



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**PATRONES DE SENSIBILIDAD DE CEPAS DE *SHIGELLA SP*
HOSPITAL I CARLOS ALCÁNTARA BUTTERFIELD 2014**

PRESENTADA POR
ADOLFO ADRIAN RONDON ALVAREZ

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA CLÍNICA

LIMA – PERÚ

2015



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**PATRONES DE SENSIBILIDAD DE CEPAS DE *SHIGELLA SP*
HOSPITAL I CARLOS ALCÁNTARA BUTTERFIELD 2014**

TESIS

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PATOLOGÍA CLÍNICA**

PRESENTADO POR

ADOLFO ADRIAN RONDON ALVAREZ

LIMA-PERÚ

2015

**PATRONES DE SENSIBILIDAD DE CEPAS DE SHIGELLA SP
HOSPITAL I CARLOS ALCANTARA BUTTERFIELD 2014**



Asesor

Dra. María Elena Céspedes Vizcarra, médico Patólogo Clínico,
Coordinador del Laboratorio Clínico del Hospital I Carlos Alcántara
Butterfield.

Jurado

Presidente: Juan Carlos Velasco Guerrero, Doctor en Salud Pública,
docente de la Facultad de Medicina – USMP

Miembro: Zoel Aníbal Huatuco Collantes, Doctor en Medicina, docente de
la Facultad de Medicina – USMP

Miembro: Manuel Jesús Loayza Alarico, Doctor en Salud Pública,
docente de la Facultad de Medicina – USMP

A mi familia.



Agradecimientos a:

Dra. Maria Elena Cespedes.

Dra. Maria Neyra Mercado.

Dra. Gloria falconi Salazar.



ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	4
1.1 Antecedentes de la investigación.....	4
1.2 Bases teóricas.....	13
1.3 Definiciones conceptuales.....	26
1.4 Formulación de hipótesis	28
CAPÍTULO II: METODOLOGÍA	29
2.1 Tipo y diseño metodológico.....	29
2.2 Población y Muestra.....	29
2.3 Métodos de recolección de datos.....	30
2.4 Procesamiento de información.....	30
2.5 Aspectos éticos.....	30
CAPITULO III: RESULTADOS	31
CAPITULO IV: DISCUSIÓN	36
CONCLUSIONES	38
RECOMENDACIONES	39
FUENTES DE INFORMACIÓN	40
ANEXOS	45

RESUMEN

Objetivo: Determinar el perfil de sensibilidad y resistencia de las cepas de Shigella aisladas en el Hospital Carlos Alcántara.

Metodología: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal de casos, no experimental. **Se** revisó la susceptibilidad in vitro de 72 cepas de shigella aisladas durante el año 2014. Los patrones de sensibilidad fueron determinados por el método de difusión en agar de Kirby Bauer para 11 antimicrobianos: aztreonam, ácido nalidixico, ciprofloxacino, ceftazidime, cloranfenicol, amoxicilina/ac clavulánico, sulfametoxazol/trimetoprim, ampicilina, tetraciclina, furazolidona y gentamicina.

Resultados: Todas las cepas provienen del servicio de de Emergencia Pediatría. El 98.6% fueron sensibles a aztreonam, 97,2% a Acido Nalidixico 97.2 % a ceftazidime (94,1%) y 95.8% a Ciprofloxacino. La resistencia a tetraciclina, ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazol fue muy alta. Ninguno de los aislamientos de Shigella presentó betalactamasas de espectro extendido.

Conclusiones: El 81.4 % de cepas son resistentes a más de tres antibióticos (multidrogoresistente). Existe un alto nivel de resistencia Sulfametoxazol/Trimetoprim, ampicilina y tetraciclina.

Palabras clave: Shigella. Resistencia Antibiótica.

ABSTRACT

Objective: To determinate the sensitivity and resistance profile of Shigella strains isolated in the Carlos Alcantara Hospital

Methodology. : Descriptive, retrospective, and no experimental study. in 72 isolated shigella strains during 2014 were reviewed. The susceptibility patterns were determinated by disk diffusion in agar for 11 antimicrobials: aztreonam, nalidixic acid, ciprofloxacin, ceftazidime, chloramphenicol, amoxicillin / clavulanic ac, sulfamethoxazole / trimethoprim, ampicillin, tetracycline, gentamicin and furazolidone.

Results: All strains come from the Emergency Service of Pediatrics. 98.6% were sensitive to aztreonam, nalidixic acid 97.2% to 97.2% to ceftazidime (94.1%) and 95.8% to ciprofloxacin. Resistance to tetracycline, ampicillin and trimethoprim / sulfamethoxazole was very high. None of the Shigella isolates presented beta-lactamases of extended spectrum.

Conclusion: The 81.4% of strains were resistant to more than three antibiotics (multidrug). There is a high level of resistance sulfamethoxazole / trimethoprim, ampicillin and tetracycline.

Keywords: Shigella. Drug resistance.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por *Shigella* son un problema de salud pública en el mundial, se relacionan a una baja calidad de vida en países en vías del desarrollo¹ y a personas que viajan desde países industrializados a sitios de endemia o grupos de riesgo².

El ser humano es el único hospedero de esta bacteria y, puede causar infecciones asintomáticas o producir enfermedad digestiva, la que se caracteriza por dolor abdominal, fiebre, diarrea comúnmente con moco y sangre (disenteriforme) y eventualmente estado tóxico con compromiso del sistema nervioso central, llevando a complicaciones graves en inmunodeprimidos, principalmente niños pequeños.³

La probabilidad de una disentería grave es máxima en las infecciones por *S. dysenteriae* de tipo I y *S. flexneri*, y menor en las causadas por *S. sonnei*. En las formas leves, los enfermos suelen recuperarse sin tratamiento específico en unos días o una semana. La Shigelosis grave puede empeorar hasta una dilatación toxica y la perforación del colon, que puede ser mortal. Se han descrito diversas complicaciones extraintestinales debido a *Shigella*, la gran mayoría asociadas a un bajo nivel de desarrollo y está relacionada tanto con la mayor frecuencia de infección por *S. dysenteriae* de tipo I y *S. flexneri*, como al mal estado de nutrición del huésped.

La transmisión se realiza siguiendo el circuito fecal – oral. Una característica importante es que requiere baja dosis infectante y tiene alto índice de transmisibilidad. Frecuentemente las infecciones poseen una difusión intrafamiliar, principalmente cuando hay niños pequeños, situación en la que alcanza una tasa de ataque secundario de 20 a 40%⁴. El problema en estudio fue que no existía una data de la sensibilidad y resistencia de cepas de *Shigella* aisladas en el laboratorio del Hospital Carlos Alcantara Butterfield que sirviera de ayuda en la decisión terapéutica de los médicos tratantes.

El objetivo principal del presente estudio fue determinar el perfil de sensibilidad y resistencia a antibióticos de las cepas de *Shigella* aisladas en el Hospital Carlos Alcantara B. durante el tiempo de estudio.

Así mismo surgieron los siguientes objetivos específicos;

- Antibióticos con mayor resistencia.
- Patrón de resistencia según el número de fármacos.
- Patrones de resistencia múltiple más frecuentes.

La investigación se justifica porque en el Perú hay pocas investigaciones previas que tomen en cuenta los resultados laboratoriales de los patrones de sensibilidad y analicen la evolución de la resistencia con los años. En el aspecto práctico, esta investigación puede proporcionar datos para la elaboración de programas en el manejo del paciente con infección por *Shigella sp* en nuestro ámbito.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes de la investigación

Delpiano et al¹ en Chile el 2001 realizó un trabajo titulado: "Patrones de sensibilidad in vitro y comportamiento clínico de Shigella". Refiere en dicho trabajo que la Shigella es una causa importante de diarrea en niños y ha presentado aumento de su resistencia a los antibióticos en los últimos años, lo que trae consigo dificultad para la elección de terapia antibiótica empírica en cuadros diarreicos disentéricos. estudiaron la sensibilidad antibiótica in vitro a 163 cepas aisladas entre 2007 y 2009. S. sonnei representó el 63% de las cepas aisladas. Se observó aumento en los patrones de resistencia de Shigella a los antimicrobianos tradicionales. La resistencia global de las cepas alcanzó a 95% para ampicilina, 84 % para cloranfenicol, 43,6% para cotrimoxazol y 3,7% para furazolidona; no hubo resistencia a ciprofloxacina. De 57 niños hospitalizados por shigelosis, 82,5% tenían sobre 2 años de edad. El 100% presentó fiebre, 56% disentería y 8,8% convulsiones. Los pacientes con evolución tórpida (6), recibieron ciprofloxacina con éxito clínico. La Ciprofloxacina representó una alternativa importante a evaluar como terapia empírica en niños con disentería de causa bacteriana. Concluye el trabajo que es necesario mantener vigilancia local en la susceptibilidad antimicrobiana de Shigella a fin de guiar su terapia específica.

Minar Mora²; en Costa Rica el 2003 realiza un trabajo titulado: “Diarreas asociadas a Shigella con un patrón de resistencia antimicrobiana alto en el cantón de Coto Brus, Costa Rica”. En dicho trabajo se analizaron 420 muestras diarreicas de pacientes admitidos en el Hospital San Vito, Puntarenas; Costa Rica durante Enero del 2001 a Enero del 2002 y se determinó el porcentaje de resistencia de Shigella sp a 8 antibióticos de primera línea. El 65,1% de las cepas se aislaron durante los meses de Octubre a Diciembre del 2001. Se aislaron 142 cepas de Shigella flexneri y 6 de Shigella sonnei. El 70% mostraron resistencia a Trimetoprin Sulfametoxazole, tetraciclina y ampicilina, siendo todas las cepas sensibles a la gentamicina, cefotaxima y ciprofloxacina. El estudio mostró que la mayoría de las cepas aisladas presentaron una alta resistencia a los antibióticos comúnmente utilizados en el tratamiento de las enfermedades diarreicas. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo continuo de los patrones de resistencia para un subsecuente tratamiento. Todos los casos de disentería o shigellosis deben recibir terapia antimicrobiana, pero no se debe dejar de lado la terapia de rehidratación oral y el uso de zinc. El Zinc en un ensayo clínico demostró que incrementa la seroconversión de anticuerpos antishigella. La elección del antibiótico debe ser guiada en base a los patrones de sensibilidad de Shigella. La resistencia a ampicilina, cotrimoxazol y ácido nalidíxico aumento notablemente, dejando escasas alternativas costo efectivas.

El grupo multicéntrico para el estudio de disentería de Zimbabwe, Bangladesh y Sud África (ZIMBASA) realizó un ensayo clínico, aleatorizado y a doble ciego en niños de 1 a 12 años con shigellosis por *S. dysenteriae* tipo 1, utilizando Ciprofloxacino VO a 15 mg/Kg dos veces al día, comparó un curso de 3 contra 5 días de tratamiento. Los resultados fueron similares con ambos esquemas. Presentaron dolor articular 8 pacientes (4 en ambos grupos), pero en ninguno se comprobó artropatía debido al antibiótico en un seguimiento de 14 días después del tratamiento⁴.

Leibovitz⁵, en USA el 2000 realiza un ensayo clínico, aleatorio y a doble ciego en niños de 6 meses a 10 años que presentaban diarrea invasiva por diferentes gérmenes (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*), comparó 3 días de tratamiento con ciprofloxacina oral 10mg/kg dos veces al día contra ceftriaxona IM 50mg/kg una vez al día. Con ambas opciones encontró buena cura clínica y bacteriológica. No presentaron reacciones adversas severas como artropatía, después de 3 a 4 semanas de seguimiento. Una crítica realizada a la investigación es que el patrocinador fue Bayer, por lo que presenta conflicto de intereses.

Martin R. et al ⁶ en USA el año 2000 condujeron un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego, compararon cefixima 8mg/kg/ día en una dosis oral en un esquema de 2 contra 5 días de tratamiento. Al tercer día existió una mejoría de síntomas con ambos tratamientos, pero más del 20% en

ambos grupos, además una falla bacteriológica (cultivos positivos al día 7) de 55% en grupo de 2 días y de 14% en el grupo de 5 días. Se comenta que la falla bacteriológica es alta, lo cual no es deseable como tratamiento en epidemias donde los gérmenes se diseminan fácilmente.

Basualdo G. et al ⁷. en el Paraguay el año 2003 realizaron un ensayo clínico, aleatorizado no cegado, en niños de 6 meses a 5 años con disentería por *Shigella*, donde se comparó un curso de 5 días de azitromicina de 12 mg/kg/dosis el primer día continuado de 6mg/kg/dosis los siguientes 4 días, contra 6mg/kg/dosis de cefixima. Se encontró una mejor cura clínica y bacteriológica con la azitromicina, una vez más se observa una considerable tasa de falla bacteriológica con cefixima.

Zamir A. et al⁸ en Israel el año 2006 condujo un estudio aleatorizado comparando dosis únicas de fluoroquinolonas (levofloxacin y ciprofloxacina) contra 5 días de tratamiento, en pacientes adultos con diarrea infecciosa, se demostró un acortamiento de síntomas y la efectividad de dosis únicas, con lo cual también demuestra la costo-efectividad de esta modalidad de tratamiento.

La Academia Americana de Pediatría⁹ en septiembre de 2006 publica una revisión respecto al uso de fluoroquinolonas en pacientes pediátricos, donde recomendaron su uso de como tratamiento de segunda elección ante casos de shigellosis multiresistentes. Respecto a la potencial

toxicidad de las fluoroquinolonas, existe una revisión donde se realiza una crítica a previas investigaciones donde se le atribuía una elevada producción de artropatías en niños, similar a la encontrada en animales jóvenes. Las investigaciones en mención eran retrospectivas y en muchos casos no aleatorizadas, lo cual desde el punto de vista de medicina basada en evidencia le resta jerarquía. Un estudio aleatorizado a doble ciego, prospectivo, usando ciprofloxacina contra ceftriaxona en pacientes pediátricos con cuadros de Shigellosis demostró un 1% de manifestaciones articulares, reversibles al suspender el fármaco⁹.

Colmenero H. et al ¹⁰ en España en el años 2008 publica un estudio realizado en el Hospital de Getafe, en el que demuestra aumento de la incidencia de Shigella en los últimos años y recomienda realizar más estudios poniendo énfasis en los patrones de resistencia y sensibilidad.

Sanchez D. et al¹¹ publican un estudio retrospectivo de la infección por Shigella en pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) del Instituto Superior de Medicina Militar: Dr. Luis Díaz Soto en 10 años: 1989 a 1998. Se ingresaron 67 pacientes, 12.8% del total de ingresos por diarreas, el 77.7% procedían del Servicio de Urgencias. El grupo de edades más afectado fue el comprendido entre 6 meses y un año, 70.1%. La deshidratación y la acidosis metabólica fueron las complicaciones más frecuentes: 92,5% y 87% respectivamente. La shigella flexneri se aisló en un 64.7% de los casos. La ceftriaxona fue el

antibiótico más usado: 53.8% y el 99.5% de los pacientes egresaron vivos. Por lo que se concluye que en Cuba la diarrea no constituye una causa importante de mortalidad infantil, pero su morbilidad es considerable, demanda una atención esmerada del personal de salud y de un importante gasto de recursos.

Mejia S.¹², publica en Bolivia en el 2007 alternativas terapéuticas en el tratamiento de Shigella y concluye que actualmente las opciones de tratamiento de shigellosis no son muchas; sin embargo es importante mencionar que existe un elevado riesgo de generar resistencia a ciprofloxacino no solo en gérmenes enterales, si no ampliado inclusive a neumococo de la comunidad, si no se aplica un uso racional y limitado solo en diarreas disentéricas. Actualmente a través del AIEPI-Nut en Bolivia basados en las tasas de resistencia locales y normas de la OMS se recomienda el uso de ciprofloxacino en dos dosis diarias por tres días en casos de disentería. La definición de caso de disentería es la presencia de sangre visible en las heces. Aunque casi la mitad de los casos de shigellosis cursan sin disentería, puede ser recomendable utilizar ciprofloxacina estrictamente solo en niños con presencia de sangre visible en heces y datos clínicos de shigellosis, como medida de control.

Marcoleta, et al¹³ compararon el perfil de susceptibilidad antimicrobiana, de 277 cepas clínicas de *S. sonnei* aisladas durante tres períodos:

período I (1995-1997) 85 cepas; período II (2004-2006) 92 cepas y período III (2008-2009) 100 cepas, en Santiago, Chile. El perfil de susceptibilidad a antimicrobianos se determinó mediante test de difusión en agar. Donde se encontró que las tasas de resistencia de las cepas en los periodos I, II y III fueron: ampicilina: 85,8%; 53,3%; 100%, cotrimoxazol: 50,5%; 46,7%; 100%, cloranfenicol: 36,4%; 12%; 100% y tetraciclina: 38,8%; 30,4%; 100% respectivamente. El 98,9 % de las cepas fue susceptible a quinolonas. Se observó diferencias significativas en los porcentajes de resistencia para antimicrobianos individuales y multi-resistencia (≥ 3 antimicrobianos) en los tres períodos ($p < 0,001$; Test de χ^2). De las cepas resistentes, 17% presentó resistencia a uno ó dos antimicrobianos, 65,7% mostró multi-resistencia antimicrobiana. El 100% de las cepas del período III presentó multi-resistencia. Estos resultados evidencian la dinámica temporal de la resistencia en cepas de *S. sonnei* circulantes en la Región Metropolitana. Dado que en Chile la shigelosis tiene un carácter endémico, se debe mantener una vigilancia constante de los perfiles de resistencia a antimicrobianos, para mejorar la prevención y el tratamiento de la shigelosis.

Merino LA, et al ¹⁴, publica en el 2004 un estudio realizado en Argentina, en el cual se analizó la resistencia a antibióticos y epidemiología con bases moleculares de Shigella. Se estudiaron 132 aislamientos de Shigella spp. de pacientes con diarrea de las provincias del Chaco y Corrientes, Argentina, durante el período de 1998 a 2002. Cada cepa se

caracterizó según su serotipo, su resistencia a 13 antibióticos individuales o combinados y su sensibilidad a las picinas. *Shigella flexneri* fue la especie más frecuente (78%), seguida de *S. sonnei* (22%). En general, la resistencia de *S. flexneri* a los antibióticos estudiados fue mayor que la de *S. sonnei* y la diferencia fue estadísticamente significativa. Las especies de *Shigella* estudiadas mostraron una elevada resistencia a los antibióticos de uso más frecuente, por lo que se deben poner en marcha actividades de vigilancia para detectar y controlar la aparición de cepas resistentes. La aplicación de técnicas de tipificación epidemiológica puede ayudar a conocer con mayor exactitud la distribución y evolución de cepas de microorganismos resistentes circulantes.

Baca C. Et al¹⁵, realiza un estudio para determinar la frecuencia de serogrupos y serotipos y el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella sp.*, que fueron aisladas en un instituto pediátrico de Lima, Perú. Se evaluaron 85 aislamientos de *Shigella sp.*, identificados bioquímicamente y serológicamente a nivel de serogrupo y serotipo por el método de aglutinación en lámina. Los patrones de resistencia antibiótica fueron determinados mediante el método de disco difusión en agar. De las cepas estudiadas, 53 (62,3%) correspondieron al serogrupo B (*Shigella flexneri*), 28 (32,9%) al grupo D (*Shigella sonnei*) y 4 (4,8%) al grupo C (*Shigella boydii*), ninguno correspondió al grupo A (*Shigella dysenteriae*). Respecto a los serotipos, en el grupo B, fueron 46% 1b, 36% 2a y 18% variante Y; en el grupo C fue C4 y en el grupo D todos

fueron Fase I. La evaluación de susceptibilidad mostró que el 100% de las cepas fueron sensibles a aztreonam, ácido nalidíxico y ciprofloxacina; entre 80 y 90% fueron resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina y tetraciclina.

1.2. Bases teóricas

Las distintas especies de *Shigella* constituyen la principal causa de bacteriana de disentería, diarrea caracterizada por eliminación frecuente de heces conteniendo pus, sangre y/o mucus.

El ser humano es el único reservorio conocido de este agente. La mayoría de los casos ocurren en niños, en general transmitidos por contacto directo. Los brotes a gran escala, vinculados a alimentos, son más raros. A pesar de ello, constituye un importante problema de salud pública mundial, debido fundamentalmente a su elevada transmisibilidad, la emergencia de cepas resistentes a antimicrobianos y la falta de vacunas efectivas.

Características microbiológicas. Taxonomía.

Shigella es un bacilo gram negativo perteneciente a la familia *Enterobacteriaceae*, que se encuentra estrechamente relacionada con el género *Escherichia*, por sus propiedades bioquímicas, serológicas y por similitudes genéticas. Se caracteriza por no fermentar la lactosa, ser

inmóvil, no produce lisina decarboxilasa y raramente produce gas a partir de hidratos de carbono. Su identificación se basa en características bioquímicas y antigénicas. En base a ello se describen cuatro especies, todas ellas pueden causar disentería, aunque con diferente gravedad: *dysenteriae* *S. flexneri* *S. boydii* *S. sonnei*

Fisiología y metabolismo.

En los medios de cultivo diferenciales, empleados habitualmente para cultivo de bacilos gram negativos entéricos, aparecen como colonia no fermentan la lactosa en medios de cultivo diferenciales (agar Mac Conkey lactosa, agar *Salmonella*, *Shigella*, etc.) Todas son inmóviles, no producen H₂S y la producción de gas a partir de la glucosa sólo se observa en algunas cepas de *S. flexneri*, lo que las diferencia de *Salmonella*. A diferencia de *E. Coli*, no producen lisina decarboxilasa, utilizan acetato como fuente de carbono y no fermentan la lactosa, con excepción de algunas cepas de *S. sonnei*, que lo hacen en forma lenta.

Son más lábiles a condiciones desfavorables que *Salmonella*, su viabilidad se ve comprometida frente a ácidos, sales biliares, desecación y muchos desinfectantes. Aún así pueden sobrevivir a temperatura ambiente durante meses.

Estructura antigénica.

Todas las especies presentan antígeno O, termoestable y pueden o no poseer antígeno K, termolábil. Este último no interviene en la serotipificación, pero puede interferir en la determinación antígeno O; lo cual se evita mediante la ebullición de la cepa.

A su vez, cada serogrupo puede subdividirse en tipos, en base a variantes del antígeno O, estos serotipos se designan mediante números arábigos. Pueden diferenciarse además serovares, en algunas especies. El conocimiento detallado de la estructura antigénica resulta de utilidad para estudios epidemiológicos y en la formulación de vacunas.

Atributos de virulencia.

La disentería bacilar resulta de la adherencia, e invasión de células epiteliales de la mucosa del íleon terminal y colon, con inflamación y ulceración de la misma.

Dado que se trata de un patógeno exclusivamente humano, no existen buenos modelos experimentales animales, con la excepción de primates.

La queratoconjuntivitis lograda al inocular *Shigella* en la conjuntiva de cobayos (test de Sérény) ha sido usada para demostrar la adherencia y capacidad invasiva de las cepas. El modelo de asa ligada de conejo se ha empleado para estudiar acumulación de líquido en la luz del segmento.

La mayoría de nuestro conocimiento en la patogenia de la infección por *Shigella* se ha logrado mediante cultivos celulares, en especial la línea celular HeLa.

Invasividad: La invasión es la penetración activa de la bacteria en la célula huésped. Las lesiones inflamatorias en la mucosa colónica afectada por *Shigella* se hallan fundamentalmente a nivel de las placas de Peyer, lo que sugiere que la bacteria podría ingresar inicialmente por las células M, naturalmente fagocíticas, encargadas de captar antígenos de la luz intestinal y presentarla al tejido linfóide de la placa de Peyer subyacente. Pero también se observa el ingreso a través de células no fagocíticas.

En cultivos celulares, la bacteria inicialmente se adhiere a la célula, provoca la reorganización de la actina del citoesqueleto celular en las inmediaciones y la formación de pseudópodos. La célula huésped, normalmente no fagocítica engloba e ingiere a la bacteria adherida, la cual a su vez escapa del fagosoma y se multiplica en el citoplasma de la célula HeLa.

Continúan produciéndose reordenamientos de actina en la vecindad de la bacteria que le permiten moverse a través de la célula y luego pasar otra contigua. Una vez en libre en el citoplasma, la bacteria exhibe dos tipos de movimiento, por un lado, la polimerización de actina en un extremo de la bacteria crea una estructura tipo "cola de cometa", que propulsa a la

bacteria a través del citoplasma, por otro lado, también se ha observado movimiento unidireccional de la bacteria lo largo de filamentos de actina.

Muchos genes involucrados en la invasión han sido identificados (ipa invasion plasmid antigens) y se localizan en plásmidos de peso molecular 120 - 140 MD. Algunas proteínas codificadas por esos plásmidos, intervienen por ejemplo en la ruptura de la pared del fagosoma, o bien son exportados a la superficie de la bacteria. Las integrinas, proteínas de superficie celular podrían ser los receptores de las proteínas Ipa. Las proteínas Ipa sólo parecen actuar luego de que las bacterias han ingresado a través de las células M.

El crecimiento bacteriano intracelular causa cesación de la síntesis proteica. Inicialmente se atribuyó la muerte celular a la toxina de Shiga, pero luego se demostró que mutantes que no la poseen, también son capaces de determinar la muerte celular. Más recientemente se ha señalado a la inducción de apoptosis o muerte celular programada como responsable de la muerte celular.

La llamada toxina de Shiga, es potente neurotoxina, que determina convulsiones. Clásicamente se creía era producida exclusivamente por *S. dysenteriae* tipo 1. También se han encontrado toxinas similares en otras especies de *Shigella* y en ciertas cepas de *E. Coli* (Shiga like toxin). Es una toxina de tipo A-B, que se libera al medio durante la lisis bacteriana.

Esta toxina se une a las células de mamíferos, es internalizada por endocitosis y finalmente detiene la síntesis proteica a nivel ribosomal. Tiene múltiples actividades tóxicas: induce la acumulación de líquido en el modelo de asa ileal ligada de conejo, (aunque no se relaciona ni desde el punto de vista antigénico ni por su mecanismo de acción con toxina colérica o toxina termolábil de ETEC), actúa como neurotoxina, e induce la apoptosis, aunque como se dijo, esta ocurre aún con mutantes no productoras de toxina. Su papel más relevante es en el Síndrome hemolítico urémico, donde el efecto principal es el daño a nivel de vasos sanguíneos.

Al menos dos toxinas más, con actividad de endotoxina han sido descritas y que pueden hallarse en especies distintas de *S. dysenteriae*. Se denominan ShET1 y ShET2 y serían responsables de la acumulación de líquidos en el asa intestinal y de la diarrea acuosa que puede observarse en la fase inicial de la Shigelosis.

Lipopolisacárido: Su efecto principal es contribuir al daño celular, y no parece intervenir ni la invasión, replicación intracelular ni en la diseminación entre células. Cepas rugosas de *Shigella*, que no poseen antígeno O conservan su capacidad de invadir y replicarse en cultivos celulares, pero son incapaces de causar inflamación en el test de Sérény.

Cuadro clínico.

La enfermedad puede ocurrir a cualquier edad pero es más frecuente entre el segundo y tercer año de vida, es rara antes de los 6 meses y disminuyendo su incidencia luego de los 5 años de edad.

Habitualmente se presenta con síntomas que evidencian colitis inflamatoria severa: diarrea con sangre, mucus o pus, fiebre elevada, aspecto tóxico, dolor abdominal, pujos, tenesmo y/o prolapso rectal., También puede observarse diarrea acuosa, sobre todo a principio del cuadro clínico. En adultos sanos, ocurren cuadros no tan severos. Se presume que en niños pequeños se observan las formas más graves debido a la falta de inmunidad preexistente.

La mayoría de los episodios de Shigelosis en pacientes previamente sanos son autolimitados y se resuelven en 5 a 7 días sin secuelas. Las complicaciones más severas, que pueden incluso comprometer la vida se ven en inmunodeprimidos, desnutridos y niños pequeños.

Estas son fundamentalmente alteraciones hidro-metabólicas (deshidratación, hiponatremia, hipoglicemia) y complicaciones intestinales como megacolon tóxico o perforación intestinal.

La bacteriemia por *Shigella* es mucho más rara y se observa casi exclusivamente en inmunodeprimidos. Más frecuente es la bacteriemia por gérmenes de la flora intestinal.

Las convulsiones y otras manifestaciones neurológicas, descritas originalmente en infecciones por *S. dysenteriae* serotipo 1, se observan casi exclusivamente en menores de 5 años y se atribuyen a la toxina de Shiga, pero también se observan en infecciones por otras especies y serotipos y han sido atribuidas a disturbios metabólicos (hiponatremia, hipoglicemia, etc.) La edad pequeña, el cuadro clínico severo y la presencia de sepsis conllevan además mayor mortalidad.

Epidemiología.

El intestino del ser humano infectado es el único reservorio conocido. La transmisión de *Shigella* ocurre fundamentalmente de persona a persona, hecho facilitado por su bajo inóculo infectante, de hecho la dosis infectante puede ser tan baja como 100 o 200 bacterias en la mayoría de las especies e incluso menos para el caso de *S. dysenteriae*. Es por lo tanto fácilmente transmisible a través de las manos, agua, alimentos contaminados con una fuente común y puede sobrevivir hasta 30 días en alimentos.

También se ha podido evidenciar que la mosca doméstica puede actuar como vector de éste germen. Como ya se señaló, es una enfermedad que afecta mayormente a niños, en los cuales el contagio por vía fecal oral se ve facilitado, en especial en guarderías al igual que entre poblaciones de

asilos para enfermos mentales. Otro mecanismo descrito es consecuencia de la transmisión sexual entre hombres homosexuales.

Respecto a la transmisión a través de alimentos, existen reportes que vinculan esta enfermedad a una gran diversidad de ellos (leche, frutas y verduras crudas alimentos preparados y luego manipulados por personas infectadas) así como al consumo de aguas contaminadas, y a la exposición a aguas recreativas (piscinas, parques acuáticos fuentes, etc.)

Existen más datos de aislamientos de éste germen en diarrea infantil, donde se demuestra la participación no desdeñable de este agente en ese grupo etéreo. En casi todos ellos *Shigella* es un agente frecuente entre los agentes bacterianos.

Por otra parte, es sin dudas el agente que se asocia con mayor frecuencia a diarrea con sangre y al menos en un caso se lo ha aislado vinculado a Síndrome hemolítico urémico.

La enfermedad en adultos es menos habitual y se considera que personas en contacto con niños (madres, educadores preescolares, etc.) constituirían un grupo de mayor riesgo. El período de incubación varía de 1 a 7 días pero típicamente es de 2 a 4 días. Predomina en los meses de verano y la transmisión intrafamiliar ocurre frecuentemente.

La infección intrahospitalaria por este agente es rara, dado que habitualmente se aíslan los pacientes.

La posibilidad de infección existe mientras el microorganismo se excrete por las heces. Aun sin tratamiento la portación en el período de convalecencia no supera 4 semanas, la portación crónica más allá de un año es excepcional. Respecto a las diferentes especies, en países en vías de desarrollo *S. flexneri* es la que más frecuente seguida de *S. dysenteriae*, que puede incluso causar brotes en regiones como África o la India.

En países desarrollados predomina claramente *S. sonnei* seguida de *S. flexneri*. En tanto en Estados Unidos y otros países desarrollados *S. sonnei* es la especie más frecuente, excepto en diarrea del viajero.

Diagnóstico de laboratorio.

Para certificar el diagnóstico etiológico se requiere la demostración de su presencia en materias fecales, ya sea por técnicas de cultivo clásicas o bien por la demostración de su material genético mediante biología molecular. Una muestra de materias fecales del paciente debe ser obtenida, en lo posible al inicio de la enfermedad y previo al suministro de antimicrobianos.

Una dificultad habitual es la conservación de la muestra hasta su procesamiento, ya que retardos en el mismo pueden afectar la viabilidad de germen, Se dispone para ello de medios de transporte (p. Ej. Cary Blair y otros) para conservar la muestra a temperatura ambiente y de esa manera aumentar las posibilidades de aislamiento. El examen microscópico con tinción de azul de metileno o Gram permite detectar la presencia de leucocitos polimorfonucleares que sugieren infección por *Shigella* aunque no es exclusivo de este germen.

En la shigelosis usualmente se observan abundantes polimorfonucleares. Para el cultivo se utilizan diversos medios de cultivo incluyen medios selectivos y diferenciales (agar Salmonella, Shigella, agar Mac Conkey Lactosa, agar Hektoen).

Las colonias lactosa negativas son estudiadas mediante pruebas bioquímicas y aglutinadas con antisueros para completar su caracterización.

Se han utilizado diversas técnicas de biología molecular: sondas de ADN para detectar genes de virulencia, localizados plásmido de 120 MD, sin amplificación y PCR. Esta última técnica puede detectar cantidades muy pequeñas de bacterias, sus desventajas radican en su complejidad y costos.

Sensibilidad a antimicrobianos. Tratamiento.

La resistencia antimicrobiana fue descrita inicialmente en *Shigella*, en Japón en 1955; actualmente cepas resistentes a uno o varios antibióticos han sido aisladas prácticamente en todo el mundo.

Este problema es especialmente dramático en países subdesarrollados o en vías de desarrollo, donde las tasas de resistencia son mayores y el acceso a antimicrobianos de segunda y tercera línea es más dificultoso.

La resistencia suele deberse a la adquisición de plásmidos a partir de cepas la misma especie o género pero también de bacterias de géneros diferentes. Estos plásmidos de resistencia pueden albergar genes que codifican más de un mecanismo de resistencia y pueden a su vez ser transferidos a otras bacterias.

A diferencia de la diarrea causada por otras bacterias, en la shigelosis está indicado el tratamiento con antibióticos, al menos en las formas graves. Esto se debe a que acorta la duración de los síntomas y disminuye el período de excreción del agente.

La reposición hidroelectrolítica es importante, aunque la magnitud de la depleción hídrica suele ser menor que en otros casos como p. ej. Cólera o infección por *E. coli* enterotoxigénico.

Control y Prevención.

Sin duda las medidas de higiene personal en especial lavado de manos, son las más útiles para evitar la transmisión de persona a persona y la contaminación de alimentos por parte de individuos infectados. Especial atención deberán prestar manipuladores de alimentos así como personal de guarderías, asilos y casas de salud.

La cocción adecuada, refrigeración de los alimentos preparados y exclusión de personal con diarrea de la preparación de los alimentos son otras medidas útiles. Obviamente, la disponibilidad de agua potable y saneamiento disminuyen la diseminación del agente en una determinada comunidad. Al igual que en otras infecciones intestinales, se reconoce el papel protector de la alimentación a pecho directo materno durante los primeros meses de vida, ya que ésta contiene anticuerpos de tipo IgA secretoria específicos y otros factores no específicos.

Como se dijo, el tratamiento con antibióticos ha demostrado ser de utilidad en la Shigelosis, ya que acorta el período de excreción, y por ende la transmisión intrafamiliar de la bacteria.

Las infecciones previas por *Shigella* suelen conferir resistencia tipo específica a futuros encuentros con el agente; es por ello que se han ensayado vacunas serotipo - específicas, basadas en el antígeno O. Si bien aún no existen vacunas licenciadas para evitar la enfermedad se

investigan algunas, por ejemplo, con mutantes atenuadas, que carecen de genes de virulencia, para ser administradas por vía oral.

1.3 Definiciones conceptuales

Sensibilidad Bacteriana: Es la susceptibilidad o posibilidad de ser afectada que presentan las bacterias ante la presencia de un antibiótico.

Coprocultivo: Es un método de diagnóstico microbiológico, el cual consiste en el cultivo de materia fecal con la finalidad de identificar diferentes microorganismos causante de enfermedades gastrointestinales.

Edad: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de la enfermedad. Se considerará en años.

Sexo: Es la condición orgánico biológica que diferencia a los animales vivientes en dos grupos tales que un miembro de un grupo solo puede reproducirse con miembro del otro grupo. Se considerará de acuerdo a género, masculino o femenino.

Tiempo de enfermedad: Periodo considerado desde el momento de la aparición de los primeros signos y síntomas hasta el momento de la evaluación médica.

Tratamientos previos: Medicamentos recibidos antes de la evaluación médica. Se consideran fármacos, vías de aplicación, dosis y duración de tratamiento en mención.

Datos de laboratorio microbiológico: Son todos los resultados que puedan resultar de los exámenes de laboratorio, para este se consideran los resultados del coprocultivo.

Enfermedades subyacentes: como sepsis, bacteriemia, infecciones nosocomiales, etc.; se medirán como presente/ausente las cuales debieron estar presentes dentro de los 60 días previos a la fecha de estudio. Estos datos se tomarán haciendo una revisión de la historia clínica del paciente.

Exposición a antibióticos en general: Se considera a todos los antibióticos que haya recibido el paciente, expresado de 3 formas, número de antibióticos en general recibidos, días-antimicrobianos, y porcentaje de días recibiendo antibióticos en general. Se considerarán todos los antibióticos recibidos por el paciente hasta 60 días antes de la fecha estudio, registrados en las hojas terapéuticas de las historias clínicas.

Exposición a antibióticos relacionados a Shigelosis: Son los antibióticos recibidos específicamente para el tratamiento de Shigella, expresado también de 3 formas, número de antibióticos recibidos, días-antimicrobianos, y porcentaje de días recibiendo antibióticos. Se consideran todos los antibióticos recibidos hasta 60 días antes de la fecha de estudio.

1.4 Formulación de hipótesis

No aplicable para el tipo de estudio por ser descriptivo.



CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

2.1 Tipo y diseño de Investigación

Descriptivo, retrospectivo, transversal de casos. De diseño No experimental.

2.2 Población y muestra

Pacientes con cultivos positivos a Shigella atendidos en el Hospital I Carlos Alcántara Butterfield en el periodo que corresponde al estudio.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con datos incompletos en la historia clínica.

Muestra:

- Se trabajará con todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

2.3 Métodos de recolección de datos

Previa autorización de la Oficina de Investigación, Capacitación y Docencia del Hospital I Carlos Alcántara Butterfield se procederá a la búsqueda de la Población de Estudio en la Base de Datos del SGH (sistema de gestión hospitalaria).

2.4 Procesamiento de información

Los datos obtenidos durante la investigación, por medio de la ficha de recolección de datos, se ordenaran y procesaran en una computadora personal, valiéndonos del programa Excel 2010.

2.5 Aspectos éticos

El equipo de investigación dará prioridad al mantenimiento de la privacidad, confidencialidad y anonimato de las historias de los pacientes en estudio, todo ello basado en la declaración de Helsinki que se basa en lo siguiente:

- El médico tiene como misión natural la protección de la salud del hombre.
- La finalidad de la investigación biomédica con sujetos humanos debe ser el perfeccionamiento de los métodos diagnósticos, terapéuticos y profilácticos y el conocimiento de la etiología y la patogenia de la enfermedad.

CAPITULO III

RESULTADOS

TABLA N°01

FRECUENCIA SEGUN SEXO DE PACIENTES - HOSPITAL I CARLOS ALCÁNTARA BUTTERFIELD - 2014

SEXO	N	%
MASCULINO	44	61.1
FEMENINO	28	38.9
TOTAL	72	100.0

Fuente: Historias clínicas Hospital I Carlos Alcántara Butterfield 2014

Se aislaron 72 cepas de Shiguella Sp. En el laboratorio del Hospital Carlos Alcantara desde el 01 de enero al 31 de diciembre del 2014, todas las muestras eran provenientes del servicio de emergencia y de pacientes pediátricos.

En la tabla 1 se muestra la frecuencia según sexo del paciente. El 61.1% fueron de pacientes de sexo masculino y el 39.8 % fueron de sexo femenino.

TABLA N° 2

**FRECUENCIA SEGÚN EDAD DE PACIENTES - HOSPITAL I CARLOS
ALCÁNTARA BUTTERFIELD - 2014**

EDAD	N	%
0-6 meses	3	4.2
6 -12 meses	8	11.1
1-2 años	14	19.4
2-5 años	26	36.1
5 - 10 anos	19	26.4
>10 años	2	2.8
TOTAL	72	100.0

Fuente: Historias clínicas Hospital I Carlos Alcántara Butterfield 2014

En la tabla N°2 se muestran la frecuencia de edades de los pacientes. El grupo predominante fue de 2 a 5 años de edad con 36.1% y el grupo menor fue de mayores de 10 años con 2.8%.

TABLA N° 3

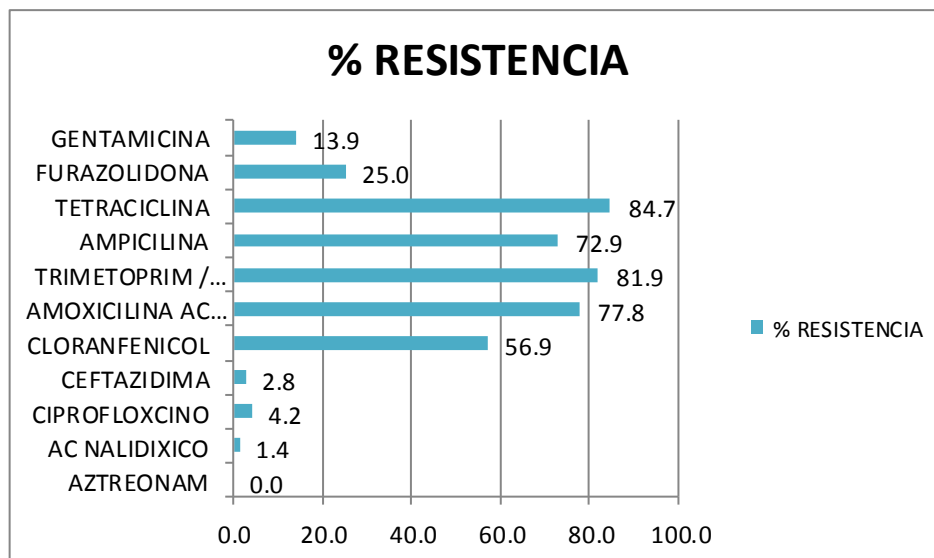
**SUCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE SHIGELLA - HOSPITAL I
CARLOS ALCÁNTARA BUTTERFIELD - 2014**

ANTIBIOTICO	R		I		S	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
AZTREONAM	0	0	1	1.4	71	98.6
AC NALIDIXICO	1	1.4	1	1.4	70	97.2
CIPROFLOXCINO	3	4.2	0	0	69	95.8
CEFTAZIDIMA	2	2.8	0	0	70	97.2
CLORANFENICOL	41	56.9	4	5.6	27	37.5
AMOXICILINA AC CLAVULANICO	56	77.8	5	6.9	11	15.3
TRIMETOPRIM / SULFAMETOXAZOL	59	81.9	1	1.4	12	16.7
AMPICILINA	51	72.9	0	0	19	27.1
TETRACICLINA	61	84.7	1	1.4	10	13.9
FURAZOLIDONA	18	25	5	6.9	49	68.1
GENTAMICINA	10	13.9	4	5.6	58	80.6

Fuente: Historias clínicas Hospital I Carlos Alcántara Butterfield 2014

Los resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobianos se muestran en la tabla 3. El 98.6% fueron sensibles a aztreonam, 97,2% a Acido Nalidixico 97.2 % a ceftazidime (94,1%) y 95.8% a Ciprofloxacino. La resistencia a tetraciclina, ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazol fue muy alta. Ninguno de los aislamientos de Shigella presentó betalactamasas de espectro extendido.

**GRÁFICO N°1: RESISTENCIA ANTIBIOTICA SHIGELLA - HOSPITAL I
CARLOS ALCÁNTARA BUTTERFIELD - 2014**



Fuente: Historias clínicas Hospital I Carlos Alcántara Butterfield 2014

TABLA N° 4

**PATRONES DE RESISTENCIA ANTIMICRIANA DE SHIGELLA -
HOSPITAL I CARLOS ALCÁNTARA BUTTERFIELD - 2014**

Fen	AMC	CAZ	ATM	STX	CIP	AMC	NA	C	TE	FU	GEN	N (%)
1	R	S	S	R	S	R	S	R	R	S	S	43 (59.7)
2	R	S	S	S	S	R	S	R	R	S	S	8 (11.1)
3	S	S	S	R	S	S	S	S	R	R	S	6 (8.3)
4	S	S	S	R	S	R	S	R	R	R	S	4 (5.6)
5	R	S	S	R	S	R	S	R	R	R	S	3 (4.2)
6	R	S	S	R	S	R	S	R	S	S	R	3 (4.2)
7	R	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	2 (2.7)
8	I	S	S	R	S	R	S	R	R	R	R	2 (2.7)
9	R	R	S	R	S	R	S	S	S	S	S	1 (1.4)

Fuente: Historias clínicas Hospital I Carlos Alcántara Butterfield 2014

En base a los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana, se determinaron patrones de resistencia antimicrobiana encontrándose 9 fenotipos, En el fenotipo 1 se encontró el 59.7% de los aislamientos, el fenotipo 2 integra al 11.1% de cepas y el fenotipo 3 al 8,3% (Tabla 4). Se puede observar que la mayoría de aislamientos de *Shigella* spp correspondieron a la clasificación de multidrogoresistente (resistencia a más de 3 grupos de antimicrobianos)(81.4%).



CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

La shigelosis continúa siendo una infección importante a nivel mundial con predominio en los países en desarrollo. Su control requiere de la aplicación de una serie de medidas entre las cuales la vigilancia epidemiológica juega un rol importante.

La identificación perfil de susceptibilidad antimicrobiana del germen, constituye una valiosa herramienta para la toma de decisiones terapéuticas y la aplicación de medidas de control apropiadas, por lo que deben ser realizadas y difundidas

Respecto a la susceptibilidad antimicrobiana, los resultados muestran elevados niveles de resistencia a antimicrobianos de prescripción tradicional como ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazole, lo mismo ocurre con cloranfenicol, tetraciclina y amoxicilina/ ac. clavulánico. Esto confirma que las alternativas terapéuticas para las infecciones por *Shigella*, son cada vez más escasas lo que obliga a recurrir a otros grupos de antimicrobianos. El ácido nalidixico y ciprofloxacina muestran niveles de susceptibilidad muy altos. La Organización Mundial de la Salud en sus guías de manejo de la shigelosis, señala que el ácido nalidixico no es la mejor opción debido a que produce resistencia más rápida y cruzada con las fluoroquinolonas y paradójicamente tiene más efectos artropáticos que la ciprofloxacina.

La Ceftazidime, representante de las cefalosporinas de tercera generación, conserva altos niveles de sensibilidad, sin embargo se debe restringir al tratamiento de infecciones de mayor gravedad para evitar el incremento de la resistencia de esta generación de antimicrobianos.

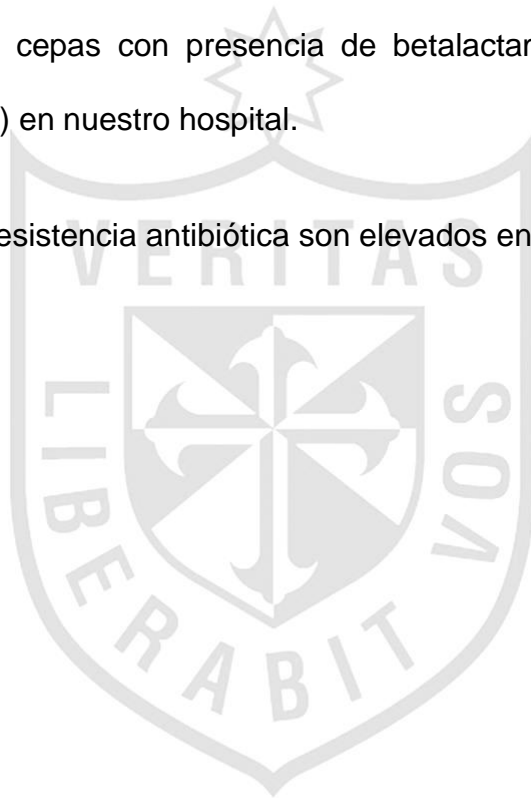
Respecto a los patrones de resistencia antimicrobiana. El 59.7% de los gérmenes evaluados en el estudio pertenecen al fenotipo N°1, integrado por bacterias multidrogoresistentes, solo sensibles a quinolonas, aztreonam y ceftazidime. El fenotipo N°2 es similar, salvo por la susceptibilidad a trimetoprim/sulfametoxazole. De esta manera se puede orientar el tratamiento empírico de las infecciones por *Shigella* spp. Cabe resaltar la elevada frecuencia de cepas de *Shigella*

multidrogoresistentes, 81.4% de aislamientos fueron resistentes a más de tres grupos de antimicrobianos, cifras preocupantes que ameritan implementar medidas de control pertinentes.

Incluimos en nuestro estudio la sensibilidad a Furazolidona y Gentamicina, antibióticos que no se encuentran contemplados en las guías de sensibilidad antibiótica del CLSI para *Shigella*, pero son de uso habitual en nuestro medio por parte de los médicos tratantes.

CONCLUSIONES

- La totalidad de cepas de shigella en el Hospital Carlos Alcántara proceden del servicio de Pediatría - Emergencia
- El 81.4 % de cepas son resistentes a más de tres antibióticos (multidrogoresistente).
- No se hallaron cepas con presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en nuestro hospital.
- Los niveles de resistencia antibiótica son elevados en general.



RECOMENDACIONES

- Mantener una vigilancia permanente de cepas de Shigella para detectar cambios en la sensibilidad antibiótica.
- El antibiograma debe considerar además de los antibióticos de uso regular a los nuevos fármacos y a los usados habitualmente en cada región.
- Sugerir a los médicos tratantes nuevos estudios de investigación para evaluar si la resistencia in vitro tiene el mismo impacto in vivo en el tratamiento indicado a los pacientes.
- Teniendo en cuenta el tipo de transmisión del germen, se debe priorizar medidas sanitarias dirigidas a las poblaciones de menores recursos, por ser el grupo más afectado en el grupo de enfermedades de transmisión fecal oral.

FUENTES DE INFORMACIÓN

- 1 Delpiano C. Patrones de sensibilidad in vitro y comportamiento clínico de *Shigella*. Rev. Chil Infect 2001; 18 (2): 101-7
- 2 Minar M. Diarreas asociadas a *Shigella* con un patrón de resistencia antimicrobiana alto en el cantón de Coto Brus, Costa Rica. Rev. costarric. cienc. méd 2003;24(1-2):55-60
- 3 Rahman M, Sarker P, Roy S, Ahmad S, Chisti J, Azim T, et al. Effects of zinc supplementation as adjunct therapy on the systemic immune responses in shigellosis. Am J Clin Nutr 2005; 81:495-502.
- 4 The Zimbabwe, Bangladesh, South Africa (ZIMBASA) Dysentery Study Group. Multicenter, randomized, double blinded clinical trial of short course versus standard course oral ciprofl oxacin for *Shigella dysenteriae* type 1 dysentery in children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:1136-41.
- 5 Leibovitz E, Janco J, Piglansky L, et al. Oral ciprofl oxacin vs. intramuscular ceftriaxone as empiric treatment of acute invasive diarrhea in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19:1060-7.
- 6 Martin J, Pitetti R, Maffei F, Tritt J, Smail K, Wald ER. Treatment of shigellosis with cefixime: two day vs. five days. Pediatr Infect Dis J 2000;19:522-6.

- 7 Basualdo W, Arbo A. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:374-7.
- 8 Zamir D, Weiler Z, Kogan E, Ben-Valid E, Hay E, Reiblat T, et al. Single-dosis quinolone treatment in acute gastroenteritis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:186-90.
- 9 Committee on infectious diseases. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics* 2006;118:1287-92.
- 10 Colmenero H, Villa C, Salcedo L, Fernandez J. Infeccion por *Shigella* spp.en el Hospital de Getafe entre 2001 y 2006. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):605-8
- 11 Sanchez D, Lopez P, Santameria T, Marrero G, Cuevas S, Lopez H. Ingresos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediatrica de Pacientes con Diarrea por *Shigella* en 10 años. (1989-1988). *Rev Cub Med Int Emerg* 2005;4(4):178-183.
- 12 Mejia S. Opciones de Tratamiento en Shigellosis. *Rev Soc Bol Ped* 2007;46(1):80-84.
- 13 Marcoleta A, Toro C, Prado V, Serrano M, Fernández P. Patrones de Susceptibilidad Antimicrobiana de *Shigella Spnnei* aisladas durante tres periodos en la Región metropolitana, Chile. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30(6): 616-621.

- 14 Merino L, Hreúk G, Ronconi M, Alonso J. Resistencia a Antibioticos y Epidemiología molecular de *Shigella* ssp. En el nordeste argentino. *Rev Panam Salud Publica* 2014;15(4):219-224.
- 15 Baca C, Yupanqui L, Canales J, Zamudio M,. Serotipos y susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella* aisladas en un instituto de salud pediátrico de Lima, Perú entre enero y julio del 2013. *Rev Med Hered.* 2014; 25:73-79.
- 16 Salyers A. *Shigella*. In: *Bacterial Pathogenesis: A molecular approach.* 2 ed. American Society for Microbiology. 2001
- 17 Gomez H. *Shigella* in Feigin and Cherry Textbook of Pediatric Infectious disease Ed 4th. 2008; 1(113):1307 - 17.
- 18 Neglia T. *Shigella* dysentery with secondary *Klebsiella* sepsis. *J Pediatr* 2006; 63:253 – 4.
- 19 Wasif A. Central Nervous System Manifestations of Childhood Shigellosis: Prevalence, Risk Factors, and Outcome *Pediatrics* 2009; 103(2): 187-26.
- 20 Rivera I .Foodborne and Waterborne Illness in Children. *Adv Pediatr Infect Dis* 2006; 1(4):12-9
- 21 INPPAZ / OPS-OMS Informes periódicos de Infopanalimentos www.infopanalimentos.org <http://intranet.inppaz.org.ar/> [consulta:19 abr 2002]

- 22 Méndez M. Diarrea persistente en niños hospitalizados menores de 30 meses. Montevideo: Primer Premio del Gran Premio Nacional de Medicina, Academia Nacional de Medicina, 2004.
- 23 Torres M, Pérez M. Etiology of children's diarrhea in Montevideo, Uruguay: associated pathogens and unusual isolates. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 2134-9.
- 24 Varela G. Diarrea con sangre y Síndrome hemolítico urémico. Diagnóstico Microbiológico en Montevideo. Uruguay XVIII Jornadas Uruguayas de Pediatría 2001 y 11 Congreso Latinoamericano de Microbiología 2001.
- 25 López V. *Shigella* and Shiga toxin producing *Escherichia coli* causing bloody diarrhea in Latin America. In *Infect Dis Clin N Amer* 2000; 14(1):12-9.
- 26 Lima A. High frequency of strains multiple resistant to ampicillin trimethoprim-sulfamethoxazole; streptomycin, Chloramphenicol and tetracycline Isolated from patients with Shigellosis in Northeastern Brazil during the period 1988 to 2003. *Antimicrob A Chemoth* Jan 2005; 39(48):256-9.
- 27 Basualdo W., Laconich M., Campos A. Susceptibilidad in vitro de azitromicina frente a cepas de *Shigella* sp. provenientes de niños con diarrea disentérica. *Arch Pediatr Urug* 2008; 69 (3):45 - 8.
- 28 Bennish M, Salam A, Hossain A, Myaux J, Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983 - 2000: increasing frequency of strains multiple resistant to ampicillin, trimethoprim -

sulfamethoxazole and nalidixico acid. Clin Infect Dis 2004; 14 (5):
1055-60

29 Levine M. Immunization against bacterial diseases of the intestine. J
Pediatr Gastroenterol Nutr 2000; 31:336-55.



ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES Y EPIDEMIOLOGICAS:

1. Edad: _____
2. Sexo: masculino: _____ femenino: _____
3. Procedencia: _____
4. Fecha de ingreso: _____
5. Tiempo de estancia: _____
6. Tiempo de enfermedad al ingreso
7. Tipo de alimentación
8. Antecedentes patológicos

CARACTERISTICAS CLINICAS:

1. Palidez: _____
2. Pobre llenado capilar: _____
3. Hipotermia: _____
4. Fiebre: _____
5. Taquipnea: _____
6. Apnea: _____
7. Taquicardia: _____ Bradicardia: _____
8. Hipotensión: _____
9. Vómitos: _____
10. Convulsiones: _____
11. Diarrea
12. Grado de deshidratación: _____