

COLABORACIÓN ESPECIAL**ESCHERICHIA COLI ENTEROHEMORRÁGICA****Núria Margall (1), Ángela Domínguez (2), Guillem Prats (1) y Lluís Salleras (2)**

(1) Servicio de Microbiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

(2) Dirección General de Salud Pública. Departamento de Sanidad y Seguridad Social. Generalidad de Cataluña.

RESUMEN

Se describen los grupos de *Escherichia coli* (*E. coli*) enteropatógena, con especial atención a *E. coli* enterohemorrágica. Algunos serotipos de *E. coli* verotoxigénica son capaces de producir enteritis hemorrágica, que puede complicarse con el síndrome hemolítico urémico. Esta complicación, se da en particular en los niños y presenta una elevada letalidad. La transmisión a través de los alimentos y la capacidad de producir brotes epidémicos junto a la gravedad de las complicaciones de las enteritis confieren a este microorganismo una gran importancia en salud pública. Se revisa la epidemiología del microorganismo en nuestro país.

Palabras clave: *Escherichia coli*. Enterohemorrágica. Enteritis. Verotoxina.

ABSTRACT**Enterohaemorrhagic *Escherichia coli***

Groups of *Escherichia coli* enteropathogen are described, with special attention to *Escherichia coli* enterohaemorrhagic. Some serotypes of *Escherichia coli* verocitotoxin-producing are able to produce haemorrhagic enteritis, which can develop a complication with hemolytic uraemic syndrome. This complication is most frequent in children and has a high mortality rate. The transmission takes place via food and its capacity to cause epidemic outbreaks together with the seriousness of the complications caused by enteritis make this microorganism of great importance to Public Health. The epidemiology of this microorganism in Spain is reviewed.

Key words: Enteritis. *Escherichia coli*. Enterohaemorrhagic. Verocytotoxin.

INTRODUCCIÓN

Escherichia coli (*E. coli*) forma parte de la flora normal del intestino del hombre y los animales de sangre caliente, constituyendo una de las especies bacterianas más abundantes en esta localización¹.

A principios de la década de los 40, Bray y Beavan, en Inglaterra, demostraron con rigurosos estudios epidemiológicos y microbiológicos, que cepas de *E. coli* pertenecientes al serogrupo O111 se asociaban a brotes epidémicos de enteritis graves en lac-

tantes ingresados en hospitales^{2,3}. Esta correlación epidemiológica se demostró para otros serogrupos de colibacilos como el O26, el O55 y otros, aunque no se pudo precisar el mecanismo de patogenicidad. Estas cepas se han venido conociendo bajo la denominación de *E. coli* enteropatógena clásica (EC-EP clásica). Posteriormente se descubrió un grupo de cepas de *E. coli* de serogrupos diferentes de los anteriores, que causan enteritis por un mecanismo invasor rigurosamente idéntico al de las shigelas (*E. coli* enteroinvasora: ECEI). Desde finales de los 60 también se conocen otros serogrupos que producen enteritis por liberación de enterotoxinas de dos tipos, termoestable (ST) y termolábil (LT); este grupo de cepas se denominan *E. coli* enterotoxigénica (ECET)⁴.

Los principales serogrupos de estos patógenos se muestran en la tabla 1.

Correspondencia:
Lluís Salleras Sanmartí
Dirección General de Salud Pública
Departamento de Sanitat i Seguridad Social
Travessera de les Corts, 131-159
08028 Barcelona
Fax: 227 29 96.

Tabla 1

Principales serogrupos de *Escherichia coli* considerados enteropatógenos

<i>E. coli</i> enteropatógena clásica
O26, O55, O86, O111, O119, O125, O126, O128, O142
<i>E. coli</i> enteroinvasiva
O28ac, O29, O112ac, O124, O136, O143, O144, O152, O164, O167, O173
<i>E. coli</i> enterotoxigénica
O6, O8, O15, O20, O25, O27, O68, O77, O78, O114, O115, O126, O128, O139, O148, O153, O159, O167
<i>E. coli</i> enterohemorrágica
O4, O26, O45, O55, O111, O128, O145, O157

Solamente algunos serotipos (O:H) dentro de cada serogrupo (O) son patógenos vg: (O111:H2, O124:H30, O115:H40, O157:H7, etc.)

Los mecanismos de patogenicidad de ECEI y de ECET pudieron ser confirmados en diversos experimentos *in vitro*. Al conocerse estos dos mecanismos de patogenicidad, muchas cepas de archivo de *E. coli* enteropatógena clásica fueron estudiadas y se observó que ni eran invasoras ni producían toxinas, por lo que algunos expertos dudaron de su capacidad patógena⁵ hasta, que Levine y sus colaboradores demostraron en voluntarios humanos el poder patogénico de algunas de estas cepas⁶.

En la práctica, el criterio que se ha utilizado durante muchos años hasta la actualidad para diferenciar las *E. coli* de los diferentes grupos de patogenicidad de los colibacilos comensales no patógenos, ha sido el serogrupo que se basa en la determinación del antígeno O (tabla 1). Pero esto ha constituido una fuente de confusión, pues solamente algunos serotipos, dentro de cada serogrupo, son patógenos, aceptándose que estos microorganismos constituyen clonas patógenas dentro de la especie y que estas clonas, en términos generales, corresponden a un serotipo. Por ello, para saber con rigor si una cepa de *E. coli* es enteropatógena es

necesario conocer el serotipo completo (es decir los antígenos O, K y H) o, todavía mejor, determinar experimentalmente, por pruebas de laboratorio, si la cepa tiene factores de patogenicidad⁷.

La capacidad invasora de una cepa se demuestra al constatar su habilidad para producir una queratoconjuntivitis en el ojo del cobaya o invadir *in vitro* las células de la línea HeLa, y también por pruebas inmunológicas que detectan la presencia de proteínas específicas localizadas en la membrana externa de la pared y promotoras de la invasión. La producción de enterotoxinas ST o LT, actualmente puede detectarse por técnicas inmunológicas. En ambos casos, los genes codificantes de estos factores de patogenicidad (invasores y toxigénicos) pueden detectarse por técnicas genéticas, incluyendo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Los factores de patogenicidad del grupo de *E. coli* enteropatógena clásica no se pueden determinar puesto que no se conocen, por lo que la mayoría de laboratorios utilizan el serogrupo como método para detectarlos. Desde hace pocos años, se sabe que ECEP clásica se adhiere íntimamente a los enterocitos, borrando las microvellosidades de estas células y que este proceso se correlaciona estrechamente con la presencia del gen *eae* —que codifica una proteína, la «intimina», que produce esas lesiones en el enterocito— y con la prueba de FAS, que permite observar la desorganización de la actina intracelular en el lugar donde la bacteria se adhiere a la célula⁸.

En la tabla 2 se presentan, de una manera resumida, las características clínicas y epidemiológicas de las enteritis causadas por *E. coli*⁹.

A estos grupos patogénicos de *E. coli* (ECEP clásica, ECEI y ECET) se añadió un cuarto grupo, representado por un colibacilo que causa enteritis, por producción de una toxina llamada verotoxina (VT), diferente de las toxinas ST y LT de la ECET conocidas hasta entonces.

Tabla 2
Características de las enteritis causadas por *E. coli*

<i>Grupo de E. coli</i>	<i>Mecanismo patogénico</i>	<i>Clínica</i>	<i>Epidemiología</i>
Enteropatógena (ECEP clásica)	Desconocido. Asociado a lesiones de borrado de las microvellosidades de los enterocitos	Diarrea líquida con moco. Vómitos. Fiebre	Frecuente en países desarrollados incluyendo el nuestro. Frecuente en niños menores de 2 años.
Enteroinvasora (ECEI)	Invasión de la mucosa, como las shigelas	Diarrea disenteriforme (moco i sangre) Dolor abdominal Fiebre	Frecuente en países subdesarrollados. Muy infrecuente en nuestro país. Generalmente son casos de diarrea del viajero o de origen alimentario por alimentos importados.
Enterotoxigénica (ECET)	Producción de enterotoxinas: termolábil (LT) y termoestable (ST)	Diarrea líquida profusa Náuseas	Frecuente en países subdesarrollados. Muy infrecuente en nuestro país, generalmente son casos de diarrea del viajero o de origen alimentario por alimentos importados.
Enterohemorrágica (ECEH)	Borramiento de las microvellosidades de los enterocitos y producción de verotoxinas (VT)	Diarrea sanguinolenta afebril Síndrome hemolítico urémico	Frecuente en países desarrollados. Relativamente infrecuente en nuestro país.

La historia del descubrimiento, a principios de los 80, de este colibacilo como causa de enteritis hemorrágica en los Estados Unidos y Canadá y de su mecanismo de patogenicidad, es muy interesante y recuerda otros retos científicos recientes (legionelosis, Sida, etc), en los cuales la definición precisa de un problema, como fue en este caso la detección de dos brotes de enteritis hemorrágica que daba graves complicaciones, se siguió con rapidez de la identificación de la causa, al demostrar que ésta era *E. coli* del serotipo O157:H7, productora de una verotoxina con intensa actividad citotóxica¹⁰.

Este colibacilo ha despertado mucho interés por presentar dos características: 1) dar lugar a un cuadro clínico de enteritis hemorrágica afebril, asociada con frecuencia a dos graves complicaciones, el síndrome hemolítico-urémico (SHU) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)¹¹ y 2) causar brotes epidémicos importantes¹².

Pronto se conoció que existían dos clases de verotoxina (VT) la VT1 y VT2 e incluso

algunas variantes de la VT2. Estas toxinas están codificadas por genes lisogénicos, es decir, genes que están situados en bacteriófagos que se integran al genoma bacteriano de forma estable¹³.

Curiosamente, se vio que las cepas de *E. coli* O157:H7, se adhieren a los enterocitos y borran las microvellosidades de estas células, como las ECEP clásicas, y poco después se comprobó que tenían el gen *eae* y daban una prueba de FAS positiva. Por otro lado, se detectó la presencia de un plásmido que codifica una fimbria que actúa como adhesina inicial. La secuencia del proceso patogénico según los conocimientos actuales sería: adherencia laxa al enterocito por la fimbria, seguida de adherencia íntima y lesión de la pared del enterocito por producción de la proteína «intimina» codificada por el gen *eae* y posterior liberación de verotoxina.

La semejanza en algunos aspectos del proceso patogénico entre *E. coli* enterohemorrágica y *E. coli* enteropatógena clásica se explicaría por el hecho de que, aunque la clona de *E. coli* O157:H7 está lisogenizada por

bacteriófagos portadores de los genes de las VTs, evolutivamente deriva de un ancestro común con la *E. coli* O55:H7, que es un serotipo (clona) enteropatógeno clásico, como se ha determinado por estudios de genética de poblaciones¹⁴.

La clínica de la enteritis causada por este colibacilo verotoxigénico es muy variable y va de formas leves a formas graves con sangre (colitis hemorrágica) y, aunque se ha considerado una enfermedad afebril, se ha podido constatar que la fiebre es relativamente frecuente en los casos de enteritis causada por O157:H7, así como la complicación con el síndrome hemolítico-urémico^{15,16}.

Los mecanismos por los cuales se producen el SHU y la PTT no se conocen con precisión aunque han sido objeto de diversas revisiones^{11,12,17}.

Más recientemente, se ha descubierto que otros serotipos de *E. coli*, curiosamente algunos como el O111 y O26 catalogados como *E. coli* EP clásica (tabla 1) producen también verotoxinas.

De todos los serotipos de *E. coli* verotoxigénicos solamente algunos llamados colectivamente *E. coli* enterohemorrágicos, como el O157:H7 o H⁻; O26:H11, O111:H⁻, O145:H⁻, O45:H2, O128:H⁻, O4:H⁻, O103:H2 producen enteritis y complicaciones, siendo el primero (O157:H7), el que causa patología más frecuentemente y más grave. Esto puede deberse a que los otros serotipos toxigénicos producen toxina en menor cantidad o adolecen de algún cofactor de patogenicidad (gen *eae* u otros).

La infección por *E. coli* verotoxigénica parece ser de distribución universal, pero su prevalencia solamente se conoce con cierto detalle en los Estados Unidos, Canadá, Argentina y Europa Occidental, ya que en el resto de países no ha sido estudiada sistemáticamente^{12,16}.

Diversos autores han estudiado en España la frecuencia de *E. coli* O157:H7 como

causante de diarrea y se ha podido demostrar que ésta es muy baja, probablemente entre el 0,1 y 1% de las diarreas estudiadas, detectada siempre en forma de casos esporádicos^{15,18}.

La utilización del medio de cultivo de MacConkey-sorbitol, específico para detectar la clona O157:H7, que a diferencia del resto de cepas de *E. coli*, incluidas las de otros serotipos enterohemorrágicos, no fermenta el sorbitol, aporta un sesgo en los estudios hechos en muchos países, ya que podría ser que este serotipo fuese infrecuente, pero que existieran otros serotipos enterohemorrágicos (sorbitol positivos) frecuentes.

La enfermedad se transmite por vía fecal-oral y el vehículo más frecuente de infección humana es la carne de bovino, fundamentalmente las hamburguesas poco cocidas. También se ha documentado la infección vehiculada por carne de pavo, salami, leche, yoghurt, mayonesa, ensaladas, vegetales crudos y agua. Los brotes epidémicos son frecuentes (tabla 3). La transmisión de persona a persona también ha sido demostrada¹². *E. coli* O157:H7 es resistente a las temperaturas extremas y a los ácidos débiles. La dosis infectante mínima es baja; se estima entre 10³ y 10² bacterias.

Los bóvidos parecen constituir el principal reservorio de *E. coli* O157:H7 encontrado, con diferentes prevalencias, que oscilan en los animales sanos entre el 7 y el 30% de los estudiados¹⁸. Parece que estas cepas no son patógenas para los animales, aunque algunos investigadores las encuentran con más frecuencia en aquellos que tienen diarrea. La prevalencia en los animales de otros serotipos de *E. coli* verotoxigénicos es desconocida aunque hay informes de su aislamiento en bóvidos, ovinos, cabras, perros y gatos (revisado en 16).

La detección de *E. coli* O157:H7 se puede hacer por coprocultivo utilizando, como se ha señalado, el medio de MacConkey-sorbitol. El enriquecimiento previo puede hacerse por técnicas inmunogenéticas¹⁹. La

Tabla 3

Brotos de colitis hemorrágica y síndrome hemolítico-urémico (SHU) más relevantes en los EEUU hasta 1994, causados por cepas de *E. coli* O157:H7

Localización geográfica	Año	N.º casos	N.º pacientes hospitalizados	N.º pacientes que desarrollaron SHU	Mortalidad	Ámbito	Fuente de infección
Oregón (EEUU)	1982	26	18	0	0	Comunidad	Hamburguesas
Michigan (EEUU)	1982	21	14	0	0	Comunidad	Hamburguesas
Nebraska (EEUU)	1984	34	13	1	4 (12%)	Residencia 3.ª edad	Hamburguesas
Ontario (Canadá)	1985	73	—	12	19 (35%)	Residencia 3.ª edad	Bocadillos de carne
Inglaterra	1985	24	11	—	1 (4,1%)	Comunidad	Manipulación vegetales
Washington (EEUU)	1986	37	17	3	2 (5%)	Restaurante	Hamburguesas
Birmingham (RU)	1987	26	6	1	0	Comunidad	Bocadillos de pavo
Minnesota (EEUU)	1988	32	4	0	0	Instituto	Hamburguesas
Cabool, Missouri	1990	243	32	2	4 (1,6%)	Comunidad	Agua
Portland, Oregón (EEUU)	1990	21	7	3	0	Parque recreativo	Baño en lago ¹
Massachussets (EEUU)	1991	23	6	4	0	Comunidad	Sidra
Reino Unido	1991	16	13	5	—	Comunidad	Yogur
Maine (EEUU)	1992	4	—	1	1 (25%)	Comunidad	Vegetales mal lavados
Washington, Idaho, California y Nebraska (USA)	1993	700	195	55	4 (0,6%)	Restaurante	Hamburguesas
Virginia (EEUU)	1994	20	3	1	0	Campamento de verano	Hamburguesas
Washington y California	1994	23	6	2	—	Comunidad	Salami

¹ Algunos de los pacientes tragaron agua mientras se bañaban.

— Datos no disponibles.

Fuente: Carolina Frías. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma. Barcelona 1996.

clona de *E. coli* O157:H7 patógena predominante es sorbitol negativo y a la vez β glucuronidasa negativa²⁰.

Aunque prácticamente todas las cepas con las características descritas (O157:H7, sorbitol negativo, β glucuronidasa negativa) son verotoxigénicas, la producción de verotoxina se puede confirmar por una prueba inmunológica demostrando la presencia de las VTs en el sobrenadante del cultivo de los microorganismos, o bien por técnicas genéticas (PCR) que permiten la amplificación y caracterización de los genes de las VTs en las cepas aisladas¹⁵.

Para detectar otros serotipos enterohemorrágicos es necesario estudiar la producción en VTs de todas las cepas de *E. coli* aisladas. Hay dos técnicas que permiten detectar la presencia de VTs directamente en heces, independientemente del serotipo de *E. coli* y que tienen dificultades técnicas variables: 1) una prueba inmunológica que utiliza los mismos reactivos que para la detección de VTs en los cultivos²¹ y 2) la detección de los genes de las VTs por PCR²². Ambas pruebas tienen limitaciones que se traducen en una difícil reproductibilidad.

Desde 1986, diversos grupos han efectuado en nuestro país estudios prospectivos, detectándose una incidencia muy baja de *E. coli* verotoxigénica, inferior al 0,3 % de los pacientes estudiados y correspondiendo todos los aislamientos a casos esporádicos²³.

Desde octubre de 1986 a junio de 1997 se ha comunicado en España el aislamiento de 24 cepas de ECVT de origen humano, de las cuales 23 correspondieron a cepas de *E. coli* O157:H7 o H⁻ y una cepa a *E. coli* O128: H⁻. La distribución geográfica de las 24 cepas fue la siguiente: 9 cepas en Barcelona, 2 en Navarra, 3 en Bilbao, en Álava, 3 en Zamora, 5 en Gran Canaria (todas pertenecientes a los serotipos O157: H7/H⁻) y 1 en Castellón (O128: H⁻)¹⁶. En Cataluña, las cepas de *E. coli* enterohemorrágica se presentan, por tanto, con una incidencia

muy escasa, como se deduce de las cifras señaladas.

En 1995, Blanco y col. estudiaron¹⁸ la incidencia de ECVT en coprocultivos de pacientes con alteraciones gastrointestinales en Lugo, hallando ECVT en 21 de los 1649 casos estudiados (1,3%).

En la comunidad gallega se ha observado un incremento progresivo de la incidencia de ECVT, desde el 0,9% en 1993 hasta el 1,9% en 1995. También se ha descrito un pequeño brote comunitario de gastroenteritis en una zona rural del País Vasco, que se ha asociado al aislamiento de un ECVT O111: H⁻¹⁸.

Las cepas de *E. coli* verotoxigénicas constituyen en Galicia el tercer grupo más frecuente de enteropatógenos bacterianos, por detrás de *Salmonella* (11,6%), y *Campylobacter* (5,8%)¹⁸.

Por otro lado, tras un muestreo efectuado en granjas de ganado bovino en la provincia de Lugo, entre 1986 y 1991, se publicó la detección de ECVT en 18 (9%) de los 197 animales con diarrea analizados y en 21 (19%) de los controles sanos²⁴. Es interesante remarcar los datos correspondientes a una región fundamentalmente ganadera de España, puesto que ratifican que el ganado vacuno es uno de los principales reservorios de las cepas de ECVT, y al mismo tiempo abren la polémica acerca de la existencia de factores de patogenicidad de cepas del mismo serotipo, verotoxigénicas, que tanto pueden infectar al hombre como a las reses bovinas, produciendo, sin embargo, diferentes perfiles de patogenicidad.

A pesar de estos datos, es posible que la frecuencia de colitis hemorrágica por ECVT esté infravalorada, bien por las limitaciones técnicas o porque los serotipos causantes de diarrea sanguinolenta sean distintos al que con más frecuencia se asocia a este cuadro clínico, el O157: H7, que, a diferencia del resto de serotipos, es fácil detectarlo en la muestra clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tannock G.W. Normal Microflora. London: Chapman and Hall; 1995.
2. Bray J. Isolation of antigenically homogeneous strains of *Bac coli neapolitanum* from summer diarrhoea of infants. J Pathol 1945; 57:239-247.
3. Bray J. Beavan TED. Slide agglutination of *Bacterium coli* in summer diarrhoea. J Pathol 1948; 60:395-401.
4. Levine M.M. *Escherichia coli* that cause diarrhea: enterotoxigenic, enteropathogenic, enteroinvasive, enterohemorrhagic, and enteroadherent. J Infect Dis 1987; 155:377-389.
5. Gangarosa EJ, Merson MH. Epidemiologic assessment of the relevance of the so-called enteropathogenic serogroups of *Escherichia coli* in diarrhoea. N Engl J Med 1977; 296:1210-1213.
6. Levine MM, Bergquist EJ, Nalin DR, Waterman DH, Hornick RB, Young CR et al. *Escherichia coli* strains that cause diarrhoea but do not produce heat-labile or heat-stable enterotoxins and are non-invasive. Lancet 1978; 1:1119-1122.
7. Germani Y. Pouvoir entéropathogène des bactéries. Paris: Institut Pasteur; 1995.
8. Kaper JB. Molecular pathogenics of enteropathogenic *E. coli*. En: Miller VL, Kaper JB, Portnoy DA, Isberg RR eds. Molecular genetics of bacterial pathogenesis. Washington DC: ASM Press; 1994. p. 173-195.
9. Gray LD. *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* and *Yersinia*. En: Murray PR editor Manual of Clinical Microbiology. (6ª ed). Washington: ASM Press; 1995. p. 450-456.
10. Riley LW, Remis RS, Helgerson SD, Mc Gee HB, Wells JG, Davis BR et al. Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. N Engl J Med 1983; 308:681-685.
11. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome. N Engl J Med 1995; 333:364-368.
12. Griffin PM, Tauxe RV. The epidemiology of infections caused by *Escherichia coli* O157:H7, other enterohemorrhagic *E. coli*, and the associated hemolytic uremic syndrome. Epidemiol Rev 1991; 13:60-98.
13. Strockbine NA, Marques LRM, Newland JW, Smith HW, Holmes RK, O'Brien AD. Two toxin-converting phages from *Escherichia coli* O157:H7 strain 933 encode antigenically distinct toxins with similar biologic activities. Infect Immun 1986; 53:135-140.
14. Orskov F, Whittam TS, Cravioto A, Orskov I. Clonal relationships among classic enteropathogenic *Escherichia coli* (EPEC) belong to different O groups. J Infect Dis 1990; 162:76-81.
15. Prats G, Frias C, Margall N, Llobet T, Gaztelurrutia L, Elcuaz R et al. Colitis hemorrágica por *Escherichia coli* verotoxigénica. Presentación de 9 casos. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996; 14:7-15.
16. Frias C. Estudio de los factores de patogenicidad en *Escherichia Coli* enterohemorrágica [Tesis Doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona, 1996.
17. Kaplan BS. Hemolytic-uremic syndrome and thrombotic purpura. Nueva York: Marcel Dekker; 1992.
18. Blanco M, Blanco JE, Blanco J, González EA, Alonso MP, Maas et al. Prevalence and characteristics of human and bovine verotoxigenic *Escherichia coli* strains isolated in Galicia (north-western Spain). Eur J Epidemiol 1996; 12:13-19.
19. Blanco JE, Blanco M, Mora A, Prado E, Rio M, Fernández L et al. Detection of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in minced beef using immunomagnetic separation. Microbiol SEM 1996; 12:385-394.
20. Gilligan PH, Janda JM, Karmali MA, Miller JM, Cumitech 12A. Laboratory diagnosis of bacterial diarrhea. Coordinating ed. Nolte FS. Washington DC: American Society for Microbiology; 1992.
21. Frias C, Majò M, Margall N, Llobet T, Mirelis B, Prats G. Evaluation of an enzyme immunoassay for verotoxin detection in *Escherichia coli*. Microbiol SEM 1996; 12:395-404.
22. Margall N, Frias C, Gaztelurrutia L, Prats G. Síndrome hemolítico-urémico causado por *Escherichia coli* O157:H7. Detección in muestra directa de genes codificadores de verotoxina. Med Clin (Barc) 1995; 104:344-348.
23. Blanco J, Blanco M, Blanco JE, Alonso MP, Escribano A. Patogénesis, epidemiología y diagnóstico microbiológico de las infecciones producidas por *Escherichia coli* enterohemorrágicos productores de verotoxinas. Enferm Infecc Microbiol Clin 1993; 11: 324-334.
24. Blanco J, Blanco M. Presencia y características de los *E. coli* enterotoxigénicos, necrotizantes y verotoxigénicos en el ganado bovino en Galicia (VIII y IX). En: *Escherichia coli* enterotoxigénicos, necrotizantes y verotoxigénicos de origen humano y bovino. Patogénesis, epidemiología y diagnóstico microbiológico. Lugo: Servicio de Publicaciones de la Diputación Provincial de Lugo; 1993. p. 177-290.