



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENTO DE GENETICA Y MICROBIOLOGIA
FACULTAD DE MEDICINA

Estudio microbiológico, clínico y epidemiológico de
Yersinia enterocolitica

Tesis presentada para optar al grado de
Doctor por Mercè Gurguí Ferrer

Barcelona, Octubre de 1986

IV. Discusión

IV. Discusión

Técnicas de aislamiento

Las dificultades para la obtención de un buen medio para el aislamiento de Yersinia de productos polimicrobianos, queda reflejada en el hecho de que se han diseñado muy diversos medios para este propósito además de los clásicos de Mac Conkey y Salmonela-Shigela y una variante del mismo con una concentración incrementada de deoxicolato sódico (2 g/100 ml). Entre los nuevos destacan el medio de celobiosa arginina-lisina (60), el agar pectina (59), el agar oxalato sódico (61) y por último, diseñado en 1979, el medio de cefsulodin-irgasan-novobiocina de Schiemann (62).

Para el enriquecimiento se ha recomendado la incubación de agua peptonada a 40C durante 3 semanas, el medio de Rappaport modificado y diversas modificaciones del caldo selenito (63).

Por último en 1980 Aulisio, Mehlman y Sanders (69) recomendaron el tratamiento con álcali de muestras de alimentos para el aislamiento de yersinias a partir de estos productos y Weissfeld y Sonnenwirth en 1982 utilizaron este método para su aislamiento de las heces (70).

De la revisión de la bibliografía de la que se obtienen datos fragmentarios y poco concluyentes y en la que no existe una comparación de las diversas técnicas de aislamiento así como de nuestra propia experiencia con esos medios, pudimos sin embargo, llegar a algunas conclusiones previas para plantear la evaluación de las técnicas y medios de cultivo.

Seleccionamos los medios de Mac Conkey y Salmonela-Shigela por el amplio uso que se hace de ellos en los laboratorios de bacteriología para el aislamiento de diversos enteropatógenos y este último en especial porque de nuestra propia experiencia, confirmada por

otros trabajos publicados, teníamos la impresión de que se trataba de uno de los mejores medios disponibles para este propósito. El medio de CIN se seleccionó porque poseíamos una limitada experiencia de su superioridad sobre el SS desoxicolato y el CAL.

Por otra parte evaluamos la técnica de tratamiento directo con álcali para compararla con los medios de cultivo utilizados.

Como pudo observarse en los resultados, el medio de CIN fue el que ofreció mejores resultados en siembra directa en relación a los de SS y McC con diferencias estadísticamente significativas aunque el de SS fue también superior al de McC.

Sin embargo, pudimos constatar que, como sucede para otros enteropatógenos, los medios poco selectivos en este caso el de Mac Conkey, son superiores a los selectivos para ser utilizados tras técnicas de enriquecimiento que someten a stress biológico a las bacterias. Así a todas las diluciones de gérmenes estudiados (de 10^6 a 10^2) se constató después de tratamiento con KOH mejores resultados en la siembra en McC que en CIN o SS.

La gran laboriosidad y necesaria precisión en la manipulación en la técnica de tratamiento con KOH y la obtención de idénticos resultados que en la siembra directa en CIN nos evidenció que el mejor método para el aislamiento directo de Yersinia era la utilización del medio de CIN.

Han existido diversas comunicaciones respecto a la utilidad del enriquecimiento en frío para el aislamiento de Yersinia. Algunos autores han conseguido incrementos de los aislamientos de cepas de yersinia patógenas (65,66) en tanto que otros señalan que solo se incrementa el aislamiento de cepas no patógenas (67,68).

En nuestra experiencia (Tabla 28) sobre 136 cepas aisladas hemos podido demostrar que ambas conclusiones son ciertas, existe un

incremento del 16'7% de las cepas patógenas aisladas por enriquecimiento en frío respecto al medio de CIN y del 28'6% respecto al medio de SS. Estos datos han sido obtenidos sobre 42 cepas patógenas de Y. enterocolitica 0:3. Además, de 97 cepas no patógenas, solo 4 se aíslan por técnica directa en todos los medios en tanto que todas se aíslan tras enriquecimiento en frío.

Hay que destacar que hemos utilizado una técnica de enriquecimiento en frío a 4°C seguida de centrifugación y tratamiento del sedimento con KOH y posterior siembra en el medio de Mac Conkey.

Epidemiología

Epidemiología humana

Del estudio de 5199 pacientes afectados de enteritis se han aislado 42 cepas de yersinias enteropatógenas correspondientes todas ellas al biotipo 4 serogrupo 3, no aislándose otros serotipos considerados enteropatógenos.

Este serotipo había sido aislado en nuestro país previamente tanto en nuestro laboratorio como en otros. El incremento en la tasa de aislamiento respecto a años anteriores y respecto a otras estadísticas se debe sin duda a la utilización del medio de CIN y en parte, en el 16'7% de las cepas, a la utilización de la técnica de enriquecimiento en frío y posterior tratamiento con KOH. En efecto Castillo et al. (221) aíslan Y. enterocolitica biotipo 4 en el 0'36% de 14.331 muestras estudiadas, López-Brea et al. (222) la aíslan en el 0'45% de 13.200 coprocultivos. Nosotros aislamos este bioserotipo en el 0'80% de los coprocultivos practicados.

Hay que destacar que no se aisló ninguna cepa de los serotipos 05,27, 08 ni 09 estos dos primeros descritos recientemente como patógenos en Europa (35,36,210).

Estos datos están de acuerdo con los recogidos por Calvo et al. (223) sobre 551 cepas remitidas desde España al Centro Internacional de Yersinias del I. Pasteur de Paris en el que se identifican 300 cepas del serotipo 3 y 2 (Madrid y Granada) del serotipo 09.

Por lo que respecta a otros bioserotipos y especies cabe destacar el gran número de cepas aisladas, en contraste con la experiencia previa de este laboratorio y de otros que no han utilizado los medios y técnicas señaladas.

En efecto, a lo largo del estudio se han aislado 77 cepas de Y. enterocolitica del biotipo 1 y 5 cepas del biotipo 3. Del biotipo 1 se han aislado 21 serogrupos diferentes y 2 cepas no tipables así como 2 no tipadas.

Hay que destacar que las cepas de los serotipos 06,30; 07,8,13; 07,8,13,19; 010,34; 010,K1,34; 010,K1,37; 013,025,35,28,028; 030,034 y 036 se han aislado por primera vez en nuestro país.

Asimismo se aislaron dos serotipos distintos en el biotipo 3, los 07,8 y el 016,34 este último por primera vez en nuestro país. Se aisló también una cepa no tipable.

Por lo que respecta a otras especies hay que señalar que se han aislado 11 cepas de Y. frederiksenii correspondientes a 5 serogrupos 03, 04,10,14,16, 035, 044, 052(52,53), que se describen por primera vez en España y 6 cepas no tipables.

Se aislan asimismo 2 cepas de Y. kristensenii de los serogrupos 011 y 012 también descritas por vez primera en nuestro país y dos cepas de Y. intermedia correspondientes a los serogrupos 03,37 y 018 también detectados por primera vez.

Así pues aparte las cepas patógenas, entre las cepas consideradas como no patógenas las más frecuentes son las correspondientes al biotipo 1 de Y. enterocolitica seguidas de las del biotipo 3 y Y. frederiksenii y Y. kristensenii, Y. intermedia.

Este gran número de cepas no patógenas no había sido jamás aislado en nuestro país. Castillo et al. aislan 32 de estas cepas, Dorronsoro (224) aísla 11 cepas, en tanto que en este trabajo se detectan para un número de coprocultivos de alrededor de la mitad de estos autores, 97 cepas.

Estos datos demuestran la importancia de la correcta especiación y bioserotipado de las cepas aisladas de enriquecimiento en frío para diferenciar las cepas patógenas de las no patógenas.

Las asociaciones en los aislamientos humanos con S. enteritidis, C. jejuni y S. sonnei tienen lugar con una frecuencia relativa proporcional a la de su aislamiento como patógenos únicos lo que hace pensar en una asociación casual entre ellos.

Epidemiología animal

El estudio de la epidemiología animal se ha efectuado en todos los casos a partir de muestras fecales utilizando la técnica de enriquecimiento señalada y obviando la siembra directa. Se han estudiado aves (50 gallinas y 120 palomas), mamíferos (74 vacas, 110 cerdos, 100 conejos y 110 perros) así como 220 micromamíferos salvajes de 7 especies diferentes (Tabla 31).

Hay que destacar que Y. enterocolitica serotipo 3, el único patógeno detectado en este estudio, lo aislamos de muestras fecales de cerdo en 6 casos y de un perro. Estos datos coinciden en parte con los de Hurvell (225) quien en una revisión exhaustiva de la bibliografía señala su aislamiento de cerdos, perros, gatos y

micromamíferos, ya que en nuestro trabajo no estudiamos gatos y no aislamos ninguna cepa de micromamíferos a pesar de haber estudiado un número de 220 que era significativo.

Por lo que respecta a las cepas no patógenas el mayor número fue aislado en micromamíferos con 91 cepas que representa el 41'3% de los animales estudiados con predominio de Y. enterocolitica biotipo 1 que está ampliamente distribuido en el mundo animal, Y. frederiksenii, Y. kristensenii y Y. intermedia. En segundo lugar estas cepas se aíslan de ganado vacuno y porcino y en menor proporción de perros, lepóridos y aves. Estos datos concuerdan con los de Kapperud (21,22), Brewer et al. (25) y Shayegani et al. (26).

En su conjunto Y. enterocolitica biotipo 1 es la aislada con mayor frecuencia de los animales, seguida de Y. frederiksenii. Este perfil es semejante al observado en el hombre.

Hay que destacar el aislamiento a partir de una muestra de heces de cerdo de una cepa de Y. pseudotuberculosis.

Epidemiología en alimentos

En concordancia con los resultados obtenidos en la epidemiología animal las únicas cepas de Yersinia enterocolitica 03 se obtuvieron a partir de carne de cerdo no aislándose de otros alimentos animales (cárnicos y pescado), ni vegetales. También se aisló una cepa de Y. pseudotuberculosis a partir de una muestra de lengua de cerdo.

La especie más ampliamente distribuida entre los alimentos fue Y. intermedia seguida de Y. enterocolitica biotipo 1. Estos datos coinciden con los de Lee et al. (63,226).

Epidemiología en aguas

En el medio acuático se aisló Y. enterocolitica biotipo 1, Y. intermedia y Y. frederiksenii.

En conclusión hay que señalar que el único reservorio de Y. enterocolitica biotipo 4 serogrupo 3 ha sido el cerdo aunque el animal que porta yersinia no patógenas con más frecuencia es el ganado vacuno, aparte de los micromamíferos en los que estas cepas parecen constituir parte de la flora causal estable.

El microorganismo distribuido más ampliamente entre todos los animales ha sido Y. enterocolitica biotipo 1, este dato se constata también en el hombre, seguida de Y. intermedia cuyo aislamiento en el hombre es excepcional.

En los alimentos se obtienen los mismos datos respecto a la frecuencia de aislamientos de cepas no patógenas siendo Y. enterocolitica biotipo 1 la aislada con mayor frecuencia seguida de Y. intermedia. La carne de cerdo, sin embargo, es el alimento más frecuentemente contaminado por estas cepas, que son raras en el vacuno.

Las aguas reflejan un patrón epidemiológico semejante.

Así pues, parece demostrado que aparte la posible transmisión al hombre a partir de animales domésticos (perros y gatos) la fuente principal sino única la constituye la carne de cerdo.

Clínica

Pacientes con infección digestiva por Y. enterocolitica 03.

En 20 de los 22 pacientes se aisló Y. enterocolitica 03 por técnica directa lo que constituye un índice de la abundancia del microorganismo en el tubo digestivo y un criterio indirecto de significación patógena. En los otros dos casos se aisló tras enriquecimiento en frío.

Por lo que respecta a las pruebas serológicas (AD, FC y EIA), de los 20 casos con coprocultivo directo positivo, en 12 fueron positivas las tres pruebas, en 4 la AD y EIA con fijación de complemento negativa. En estos casos, sin embargo, el período de tiempo transcurrido entre las manifestaciones clínicas y la realización de las pruebas serológicas era muy breve, entre 4 y 6 días, lo que probablemente indica que esta última prueba, como sucede en otras infecciones, aún no se había positivizado.

La correlación entre los títulos serológicos y el momento de la extracción respecto al proceso patológico se recogen en la figura 4 donde puede observarse que la AD y EIA se positiviza precozmente en tanto que la FC se positiviza de modo más tardío.

En un paciente solo se pudo practicar la AD y EIA resultando ambas positivas. En otro solo la EIA que resultó positiva.

En los dos pacientes con serología negativa y aislamiento directo en uno se detectó en el estudio parasitológico de heces G. lamblia y en otro se aisló C. jejuni sin que podamos interpretar esta falta de respuesta serológica.

Sin embargo, hay que destacar que estos casos con serología negativa, aunque en las heces se detectaron otros enteropatógenos, eran niños de edad inferior a los 13 meses. Estos datos concuerdan

con los de Bottone (74) y Braunstein (227) que en niños pequeños, desnutridos o pacientes inmunodeprimidos en los que la respuesta serológica es escasa, detectan títulos bajos o negativos.

En los dos pacientes con aislamiento tras enriquecimiento, uno presentaba una AD positiva con FC negativa y EIA en el límite de la significación. El otro, sin embargo, se aisló por técnica directa una S. sonnei con pruebas serológicas negativas por lo que puede considerarse como un portador.

Al evaluar las manifestaciones clínicas pudo constatar el predominio de la diarrea en 20 casos, siendo mucho menos constantes los otros signos ya que solo se detectó fiebre en 10 casos, dolor abdominal difuso en 8 y vómitos en 2. El dolor pseudopendicular se presentó en 2 casos así como eritema nodoso en 2 casos y artritis reactiva en 2. Presentaron deshidratación 2 pacientes.

Es interesante destacar que los pacientes con sintomatología inmunológica presentaron títulos de AD y EIA más elevados.

Pacientes en los que se aíslan otros serogrupos distintos del 03

En los pacientes en los que se aislaron otros serogrupos de Y. enterocolitica distintos del 03 el microorganismo se aisló únicamente por enriquecimiento en frío excepto una cepa del serogrupo 025,35,28 que se aisló por técnica directa.

En estos pacientes se realizaron pruebas serológicas frente a la cepa homóloga por aglutinación directa y fijación de complemento, pero no se realizó EIA por haberse evaluado como equivalente a la AD con el antígeno 03.

En los pacientes del serogrupo 05 la aglutinación directa y fijación de complemento fueron negativas. De los 4 pacientes con Yersinia

enterocolítica 06 en dos la serología fue negativa no pudiéndose practicar en dos de los que en uno se aisló simultáneamente C. jejuni y S. sonnei.

En los pacientes con Y. enterocolítica 07,13,19; 013; 025,35 respectivamente, la aglutinación directa no pudo efectuarse por haberse aislado cepas rugosas y la FC fue negativa. En el paciente con Y. enterocolítica 025,35,38 a pesar del aislamiento directo de la cepa en un paciente con enteritis aguda, las pruebas serológicas fueron negativas. También lo fueron en 6 pacientes con Y. enterocolítica 030 y uno con 039,41.

A pesar de que la clínica aguda de 13 de estos pacientes era la gastroenteritis solo en dos se detectó otro microorganismo que justifica la enteritis, en un caso S. sonnei y C. jejuni, y en otro S. enteritidis.

Cinco de estos pacientes presentaban cuadros extraintestinales que tradicionalmente se han asociado a la infección por yersinia, dos con Y. enterocolítica 05 tenían una artritis reumatoide, otro con Y. enterocolítica 06 presentaba una artritis reumatoide y un eritema nodoso y dos con Y. enterocolítica 030 presentaban una espondiloartritis anquilopoyética y una enfermedad de Crohn. Todos, como ya se ha señalado arriba, presentaban serología negativa.

Por tanto consideramos en base a estos datos que estas cepas de Y. enterocolítica no poseen carácter patógeno evaluado en función de la respuesta inmunológica del huésped. Asimismo estos datos son coincidentes con el estudio sobre la patogenicidad de estas cepas presentado más adelante.

Aunque Ebringer et al. (165) describen el aislamiento de Y. enterocolítica biotipo 1 de pacientes con gastroenteritis y de pacientes con enfermedades reumáticas, espondilitis anquilopoyética

y artritis reumatoide en nuestra experiencia, a pesar que hemos aislado este biotipo de algunos pacientes con estos procesos patológicos, por la falta de respuesta serológica, la negatividad de los marcadores de patogenicidad y porque nunca se han aislado de los controles posteriores no podemos involucrarlos como responsables de dichos cuadros clínicos.

Pacientes con manifestaciones reumáticas

De los 97 pacientes estudiados con procesos reumáticos no específicos aunque se incluye un lupus que debutó como una monoartritis, tres presentaron coprocultivo positivo para Y. enterocolitica 03 con títulos significativos de AD (1/512-1/8192) y EIA (34.800-132.800 U). De estos pacientes con el coprocultivo positivo, uno presentaba una sacroileitis HLA-B27 positiva con gastroenteritis, otro estaba afecto de una monoartritis con fiebre y una gastroenteritis aguda y el último presentaba una artritis metacarpofalángica con un eritema nodoso y sin diarrea. Hay que considerar que los fenómenos reactivos correspondían a la infección por Y. enterocolitica.

El resto de 12 pacientes con serología positiva pueden dividirse en dos grupos. En el primer grupo que incluye cinco pacientes con los diagnósticos de sacroileitis (1 paciente), poliartritis (2 pacientes) y monoartritis (2 pacientes) todos presentaron títulos serológicos elevados de AD (entre 1/128 y 1/8192) y EIA (entre 33.000 y 184.000 U). Uno de los pacientes con poliartritis era HLA-B27 positivo y el otro presentaban un síndrome de Raynaud asociado.

En el segundo grupo de 6 pacientes que incluye un paciente afecto de sacroileitis, otro de poliartritis y 4 de monoartritis, todos presentaban las pruebas de aglutinación directa negativas y las pruebas de EIA positivas pero a títulos bajos, entre 23.887 U y

41.467 U por lo que no pueden incluirse de modo concluyente como procesos secundarios a la infección por Yersinia.

Sin embargo, Granfors (76,80) describe algunos casos en los que la discordancia entre títulos positivos por EIA y negativos por AD pueden deberse a la presencia de anticuerpos de la clase IgA e IgG que carecen de actividad aglutinante. Este autor estudia la persistencia de las distintas inmunoglobulinas en 6 pacientes infectados por Y. enterocolitica y encuentra que las IgM persisten solo entre 1 y los 3 meses después del inicio de la enfermedad. En cambio las IgG suelen persistir entre 5 y 14 meses y las IgA entre 3 y 12 meses. En su estudio destaca que en 3 pacientes afectados de artritis a los 9 y 14 meses persistían las IgA mientras que en los pacientes sin artritis, las IgA desaparecían a los 3 meses.

Un paciente afecto de monoartritis con AD negativa y EIA de 36.269 U fue posteriormente diagnosticado de lupus eritematoso.

El resto de 82 pacientes estudiados presentaban la serología para Y. enterocolitica 03 negativa.

Hay que destacar que en todos los pacientes se detectaron resultados negativos por AD frente al antígeno de Y. enterocolitica 09, coincidiendo con los datos epidemiológicos previos relativos al aislamiento de este patógeno en este trabajo.

También hay que señalar que en 3 pacientes ya presentados en los que se aislaron Y. enterocolitica correspondientes a serotipos diferentes del 03 y 09 en los que se aisló Y. enterocolitica 05 (2 pacientes) y 06 (1 paciente que asociaba eritema nodoso) la serología fue, frente a las cepas homólogas, negativa. También fue negativa en un paciente afecto de espondilitis anquilopoyética del que se aisló Y. enterocolitica 030.

De todo ello podemos concluir que los fenómenos reactivos en nuestra experiencia se dan en las infecciones por Yersinia de modo significativo tras la infección por Y. enterocolitica biotipo 4 serogrupo 3 en una proporción del 8'2% de estos procesos.

En nuestra experiencia ni Y. enterocolitica 09 ni otros serotipos de Y. enterocolitica causan procesos reactivos.

Pacientes con enfermedad inflamatoria crónica del intestino.

Se han estudiado 14 pacientes afectos de enfermedad de Crohn en brote agudo. Todos los pacientes presentaron coprocultivos negativos para Yersinia y la serología por AD y EIA frente a Y. enterocolitica 03 y por AD frente a Y. enterocolitica 09 fue en todos ellos negativas.

Como otros autores han señalado, no hemos podido hallar una correspondencia entre la enfermedad de Crohn y la infección por Yersinia (147,148).

Pruebas de patogenicidad

Los factores que justifican la patogenicidad de Yersinia no son absolutamente conocidos y dependen posiblemente de factores estructurales y funcionales (ver parte teórica).

En los últimos años, sin embargo, se han señalado una serie de propiedades que se correlacionan con la patogenicidad (98,99) entre éstas, la calcio dependencia a 37°C (92), la autoaglutinación, la prueba del rojo congo (228) y otros que resultan sencillos en relación a las pruebas de patogenicidad en animales de experimentación.

Se sabe por otra parte, que las cepas patógenas albergan un plásmido que codifica para alguna de las estructuras y funciones involucradas en la patogenicidad. Su determinación es asimismo compleja y su identificación difícil.

En este trabajo para evaluar la patogenicidad de las cepas aisladas se han empleado tres parámetros, la calcio dependencia, fenómeno por el que en ausencia de Ca las cepas patógenas que albergan el plásmido de patogenicidad no crecen a 37°C y sí a 28°C. En la práctica y ajustando las concentraciones de Ca se consigue que las colonias patógenas crezcan a 37°C con un tamaño diminuto que permite diferenciarlas de las grandes (sin plásmido) y pueden ser sometidas a estudio de autoaglutinación y pirazinamidasasa (103).

Esta última prueba presenta un gran interés ya que resulta negativa en las cepas patógenas independientemente de que posean el plásmido (patogenicidad actual) o no (patogenicidad potencial).

Para poder correlacionar los resultados solo se estudiaron las cepas que habían sido aisladas de pacientes de los que se disponía serología.

De 21 cepas de Y. enterocolitica 03, 19 presentaron calcio dependencia. Las colonias diminutas presentaron autoaglutinación y prueba de la pirazinamidasa negativa, caracteres de patogenicidad que se correspondían con los datos clínicos y serológicos.

Una cepa, la 790-C no presentó calcio dependencia recuperándose solo colonias grandes que como era de esperar presentaron la prueba de la autoaglutinación negativa pero la de la pirazinamidasa negativa como corresponde a cepas potencialmente patógenas que han perdido el plásmido de patogenicidad.

Otra cepa, la 479-C no presentó calcio dependencia y no producía autoaglutinación pero la pirazinamidasa era positiva. Este fenómeno no supimos como interpretarlo pues la cepa se aisló de un paciente por técnica de enriquecimiento y aunque presentó una AD positiva la FC y la EIA fueron negativas.

Todas las cepas que no correspondían al serogrupo 03 ya presentadas y discutidas, aisladas de pacientes con serología negativa para el antígeno homólogo, no presentaron calcio dependencia. La autoaglutinación fue negativa y la pirazinamidasa positiva de acuerdo con lo esperado.

Una cepa, sin embargo, la 150-C de Yersinia enterocolitica 030 presentó disociación, las colonias grandes y las pequeñas no autoaglutinaban pero las colonias grandes eran pirazinamidasa positivas en tanto que las pequeñas era pirazinamidasa negativa. Tampoco hemos podido explicar este fenómeno.

De estos datos puede deducirse que las pruebas señaladas son de fácil y rápida realización y poseen un gran valor indicativo de la patogenicidad ya que en 20 de 21 cepas patógenas y 23 de 24 no patógenas los resultados se ajustaron a los datos de la respuesta inmune del huésped. Por ello recomendamos su empleo en clínica.

Carácteres metabólicos

Todas las cepas fueron identificadas en base a sus carácteres metabólicos según técnicas y criterios previamente descritos.

En ellos se han detectado diversas atípías y algunas cepas no han podido ser identificadas estando pendientes de posteriores estudios.

Interesa destacar las atípías de aquellos caracteres que se utilizan para la selección (screening) de las cepas aisladas en medios selectivos y diferenciales ya que si no se tiene en cuenta este hecho pueden descartarse cepas atípicas que corresponden al género Yersinia.

Estos caracteres son la lactosa, la ONPG y la ureasa. En 138 cepas de origen humano se han detectado atípías para esos caracteres. En 10 cepas, (7 de Y. enterocolitica biotipo 1, 1 de Y. enterocolitica biotipo 4 y 2 de Y. intermedia) la lactosa ha sido positiva a las 24 horas. Ello significa que cuando se utiliza ese marcador en los medios de cultivo si solo se estudian las colonias lactosa negativas se pierde el 7'2% de las cepas de este género.

También se han detectado 3 cepas de Y. enterocolitica biotipo 4 como ONPG negativas, y tres cepas de Y. enterocolitica biotipo 1 como ureasa negativa.

Estas pruebas se utilizan en general para el screening de estos microorganismos.

Estas atípías también se han detectado en cepas de origen no humano. En 4 cepas, 3 de Y. enterocolitica y 1 de Y. kristensenii la lactosa era positiva a las 24 horas.

En tres cepas (dos de Y. enterocolitica y una de Y. kristensenii) la ONPG era negativa, en una cepa de Y. intermedia biotipo 2 la ureasa era negativa y una cepa de Y. enterocolitica biotipo 1 producía gas en glucosa.

Mayor interés por su originalidad ya que constituye la primera descripción de este hallazgo, lo constituye la detección de 14 cepas correspondientes a cuatro especies, Y. enterocolitica, Y. intermedia, Y. kristensenii y Y. frederiksenii con pigmento amarillo intenso.

Este pigmento se produce en Mueller Hinton de forma intensa, no se produce en agar usual, Mac Conkey, y muy débilmente en el medio de Tween 80 para estudio de lipasa.

Solo se produce a 22 y preferentemente a 28°C no produciéndose a 37°C ni en anaerobiosis independientemente del medio y la temperatura utilizada.

El tratamiento con solventes de los lípidos con técnicas usuales no permite la extracción del pigmento requiriéndose la alcalinización de la solución de tratamiento para su extracción por dichos solventes.

La caracterización de este(os) pigmento(s) está en curso.

Sensibilidad a los antimicrobianos

Las cepas aisladas se han dividido para comparación de la sensibilidad a los antimicrobianos en dos grupos según su origen, humano y no humano.

Como es sabido las cepas de Yersinia presentan diversos grados de resistencia a los antibióticos beta-lactámicos como consecuencia, en parte, de la presencia de beta-lactamasas cromosómicas y suelen ser sensibles a un gran número de antibióticos.

Por lo que respecta a los medicamentos de elección en las infecciones intestinales, la tetraciclina y el cotrimoxazol, todas las cepas de origen humano incluyendo las de Y. enterocolitica biotipo 4 patógenas, fueron sensibles a este antibiótico y todas fueron sensibles al co-trimoxazol excepto 6 cepas de Y. enterocolitica biotipo 4 patógenas, de las 37 estudiadas. Así pues, dentro del bioserotipo patógeno en nuestro medio, el 16% de las cepas son resistentes a co-trimoxazol.

El resto de los 12 antibióticos no betalactámicos estudiados fueron activos frente a las cepas de Yersinia excepto una cepa de Y. enterocolitica biotipo 1 de las 77 estudiadas que fue resistente a cloramfenicol y 2 de ese grupo que fueron resistentes a tetraciclina. Cabe destacar, por otra parte, que las 37 cepas de Y. enterocolitica biotipo 4 de origen humano aunque fueron sensibles a gentamicina, tobramicina, ampicilina, kanamicina y netilmicina fueron resistentes en proporción variable a neomicina (3%), espectinomicina (8%) y estreptomina (60%).

Datos muy semejantes se obtuvieron de las cepas de origen animal siendo de destacar la sensibilidad de todas las cepas incluyendo las de Y. enterocolitica biotipo 4 a tetraciclinas y la presencia de un 12% de cepas de este serotipo resistentes a cotrimoxazol siendo sensibles a los aminoglicósidos estudiados, gentamicina, tobramicina y ampicilina.

Por último, señalar que las 2 cepas de Y. pseudotuberculosis fueron resistentes a colistina como lo fueron 1 de Y. kristensenii de 16, 1 de Y. frederiksenii de 29, 5 de Y. intermedia de 9, 2 de Y. enterocolitica biotipo 1 de 5 estudiadas.

Por lo que respecta a los antibióticos beta-lactámicos cabe destacar que Y. pseudotuberculosis fue sensible a todos estos antimicrobianos y en el resto de las especies todas las cepas presentaron un alto grado de resistencia a ampicilina y carbenicilina aunque Y. kristensenii el 50% de las cepas fueron sensibles a ampicilina y el 100% a carbenicilina. Todas fueron sensibles a piperacilina excepto 2 cepas de 38 de Y. frederiksenii.

Asimismo presentaron un alto grado de resistencia a cefalotina y cefoxitina excepto las 18 cepas de Y. kristensenii que fueron sensibles a cefoxitina. Todas fueron sensibles a cefotaxima.

De todo ello puede concluirse que las tetraciclinas son activas frente a todas las cepas patógenas de Yersinia y el co-trimoxazol es activo en cifras que varían del 84 al 88% de las cepas. Aunque debe efectuarse antibiograma para confirmar estos datos en cada cepa aislada, pueden utilizarse ambos antimicrobianos de modo empírico.

Todas las cepas patógenas eran sensibles a la gentamicina por lo que puede administrarse con seguridad en las formas extraintestinales.

La sensibilidad a la cefotaxima probablemente permite su utilización aislada o en asociación a gentamicina en las formas septicémicas severas.

V. Conclusiones

Conclusiones

1. En el estudio experimental relativo a los medios de aislamiento, el medio de cefsulodin-irgasan-novobiocina es superior al de salmonela-shigela y éste superior al de Mac Conkey para el aislamiento de cepas patógenas de Yersinia.

Los resultados obtenidos por siembra directa en el medio de cefsulodin-irgasan-novobiocina de Schiemann son equivalentes al tratamiento de las muestras con álcali según la técnica propuesta por Aulisio y colaboradores. La siembra en el medio de cefsulodin-irgasan-novobiocina es la mejor técnica que se dispone actualmente para el aislamiento de yersinias patógenas por técnicas de siembra directa.

2. De la evaluación de los diversos medios y técnicas utilizadas en el estudio clínico puede concluirse que la técnica de enriquecimiento en frío seguida de la modificación personal de tratamiento con álcali y siembra en Mac Conkey permite incrementar en un 16'7% (7 cepas sobre 42) el número de cepas de yersinias patógenas aisladas.

Esta técnica ha permitido asimismo detectar 97 cepas de diversas especies de Yersinia no patógenas de las que solo 4 se aislaron por siembra directa en los medios de cefsulodin-irgasan-novobiocina, salmonela-shigela y Mac Conkey.

3. El único bioserotipo patógeno de Yersinia aislado con frecuencia significativa en nuestro medio es Yersinia enterocolitica biotipo 4 serogrupo 3 que se aísla en el 0'8% de los pacientes con enteritis y significa el 3'8% de las bacterias enteropatógenas causantes de enteritis en nuestro medio.

4. La utilización de las técnicas de enriquecimiento en frío permite incrementar en un 16'7% la tasa de aislamiento de Y. enterocolitica biotipo 4 serotipo 3 y también permite el aislamiento de cepas de Yersinia no patógenas en el 1'8% de los coprocultivos realizado. Este hecho comporta la necesidad de una correcta identificación a nivel de especie, biotipo y serotipo de las cepas de Yersinia aisladas para diferenciar los bioserotipos patógenos de los no patógenos.
5. Las cepas no patógenas de origen humano aisladas en este trabajo incluyen setenta y siete cepas de Y. enterocolitica biotipo 1 correspondientes a 21 serogrupos diferentes, cinco correspondientes al biotipo 3 de las que se detectan 2 serotipos diferentes, once cepas de Y. frederiksenii correspondientes a cinco serogrupos, dos de Y. kristensenii correspondientes a dos serogrupos diferentes y dos de Y. intermedia correspondientes también a 2 serogrupos distintos.

Trece serogrupos de Y. enterocolitica biotipo 1, un serogrupo del biotipo 3 y todos los correspondientes serogrupos detectados en Y. frederiksenii, Y. kristensenii y Y. intermedia han sido aislados por primera vez en nuestro país.

6. Los reservorios animales de Y. enterocolitica biotipo 4 serotipo 3, único patógeno humano detectado, lo constituyen los cerdos y los perros. En nuestro trabajo se demuestra que el 5'5% de los cerdos y el 1% de los perros en nuestro medio son portadores de este patógeno en el tubo digestivo.

También hay que señalar que el cerdo es reservorio de otra especie de Yersinia patógena, Y. pseudotuberculosis que detectamos en el 1% de los animales estudiados.

7. Entre los alimentos, constituye vehículo de Y. enterocolitica biotipo 4 serotipo 3 la carne de abasto de origen porcino, de acuerdo con los datos sobre reservorio animal, habiéndose detectado este patógeno en el 5% de las muestras estudiadas.

8. No se han podido detectar cepas patógenas del género Yersinia en las muestras hídricas estudiadas.
9. En 19 de 20 pacientes con coprocultivo positivo a Yersinia enterocolitica biotipo 4 serotipo 3 por técnica directa se detecta una respuesta inmune frente al antígeno homólogo que puede considerarse significativa en relación a los títulos medios de la población sana evaluados en 72 controles.
10. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la diarrea que se constató en los 20 pacientes, seguida de fiebre y dolor abdominal difuso. Dos presentaron eritema nodoso en un caso asociado a artritis reactiva y otro caso presentó una artritis reactiva aislada. La inespecificidad de la sintomatología no permite efectuar el diagnóstico etiológico de estas enteritis en base a la clínica.
11. Todos los pacientes presentaron títulos de anticuerpos frente a Y. enterocolitica 03 en dos de las tres técnicas utilizadas, superiores por aglutinación directa al 1/128, por fijación de complemento al 1/16 y por enzimoanálisis a 20.000 U en relación a nuestro estándar, valores que son el doble del límite superior de los títulos de la población sana estudiada.
12. La aglutinación directa es la prueba más sensible, específica y precoz de las utilizadas en los pacientes con enteritis, aunque es muy exigente en el control de calidad para la preparación y conservación del antígeno.
13. En 16 pacientes en los que se aislaron otros serotipos distintos del 03, trece con enteritis y tres con procesos reactivos, artritis reumatoide y eritema nodoso, todos presentaron la serología frente al antígeno homólogo negativa. En 15 de ellos se aislaron las cepas tras enriquecimiento en frío y en uno por técnica directa.

14. De 97 pacientes con procesos reumáticos no específicos en tres se aisló por coprocultivo Y. enterocolitica serogrupo 3 y en cinco la serología fue positiva a títulos significativos, por lo que en nuestro medio, el 8'2% de estos procesos pueden atribuirse como reactivos a la infección por Y. enterocolitica 03.
15. Ninguno de los 97 pacientes presentó títulos serológicos positivos para Yersinia enterocolitica 09, por lo que en nuestro medio este serogrupo no es causa significativa de procesos reactivos.
16. De 14 pacientes con enfermedad de Crohn estudiados ninguno presentó títulos serológicos positivos para Y. enterocolitica de los serogrupos 03 y 09, lo que concuerda con la actual impresión de que estos microorganismos no son causa ni se hallan etiológicamente asociados a este proceso.
17. Las pruebas de la calcio dependencia a 37°C, la autoaglutinación y la pirazinamidasas, coincidieron totalmente con los resultados de los estudios serológicos por lo que puede decirse que todas las cepas de Y. enterocolitica serogrupo 03 que dieron respuesta inmune en los pacientes presentaron caracteres "in vitro" asociados a patogenicidad y todas las cepas de otros serogrupos que no despertaron respuesta inmune presentaron negativos "in vitro" los caracteres asociados a patogenicidad.
18. En las cepas de Yersinia de origen humano, se detectaron atipias en los caracteres utilizados para el screening de las colonias crecidas en las placas en proporción variada. En el 7'2% de las cepas aisladas la lactosa era positiva, en el 2'1% de las cepas la ureasa era negativa y en la misma proporción se detectaron cepas ONPG negativas. Estos datos indican que deben utilizarse caracteres adicionales para la detección de las cepas de Yersinia.

19. En 14 cepas aisladas de animales y alimentos correspondientes a cuatro especies diferentes se detectó la producción de pigmento amarillo intenso soluble en disolventes orgánicos y cuya caracterización está en curso. Constituye la primera comunicación del aislamiento de cepas de Yersinia enterocolitica, Y. intermedia, Y. kristensenii y Y. frederiksenii pigmentadas.

20. Las tetraciclinas y el co-trimoxazol son considerados antimicrobianos de elección para el tratamiento de las infecciones intestinales por Yersinia. Todas las cepas del serogrupo 03 aisladas por nosotros fueron sensibles a tetraciclinas y el 84 al 88% de las mismas según el origen, fueron sensibles a co-trimoxazol.

Aunque debe confirmarse la sensibilidad de cada cepa aislada a estos antimicrobianos parece correcto su uso empírico previo. La gentamicina, que se considera de elección para el tratamiento de las infecciones sistémicas por estos patógenos, fue activa frente a todas las cepas del serogrupo 03 aislados.

Aunque no existen datos respecto a la actividad in vivo de la cefotaxima, todas las cepas estudiadas por nosotros, a diferencia de lo que sucede con otros betalactámicos, fueron sensibles a esta cefalosporina. La eficacia de su asociación a la gentamicina en pacientes con infecciones sistémicas graves por Y. enterocolitica merecería ser estudiada in vivo para su evaluación.

VI. Resumen

VI. Resumen

Introducción y objetivos

En la parte teórica de esta Tesis se han revisado las características microbiológicas, epidemiológicas y clínicas de Y. enterocolitica a la luz de los recientes conocimientos.

En la parte experimental se han evaluado las técnicas de aislamiento e identificación de Y. enterocolitica y especies afines, su epidemiología humana, animal, en muestras de alimentos y del medio ambiente, sus manifestaciones clínicas, diagnóstico serológico y estudio de los factores de patogenicidad de las cepas aisladas. Los resultados obtenidos en este trabajo han sido los siguientes:

Técnicas de aislamiento y medios de cultivo

Para evaluar la eficacia de los distintos medios de cultivo para el aislamiento de Y. enterocolitica se efectuó un estudio con muestras experimentales comparando la siembra directa de las muestras tratadas y no tratadas con álcali en los medios de CIN, SS y McC, y la técnica de enriquecimiento en frío seguida del tratamiento con álcali.

Tanto en este estudio experimental como posteriormente en la reevaluación de los medios en el trabajo epidemiológico se evidenció que los mejores resultados por siembra directa se obtuvieron en el medio de CIN seguido del SS y McC. Con el enriquecimiento en frío y posterior tratamiento con KOH se incrementó el número de aislamientos de Yersinia tanto de cepas patógenas como no patógenas (Tabla 27).

La importancia numérica de las cepas aisladas en este estudio permite asentar como definitivas estas conclusiones y en particular precisar el valor del enriquecimiento en frío que permite incrementar en un 16,7% el número de cepas patógenas aisladas, dato éste sobre el que en la bibliografía se han reflejado resultados contradictorios.

Epidemiología

Para conocer la epidemiología de Yersinia se han practicado aislamientos a partir de controles sanos, de pacientes afectados de enteritis, de diversos animales, de alimentos y de hábitats acuáticos.

Los medios utilizados en el estudio de la epidemiología humana fueron los de CIN, SS y McC para la siembra directa y el enriquecimiento a 40°C durante 3 semanas en caldo triptosa seguido del tratamiento con álcali y siembra en McC. En el resto de estudio epidemiológico se utilizó únicamente la técnica de enriquecimiento.

Epidemiología humana

No se aisló Yersinia de ninguna de las 208 personas asintomáticas estudiadas como controles sanos.

De los 5199 coprocultivos practicados a los pacientes con enteritis, se aislaron 139 cepas de Yersinia (2.6%). Las especies, biotipos y serogrupos aislados se recogen en las tablas 22 y 24.

De las cepas aisladas, 124 correspondían a la especie Y. enterocolitica y las 15 restantes correspondían a otras especies (11 Y. frederiksenii, 2 Y. kristensenii, 2 Y. intermedia).

Entre los bioserotipos patógenos, Y. enterocolitica biotipo 4 serogrupo 3 se aisló en 42 pacientes, siendo el único bioserotipo patógeno aislado del hombre en este estudio. El resto de los aislamientos pertenecían a los biotipos 1 y 3 detectándose 22 serotipos diferentes, 14 de los cuales se describen por primera vez en nuestro país, estas cepas corresponden a bioserotipos no patógenos.

Epidemiología animal

De las 170 muestras fecales de aves se detectó Y. enterocolitica biotipo 1 (bioserotipo no patógeno) en el 1.7% de las mismas.

De las 394 muestras fecales de distintos mamíferos (74 vacas, 110 cerdos, 100 conejos y 110 perros) se aislaron 54 cepas correspondientes a todas las especies incluidas Y. enterocolitica del biotipo 1, 3 y 4. Hay que señalar que las cepas del biotipo 4 así como una cepa de Y. pseudotuberculosis (biotipos patógenos) se aislaron únicamente de muestras fecales de cerdos.

De los 220 micromamíferos estudiados se aislaron 88 cepas de Yersinia correspondientes 4 especies (Y. enterocolitica, Y. frederiksenii, Y. kristensenii, Y. intermedia), sin embargo, todas las cepas de Y. enterocolitica pertenecían al biotipo 1 no aislándose ninguna de bioserotipos patógenos.

Muestras de alimentos

En 174 muestras de alimentos (vegetales, cárnicos y pescados), así como en 125 lenguas de cerdo estudiadas, se detectaron 80 cepas de Yersinia de todas las especies y biotipos (excepto Y. aldovae).

Las 8 cepas de Y. enterocolitica biotipo 4 y una cepa de Y. pseudotuberculosis (biotipos patógenos) se aislaron únicamente de las lenguas de cerdo.

Muestras telúricas

De las 107 muestras telúricas se aislaron Y. enterocolitica biotipo 1 (37 cepas), Y. intermedia (19 cepas) y Y. frederiksenii (15 cepas), no aislándose ningún bioserotipo patógeno.

Evaluación global de los datos epidemiológicos

En la tabla 33 se recogen los resultados globales de estudio epidemiológico.

En ella puede verse que los biotipos 1 y 3 de Y. enterocolitica, Y. intermedia, Y. frederiksenii y Y. kristensenii, todas ellas no

patógenas, se hallan ampliamente distribuidas en la naturaleza incluyendo las aguas, alimentos, y el tubo digestivo de muy diversos animales (micromamíferos, mamíferos y aves).

Por el contrario, el único bioserotipo de Y. enterocolitica patógeno detectado en el hombre el b4 03, tiene su reservorio natural en el perro y particularmente el cerdo, tanto el tubo digestivo como la carne de abasto.

Aunque no se ha aislado en este estudio en el hombre, se ha recuperado del tubo digestivo de un cerdo otra especie enteropatógena, Y. pseudotuberculosis.

Clínica

En 42 pacientes afectados de gastroenteritis en los que se aisló Y. enterocolitica se estudiaron las características clínicas de la enfermedad en fase aguda, la evolución y la respuesta serológica frente a la cepa del mismo serogrupo (aglutinación directa y fijación de complemento frente los serogrupos 03; 05; 06; 07,13,19; 013; 025,35; 025,35,28; 030; 039,41 y además enzimoimmunoanálisis frente al serogrupo 03).

Para poder evaluar estos resultados serológicos en los pacientes infectados se estudiaron los títulos de 72 controles sanos frente a los antígenos 03 (aglutinación directa, EIA, y fijación de complemento) y 09 (aglutinación directa).

También se efectuó estudio serológico frente a los antígenos 03 (aglutinación directa y enzimoimmunoanálisis) y 09 (aglutinación directa) a 97 pacientes afectados de artritis reactivas y a 14 pacientes con enfermedad de Crohn.

Los resultados del estudio clínico y serológico demostraron que en nuestro medio el único patógeno es Y. enterocolitica biotipo 4 serogrupo 3.

Las cepas correspondientes a los otros biotipos y serotipos aislados por técnica de enriquecimiento no despertaron reacción inmunológica en ningún paciente.

El 8.2% de los pacientes con artritis seronegativas presentaron una seroaglutinación y un enzoinmunoanálisis positivos a títulos valorables ($AD \geq 128$, $EIA \geq 20.000$ U) frente a Y. enterocolitica 03. Ninguno de estos pacientes presentó títulos positivos frente Y. enterocolitica 09.

Ninguno de los pacientes con enfermedad de Crohn presentó serología positiva ni para el antígeno 03 ni para el 09.

Patogenicidad

En las cepas aisladas de los pacientes que fueron estudiados clínica y serológicamente, se evaluó la calcio dependencia a 37°C, la autoaglutinación y la presencia de pirazinamidasas.

Los resultados de estas pruebas presentaron concordancia con los datos clínicos y serológicos.

De las 21 cepas del serogrupo 03, 19 mostraron disociación colonial a 37°C respecto al control a 28°C. Todas las cepas calcio dependientes excepto una, presentaron autoaglutinación y todas fueron pirazinamidasas negativas. Caracteres asociados a patogenicidad.

Todas las cepas de los otros serogrupos excepto una del serogrupo 030 no presentaron calcio dependencia, la autoaglutinación fue negativa y la pirazinamidasas fue positiva.

Estos datos del estudio de patogenicidad, junto con los resultados del estudio serológico confirman que las cepas de Y. enterocolitica aisladas de otros serogrupos distintos del 03 no son patógenos para el hombre.

Carácteres metabólicos

Todas las cepas aisladas fueron identificadas en base a sus carácteres metabólicos según técnicas previamente descritas (tabla 18).

En las tablas 52 y 56 se presentan las atipias en los carácteres básicos que generalmente se utilizan en el screening de Yersinia.

En las 138 cepas de origen humano, en 10 casos la lactosa fue positiva, 3 cepas fueron ONPG negativas y 3 cepas fueron ureasa negativas.

En las 236 cepas de origen no humano, en 4 casos la lactosa fue positiva, en 3 la ONPG fue negativa, en 1 la ureasa fue negativa y 1 producía gas en glucosa.

En 14 cepas de procedencia no humana se detectó la producción de un pigmento amarillo intenso, cuya caracterización está en curso y que no se ha encontrado descrito en la bibliografía.

Estos pigmentos se sintetizan cuando el cultivo se incuba en aerobiosis y no en anaerobiosis, son medio dependientes siendo su producción máxima en Mueller-Hinton y temperatura dependientes ya que se producen más intensamente a la temperatura óptima de crecimiento 28°C y no a 37°C.

Sensibilidad a los antimicrobianos

La sensibilidad a los antimicrobianos fue estudiada por técnicas convencionales.

Los resultados de la sensibilidad de las cepas de Yersinia, frente a 21 antimicrobianos mostraron que la mayoría de las cepas eran resistentes a ampicilina, cefalotina y carbenicilina (excepto Y. kristensenii, Y. intermedia y Y. enterocolitica biotipo 3) y sensibles al resto de antibióticos.

Las cepas de Y. enterocolitica del biotipo 4 mostraron resistencia a estreptomina (60%), sulfamidas (46%) y cotrimoxazol (15%).

Estos datos permiten establecer que, aunque en cada cepa patógena aislada debe confirmarse su sensibilidad a los antimicrobianos de elección, las tetraciclinas y cotrimoxazol en las formas entéricas y la gentamicina en las septicemias pueden administrarse de forma empírica previa en estos procesos dado que su actividad frente a Y. enterocolitica biotipo 4 serogrupo 03 ha sido del 100%, 84% y 100% respectivamente.

VII. Bibliografía

1. Van Loghem, J.J. The classification of plague-bacillus. *Antonie van Leeuwenhoek. J. Microbiol. Serol.* 1944; 10: 15-16.
2. Yersin, A. La peste bubonique a Hong-Kong. *Ann. Inst. Pasteur*, 1894; 8: 662-667.
3. Malassez, L., Vignal, W. Tuberculose zooglijke (forme ou espece de tuberculose sans bacilles). *Archives de Physiologie Normale et Pathologique. 3rd. series.* 1983; 2: 369-412.
4. Thal, E. Untersuchungen uber Pasteurella pseudotuberculosis Berlingska Boktryckeriet. Lund, 1954.
5. Scheifstein, J., Coleman, M.B. An unidentified microorganism resembling B. lignieresi and Pasteurella pseudotuberculosis pathogenic for man. *New York State Journal of Medicine*, 1939; 39: 1749-1753.
6. Hässing, A., Karrer, J., Pusterla, F., Über pseudotuberkulose beim Menschen. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1949; 79: 971-973.
7. Daniels, J.J.H.M., Goudzwaard, C. Enke stammen van een op Pasteurella pseudotuberculosis gelijkend niet geïdentificeerd species. Geïsoleerd Bij Knaagdieren *Diergeneesk*, 1963; 88: 96-102.
8. Frederiksen, W. A study of some Yersinia pseudotuberculosis-like bacteria ("Bacterium enterocoliticum" and Pasteurella X). *Scandinavian Congress of Pathology and Microbiology*, 1964; 14: 103-104.
9. Knapp, W., Thal, E. Differentiation of Yersinia enterocolitica by biochemical reactions. En Winblad S. (Ed). *Contributions to Microbiology and Immunology*, 2: Yersinia, Pasteurella and Francisella. Basel S. Karger 1973, p: 10-16.

10. Bercovier, H., Steigerwalt, A.G., Guiyoule, A., Huntley-Carter, G., Brenner, D. Yersinia aldovae (formerly Y. enterocolitica like group X2): a new species of Enterobacteriaceae isolated from aquatic ecosystems. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1984; 34: 166-172.
11. Mollaret, H.H. Le monde des Yersinioses. *Méd. Mal. Infect.*, 1982; 12: 658-663.
12. Morris, G.K., Feeley, J.C. Yersinia enterocolitica: a review of its role in food hygiene. *Bull. WHO*, 1976; 54: 79.
13. Bercovier, H., Breuer, D.J., Ursing, J. Steigerwalt, A.G., Fanning, G.R., Alonso, J.M., Carter, G.P., Mollaret, H.H. Characterization of Yersinia enterocolitica sensu stricto. *Curr. Microbiol.*, 1980; 4: 201-206.
14. Bercovier, H., Brault, J., Barre, N., Treignier, M., Alonso, J.M., Mollaret, H.H. Biochemical, serological and phage typing characteristics of 459 Yersinia strains isolated from a terrestrial ecosystem. *Curr. Microbiol.* 1978; 1: 353-357.
15. Schiemann, D.A. Isolation of Yersinia enterocolitica from surface and well waters in Ontario. *Can. J. Microbiol.* 1978; 24: 1048-1052.
16. Nebot, J. Estudio sobre la presencia de bacterias enteropatógenas en las contaminación litoral de Barcelona. Tesina para optar a Licenciatura en grado. Barcelona, 1985. Facultad de Biológicas. Universidad de Barcelona.
17. Loiseau-Marrolleau, M.L., Alonso, J.M. Isolement de Yersinia enterocolitica vers d'une étude systématique des aliments en milieu hospitalier. Considérations épidémiologiques. *Med. Mal Infect.* 1976; 6: 373-377.

18. Doyle, M.P., Hudgdahl, M.B. Improved procedure for recovery of Yersinia enterocolitica from meats. Appl. Environ. Microbiol. 1983; 45: 127-135.
19. Kaneko, K., Hamada, S., Kasai, Y., Kato, E. Occurrence of Yersinia enterocolitica in house rats. Appl. Environ. Microbiol. 1976; 36: 314-318.
20. Kaneko, K., Hamada, S., Kato, E. Occurrence of Yersinia enterocolitica in wild animals. Appl. Environ. Microbiol. 1981; 41: 635-638.
21. Kapperud, G. Yersinia enterocolitica in small rodents from Norway, Sweden and Finland. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B 1975; 83: 335-342.
22. Kapperud, G. Yersinia enterocolitica and Yersinia like microbes isolated from mammals and water in Norway and Denmark. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B, 1977, 85: 129-135.
23. Wauters, G. Vandepitte, J. Aspects épiémiologiques des infections a Yersinia enterocolitica en Belgique. Med. Mal. Infect. 1982, 12: 682-684.
24. Kapperud, G., Rosef, O. Avian wildlife reservoir of Campylobacter fetus subsp. jejuni, Yersinia spp and Salmonella spp in Norway. Appl. Environ. Microbiol. 1983, 45: 375-380.
25. Brewer, R.A., Corbel, M.J. Characterization of Yersinia enterocolitica strains isolated from cattle, sheep and pigs in the United Kingdom. J. Hyg. Camb. 1983, 90: 425-433.

26. Shayegani, M., deForce, I., McGlynn, D.M., Root, T. Characteristics of Yersinia enterocolitica and related species isolated from human, animal and environmental sources. J. Clin. Microbiol. 1981, 14: 304-312.
27. Fukushima, H., Saito, K., Tsubokuro, M., Otsuki, K., Kawaoka, Y. Isolation of Yersinia spp from bovine feces. J. Clin. Microbiol. 1983, 18: 486-490.
28. Fantasia, M., Mingrone, M.G., Crotti, D., Boscato, C. Isolation of Yersinia enterocolitica biotype 4 serotype 03 from canine sources in Italy. J. Clin. Microbiol. 1985, 22: 314-315.
29. Bisset, M.L. Yersinia enterocolitica isolates from humans in California 1968-1975. J. Clin. Microbiol. 1976, 4: 137-144.
30. Caprioli, T., Drapeau, J., Kasatiya, S. Yersinia enterocolitica: serotypes and biotypes isolated from humans and the environment in Quebec, Canada. J. Clin. Microbiol. 1978, 8: 7-11.
31. Bottone, E.J. Current trends of Yersinia enterocolitica isolates in the New York city area. J. Clin. Microbiol. 1983, 17: 63-67.
32. De Groote, G., Vandepitte, J., Wauters, G. Surveillance of human Yersinia enterocolitica infections in Belgium: 1963-1978. J. Infect. 1982, 4: 189-197.
33. Ahvonen, P. Human yersiniosis in Finland. Ann. Clin. Res. 1972. 4: 39-48.
34. Arnau, J.M., Vilaseca, J. Yersiniosis en España. Med. Clin (Barc). 1984, 82: 354-357.

35. Alonso, J.M., Bercovier, H., Servan, J., Bourdin, M., Mollaret, H.H. Contribution à l'étude épidémiologique des infections à Yersinia enterocolitica. Enquete écologique. Med. Mal. Infect. 1976, 6: 434-441.
36. Hoogkamp-Korstanje, J.A., De Koning, J., Samsom, J.P. Incidence of human infection with Yersinia enterocolitica serotypes 03, 08 and 09 and the use of indirect immunofluorescence in diagnosis. J. Infect. Dis. 1986, 153: 138-141.
37. Brenner, D.J., Bercovier, H., Ursing, J., Alonso, J.M., Steigerwalt, A.C., Fanning, C.R., Carter, G.P., Mollaret, H.H. Yersinia intermedia: A new species of Enterobacteriaceae composed of rhamnose-positive melibiose-positive, raffinose-positive strains (form only called Yersinia enterocolitica of Yersinia enterocolitica-like). Curr. Microbiol. 1980, 9: 207-212.
38. Ursing, J., Brenner, D.J., Bercovier, H., Fanning, G.R., Steigerwalt, A.C., Brault, J., Mollaret, H.H. Yersinia frederiksenii: A new species of Enterobacteriaceae composed of rhamnose-positive strains (formerly called atypical Yersinia enterocolitica or Yersinia enterocolitica-like). Curr. Microbiol. 1980, 4: 213-217.
39. Bercovier, H., Ursing, J., Brenner, D.J., Steigerwalt, A.G., Fanning, G.R., Carter, J.P., Mollaret, H.H. Yersinia kristensenii: a new species of Enterobacteriaceae composed of sucrose-negative strains (formerly called atypical Yersinia enterocolitica or Yersinia enterocolitica-like). Curr. Microbiol. 1980, 4: 219-224.

40. Bercovier, H., Mollaret, H.H., Alonso, J.M.A., Brault, J., Fanning, G.R., Steigerwolt, A.G., Brenner, D.J. Intra- and Interspecies relatedness of Yersinia pestis by DNA hybridization and its relationship to Yersinia pseudotuberculosis. Curr. Microbiol., 1980; 4: 225-229.
41. Jensen, W.I., Owen, C.R., Jellison, W.J. Yersinia philomiragia sp n. a new member of the Pasteurella group of bacteria naturally pathogenic for the muskrat (Ondatra zibethica). J. Bacteriol., 1969; 100: 1237-1241.
42. Ursing, J. Steigerwolt, A.G., Brenner, D.J. Lack of genetic relatedness between Yersinia philomiragia (the "Philomiragia" bacterium) and Yersinia species. Curr. Microbiol., 1980; 4: 231-233.
43. Ewing, W.H., Ross, A.J., Brenner, D.J., Fanning, G.R. Yersinia ruckeri sp nov the Redmouth (RM) bacterium. Int. J. System. Bacteriol., 1978; 28: 37-44.
44. Wauters, G., Le Minor, L., Chalon, A.M. Antigènes somatiques et flagelaires des Yersinia enterocolitica. Ann. Inst. Pasteur, 1971; 120: 631-642.
45. Wauters, G., Le Minor, L., Chalon, A.M., Lassen, J., Supplement au schème antigénique de Yersinia enterocolitica. Ann. Inst. Pasteur., 1972; 122: 951-956.
46. Kapperud, G., Bergan, T. Biochemical and serological characterization of Yersinia enterocolitica. Methods in Microbiology. 1984, 15: 295-343.
47. Winblad, S. Studies on serological typing of Y. enterocolitica. Acta. Path. Microbiol. Scand., 1967, supp. 187: 115.

48. Ahvonen, P., Jansson, E. Cross reaction between Brucella and a subtype of Yersinia enterocolitica. *Scand. J. Clin. Inv.*, 1968; 21: 57, supp. 101.
49. Fernández Lago, L., Mariyon, I., Toyos, J., Diaz, R. Immunological identity or Brucella native hapten polysaccharide B, and Yersinia enterocolitica serotype 9 native hapten. *Infect. Immun.* 1982, 38: 778-780.
50. Bundle, D.R., Gidney, M.A., Perry, M.B., Duncan, J.R., Cherwonogrodzky, J.W. Serological confirmation of Brucella abortus and Yersinia enterocolitica 0:9 antigens by monoclonal antibodies. *Infect. Immun.* 1984, 46: 389-393.
51. Hurvell, B., Lindberg, A.A. Serological cross-reactions between different Brucella species and Yersinia enterocolitica. *Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B*, 1973, 81: 113-119.
52. Wauters, G. Antigens of Yersinia enterocolitica. En Bottone E.J. Yersinia enterocolitica. Boca Ratón, CRC Press. 1981: 41-53.
53. Thomas, L.V., Gross, R.J., Cheasty, T., Shipp, C.R., Rowe, B. Antigenic relationship among type strains of Yersinia enterocolitica and those of Escherichia coli, Salmonella spp and Shigella spp. *J. Clin. Microbiol.*, 1983; 17: 109-111.
54. Aleksić, S., Bockemühl, J. Proposed revision of the Wauters et al antigenic scheme for serotyping of Yersinia enterocolitica. *J. Clin. Microbiol.*, 1984; 20: 1984.
55. Toma, S., Wauters, G., Mc Clure, H.M., Morris, G.K., Weissfeld, AS 0:13a,13b, a new pathogenic serotype of Yersinia enterocolitica. *J. Clin. Microbiol.*, 1984; 20: 843-845.

56. Morris, G.K., Feely, J.C., Martin, W.T. Wells, J.G. Isolation and identification of Yersinia enterocolitica. Public Health Lab., 1977; 35: 217.
57. Sack, R.B., Tilton, R.C., Weissfeld, A.S. Laboratory diagnosis of bacterial diarrhea. Cumitech 12. American Society for Microbiology. Washington, 1980.
58. Wauters, G. Improved methods for the isolation and the recognition of Yersinia enterocolitica. En: Winblad S (Ed). Contributions to Microbiology and Immunology 2: Yersinia, Pasteurella and Francisella. Basel S. Karger 1973, p: 68-70.
59. Bowen, J.H., Kominos, S.D. Evaluation of a pectin agar medium for isolation of yersinia enterocolitica within 48 hours. Am. J. Clin. Path., 1979; 72:586-590.
60. Dudley, M.V., Shotts, E.B. Medium for isolation of Yersinia enterocolitica. J. Clin. Microbiol., 1979; 10: 180-183.
61. Soltesz, L.V., Schalén, C., Márdh, P.A. An efective, selective medium for Yersinia enterocolitica containing sodium oxalate. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B, 1980; 88: 11-16.
62. Schiemann, D.A. Yersinia enterocolitica: observations on some growth characteristics and response to selective agents. Can. J. Microbiol. 1980; 26: 1232-1240.
63. Lee, W.H., Harris, M.E., Mc Clain, D., Smith, R.E., Johnston, R.W. Two modified selenite media for the recovery of Yersinia enterocolitica from meats. Appl. Environ. Microbiol., 1980; 39: 205-209.

64. Weagant, S.D., Kaysner, C.A. Modified enrichment broth for isolation of Yersinia enterocolitica from nonfood sources. Appl. Environ. Microbiol. 1983, 45: 468-471.
65. Pai, C.H., Sorpon, S., Lafleur, L., Lackman, L., Marks, M. Efficacy of cold enrichment techniques for recovery of Yersinia enterocolitica from human stools. J. Clin. Microbiol., 1979; 9: 712-715.
66. Oberhofer, T.R., Podgore, J.K. Yersinia pseudotuberculosis: use of cold-temperature enrichment for isolation. J. Clin. Microbiol. 1980; 11: 106-108.
67. Weissfeld, A.S., Sonnenwirth, A.C. Yersinia enterocolitica in adults with gastrointestinal disturbance: need for cold enrichment. J. Clin. Microbiol. 1980; 11: 196-197.
68. Van Noyen, R., Vandepitte, J., Wauters, G. Nonvalue of cold enrichment of stools for isolation of Yersinia enterocolitica serotypes 3 and 9 from patients. J. Clin. Microbiol., 1980; 11: 127-131.
69. Aulisio, C.C.G. Mehlman, I.J., Sanders, A.C. Alkali method for rapid recovery of Yersinia enterocolitica and Yersinia pseudotuberculosis from foods. Appl. Environ. Microbiol., 1980; 39: 135-140.
70. Weissfeld, A.D., Sonnenwirth, A.C. Rapid isolation of Yersinia spp from feces. J. Clin. Microbiol., 1982; 15: 508-510.
71. Ratnam, S., Looi, C.L., Patel, T.R. Lack of efficacy of alkali treatment for isolation of Yersinia enterocolitica from feces. J. Clin. Microbiol., 1983; 18: 1092-1097.

72. Hill, W.E., Payne, W.C., Aulisio, C.C. Detection and enumerations of virulent Yersinia enterocolitica in food by DNA colony hybridization. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1983; 46: 636-641.
73. Piemont, Y., Rasoamananjara, D., Minck, R. Interprétation de la sérologie des Yersiniose. Problèmes de réactions croisées avec d'autres germes. *Med. Mal. Infect.* 1982, 12: 668-671.
74. Bottone, E.J., Sheehan, D.J. Yersinia enterocolitica: guidelines for serologic diagnosis of human infections. *Rev. Infect. Dis.* 1983, 5: 898-906.
75. Granfors, K., Viljanen, M.K., Ahvonen, P., Toivanen, P. Measurement of IgM and IgG. Antibodies to Yersinia by solid-phase radioimmunoassay. *J. Infect. Dis.* 1978, 138: 232-236.
76. Granfors, K., Toivanen, A. ELISA and RIA for serologic diagnosis of yersiniosis. *Rev. Infect. Dis.* 1984; 6: 421-422.
77. Carlsson, H.E., Hurvell, B., Lindberg, A.A. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for titration of antibodies against Brucella abortus and Yersinia enterocolitica. *Acta. Path. Microbiol. Scand.* 1976, 84: 168-176.
78. Vesikari, T., Granfors, K., Mäki, M., Grönroos, P. Evaluation of ELISA in the diagnosis of Yersinia enterocolitica diarrhoea in children. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 1980, 88: 139-142.
79. Gripenberg, M., Nissinen, A., Väisänen, F., Linder, E. Demonstration of antibodies against Yersinia enterocolitica lipopolysaccharide in human sera by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Clin. Microbiol.* 1979, 10: 279-284.

80. Granfors, K., Measurement of Immunoglobulin M (IgM), IgG and IgA antibodies against Yersinia enterocolitica by enzyme-linked immunosorbent assay: persistence of serum antibodies during disease. J. Clin. Microbiol. 1979, 9: 336-341.
81. Lindberg, A.A., Haeggman, S., Karlson, K., Carlsson, H.E., Mair, N.S. Enzyme-immunoassay of the antibody response to Brucella and Yersinia enterocolitica 0:9 infections in humans. J. Hyg. 1982, 88: 295-307.
82. Winblad, S., Niléhn, B., Steenby, N.H. Yersinia enterocolitica (Pasteurella X) in human enteric infections. Br. Med. J. 1966; 2: 1363-1369.
83. Lysy, J., Knapp, W. Serological studies with Y. enterocolitica. En: Winblad S (Ed). Contributions to Microbiology and Immunology 2: Yersinia, Pasteurella and Francisella. Basel S. Karger 1973, p: 42-53.
84. Maeland, J.A., Digranes, A. Human serum antibodies against heat-stable antigens from Yersinia enterocolitica. Acta Path. Microbiol. Scand. Sect. B., 1975; 83: 451-456.
85. Mittal, K.R., Ricciardi, I.D., Tizard, I.R. Indirect hemagglutination employing enterobacterial common antigen and Yersinia somatic antigen: a technique to differentiate brucellosis from infections involving cross-reacting Yersinia enterocolitica. J. Clin. Microbiol. 1980; 11: 149-152.
86. Baier, R., Dahlin, R.N., Puppel, H., Schawab, J. Yersinia enterocolitica IHA test. Immun. Infekt. 1981; 9: 136-139.

87. Heeseman, J., Eggers, Ch., Schröder, J., Kaufs, R. Serological diagnosis of Yersiniosis by the immunoblot technique using plasmid encoded antigens of Yersinia enterocolitica. En Simon, C. and Wilkinson, P. "Diagnosis of Infectious Diseases: New aspects. Stuttgart Schattower, 1986: 79-88.
88. Perry, R.D., Brubaker, R.R. Vwa⁺ phenotype of Yersinia enterocolitica. Infect. Immun. 1983; 40: 166-167.
89. Brubaker. Molecular biology of the dread. Black Death. ASM News 1984; 50: 240-245.
90. Straley, S.C., Brubaker, R.R. Cytoplasmic and membrane proteins of yersiniae cultivated under conditions simulating mammalian intracellular environment. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1981; 78: 1224-1228.
91. Portnoy D.A., Wolf-Watz, H., Bolin, I., Beeder, A.B., Falkow, S. Characterization of common virulence plasmids in Yersinia species and their role in the expression of outer membrane proteins. Infect. Immun., 1984; 43: 108-114.
92. Gemski, P., Lazere, J.R., Casey, T. Plasmid associated with pathogenicity and calcium dependency of Yersinia enterocolitica. Infect. Immun. 1980; 27: 682-685.
93. Heeseman, J., Keller, C., Morawa, R., Schmidt, N., Siemens, H.J., Laufs, R. Plasmids of human strains of Yersinia enterocolitica: Molecular relatedness and possible importance for pathogenesis. J. Infect. Dis. 1983; 147: 107-115.
94. Rodriguez Solorzano, L.M., Montalvo, A., Mellado, A. Determinantes de la patogenicidad en Yersinia enterocolitica y otras especies relacionadas. Laboratorio 1983; 76: 23-40.

95. Schiemann, D.A., Devenish, J.A., Toma, S. Characteristics of virulence in human isolates of Yersinia enterocolitica. *Infect. Immun.* 1981, 32: 400-403.
96. Kay, B.A., Wachsmuth, K., Gemski, D., Feeley, J.C., Quan, T.J., Brenner, D.J. Virulence and phenotypic characterization of Yersinia enterocolitica isolated from humans in the United States. *J. Clin. Microbiol.*, 1983; 17: 128-138.
97. Prpic, J.K., Robins-Browne, R.M., Davey, R.B. In vitro assessment of virulence in Yersinia enterocolitica and related species. *J. Clin. Microbiol.*, 1985; 22: 105-110.
98. Laird, W.J., Cavanaugh, D.C. Correlation of autoagglutination and virulence of Yersinia. *J. Clin. Microbiol.* 1980; 11: 430-432.
99. Kapperud, G., Lassen, J. Relationship of virulence-associated autoagglutination to hemagglutinin production in Yersinia enterocolitica and Yersinia enterocolitica-like bacteria. *Infect. Immun.* 1983; 42: 163-169.
100. Bottone, E.J., Janohe, M., Chiesa, C., Wallen, J.W., Traub, L., Calhoun, D.M. Assessment of plasmid profile, exoenzyme activity and virulence in recent human isolates of Yersinia enterocolitica. *J. Clin. Microbiol.* 1985; 22: 449-451.
101. Kapperud, G., Namork, E., Skarpeid, H.J. Temperature inducible surface fibrillae associated with the virulence plasmid of Yersinia enterocolitica and Yersinia pseudotuberculosis. *Infect. Immun.* 1985; 47: 561-566.
102. Chiesa, C., Bottone, E.J. Serum resistance of Yersinia enterocolitica expressed in absence of other virulence markers. *Infect. Immun.* 1983; 39: 469-472.

103. Kandolo, K., Wauters, G. Pyrazinamidase activity in Yersinia enterocolitica an related organisms. J. Clin. Microbiol. 1985; 21: 980-982.
104. Hammerberg, S., Sorger, S., Marks, M.I. Antimicrobial susceptibilities of Yersinia enterocolitica biotype 4, serotype 0:3. Antimicrob. Agents Chemother. 1977; 11: 566-568.
105. Dabernat, H.J. Antimicrobial susceptibility of rhamnose positive Yersinia enterocolitica. Ann. Microbiol. 1978; 129: 503-507.
106. Jupeau, A., Horstein, M., Philippon, A., Scavizzi, M. Sensibilite in vitro de Yersinia aux antibiotiques. Activité des beta-lactamines sur Y. enterocolitica. Med. Mal. Infect. 1982; 12: 675-681.
107. Soriano, F., Vega, J. The susceptibility of Yersinia to eleven antimicrobials. J. Antimicrob. Chemother. 1982; 10: 543-547.
108. Gaspar, M.C., Soriano, F. Susceptibility of Yersinia enterocolitica to eight beta lactam antibiotics and clavulanic acid. J. Antimicrob. Chemother. 1981; 8: 161-164.
109. Gaspar, M.C., Benlloch, M., Soriano, F. Diferencia en la sensibilidad frente a antibioticos beta lactámicos entre cepas de Yersinia enterocolitica típicas y atípicas. Inmunologika, 1981; II: 18-19.
110. Gaspar, M.C., Ponte, M.C., Soriano, F. Efecto de la densidad del inóculo en la actividad bactericida de cuatro cefalosporinas y dos cefamicinas frente a Yersinia enterocolitica. Inmunologika 1982; III: 11-14.
111. Bejar, V., Rouwatli, K., Ramos, A. Susceptibilidad de Yersinia a los agentes antimicrobianos. Influencia de la temperatura. Infectologika 1984; V: 20-24.

112. Scribner, R.K., Marks, M.I., Weber, A., Pai, C.H. Yersinia enterocolitica: comparative in vitro activities of seven new beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1982; 22: 140-141.
113. Hornstein, M.J., Jupeau, A.M., Scavizzi, M.R., Philippon, A.M., Grimont, P.A. In vitro susceptibilities of 126 clinical isolates of Yersinia enterocolitica to 21 betalactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1985; 27: 806-811.
114. Ahonkhai, V.I., Sierra, M.F., Cherubin, C.E., Shulman, M.A. The comparative activities of N-formimidoyl-L-thienamycin, moxalactam, cefotaxime and cefoperazone against Yersinia enterocolitica and Listeria monocytogenes. *J. Antimicrob. Chemother.* 1982; 9: 411-412.
115. Jimenez, M., Ruiz, A., Ramos, A. Sinergismo in vivo de las asociaciones de cefalotina con ácido clavulánico y con dicloxacilina frente a Yersinia enterocolitica. *Infectologika* 1985; VI: 100-103.
116. Juhlin, I., Winblad, S. Susceptibility to mecillinam and other antibiotics of 28 O serotypes of Yersinia enterocolitica. *J. Antimicrob. Chemother.* 1981; 8: 291-297.
117. Goldstein, E.J., Cherubin, C.E., Corrado, M.L., Sierra, M.F. Comparative susceptibility of Yersinia enterocolitica, Eikenella corrodens and penicillin resistant and penicillin-susceptible. Streptococcus pneumoniae to beta-lactam and alternative antimicrobial agents. *Rev. Infect. Dis.* 1982; 4:S406-410.
118. Raevuori, M., Harvey, S.M., Pickett, M.J., Martin, W.J. Yersinia enterocolitica: in vitro antimicrobial susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1978; 13: 888-890.

119. Ali Ahmady, Vidon, D.J.M., Delmas, C.L., Lett, M.C. Antimicrobial susceptibilities of food-isolated strains of Yersinia enterocolitica, Y. intermedia, Y. frederiksenii and Y. kristensenii. Antimicrob. Agents Chemother., 1985; 28: 351-353.
120. Bejar, V., Calvo, C., Ramos, A. In vitro susceptibility of Yersinia kristensenii strains to beta-lactam antibiotics. Ann. Inst. Pasteur 1986; 137: 169-177.
121. Leino, R., Kalliomaki, J.L. Yersiniosis as an internal disease. Ann. Intern. Med., 1974; 81: 458-461.
122. Snyder, J.D., Christenson, E., Feldman, R.A. Infecciones humanas por Yersinia enterocolitica en Wisconsin. Datos clínicos, Analíticos y epidemiológicos. Am. J. Med. (ed. esp.), 1982; 72: 768-774.
123. Agustí García-Navarro A., Coca, A. Enfermedad por Yersinia enterocolitica. Rev. Clin. Esp., 1983; 170: 1-5.
124. Bories, P., Michel, H. Infecciones por Yersinia enterocolitica. Nouv. Presse. Med., 1982; 3: 133-135.
125. Editorial. Yersiniosis today. Lancet, 1984; 1: 84-85.
126. Keusch, G.T. Yersinia enterocolitica infections. En: Feigin and Cherry Textbook of Pediatric Infections. Philadelphia WB Saunders Company 1981: 470-474.
127. Maki, M., Vesikari, T., Rantala, I., Grönross, P. Yersiniosis in children. Arch. Dis. Child. 1980; 55: 861-865.
128. Buti, M., Guardia, J., De Buen, M.L. Yersiniosis. Revisión de 41 casos. Enf. Infec. y Microbiol. Clin. 1983, 1: 170-174.

129. Perales Palacios, I., Orive Olondriz, B., Michaus Oquiñena, L. Yersinia enterocolitica como causa de fiebre de origen desconocido. An. Esp. Pediatr. 1982, 17: 259-262.
130. Pigrau, C., Clotet, B., Martí, S., Pahissa, A. Yersinia enterocolitica y talasemia: una asociación casual? Med. Clin. (Barc.). 1982, 79: 340-341.
131. Altés, J., Antich, M., Baudes, J. Yersinia enterocolitica y talasemia: una asociación más que casual. Med. Clin. (Barc.) 1984; 83: 735.
132. Wormser, G.P., Keusch, G.T. Yersinia enterocolitica. Clinical observations en Bottone, E.J. Yersinia enterocolitica. Boca Raton CRC Press, 1981, 83-94.
133. Tacket, C.O., Ballard, J., Harris, N. et al. An outbreak of Yersinia enterocolitica infections caused by contaminated tofu (Soybean curd). Am. J. Epidemiol., 1985; 121: 705-711.
134. Tacket, C.O., Narain, J.P., Sattin, R. et al. A multistate outbreak in infections caused by Yersinia enterocolitica transmitted by pasteurized milk. JAMA, 1984; 251: 483-486.
135. Shayegani, M., Morse, D., Detorge, I., Root, T., Parsons, L.M., Maupin, P.S. Microbiology of a major foodborne, outbreak of gastroenteritis caused by Yersinia enterocolitica serogroup 0:8. J. Clin. Microbiol. 1983; 17: 128-138.
136. Outbreak of Yersinia enterocolitica Washington state. MMWR 1982; 31: 562-564.
137. Martin, T., Kasian, G.F., Stead, S. Family outbreak of yersiniosis. J. Clin. Microbiol. 1982, 16: 622-626.

138. Wilson, H.D., McCormick, J.B., Feeley, J.C. Yersinia enterocolitica infection in a 4 month old infant associated with infection in house hold dogs. J. Pediatr. 1976, 89: 767-769.
139. Gutman, L.T., Ottesen, E.A., Quan, T.J., Kata, S.L. An interfamilial outbreak of Yersinia enterocolitica enteritis. N. Engl. J. Med. 1973, 288: 1372-1377.
140. Toivanen, P., Toivanen, A., Olkkanen, L., Aantaa, S. Hospital outbreak of Yersinia enterocolitica infection. Lancet 1973, i: 801-803.
141. Ratnam, S., Mercer, E., Picco, B., Parsons, S., Butler, R. A nosocomial outbreak of diarrheal disease due to Yersinia enterocolitica serotype 0:5, biotype 1. J. Infect. Dis. 1982, 145: 242-247.
142. Kumate, J., Isibasi, A. Pediatric diarrhoeal diseases: a global perspective. Ped. Infect. Dis. 1986; 5: 521-528.
143. Vantrappen, G., Geboes, K., Ponette, E. Yersinia enteritis. Med. Clin. North. Am. 1982; 66: 639-653.
144. Marks, M.I., Pai, C.H., Lafleur, L. Yersinia enterocolitica gastroenteritis in children and their families. En Bottone, E.J. Yersinia enterocolitica Boca Raton CRC Press, 1981, 95-104.
145. Casellas, F., Accarino, A., De Buen, M.L., Vargas, V., Guarner, L. Yersinia enterocolitica y enfermedad intestinal inflamatoria crónica. Gastroenterol. Hepatol., 1985, 8: 346-348.
146. Gleason, T.H., Patterson, S.D. The pathology of Yersinia enterocolitica ileocolitis. Am. J. Surg. Pathol. 1982, 6: 347-355.

147. Vantrappen, G., Agg, H.O., Ponette, E. *Yersinia enteritis and enterocolitis: gastroenterological aspects.* *Gastroenterology* 1977; 72: 220-227.
148. Cerf, M., Mollaret, H.H., See, A. Peut-on définitivement dissocier maladie de Crohn et infections à *Yersinia*? *Med. Mal. Infect.*, 1982; 12: 698-703.
149. Walfish, J.S., Sachar, D.B. *Yersinia enteritis and Crohn's disease.* En Bottone, E.J. *Y. enterocolitica*. Boca Raton CRC Press, 1981: 105-112.
150. Shrage, G. *Yersinia enterocolitica* ileocolitis findings observed on barium examination. *Br. J. Radiol.* 1976; 49: 181-183.
151. Atkinson, G.O., Gay, B.P., Ball, T.I., Caplan, D.B. *Yersinia enterocolitica* colitis in infants: radiographic changes. *Radiology* 1983; 148: 113-116.
152. Schmitt, M., Levy, A. Incidence des *Yersinia* dans les syndromes douloureux abdominaux chez l'enfant. *Med. Mal. Infect.* 1982; 12: 696-697.
153. Núñez Gutierrez, A., Abascal Morte, J., Dámaso López, D., Blanc Iribarren, P., Bernaldo de Quirós, L., Barbolla García, L. Un caso de linfadenitis mesentérica por *Yersinia enterocolitica* en un niño talasémico. *Rev. Clin. Esp.*, 1982; 164: 339-341.
154. Badrinas, F., Alomar, P., Casanova, A. et al. Yersiniosis por *Yersinia enterocolitica*. A propósito de cinco observaciones. *Med. Clin. (Barc)*, 1977; 69: 64-70.
155. Pai, C.H., Gillis, F., Marks, M.L. Infection due to *Yersinia enterocolitica* in children with abdominal pain. *J. Infect. Dis.* 1982, 146: 705-708.

156. Saebø, A. The Yersinia enterocolitica infection in acute abdominal surgery. A clinical study with a 5 year follow up period. *Ann. Surg.* 1983; 198: 760-765. .
157. Santamaria Jauregui, J.M., Cisterna Cancer, R., Sadaba Garay, F., et al. Artritis reactiva por Yersinia enterocolitica. *Rev. Clin. Esp.* 1982; 166: 309-310.
158. Luzar, M.J., Cadwell, J.H., Mekhikian, H., Thomas, F.B. Yersinia enterocolitica infection presenting as chronic enteropathic arthritis. *Arthritis Rheum.*, 1983; 26: 1163-1165.
159. Aho, K., Ahvonen, P. Laitinen, O., Leirisalo, M. Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. En Bottone, E.J. Yersinia enterocolitica. Boca Raton CRC Press 1981: 113-124.
160. Jiménez-Alonso, J., García-Fuentes, F., Molina, J. et al. Infección humana por Yersinia enterocolitica. Presentación de 3 casos. *Rev. Clin. Esp.*, 1982; 165: 195-197.
161. Aho, K. Yersinia reactive arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1983, 22 suppl. 2: 41-45.
162. Aho, K., Ahvonen, P., Juvakoski, T., Kousa, M., Leirisalo, M., Laitinen, O. Immune responses in yersinia associated reactive arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1979, 38 suppl. 1: 123-126.
163. Toivanen, A., Granfors, K., Lahesmaa-Rantala, R., Leino, R., Stahlberg, T., Vuono, R. Pathogenesis of Yersinia-triggered reactive arthritis: immunological, microbiological and clinical aspects. *Immunol. Rev.* 1985; 86: 47-70.

164. Lenz, T., Keller, F. Tachyarrhythmia in yersinia arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1984; 43: 535-536.
165. Ebringer, R., Colthorpe, D., Burden, G., Hindley, C., Ebringer, A. Yersinia enterocolitica biotype I. Diarrhoea and episodes of HLA B27 related ocular and rheumatic inflammatory disease in South-East England. *Scand. J. Rheumatol.* 1982; 11: 171-176.
166. Bengtsson, A., Ahlstrand, C., Lindstroem, F.D., Kihlstrom, E. Bacteriological findings in 25 patients with Reiter's syndrome. *Scand. J. Rheumatol.* 1983; 12: 157-160.
167. Piedra Pruego, J., Riesco Diaz, M., García Lopez, A., Chaves Calvo, M., Guzman Ubeda, T.M. Síndrome de Reiter e infección por Y. enterocolitica. *Med. Clin. (Barc.)* 1983; 80: 270-272.
168. Tak Yan Yu, D., Ogasawara, M., Hill, J.L., Kono, D.H. Study of Reiter's syndrome, with special emphasis on Yersinia enterocolitica. *Immun. Rev.* 1985; 86: 27-45.
169. Granfors, K., Viljanen, M., Tiilikainen, A., Toivanen, A. Persistence of IgM, IgG and IgA antibodies to Yersinia arthritis. *J. Infect. Dis.* 1980; 141: 424-429.
170. Ogasawara, M., Kobayashi, S., Hill, J.L., Kono, D.H., Yu, D.T. Rabbit antisera against three different bacteria which can induce reactive arthritis: analysis by ELISA immunoprecipitation and Western blot. *Immunology* 1985; 54: 665-676.
171. Winblad, S. Erythema nodosum associated with infection with Yersinia enterocolitica. En: Bottone, E.J. Yersinia enterocolitica. Boca Raton CRC Press 1981: 125-134.

172. Hannuksela, M. Human yersiniosis: a common cause of erythematous skin eruptions. *Int. J. Dermatol.* 1978; 16: 665-666.
173. Beurey, J., Weber, M., Thanry, P. Manifestations dermatologiques des yersinioses. *Med. Mal. Infect.* 1983; 13: 5-9.
174. Martínez-Luengas, F., Inclan Iribar, G., Montejo Baranda, M., Acha, V., Aguirre Errasti, C. Septicemia por Yersinia enterocolitica. *Rev. Clin. Esp.*, 1982; 167: 59-61.
175. Mollaret, H.H., Omland, T., Henriksen, S.D., Baerøe, P.R., Rykner, G., Scavizzi, M. Les septicémies humaines a Yersinia enterocolitica. *Presse Med.*, 1971; 79: 345-348.
176. Miquel Colell, C., Fernández Pérez, F., Pérez Trallero, E., Gordo Fraile, P. Sepsis por Yersinia enterocolitica. *Med. Clin. (Barc.)*, 1977; 69: 372-375.
177. Campo, J.M., Milazzo, A., Pascual, J.L., Salcedo, J., Labarga, P., Peña, J.L. Sepsis por Yersinia enterocolitica. Presentación de dos casos. *Med. Clín.(Barc.)*, 1984; 82: 647-648.
178. Rabson, A.R., Hallet, A.F., Koornhof, H.J. Generalized Yersinia enterocolitica infection. *J. Infect. Dis.* 1975; 131: 447-451.
179. Lenz, T., Schulte, L., Sebelk, W.M. Yersinia enterocolitica. Septicemia during long term immunosuppressive treatment. *J. Infect. Dis.* 1984; 150: 963.
180. Sutton, M.B., Papadeas, V., Pasquariello, P.S. Yersinia enterocolitica septicemia in a normal child. *Am. J. Dis. Child.* 1983; 16: 93-96.

181. Rabson, A.R., Koornhof, H.J., Notman, J., Maxwell, W.G. Hepatosplenic abscesses due to Yersinia enterocolitica. Br. Med. J., 1972; 4: 341.
182. Almirante, B., Martí, S., Molero, X., De Buen, M.L., Pahissa, A. Micro-abscesos hepáticos por Yersinia enterocolitica. An. Med. Intern. (Madrid), 1983; 1: 42-44.
183. Clarridge, J., Roberts, C., Peters, J., Musher, D. Sepsis and empyema caused by Y. enterocolitica. J. Clin. Microbiol. 1983; 17: 936-938.
184. Molins, A., Fernández Guerrero, M.L., Torres, A., Jiménez, M.P., Soriano, F., Abad, J. Bacteriemia de brecha y osteomielitis causada por Yersinia enterocolitica. Rev. Clín. Esp. 1982; 165: 363-364.
185. Tacket, C.O., Davis, B.R., Carter, G.P. et al. Yersinia enterocolitica pharyngitis. Ann. Intern. Med., 1983; 99: 40-42.
186. Rose, R.C., Campbell, J.W. Yersinia cervical adenitis. Ann. Intern. Med. 1983; 99: 739.
187. Dhainaut, J.F., Huet, Y., Kahan, A., Brucards, C., Neveux, E., Dallor, J.Y., Bachet, J., Carli, A., Monsallier, F.J. Acute myocardial failure during Yersinia enterocolitica infection. Intensive Care Med. 1982; 8: 51-53.
188. Appelbaum, J., Wilding, G., Morse, L.J. Yersinia enterocolitica endocarditis. Arch. Intern. Med., 1983; 143: 2150-2151.
189. Urbano Marquez, A., Estruch, R., Agustí, A., Jimenez de Anta, M.T., Ribalta, T. et al. Infectious endocarditis due to Y. enterocolitica. J. Infect. Dis. 1983; 148: 940.

190. Denneberg, T., Friedberg, M., Samuelsson, T., Winblad, S. Glomerulonephritis in infections with Yersinia enterocolitica 0 serotype 3. Evidence for glomerular involvement in acute cases of yersiniosis. Acta. Med. Scand. 1981; 209: 97-101.
191. Sotaniemi, K.A., Neurologic complications associated with yersiniosis. Neurology, 1983; 33: 95-97.
192. Toshniwal, R., Kocko, F.E., Kallick, C.A. Suppurative lymphadenitis with Yersinia enterocolitica. Eur. J. Clin. Microbiol. 1985; 4: 587-588.
193. Karttunen, T., Nevasaan, K., Rasanen, O., Taskinen, P.J., Alavaikko, M. Immunoblastic lymphadenopathy with a high serum Yersinia enterocolitica titer. A case report. Cancer 1983; 52: 2281-2284.
194. Bigler, R.R., Atkins, R.R., Wing, E.J. Yersinia enterocolitica lung infections. Arch. Intern. Med. 1981; 141: 1529-1530.
195. Capron, J.P., Capron-Chirrac, D., Tossou, H., Delamarre, J., Francois, E.B. Spontaneous Yersinia enterocolitica. Peritonitis in Idiopathic Hemochromatosis. Gastroenterology, 1984; 87: 1372-1375.
196. Guarga, A., Urrutia, A., Tor, J., Muga, R., Vidal, M.T., Rey-Joly, C. Granulomatosis hepática por Yersinia enterocolitica. Med. Clin. (Barc.). 1984; 82: 362-363.
197. Bakken, A.F. Yersinia infection with hepatitis in a physician. Lancet 1975; ii: 1316.
198. Watkins, S., Quan, L. Vulvovaginitis caused by Yersinia enterocolitica. Ped. Infect. Dis. 1984; 3: 444-445.

199. Weber, J., Finlayson, N.B., Mark, J.B.D. Mesenteric lymphadenitis and terminal ileitis due to Yersinia pseudotuberculosis. N. Engl. J. Med., 1970; 283: 172-174.
200. Saari, T.N., Triplett, D.A. Yersinia pseudotuberculosis mesenteric adenitis. J. Pediatr. 1974; 85: 656-659.
201. Labora, A., Manso, E., Landínez, R., Rodríguez Torres, A. Consideraciones sobre el aislamiento de Yersinia pseudotuberculosis en un caso humano de adenitis mesentérica aguda. Med. Clin. (Barc.)., 1977; 68: 114-120.
202. Von Graevenitz, A., Hany, A., Wertheimer, Y., Wüst, J., Zwicky, P. Yersinia pseudotuberculosis: unusual features of a case. Infection, 1983; 11: 208-209.
203. Brodie, M.J., Boot, P.A., Girdwood, R.W. Severe Yersinia pseudotuberculosis infection diagnosed at laparoscopy. Br. Med. J. 1973; 4: 88.
204. Gordts, B., Rummens, E., deMeirleir, L., Butzler, J.P. Yersinia pseudotuberculosis septicemia in thalassaemia major. Lancet, 1984; 1: 41-42.
205. Yamashiro, K.M., Goldman, R.H., Harris, D., Uyeda, C.T. Pasteurella pseudotuberculosis. Acute sepsis with survival. Arch. Intern. Med. 1971; 128: 605-608.
206. Caillet, R., Hebert, J.P., Bognel, J.C., Hadchovel, P., Larget, P. et B. Septicémie à Yersinia pseudotuberculosis avec arthrite réactionnelle. Med. Mal. Infect. 1977; 7: 308-310.
207. Donowitz, M., Wicks, J., Sharp, G.W.G. Drug therapy for diarrheal diseases: a look ahead. Rev. Infec. Dis. 1986; 8 suppl: S188-S201.

208. Levine, M.M. Antimicrobial therapy for infectious diarrhea. Rev. Infect. Dis. 1986; 8 suppl: S207-S216.
209. Pai, C.M., Gillis, F., Tuomanen, E., Marks, M.I. Placebo-controlled double blind evaluation of trimethoprim-sulfamethoxazole treatment of Yersinia enterocolitica gastroenteritis. J. Pediatr. 1984; 104: 308-311.
210. Hoogkamp-Korstanje. Yersiniosis in childhood: incidence and diagnosis. En Simon C. and Wilkinson P. Diagnosis of infectious Diseases. New Aspects. Stuttgart, Schattower. 1986: 69-77.
211. Boyce, J.M. Yersinia species. En: Mandell, G.D., Douglas, R.G., Bennett, J.E. Principles and practice of infectious disease. 2nd ed. New York. John Wiley and sons. 1985: 1296-1301.
212. Johnson, J.E. III. Yersinia (Pasteurella) infections including plague- En: Harrison. Principles of Internal Medicine. 10th edition. New York. McGraw Hill, 1983: 979-983.
213. Keusch. Enteritis por Yersinia. En Braude Enfermedades Infecciosas. Buenos Aires, Ed. Panamericana 1984: 291-297.
214. Neu, H.C. Do we need the third generation cephalosporins? J. Antimicrob. Chemother. 1984; 14 suppl B: 1-12.
215. Lennette, E.H. (Ed.). Manual of Clinical Microbiology 3ed. Washington. American Society for Microbiology. 1980.
216. Edwards, P.R., Ewing, W.H. Identification of Enterobacteriaceae. 3ed. Minneapolis, Burgen 1972.
217. Cowan, S.T., Steel, K.J. Identification of Medical bacteria. Cambridge University Press. 1965.

218. Winblad, S. Immune responses to Yersinia and Pasteurella. En Rose, N.R., Friedman, H. Manual of Clinical Immunology. Washington. American Society for Microbiology, 1976: 296-301.
219. Grist, N.R., Bell, E.J., Follet, E.A.C., Urguhart, G.E.D. Diagnostic methods in clinical serology. Third ed. Oxford. Blackwell. Sc.Publ. 1979.
220. National Committee for Clinical Laboratory Standards. ASM2. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 2ª edición. Villanova NCCLS, 1982.
221. Castillo García, F.J., Lafarga Gil, M.A., Gil Torres, J.M., Clavel Parrilla, A., Gomez Lus. Contribución al estudio de la yersiniosis en la provincia de Zaragoza. Infectologica, 1985; VI: 7-21.
222. Lopez Brea, M., Collado, L., de Rafael, L., Baquero, M. Yersinia enterocolitica en coprocultivo: cinco años de experiencia. Rev. Sanid. Hig. Publica (Madr.). 1984; 58: 481-487.
223. Calvo, C., Ramos-Cormenzana, A., Guiyoule, A., Mollaret, H.H. Incidencia de Yersinia enterocolitica, Y. frederiksenii, Y. kristensenii y Yersinia intermedia en España. Enf. Infec. y Microbiol. Clin., 1985; 2: 105-109.
224. Dorronsoro, I., Viader, M.C., Diaz, R. Contribución al estudio de la yersiniosis en Navarra. Rev. Clin. Esp., 1981; 162: 39-42.
225. Hurvell, B. Zoonotic Yersinia enterocolitica infection. Host range, clinical manifestations and transmission between animals and men. En Bottone, E.J. Yersinia enterocolitica; Boca Raton CRC Press. 1981: 145-160.

226. Lee, W.H., Vanderzant, C., Stern, N. The occurrence of Yersinia enterocolitica in foods. En Bottone, E.J. Yersinia enterocolitica. Boca Raton CRC Press 1981: 161-191.
227. Braunstein, H., Tucker, E.B., Gibson, B.C. Mesenteric lymphadenitis due to Yersinia enterocolitica: report of a case. Am. J. Clin. Pathol. 1971; 21 383-384.
228. Prpic, J.K., Robins-Browne, R.M., Davey, R.B. Differentiation between virulent and avirulent Yersinia enterocolitica isolates by using Congo red agar. J. Clin. Microbiol. 1983; 18: 486-490.

VIII. Indice de tablas

<u>Indice de tablas</u>	pag.
Tabla 1. Carácteres diferenciales de la familia <u>Enterobacteriaceae</u> respecto a otras bacterias gramnegativas anaerobias facultativas.	9
Tabla 2. Características diferenciales del género <u>Yersinia</u> y otros géneros bioquímicamente similares.	10
Tabla 3. Carácteres generales de las especies del género <u>Yersinia</u> .	11
Tabla 4. Carácteres bioquímicos por los que se definieron las cepas atípicas de <u>Y. enterocolitica</u> .	12
Tabla 5. Esquema de biotipado de <u>Y. enterocolitica</u> según Bercovier.	14
Tabla 6. Correlación entre biotipos y serogrupos de <u>Y. enterocolitica</u> en cepas de interés médico.	15
Tabla 7. Carácteres bioquímicos mínimos de <u>Y. intermedia</u> .	17
Tabla 8. Carácteres bioquímicos mínimos de <u>Y. frederiksenii</u> .	19
Tabla 9. Carácteres bioquímicos de <u>Y. kristensenii</u>	21
Tabla 10. Serogrupos O, H y K de <u>Y. enterocolitica</u> .	24
Tabla 11. Reacciones cruzadas de los antígenos O de <u>Yersinia</u> con <u>Brucella</u> y otras <u>Enterobacteriaceae</u>	25
Tabla 12. Esquema antigénico de Aleksic y Bockemuthl para <u>Y. enterocolitica</u>	29
Tabla 13. Serogrupos patógenos de <u>Y. enterocolitica</u>	39

Tabla 14.	Presentaciones clínicas de la infección por <u>Y. enterocolitica</u> relacionadas con la edad.	42
Tabla 15.	Presentaciones clínicas de la infección por <u>Y. enterocolitica</u> relacionadas con el sexo.	43
Tabla 16.	Formas clínicas de la infección por <u>Y. enterocolitica</u> según la ausencia o presencia de enfermedad de base.	44
Tabla 17.	Tipo y número de muestras estudiadas.	57
Tabla 18.	Identificación metabólica de las cepas de <u>Yersinia</u> . Pruebas utilizadas.	62
Tabla 19.	Protocolo de trabajo para el estudio de los caracteres asociados a patogenicidad.	65
Tabla 20.	Aislamiento de <u>Yersinia</u> en diferentes medios de cultivo a partir de muestras artificiales de heces mediante siembra directa y tras tratamiento con álcali.	77
Tabla 21.	Resultados globales de los coprocultivos efectuados desde abril de 1983 a diciembre de 1984.	79
Tabla 22.	Especies de <u>Yersinia</u> aisladas de personas sintomáticas.	80
Tabla 23.	Biotipos de <u>Y. enterocolitica</u> aislados en personas sintomáticas.	81
Tabla 24.	Serotipos de <u>Y. enterocolitica</u> aislados en personas sintomáticas.	82
Tabla 25.	Serotipos de <u>Y. kristensenii</u> , <u>Y. frederiksenii</u> , <u>Y. intermedia</u> aislados en personas sintomáticas.	83

Tabla 26.	Asociaciones de <u>Yersinia</u> con otros patógenos detectados en los coprocultivos de pacientes sintomáticos.	84
Tabla 27.	Aislamiento de <u>Yersinia</u> en los diversos medios utilizados.	86
Tabla 28.	Comparación del tratamiento con KOH tras tres semanas de enriquecimiento a 40C y 2 días a 280C	87
Tabla 29.	Epidemiología de <u>Yersinia</u> en animales de abasto y domésticos.	89
Tabla 30.	Epidemiología de <u>Yersinia</u> en micromamíferos.	90
Tabla 31.	Epidemiología de <u>Yersinia</u> en muestras de aguas de cursos naturales, colectores y marinas.	92
Tabla 32.	Epidemiología de <u>Yersinia</u> en alimentos.	94
Tabla 33.	Distribución de las cepas de <u>Yersinia</u> aisladas de diversas procedencias.	95
Tabla 34.	Clínica y serología de los pacientes con <u>Y. enterocolitica</u> 03.	100-105
Tabla 35.	Clínica y serología de los pacientes con <u>Y. enterocolitica</u> 05.	106
Tabla 36.	Clínica y serología de los pacientes con <u>Y. enterocolitica</u> 06.	107
Tabla 37.	Clínica y serología de los pacientes con <u>Y. enterocolitica</u> 07,13,19.	108
Tabla 38.	Clínica y serología de los pacientes con <u>Y. enterocolitica</u> 013.	109

Tabla 39.	Clínica y serología de los pacientes con <u>Y. enterocolitica</u> 025,35.	110
Tabla 40.	Clínica y serología de los pacientes con <u>Y. enterocolitica</u> 025,35,28.	111
Tabla 41.	Clínica y serología de los pacientes con <u>Y. enterocolitica</u> 030.	112
Tabla 42.	Clínica y serología de los pacientes con <u>Y. enterocolitica</u> 039,41.	113
Tabla 43.	Títulos de aglutinación, fijación de complemento y enzoinmunoanálisis en 72 controles sanos frente al antígeno de <u>Y. enterocolitica</u> 03.	114
Tabla 44.	Manifestaciones clínicas de los pacientes con infección por <u>Y. enterocolitica</u> 03.	115
Tabla 45.	Manifestaciones clínicas en 92 pacientes afectos de enfermedad reumática.	121
Tabla 46.	Manifestaciones clínicas de los pacientes con enfermedades reumáticas y serología positiva frente <u>Y. enterocolitica</u> 03.	122-124
Tabla 47.	Relación entre las manifestaciones clínicas y la serología positiva en los 97 pacientes afectos de enfermedades reumáticas.	125
Tabla 48.	Resultados del estudio serológico en los pacientes afectos de enfermedad de Crohn.	127
Tabla 49.	Marcadores de patogenicidad a <u>Y. enterocolitica</u> biotipo 4 serogrupo 3.	129

Tabla 50.	Marcadores de patogenicidad en otros serogrupos de <u>Y. enterocolitica</u> .	130-132
Tabla 51.	Carácteres metabólicos a 28°C de 138 cepas de <u>Y. enterocolitica</u> de origen humano.	134
Tabla 52.	Atipias en los caracteres metabólicos de identificación presuntiva en 138 cepas de <u>Yersinia</u> de origen humano.	135
Tabla 53.	Carácteres metabólicos a 28°C de 149 cepas de <u>Yersinia</u> de origen animal.	136
Tabla 54.	Carácteres metabólicos a 28°C de 51 cepas de <u>Yersinia</u> aislada a partir de lenguas de cerdo.	137
Tabla 55.	Carácteres metabólicos a 28°C de 36 cepas de <u>Yersinia</u> aislada a partir de alimentos.	138
Tabla 56.	Atipias en los caracteres metabólicos de identificación presuntiva en 236 cepas de <u>Yersinia</u> de origen no humano.	139
Tabla 57.	Carácteres metabólicos a 28°C de 14 cepas de <u>Yersinia</u> con pigmento amarillo.	140-141
Tabla 58.	Biotipo, serogrupo, lisotipo y procedencia de las 13 cepas de <u>Yersinia</u> con pigmento amarillo.	142
Tabla 59.	Sensibilidad de las cepas de <u>Yersinia</u> de origen humano.	146
Tabla 60.	Sensibilidad de las cepas de <u>Yersinia</u> de origen no humano.	147
Tabla 61.	Sensibilidad de las cepas de <u>Yersinia</u> a los antibióticos betalactámicos.	148-149

IX. Indice de figuras

<u>Indice de figuras</u>	pag.
Figura 1. Resultados obtenidos con la prueba de aglutinación directa en la detección de anticuerpos específicos para <u>Y. enterocolitica</u> 03 en 22 enfermos de gastroenteritis con coprocultivo positivo y en 72 sueros control.	116
Figura 2. Resultados obtenidos con la prueba de fijación de complemento en la detección de anticuerpos específicos para <u>Y. enterocolitica</u> 03 en 22 enfermos de gastroenteritis con coprocultivo positivo y en 72 sueros control.	117
Figura 3. Resultados obtenidos con la prueba de E.L.I.S.A. en la detección de anticuerpos específicos para <u>Y. enterocolitica</u> 03 en 22 enfermos de gastroenteritis con coprocultivo positivo y en 72 sueros control.	118
Figura 4. Títulos por aglutinación directa, fijación de complemento y enzimoimmunoanálisis de los pacientes con coprocultivo positivo a <u>Y. enterocolitica</u> 03 en relación con el momento de la extracción del suero respecto el inicio de la sintomatología.	119



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE BARCELONA

BIBLIOTECA T UAB
556

REG. 137027

SIG.

