

En este control se remitió a los participantes un producto liofilizado idéntico para todos, que contenía dos cepas diferentes identificadas por el laboratorio de referencia como pertenecientes a las especies *Escherichia coli* O157:H7 y *Klebsiella oxytoca*. Se acompañaba el envío de material de un supuesto clínico de una gastroenteritis de dos días de evolución producida en un niño de 9 años de edad, y que acudía a un servicio de urgencias por el empeoramiento del proceso diarreico (catorce deposiciones en las últimas horas), aparición de sangre en las heces, náuseas y signos evidentes de deshidratación. Como antecedentes destacaban que, cinco días antes, había comido una hamburguesa poco cocida en un establecimiento de comidas preparadas, observando que el interior de la misma presentaba una coloración rosada. En el examen microscópico de las heces se observaron abundantes leucocitos polimorfonucleares y se procedió al cultivo de éstas.

En el cultivo de la muestra fecal se aislaban ambas cepas, **pero sólo la primera de ellas tenía significación clínica**. Se pretendía simular, en la medida de lo posible, la imagen de una placa primaria en un medio para aislamiento de enteropatógenos. Los objetivos del control, por tanto, eran demostrar la capacidad de los laboratorios participantes para sospechar la bacteria implicada en el cuadro clínico, utilizar los medios disponibles a su alcance para su correcta identificación o, al menos, para alertar al clínico de la posibilidad de su existencia, llevar a cabo pruebas de sensibilidad antibiótica en caso de ser necesarias y emitir un juicio sobre su significado clínico. Se buscaba también estimular a los microbiólogos a que aportasen comentarios sobre la orientación terapéutica. En total, el control se envió a 309 laboratorios.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE IDENTIFICACIÓN BACTERIANA.

Se recibió contestación de 252 laboratorios, lo que supone un 81,6% de participación; todos ellos ofrecían resultados de identificación, con la excepción de uno de ellos que aporta una clave no identificable, otro que no obtiene crecimiento bacteriano y otro que remite la hoja de respuesta en blanco. Por lo tanto se recibieron 249 respuestas analizables. En la tabla siguiente se exponen los datos de identificación del aislado considerado clínicamente significativo por los participantes.

Identificación	Número	%
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	134	53,8
<i>Escherichia coli</i> sorbitol negativo	37	14,9
<i>Escherichia coli</i>	27	10,8
Flora saprofita /no enteropatógenos	18	7,2
<i>Escherichia coli</i> (probable O157:H7)	9	3,6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8	3,2
<i>Escherichia coli</i> enteropatógeno	4	1,6
<i>Escherichia coli</i> enteroinvasivo	2	0,8
<i>Campylobacter jejuni</i>	2	0,8
Otras	8	3,2
Total	249	100,0

El apartado "Otras" de la tabla agrupa una miscelánea de identificaciones remitidas por un único laboratorio cada una, que incluyen *E. coli* enterotoxigénico, *Aeromonas hydrophila*, *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, Género *Klebsiella*, Género *Enterobacter* y *Plesiomonas shigelloides*.

En total, 214 de los 249 (85,9%) laboratorios llegaron a la identificación mínima de la especie *E. coli*. Dentro de éstos, 180 (72,3% de las respuestas analizables) cumplirían con el objetivo propuesto, esto es, la tipificación de la cepa o, al menos, considerar la posibilidad de que se trate de una cepa de *E. coli* enterohemorrágico, lo que certifica la capacidad de los participantes para alcanzar dichos objetivos. Como puede observarse, 134 laboratorios (53,8%) indican claramente el aislamiento de una cepa de *E. coli* O157:H7. Esto supone un porcentaje mucho más elevado de lo que cabría esperar por la dificultad que entrañaba acceder a la tipificación. Sin embargo, al analizar los métodos utilizados por estos participantes, muchos de ellos no declaran haber aglutinado la cepa con antisueros específicos. Quizá hubiese sido más correcto en estos casos informar la identificación como "Posible *E. coli* O157:H7", "Biotipo compatible con *E. coli* O157:H7", o equivalente, puesto que cabe suponer que llegaron a la identificación por las características bioquímicas de la cepa y el cuadro clínico.

Por el contrario, 37 laboratorios (14,9%) informan textualmente del aislamiento de una cepa de *E. coli* sorbitol negativa y 9 (3,6%) consideran la posibilidad de que se trate de una cepa enterohemorrágica, ambos resultados de gran valor de cara al diagnóstico clínico, y siendo una clara demostración de la utilización muy adecuada de los recursos disponibles. Muchos de estos participantes declaran que no disponen de antisueros para tipar la cepa y que sería conveniente remitirla a un centro de referencia, pero que su biotipo (sorbitol y β -glucuronidasa negativos) y los datos clínicos nos alertan de la existencia de un patógeno que, por lo demás, está incluido en el nivel 3 de biopeligrosidad y que tiene implicaciones sobre la salud pública.

En 27 centros (10,7%) confirman el aislamiento de *E. coli*, pero sin dar mayor trascendencia o significado, y otros cinco centros comentan el aislamiento de esta especie, con el calificativo de enteroinvasivo, enterotoxigénico o enteropatógeno, sin más comentarios. En conjunto, casi un 13% de los laboratorios comenta el hallazgo de un *E. coli* y lo informa pensando en la significación que pueda tener como responsable del cuadro clínico, aún cuando no aporten más información. Llama la atención que dieciocho centros comenten que no han aislado enteropatógenos o que su informe final ha sido el hallazgo de flora saprófita o habitual en heces, ya que eso significa, no sólo que no han intuido el microorganismo responsable del cuadro clínico a partir de la lectura de la historia clínica y puede pasarles desapercibido cualquier patógeno que no sea un agente etiológico frecuente de gastroenteritis. Son comprensibles, hasta cierto punto, los informes de aislamiento de cepas del género *Klebsiella*; sin embargo, carece de justificación microbiológica el hallazgo de *Campylobacter*, *Aeromonas* o *Plesiomonas*.

Sólo 46 laboratorios señalan en el informe el aislamiento de un segundo microorganismo, aunque por la naturaleza de algunos de los comentarios que hacen puede inferirse que fueron bastantes más los que lo detectaron e identificaron. De esto 46, en 43 ocasiones la identificación fue *K. oxytoca*, en cinco como *K. pneumoniae* y una vez *E. aerogenes*, *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter agglomerans*.

Para el análisis de los métodos empleados en la identificación de la cepa, se han considerado sólo aquéllos que aportaron una identificación mínima de la especie *E. coli*. Hay cuatro participantes que no llevan a cabo la identificación de la cepa enviada en este control; sin embargo, suponen que se trata de *E. coli* O157:H7 por los datos clínicos. Por lo tanto, hay 210 respuestas analizables, cuya distribución se recoge en la tabla siguiente.

Métodos	Número	%
Método comercial sólo	86	41,0
Comercial y aglutinación	51	24,3
Comercial, manual y aglutinación	19	9,0
Manual y aglutinación	17	8,1
Manual sólo	13	6,2
Manual y comercial	8	3,8
Comercial y PCR ^a	1	0,5
Manual y PCR	1	0,5
Aglutinación	1	0,5
No informan del método empleado	13	6,2
Total	210	100,0

^areacción en cadena de la polimerasa.

En este control ha habido una tendencia mayoritaria a la utilización de métodos comerciales como procedimiento de identificación, complementado o no con pruebas manuales y con la aglutinación con antisueros específicos, e incluso con la amplificación de secuencias específicas mediante la reacción en cadena de la polimerasa. En total, 165 laboratorios (83,8% de los 197 que informan del método empleado) utilizan un método comercial solo o acompañado de otros, frente a los 58 (29,4%) que hacen pruebas manuales, igualmente solas o acompañadas. El hecho de que muchos participantes utilicen diversas combinaciones de métodos sugiere la conveniencia de asegurar un diagnóstico correcto, pero poco frecuente. A señalar que 88 centros disponen de antisueros para aglutinar una cepa de *E. coli* de estas características, o tienen un acceso fácil a ellos, lo que hace suponer que una gran parte de nuestros laboratorios están preparados para el diagnóstico de enteropatógenos poco frecuentes. La tabla siguiente muestra los métodos comerciales utilizados para identificar la cepa como *E. coli*. Un participante dice utilizar un método comercial, pero no indica de cuál se trata.

Método comercial	Número	%
Métodos API	56	34,1
Microscan	50	30,5
Vitek	30	18,3
Pasco	17	10,4

Enterotube	4	2,4
Crystal	3	1,8
Sensititre	2	1,2
Roscozyme	2	1,2
Total	164	100,0

Las características fundamentales que permitieron clasificar la cepa como *E. coli* O157:H7, de acuerdo con el laboratorio de referencia, fueron las siguientes:

Prueba		Prueba		Prueba	
Gram	BGN ^a	ADH ^a	–	Ramnosa	–
Oxidasa	–	LDC ^a	+	Rafinosa	+
Movilidad	+	ODC ^a	+	Inositol	–
Rojo de metilo	+	Ureasa	–	Sorbitol	–
Voges-Proskauer	–	D-glucosa, ácido	+	Manitol	+
Indol	+	D-glucosa, gas	+	Melibiosa	+
SH ₂	–	Lactosa	+	β-glucuronidasa	–
Citrato	–	Sacarosa	+	ONPG ^a	+
FAD ^a	–	Arabinosa	+	Aglut. <i>E.coli</i> O157	+

^aBGN: bacilo Gram (–); FAD: fenilalanina desaminasa; ADH: arginina deshidrolasa; LDC: lisina descarboxilasa; ODC: ornitina descarboxilasa; ONPG: o-nitrofenil β-galactopiranosido.

Además, el laboratorio usado como referencia completó el estudio de la cepa enviada en este control, informando de las siguientes características específicas:

- Lisotipo 2
- Producción de verotoxinas (VT1 y VT2)
- Producción de enterohemolisina
- Detección del gen *eae* común
- Detección del gen *eae* específico
- Detección del plásmido pcVD419

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE SENSIBILIDAD A LOS ANTIBIÓTICOS.

Generalidades

Como se ha dicho anteriormente, un total de 214 laboratorios identificaron la cepa como perteneciente a la especie *E. coli* y 170 centros ofrecieron resultados de sensibilidad antibiótica, siendo éstos motivo del análisis siguiente. Tratándose de una enterobacteria, aunque muy poco frecuente en nuestros laboratorios, la mayor parte de los participantes llevaron a cabo las pruebas mediante métodos comerciales cuantitativos. Así, 94 laboratorios (55,3% de los informantes) determinan la CMI, en 8 determinan la concentración crítica (4,7%), en 58 (34,1%) la sensibilidad se hace por el método disco-placa y en cuatro (2,4%) por ambos métodos. En seis centros no se especifica la metodología usada.

Los métodos empleados para las pruebas de sensibilidad se resumen a continuación:

Método	Número	%
Disco-placa	58	34,1
CMI	94	55,3
Disco-placa + CMI	4	2,4
Concentraciones críticas	8	4,7

No informan método	6	3,5
Total	170	100,0

Los sistemas comerciales utilizados para las pruebas cuantitativas fueron:

Sistema comercial	Número	%
Microscan	45	46,0
Vitek	25	25,5
Pasco	17	17,3
Sensititre	7	7,1
Sceptor	2	2,0
No especifican	2	2,0
Total	98	100,0

Los resultados de sensibilidad antibiótica suministrados por el centro que actuó como laboratorio de referencia se muestran en la tabla siguiente. La lista se incluye a título meramente informativo, como término de comparación para los participantes, sin que suponga una recomendación de uso en el tratamiento de la gastroenteritis por *E.coli* O157:H7.

Antibiótico	Halo (mm)	CMI ($\mu\text{g/ml}$)	Categoría
Ampicilina	20	≤ 4	S
Ampicilina-Sulbactam ^a		≤ 8	S
Amox-Clavulanato ^a	22	≤ 4	S
Piperacilina	26	≤ 16	S
Piperacilina-Tazobactam ^a		≤ 16	S
Ticarcilina	26	≤ 16	S
Cefazolina	20	≤ 8	S
Cefonicid	27		S
Cefoxitina	24	≤ 8	S
Cefuroxima	23	≤ 4	S
Cefotaxima	34	$\leq 0,5$	S
Ceftazidima	30	$\leq 0,25$	S
Cefepime	34	≤ 1	S
Aztreonam	31	≤ 4	S
Imipenem	30	$\leq 0,25$	S
Meropenem		≤ 4	S
Kanamicina		≤ 8	S
Gentamicina	21	≤ 1	S
Tobramicina	21	≤ 2	S

Amikacina	21	<= 8	S
Eritromicina		<= 4	S
Cotrimoxazol ^a	30	<= 2	S
Fosfomicina		<= 16	S
Tetraciclina		<= 4	S
Norfloxacin	38	<= 4	S
Ciprofloxacino	39	<= 0,25	S
Ofloxacino		<= 0,5	S
Rifampicina	10		S
Tetraciclina	21		S
Fosfomicina	28		S
Nitrofurantoína	21		S
Cloranfenicol	26		S

^aconcentración del primer componente

Opinión de los expertos: antibióticos recomendados para *E. coli* O157:H7

Se solicitó a tres profesionales con experiencia una lista de los antibióticos más apropiados a incluir en el antibiograma de la cepa objeto de este control. La adecuación de la selección de antibióticos que hace cada laboratorio puede ser considerada como un criterio añadido de calidad. Como en anteriores controles, los profesionales a los que se les pidió que diesen su opinión partían de los siguientes criterios de selección de los antibióticos: a) tratarse de opciones terapéuticas de primera elección, b) constituir alternativas en ciertas situaciones clínicas, c) servir como criterio adicional para la identificación precisa de la especie bacteriana, marcador fenotípico, etc. y d) seguimiento epidemiológico del brote en un determinado ámbito geográfico. Como siempre, las opiniones manifestadas por los estos profesionales deben ser consideradas como una aproximación o guía general. Los antibióticos seleccionados fueron:

Experto 1	Experto 2	Experto 3
Ampicilina/amoxicilina	Ampicilina/amoxicilina	Ampicilina/amoxicilina
Cefotaxima	Amoxicilina-clavulanato	Cefotaxima
Gentamicina	Cotrimoxazol	Cotrimoxazol
Cotrimoxazol	Ciprofloxacino	Ciprofloxacino
Ciprofloxacino		Fosfomicina

Las respuestas de los laboratorios variaron desde aquellos laboratorios que no informan pruebas de sensibilidad porque consideran que el tratamiento debe ser sintomático y de soporte, a otro que ofrece pruebas de sensibilidad a 32 antibióticos. En general, el número de antibióticos informados es bastante amplio, por lo general coincidente con los incluidos en los sistemas comerciales que emplean los laboratorios, diseñados globalmente para enterobacterias o gram-negativos, si bien se observa una tendencia restrictiva, lo que es razonable teniendo en cuenta las características clínicas del caso. Así, el antibiograma de 52 de los 170 laboratorios (30,6%) que remitieron resultados estaba incluía cuatro o menos antibióticos diferentes.

Interpretación de resultados cualitativos

En la tabla siguiente se resumen los resultados de las pruebas cualitativas de sensibilidad cuando el número de respuestas para un determinado antibiótico fue superior a 20. En total, se han recibido resultados correspondientes a 43 antibióticos diferentes. Llama la atención que sólo 26 participantes incluyeran la fosfomicina entre los antibióticos estudiados, ya que es uno de los recomendados para el tratamiento. Como se desprende de la tabla de sensibilidad antibiótica del laboratorio de

referencia, se trata de una cepa muy sensible a cualquiera de los antimicrobianos de interés terapéutico, circunstancia habitual en las cepas de origen humano, de acuerdo con lo publicado en diversos estudios. Sin embargo, las resistencias en los aislados de origen animal son más frecuentes (ampicilina, kanamicina, cotrimoxazol, tetraciclina y ticarcilina) por lo que, de la misma manera que en otros casos de transmisión a partir del reservorio animal, es cada vez más acuciante la toma de medidas de control para prevenir problemas de resistencia antibiótica con implicaciones sobre la salud humana.

Antibiótico	Informan (número)	Número (% sobre respuestas)		
		Sensible	Intermedio	Resistente
Ampicilina/amoxicilina	147	139 (94,5)	1 (0,6)	7 (4,7)
Amoxicilina-clavulanato	112	110 (98,2)	0 (0,0)	2 (1,7)
Cefalotina	84	83 (98,8)	1 (1,1)	0 (0,0)
Cefuroxima	55	53 (96,3)	2 (3,6)	0 (0,0)
Cefotaxima	75	75 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Aztreonam	24	24 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Gentamicina	107	106 (99,0)	1 (1,0)	0 (0,0)
Tobramicina	21	20 (95,2)	1 (4,7)	0 (0,0)
Amikacina	28	27 (96,4)	0 (0,0)	1 (3,5)
Ciprofloxacino	133	132 (99,2)	0 (0,0)	1 (0,8)
Cotrimoxazol	154	153 (99,3)	0 (0,0)	1 (0,6)
Fosfomicina	26	26 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Interpretación de resultados de sensibilidad cuantitativa.

Por lo que respecta al análisis de los resultados de sensibilidad cuantitativa, se relacionan los correspondientes a aquellos antibióticos que fueron informados por un número de laboratorios superior a treinta.

Ampicilina

El laboratorio de referencia obtuvo una CMI $\leq 4 \mu\text{g/ml}$ y consideró la cepa "Sensible". Este fue también el valor modal de los resultados remitidos por los laboratorios participantes. Todos menos tres participantes consideran que la cepa es "Sensible". Las excepciones se refieren a un centro que informó como "Intermedia" una CMI de $1 \mu\text{g/ml}$ (en desacuerdo con los criterios del NCCLS) y otros dos que informaron como "Resistente" una CMI de $32 \mu\text{g/ml}$ y $>32 \mu\text{g/ml}$, respectivamente (acordes con los criterios NCCLS, pero no los valores asumidos como referencia para este control).

CMI ($\mu\text{g/ml}$)	Nº	%
≤ 2	1	1,2
≤ 4	51	63,7
≤ 8	2	2,5
1	2	2,5
2	19	23,7
4	3	3,7
32	1	1,2
>32	1	1,2
Total	80	100,0

Amoxicilina/clavulanato

El laboratorio de referencia consideró a la cepa "Sensible" (CMI $<4 \mu\text{g/ml}$), coincidente con el valor modal de los participantes. Salvo un participante que no interpreta el valor de la CMI obtenido ($\leq 8 \mu\text{g/ml}$), todos informan la cepa como "Sensible". En todos los casos la interpretación es acorde con los criterios del NCCLS.

CMI ($\mu\text{g/ml}$)	Nº	%
--------------------------	----	---

<= 2	2	3,4
<= 4	37	62,7
<= 8	18	30,5
2-16	1	1,7
8	1	1,7
Total	59	100,0

Cefuroxima

El laboratorio de referencia informó la cepa como "Sensible" (CMI <= 4 µg/ml), también coincidente con el valor modal de los participantes y con la interpretación que hacen de la CMI. En todos los casos, esta interpretación es coherente con los criterios antes mencionados.

CMI (µg/ml)	Nº	%
<= 1	1	3,3
<= 2	2	6,7
<= 4	10	33,3
<= 8	11	36,7
2	2	6,7
4	4	13,3
Total	30	100,0

Cefotaxima

El laboratorio de referencia informó la cepa como "Sensible" (CMI <0,5 µg/ml), al igual que todos los participantes, que también la consideraron así, de forma correcta siguiendo los criterios de la NCCLS.

CMI (µg/ml)	Nº	%
<= 0,1	8	19,5
<= 0,5	13	31,7
<= 1	3	7,3
<= 2	2	4,9
<= 4	11	26,7
<= 8	2	4,9
4	1	2,4
8-32	1	2,4
Total	41	100,0

Gentamicina

El laboratorio que actuó de referencia consideró "Sensible" la cepa, y la CMI que obtuvo fue <= 1 µg/ml. Todos los participantes coincidieron en considerarla también "Sensible". No hubo discrepancias a la hora de interpretar los valores conforme a los criterios del NCCLS.

CMI (µg/ml)	Nº	%
<= 0,5	7	13,0
<= 1	4	7,4
<= 2	14	25,9
<= 4	25	46,3

0,5	1	1,8
1	3	5,6
Total	54	100,0

Ciprofloxacino

El laboratorio de referencia y todos los participantes informaron la cepa como "Sensible" a este antibiótico (CMI para el centro de referencia, $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$). El valor modal de los participantes fue $\leq 0,1 \mu\text{g/ml}$.

CMI ($\mu\text{g/ml}$)	Nº	%
$\leq 0,05$	1	1,3
$\leq 0,1$	45	56,7
$\leq 0,25$	7	8,7
$\leq 0,5$	15	19,0
≤ 1	9	11,4
0,5	1	1,3
1-2	1	1,3
Total	79	100,0

Todos los laboratorios participantes interpretan acertadamente la categoría de sensibilidad a partir de la CMI obtenida (criterios NCCLS).

Cotrimoxazol

La CMI obtenida por el laboratorio de referencia ($<2/38 \mu\text{g/ml}$) indicaba que la cepa era "Sensible", al igual que todos los participantes.

CMI ($\mu\text{g/ml}$) ^a	Nº	%
$\leq 0,5$	6	7,0
≤ 1	1	1,2
$\leq 10^b$	15	17,4
≤ 2	60	69,7
$\leq 20^b$	1	1,2
10^b	1	1,2
2-38	1	1
80^b	1	1,2
Total	86	100,0

^aexpresada como la concentración del primero de los componentes, exceto en^b.

COMENTARIOS DE LOS PARTICIPANTES

En el presente control se recibieron 139 hojas de respuesta de participantes que efectuaban algún tipo de comentario. Representan un 55,2% del total de respuestas recibidas, lo cual demuestra el interés y la voluntad participativa de los microbiólogos. La valoración que se hace desde la dirección del Programa es muy positiva, no sólo por el hecho en sí, sino porque los comentarios suelen ser muy acertados en su conjunto. En muchas ocasiones, estos comentarios son extensos e incluyen varias ideas que los responsables del Programa están obligados a sistematizar. Por esta razón, se recomienda a los participantes que expresen las ideas utilizando el lenguaje más sintético posible, por ejemplo formulando comentarios "telegráficos", de manera que no se desvirtúen las ideas al transcribirlas a una base de datos.

Haciendo un esfuerzo de síntesis, tres son las ideas principales que, a modo de estado de opinión, parecen transmitir los participantes. En primer lugar, las infecciones por *E. coli* enterohemorrágico no representan, hoy en día, un problema de gran dimensión en nuestro país, por lo que la investigación sistemática en todos los coprocultivos no parece justificada desde un

punto de vista de coste y beneficio. Es preferible, alternativamente, mantener un elevado índice de sospecha basado en las características clínicas del proceso y de algunos marcadores bioquímicos (sorbitol,β -glucuronidasa) y, si fuese pertinente, recabar la ayuda de centros de referencia donde remitir la cepa para estudiarla más a fondo. La segunda idea, también de tipo técnico, tiene que ver con la valoración que hacen los participantes de los microorganismos aislados en la muestra de control; un buen número de respuestas deja constancia de que la cepa que acompañaba a la de *E. coli* O157:H7 no era significativa. Por último, hay muchos comentarios relativos al tratamiento. En términos generales, transmiten la idea de que la administración de antibióticos no es recomendable, e incluso puede ser contraproducente, bastando con un tratamiento sintomático y de soporte.

En la tabla siguiente se resumen los comentarios de tipo técnico-microbiológico remitidos por los participantes:

Comentario	Número	%^a
Remitir la cepa a un centro de referencia para su tipificación	36	25,9
Características clínicas+bioquímica sugieren <i>E. coli</i> O157 H7	29	20,9
La cepa de <i>Klebsiella</i> no es significativa del proceso	26	18,7
No debiera informarse el resultado del antibiograma	12	8,6
El laboratorio carece de antisuero y no puede tipificar la cepa	9	6,5
Coste/beneficio, no justifica la investigación de ECEH	8	5,6
Estudiar la producción de toxina en centro de referencia	4	2,9
Se aísla flora entérica habitual, no valorable	4	2,9
El laboratorio no investiga <i>E. coli</i> enterohemorrágico	2	1,4
Se confirma la producción de verotoxina por la cepa de <i>E. coli</i>	2	1,4
Posible toxiinfección por <i>C. perfringens</i>	1	0,7
Se aísla flora mixta: no hay que hacer antibiograma.	1	0,7

^aSobre las 139 respuestas con comentarios

Como puede observarse, la gran mayoría de estos comentarios se pueden agrupar en las ideas transmitidas anteriormente. A resaltar cinco respuestas que se añaden a aquéllas en las que la respuesta a la identificación fue de "Flora entérica habitual"

Los comentarios clínicos y epidemiológicos se resumen a continuación:

Comentario	Número	%^a
Medidas de control (Salud Pública)	8	5,6
Declaración a las autoridades sanitarias	4	2,9
Declaración y establecer medidas de vigilancia activas	3	2,2
Declaración y medidas de aislamiento por parte del centro	1	10,7
Sobre manifestaciones clínicas	13	9,4
Cuadro compatible con <i>E. coli</i> O157:H7	10	7,2
Vigilar la posible aparición de síndrome hemolítico urémico	12	8,6
Cuadro sugestivo de toxiinfección por <i>C. perfringens</i>	1	0,7
Sobre tratamiento	56	40,3
Tratamiento antibiótico innecesario o de eficacia dudosa	24	17,3
No antibióticos por riesgo de síndrome hemolítico urémico	12	8,6
Sólo tratamiento sintomático	12	8,6
No administrar quinolonas por la edad del paciente	2	1,4
Tratamiento recomendado: cotrimoxazol	2	1,4
Es necesario administrar antibióticos (no especificados)	1	0,7

Tratamiento: hidratación y antibióticos (no especificados)	1	0,7
Tratamiento recomendado: ampicilina y cotrimoxazol	1	0,7
Tratamiento recomendado: ceftriaxona	1	0,7

^aSobre las 139 respuestas con comentarios

Merece la pena destacar los 14 respuestas que reflejan la preocupación porque el caso se complique con la aparición del síndrome hemolítico urémico, ya instando a mantener una vigilancia activa o aconsejando que no se administren antibióticos, por el mayor riesgo de que los pacientes tratados desarrollen dicho síndrome (ver más adelante). Por otra parte, la mayoría de comentarios terapéuticos giran alrededor de la idea de no administrar antimicrobianos. Tan sólo seis respuestas hacen mención a la conveniencia de utilizarlos y en cuatro ocasiones se sugiere un tratamiento concreto.

ADDENDUM. TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR *E. coli* O157:H7. OPINIONES Y CONTRADICCIONES

En este apartado, se ha realizado una revisión de las diferentes opiniones publicadas acerca de los antibióticos recomendados en el tratamiento de estas infecciones y los niveles de resistencia que dichas cepas presentan en la actualidad (comentados previamente), sobre las ventajas que éstos aportan y, fundamentalmente, sobre las repercusiones que tienen los diversos antimicrobianos sobre la producción de verotoxina por parte de estas cepas.

Existen en estos momentos muy pocos datos sobre los antibióticos recomendados, así muchos autores no aceptan el tratamiento de la diarrea por *E. coli* O157 y otros como el Ministerio de Sanidad Japonés y el National Welfare norteamericano recomiendan fosfomicina, norfloxacino o kanamicina por vía oral en niños y fosfomicina o una fluoroquinolona, también por vía oral, en los adultos, durante las fases iniciales de la infección. Sin embargo, se desconoce si el síndrome hemolítico urémico o la púrpura trombopénica mejoran con el uso de los mismos, o incluso si los antimicrobianos pueden llegar a ser factores desencadenantes de su aparición (Tsuboi *et al.*, 1998). Algunos estudios realizados en Japón, administrando tratamiento antibiótico a niños en la fase de gastroenterocolitis, no demostraron una reducción significativa de las complicaciones, ni tampoco el uso de éstos mejoró o redujo la duración del síndrome hemolítico urémico (Koshaka *et al.*, 1997). Sin embargo, se han publicado resultados de otros estudios (Moriguchi *et al.*, 1997) que apoyarían el uso de ciertos antibióticos como los recomendados anteriormente.

Hay que resaltar los interesantes (y controvertidos) estudios que se están realizando sobre el efecto del incremento de la producción de toxina tipo Shiga por la acción que los antimicrobianos ejercen sobre la bacteria. Así, Zhang *et al.* (2000) llegan a la conclusión de que el uso de determinados antibióticos como las fluoroquinolonas (ciprofloxacino), pero no de la fosfomicina, incrementa la producción de verotoxina, debido a que aumentan la transferencia intraintestinal del profago Sxt2 de una cepa de *E. coli* a otra. Otros estudios previos, como el de Yoh *et al.* de 1999, apoyan estos datos, concluyendo que las concentraciones subinhibitorias de las quinolonas estimulan la producción de VT1 y de VT2, lo que no ocurre con los macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina). Ito *et al.* (1997), recomendó como tratamiento de la diarrea por *E. coli* O:157 a los antibióticos que inhiben la síntesis proteica sobre los restantes, incluidos los que actúan sobre la síntesis de la pared celular, como la fosfomicina, ya que los primeros no estimularían la liberación de verotoxina. Siguiendo con las controversias, Yoh *et al.* (1997) publica la estimulación de la producción de verotoxina por acción de la fosfomicina. Posteriormente Izumikawa *et al.* (1998), comprueban que, aunque dicha estimulación se produce, sin embargo, la fosfomicina impediría la penetración de la bacteria y de sus toxinas en las células intestinales humanas, disminuyendo la producción de IL-8, TNF-alfa y de otros mediadores esenciales en la producción del síndrome hemolítico urémico y, por tanto, apoyando su uso terapéutico.

Así pues, es muy complicado saber cuáles son los antimicrobianos indicados para el tratamiento de estas infecciones y, probablemente, la función del microbiólogo en estos casos es identificar correctamente la bacteria y establecer un contacto fluido con los clínicos para decidir conjuntamente la conveniencia de administrar dicho tratamiento y, si fuese necesario, llevar a cabo las pruebas de sensibilidad a ciertos antibióticos alternativos así como otros estudios complementarios.

BIBLIOGRAFÍA

Ito T, Akino E, Hiramatsu K. Evaluation of antibiotics used for enterohemorrhagic *Escherichia coli* enteritis-effect of various antibiotics on extracellular release of verotoxin. *Ansenshogaku Zasshi* 1997; 71:130-135.

Izumikawa K, Hirakata Y, Takemura H, Maesaki S, Ori M, Yamada Y, Kohno S, Kamihira S. *Escherichia coli* O157 interactions with human intestinal Caco-2 system and the influence of fosfomicin. *J Antimicrob Chemother* 1998, 42:341-347.

Kohsaka T, Tagawa M, Ito H. The old and new problems of the antibiotic treatment in hemorrhagic enterocolitis and hemolytic uremic syndrome, according to Japanese epidemiological studies. *Nippon Rinsho* 1997; 55:706-714.

Meng J, Zhao S, Doyle MP, Joseph SW. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* O157:H7 and O157:NM from animals, food and humans. *J Food Prot* 1998; 61:1511-1514.

Moriguchi N, Yagi K, Yamamoto T, Yoshioka K, Kubo S. The drug sensitivity of enterohemorrhagic *Escherichia coli* and

antibiotic treatment for hemorrhagic enterocolitis - from an outbreak in Sakai City. Japan J Antibiot 1997; 50:591-596.

Tsuboi I, Ida H, Yoshikawa E, Hiyoshi S, Yamaji E, Nakayama I, Nonomiya T, Shigenobu F, Shimizu M, O'Hara K, Sawai T, Mizuoka K. Antibiotic susceptibility of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O:157:H7 isolated from an outbreak in Japan in 1996. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:431-432.

Yoh M, Honda T. The stimulating effect of fosfomycin, an antibiotic in common use on the production/release of verotoxin-1 from enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 *in vitro*. Epidemiol Infect 1997; 119:101-103.

Yoh M, Frimpong EK, Voravuthikunchai SP, Honda T. Effect of subinhibitory concentrations of antimicrobial agents (quinolones and macrolide) on the production of verotoxin by enterohemorrhagic *E.coli* O:157:H7. Can J Microbiol 1999; 45:732-739.

Zhang X, McDaniel A, Wolf LE, Keusch GT, Waldor MK, Acheson DW. Quinolone antibiotics induce Shiga toxin -encoding bacteriophages, toxin production, and death in mice. J Infect Dis 2000; 181:664-670.