, Fangio, Maradona, Messi, Ginóbili, Vilas, Sabatini, el Che Guevara, Evita, el papa Francisco, las cataratas de Iguazú, el glaciar Perito Moreno y la lista podría seguir. Pero, también por otros temas que no nos llenan de orgullo; las crisis recurrentes, los 30.000 desaparecidos, la incontrolable inflación, la violencia en el fútbol, los cinco presidentes en 11 días, el corralito, y la lista también podría seguir.

A esta última e incómoda lista deberíamos incorporar un factor vin-

culado a los alimentos y la salud, en el cual lamentablemente somos campeones mundiales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Argentina tiene la tasa más alta del mundo de Síndrome Urémico Hemolítico (SUH) en niños menores de 5 años.

La Escherichia coli es una gran familia de bacterias, de las cuales la mayoría son inofensivas (banales). Sin embargo, las cepas productoras de toxina Shiga (STEC) pueden ocasionar un grave impacto en la salud y calidad de vida de las personas. Las STEC son una causa importante de enfermedades que pueden provocar diarrea, en muchos casos sanguinolenta, insuficiencia renal aguda en niños (Síndrome Urémico Hemolítico o SUH) y trastornos de coagulación

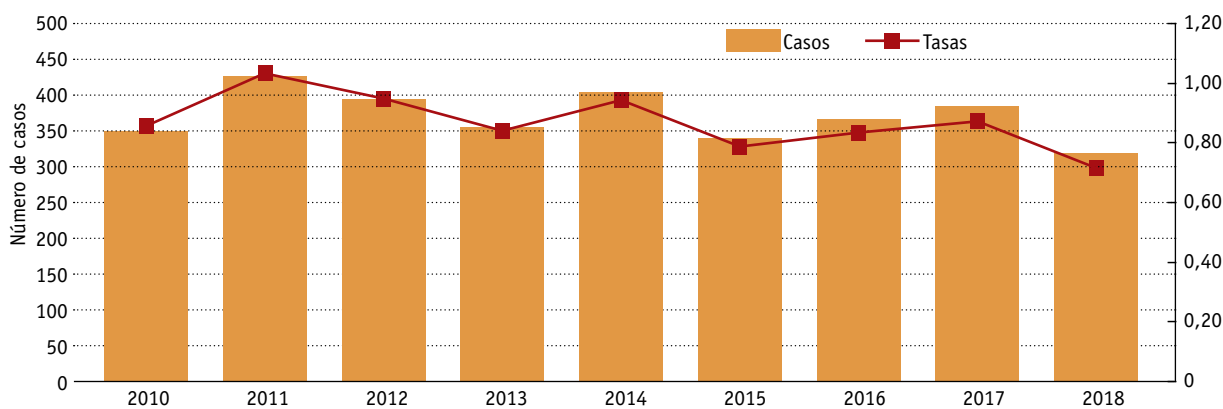
en adultos (Púrpura Trombocitopénica Trombótica o PTT).

En la Argentina, el SUH es una enfermedad endémica cuyo agente etiológico más comúnmente asociado es la bacteria Escherichia coli, productora de la toxina Shiga (STEC), cuyo serotipo más frecuente es O157:H7, aunque hay más de 100 serotipos que poseen un potencial patogénico similar [1, 2]. Se estima que anualmente se producen alrededor de 5000 infecciones por STEC, de los cuales aproximadamente el 10 % de los afectados desarrollan SUH. Esta enfermedad exhibe una mayor frecuencia de aparición durante los meses cálidos, aunque se presenta durante todo el año.

A partir de la información disponible en el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud, la cantidad de casos y tasa de SUH cada 100.000 habitantes en la Argentina para el periodo 2010-2018 puede visualizarse en el Gráfico 1. En el año 2000, por Resolución N° 346/00 del por entonces Ministerio de Salud de la Nación, se incorpora al SUH a la lista de enfermedades de notificación obligatoria. A pesar de ello, actualmente subsisten discrepancias en la cantidad de casos entre

El autor es secretario de Ciencia y Tecnología y director de la Maestría en Gestión de la Seguridad Alimentaria (MAGeSA) de la Universidad ISALUD y docente-investigador de la Universidad Nacional de Lanús.

## Casos y Tasas de SUH (cada 100.000 habitantes) Argentina. SE1 a SE52, años 2010-2018



Fuente: Elaboración propia en base a datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS C2-SIVILA-UCSUH) y SNVS 2.0

los registros oficiales y los informados por las organizaciones no gubernamentales vinculadas al tema.

### La enfermedad y su prevención

El SUH es una enfermedad donde los médicos argentinos, de la mano del Dr. Carlos Arturo Gianantonio, tuvieron un papel muy importante en la caracterización, clasificación y su manejo clínico. El Dr. Gianantonio (1926-1995) fue un médico especializado en pediatría e investigador principal del Conicet, fue miembro fundador y presidente de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica y miembro titular de la Academia Nacional de Medicina.

El SUH es una enfermedad de comienzo agudo con anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia (bajo recuento de plaquetas) y daño renal que se presenta generalmente a continuación de un episodio de diarrea con o sin sangre, principalmente en lactantes y niños en la primera infancia [3, 4]. Se puede presentar en conjunto con fiebre, vómitos, dolor abdominal y anuria u oliguria [5]. Además, puede afectar otros órganos como el sistema nervioso central, los pul-

**“EL SUH ES LA PRINCIPAL CAUSA PEDIÁTRICA DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA Y LA SEGUNDA DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA, SIENDO ADEMÁS RESPONSABLE DEL 20% DE LOS TRASPLANTES DE RIÑÓN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN LA ARGENTINA”**

mones, el páncreas y el corazón [4], y puede llevar a la muerte debido a complicaciones neurológicas, intestinales, cardíacas o infecciones intercurrentes [6].

El SUH es la principal causa pediátrica de insuficiencia renal aguda y la segunda de insuficiencia renal crónica, siendo además responsable del 20% de los trasplantes de riñón en niños y adolescentes en la Argentina [6].

El ingreso de la bacteria *Escherichia coli* productora de la toxina Shiga (STEC) al organismo puede producirse al ingerir agua o alimentos contaminados, por contacto directo con animales portadores o su materia fecal, por bañarse en aguas contaminadas o por contacto con personas infectadas o su materia fecal.

De acuerdo con la OMS, el reservorio de esta bacteria patógena es principalmente el ganado bovino, como así también se consideran reservorios importantes ovejas, cabras y ciervos, y se ha detectado la infección en otros mamíferos (cerdos, caballos, conejos, perros y gatos) y aves (como pollos y pavos).

En estudios realizados por la Administración Nacional de Laboratorios y Enfermedades Infecciosas (ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, la Universidad Nacional del Centro y el Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) se demostró que el ganado bovino sano de la Argentina está colonizado en un alto porcentaje por cepas STEC, que son aquellas que pueden producir la enfermedad.

Este tipo de bacterias patógenas pueden llegar a la superficie de las carnes por contaminación con materia fecal, debido a deficiencias de higiene y operación en la faena y/o posterior manipulación de los productos. Los alimentos elaborados a partir de carne picada son uno de los de mayor riesgo, ya que durante el picado la bacteria pasa de la superficie al interior del producto, donde es más difícil alcanzar la

temperatura necesaria para eliminarla durante la cocción.

Además, estos tipos de patógenos puede encontrarse en la leche sin pasteurizar y productos elaborados a partir de ella, frutas y verduras, al entrar en contacto directo o indirecto con la materia fecal de los animales portadores.

En 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) publicaron el documento *Shiga toxin-producing Escherichia coli (STEC) and food: attribution, characterization, and monitoring*. El trabajo

**“LOS ALIMENTOS ELABORADOS A PARTIR DE CARNE PICADA SON UNO DE LOS DE MAYOR RIESGO, YA QUE DURANTE EL PICADO LA BACTERIA PASA DE LA SUPERFICIE AL INTERIOR DEL PRODUCTO, DONDE ES MÁS DIFÍCIL ALCANZAR LA TEMPERATURA NECESARIA PARA ELIMINARLA DURANTE LA COCCIÓN”**

recopila y sintetiza la información relevante disponible sobre las cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina Shiga (STEC) y su impacto sobre la salud pública mundial.

El trabajo se divide en tres áreas principales: la carga mundial de la enfermedad y la atribución de la fuente, la identificación y caracterización de peligros y el monitoreo. El documento incluye recomendaciones para una mejor gestión de los peligros derivados de estos patógenos.

A partir de la información recopilada a nivel mundial por OMS-FAO, se estima que las fuentes más frecuentemente atribuidas de casos de STEC a nivel mundial son los alimentos frescos como frutas y verduras (13%), la carne vacuna (11%) y los productos lácteos (7%). Sin embargo, más de la mitad de los casos a nivel mundial no se pudieron atribuir a una fuente confirmada (60%). El orden de las categorías de alimentos difiere en los diferentes países y regiones, debido a factores culturales, como la preparación de los alimentos y el tipo de consumo. Sin embargo, se considera que determinados alimentos no sujetos a una medida de reducción de peligros, por ejemplo la carne cruda o mal cocida y los productos lácteos no pasteurizados, se encuentran entre las fuentes más importantes de enfermedad.

El SUH se puede prevenir a través de la intervención en la cadena epidemiológica: a nivel de la producción animal, en la vigilancia de la higiene en el transporte y la faena de los animales, en la elaboración y comercialización de productos, y finalmente, a nivel del consumo en el hogar.

Es importante destacar que, al ser definida como enfermedad trazadora, trabajando para la prevención del SUH se trabaja además para la prevención de muchas otras enfermedades transmitidas por alimentos (ETA).

## MEDIDAS DE PREVENCIÓN



### ▶ AGUA SEGURA/POTABLE

El agua de uso y consumo debe ser potable. Ante la duda agregar 2 gotas de lavandina por cada litro de agua, o hervirla durante 5 minutos para beber, cocinar o lavar los alimentos. Se recomienda bañarse en piletas con aguas seguras.



### ▶ LAVADO DE FRUTAS Y VERDURAS

Lavar las frutas y las verduras cuidadosamente bajo un chorro de agua segura.



### ▶ LAVADO DE MANOS

Lavarse las manos siempre con agua y jabón; antes de comer y cocinar, después de tocar alimentos crudos, luego de ir al baño o cambiar pañales.



### ▶ COCCION DE LA CARNE

Cocinar completamente la carne, en especial las comidas con carne picada, como hamburguesas, hasta que los jugos sean de color marrón. Recordá que una cocción adecuada elimina a la bacteria.



### ▶ CONTAMINACION CRUZADA

Separar siempre las carnes crudas de los alimentos cocidos o listos para consumir. No utilizar los mismos utensilios para manipular carnes crudas, cocidas o vegetales.



### ▶ REFRIGERACIÓN

No dejar enfriar los alimentos cocidos a temperatura ambiente, colocarlos en la heladera lo antes posible. No congelar alimentos una vez que hayan sido descongelados.

Fuente: INAL-ANMAT.

## Un desarrollo argentino innovador

El SUH es una enfermedad huérfana para la cual no existe hoy ningún tratamiento aprobado por autoridades regulatorias. Los protocolos actuales recomiendan una terapia de sostén en un entorno hospitalario.

Dada la magnitud de los problemas sociales y económicos causados por las infecciones con *Escherichia coli*, productora de toxina Shiga (STEC), existe una urgente necesidad de terapias específicas que impidan su evolución al SUH. A partir de esta necesidad, investigadores del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), el laboratorio Inmunova<sup>1</sup> y el Hospital Italiano desarrollaron un medicamento biológico que podría transformarse en el primer fármaco capaz de evitar la progresión al SUH. Se trata de un anticuerpo similar al que se utiliza contra el veneno de serpientes o alacranes, lo que significa que actúa neutralizando la toxina en circulación, responsable de desencadenar el síndrome.

Por tratarse el SUH de una enfermedad de particular importancia para la salud pública de nuestro país, la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) incorporó este fármaco a su "Programa para Apoyo a la Innovación en Medicamentos y Productos para la Salud" (SAI003-16). La autoridad regulatoria evaluó los resultados en la primera prueba en humanos y supervisará las siguientes etapas de la investigación.

Además, se presentó el programa


<sup>1</sup> Inmunova es una empresa de biotecnología formada en 2009 por científicos y emprendedores, como un desprendimiento de la Fundación Instituto Leloir.

**"EL SUH SE PUEDE PREVENIR MEDIANTE LA INTERVENCIÓN EN LA CADENA EPIDEMIOLÓGICA: A NIVEL DE LA PRODUCCIÓN ANIMAL, EN LA VIGILANCIA DE LA HIGIENE EN EL TRANSPORTE Y LA FAENA DE LOS ANIMALES, EN LA ELABORACIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS Y EN EL HOGAR"**

de desarrollo clínico del producto ante la European Medicines Agency (EMA) y la Food & Drug Administration (FDA) en forma de *Scientific Advice* y pre-IND Meeting respectivamente, incorporando las sugerencias de estas agencias. El medicamento ya obtuvo la designación de droga huérfana (*orphan designation*) en Europa, gestión que también está en trámite en Estados Unidos.

Cabe señalar, que esta iniciativa de antisuero neutralizante de la toxina Shiga es el primer medicamento biológico íntegramente desarrollado en la Argentina que llega a una instancia avanzada de ensayo clínico.

Son pocos, pero clave los pasos que faltan para que este fármaco pueda contribuir a evitar una enfermedad endémica, huérfana y de impacto directo en los niños, de la cual no nos sentimos nada orgullosos de ser campeones mundiales.

En tiempos donde se discute a nivel nacional el presupuesto destinado a la ciencia y tecnología, es un claro ejemplo de la importancia de la inversión para desarrollar valor agregado a partir del conocimiento aplicado. El desarrollo de este fármaco llevado adelante por científicos argentinos constituye un ejemplo de investigación, desarrollo e innovación con sentido nacional. 

## Referencias

**Fuentes:** Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (Anmat). Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (Conicet). Organización Mundial de la Salud (OMS). Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO).

### Bibliografía:

- [1] Rivas, M., et al., Epidemiología del síndrome urémico hemolítico en Argentina. Diagnóstico del agente etiológico, reservorios y vías de transmisión. *Medicina*, 2006. 66 Suppl 3: p. 27-32.
- [2] Rivas, M., et al., Diarrheagenic *Escherichia coli* in Argentina, in *Pathogenic Escherichia coli in Latin America*, A.G. Torres, Editor 2010, Bentham Science. p. 142-161.
- [3] Fernández-Brando, R.J., et al., Actualización en el tratamiento del síndrome urémico hemolítico endémico. Patogénesis y tratamiento de la complicación sistémica más grave de las infecciones por *Escherichia coli* productor de toxina Shiga. *Medicina*, 2011. 71: p. 383-9.
- [4] Guth, B.E.C., V. Prado, and M. Rivas, Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*, in *Pathogenic Escherichia coli in Latin America*, A.G. Torres, Editor 2010, Bentham Science. p. 65-83.
- [5] Rivero, M.A., et al., Role and clinical course of verotoxigenic *Escherichia coli* infections in childhood acute diarrhoea in Argentina. *Journal of medical microbiology*, 2010. 59: p. 345-52. 4. Repetto, H.a., Long-term course and mechanisms of progression of renal disease in hemolytic uremic syndrome. *Kidney international*. Supplement, 2005. 68: p. S102-6.
- [6] Spizzirri, F.D., et al., Childhood hemolytic uremic syndrome in Argentina: long-term follow-up and prognostic features. *Pediatric Nephrology*, 1997. 11: p. 156-160.