



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE QUIMICO FARMACOBIOLOGIA

“Diarrea Aguda causada por *Salmonella* y *Shigella*
en el Hospital Infantil de Morelia, experiencia
de 12 años 1996-2008”

TESIS

para obtener el título de
QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

presenta:
NEFTALI TAFOLLA HERNANDEZ

ASESORES:
QBP. Martina Guadalupe Bolaños Monroy
QFB. Sandra María Suarez Moreno

Morelia, Michoacán; Noviembre del 2008

EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACION SE
REALIZO EN EL LABORATORIO DE
MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
“EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS”
CON EL APOYO DE:

ASESOR:

QBP. MARTINA GUADALUPE BOLAÑOS MONROY

CO-ASESOR:

QFB. SANDRA MARIA SUAREZ MORENO

AGRADECIMIENTOS

“He aprendido que lo que verdaderamente cuenta en la vida, no son las cosas que tengo alrededor sino las personas que tengo alrededor. He aprendido que puedo llegar mucho más lejos de lo que pensé posible. ”

Anónimo.

De manera muy especial agradezco a mi asesor QBP. Martina Guadalupe Bolaños Monroy y a mi co-asesor QFB. Sandra María Suarez Moreno, por su confianza, apoyo incondicional en todas mis presentaciones y sobre todo por inducirme, el espíritu de investigación; de todo corazón gracias...

Agradezco también a mis revisores QFB. María Rebeca Tinoco Martínez, QFB. Ricardo Vega Tavera y al Dr. José Luis Martínez Toledo, por otorgarme tiempo en las revisiones de la tesis y el apoyo que me fue concedido.

A todo el personal del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia por darme su amistad incondicional al realizar este trabajo.

DEDICATORIA

A Dios, por permitirme existir y darme la oportunidad de terminar una meta más en mi vida.

A mis padres, que en todo momento me han dado su apoyo y palabras de aliento, hoy su sacrificio se ve reflejado en este triunfo que para mi representa; a ti Madre porque siempre haz sido mi luz que ilumina mi camino; a ti Padre por darme la fortaleza y confianza que he necesitado en todo momento.

A mi hermana, por ser la alegría de la casa, y ofrecerme siempre su cariño.

“Aprovecha al máximo cada hora, cada día y cada época de la vida

Así podrás mirar al futuro con confianza y al pasado sin tristeza

Sé tú mismo

Pero sé lo mejor de ti mismo

Ten valor para ser diferente y seguir tú propia estrella

Y no tengas miedo de ser feliz

Goza de lo bello

Ama con toda el alma y el corazón

Cree que aman, aquellas personas que tú amas

*Olvídate de lo que hayas hecho por tus amigos y recuerda, lo que ellos han hecho
por ti*

No repares en lo que el mundo te debe y fíjate en lo que le debes al mundo

Cuando te enfrentes a una decisión, tómala tan sabiamente como te sea posible

Luego olvídala

El momento de la certeza absoluta nunca llega

Sobre todo recuerda, que Dios, ayuda a quienes se ayudan a sí mismos

Actúa como si todo dependiera de ti, y reza como si todo dependiera de Dios

Vive cada día a plenitud.”

Anónimo.

INDICE

I.-ANTECEDENTES.....	8
II.-INTRODUCCION GENERO <i>Shigella</i>	9
EPIDEMIOLOGIA.....	10
CARACTERISTICAS GENERALES.....	11
ESTRUCTURA ANTIGENICA.....	11
MECANISMOS DE TRANSMICION.....	12
III.- INTRODUCCION GENERO <i>Salmonella</i>	12
EPIDEMIOLOGIA.....	14
CARACTERISTICAS GENERALES.....	14
CLASIFICACION DE KAUFFMAN WHITE.....	15
ESQUEMA DE KAUFFMAN WHITE.....	16
ESTRUCTURA ANTIGENICA.....	17
MECANISMOS DE TRANSMICION.....	18
IV.- PATOGENICIDAD.....	19
FACTORES DE PATOGENICIDAD.....	21
V.- INMUNIDAD CONTRA ENTEROBACTERIAS.....	23
VI.- TRATAMIENTO.....	28
VII.- MECANISMOS DE ACCION ANTIBIOTICA.....	31
VIII.- RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	33
IX.- TIPOS DE RESISTENCIA.....	34
X.- EPIDEMIOLOGIA DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	36
XI.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	38
XII.- JUSTIFICACION.....	39

“Diarrea Aguda causada por *Salmonella* y *Shigella* en el Hospital Infantil de Morelia,
Experiencia de 10 años 1996-2008

XIII.- OBJETIVO GENERAL.....	40
XIV.- OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	40
XV.- METODOLOGIA.....	41
XVI.- RESULTADOS.....	45
XVII.- DISCUSION.....	55
XVIII.- CONCLUSION.....	65
XIX.- GLOSARIO.....	66
XX.- ABREVIATURAS.....	67
XXI.- ANEXOS.....	68
XXII.- BIBLIOGRAFIA.....	72

I.-ANTECEDENTES

La diarrea aguda constituye un gran problema de salud pública en la mayoría de los países en desarrollo⁸⁰ y es causa de importante morbimortalidad durante la infancia⁷⁴, especialmente por su relación con la desnutrición y los altos costos que implica para los sistemas de salud por su alta demanda de atenciones ambulatorias y hospitalizaciones.⁷⁴⁻⁹⁰

De acuerdo al boletín epidemiológico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2003, estima que cada año se presentan 1.300 millones de episodios de diarrea en niños menores de cinco años en países en desarrollo y 4 millones de muertes por diarrea aguda, relacionadas, en el 50-70% de los casos con deshidratación.¹¹⁶

La prevalencia de diarrea es de 2,7 episodios por niño, en los 2 primeros años de vida⁸⁰. La mortalidad ha tenido una tendencia histórica al descenso, con menos de 50 niños fallecidos anualmente desde 1994 en México⁷². A menor edad del niño, hay mayor susceptibilidad de presentar diarrea, siendo ésta de mayor intensidad y con mayores posibilidades de producir deshidratación.

En la década de los 90, la diarrea con sangre ya constituye un problema de salud, actualmente constituye alrededor del 5 al 10 % 1,2 de los episodios diarreicos en la niñez vistos en los niveles de atención primaria y representa aproximadamente el 15 % de las muertes asociadas a diarrea a nivel mundial¹¹⁵. En los niños suele ser un signo de enteritis invasiva por lo que conlleva un riesgo de complicaciones graves e incluso fatales.¹⁰¹

Comparada con la diarrea acuosa, la diarrea con sangre, se asocia con mayor mortalidad (en la década de los 80's era un estimado de 4,6 millones de muertes) a unos 1,5 millones en la actualidad, principalmente en la referente al síndrome disentérico.¹¹²

En Chile, la diarrea en niños es una enfermedad típicamente estacional, con mayor expresión en los meses de calor.⁸⁷

En México en el año de 1998 se registraron 617,509 casos de enfermedades diarreicas agudas en niños menores de un año y 982,111 en el grupo de 1 a 4 años.¹⁰²

Y en el Hospital Infantil de Morelia Michoacán se han registrado desde el año 2003 al 2006 6,783 casos de diarrea aguda¹⁴

La diarrea puede definirse según la Organización Mundial de la Salud (OMS) como, “la eliminación de heces líquidas o semilíquidas en número de tres o más en 12 horas o bien una sola con moco, sangre o pus durante un máximo de dos semanas”. La diarrea aguda es más frecuente y potencialmente grave en niños menores de 5 años, puede acompañarse con frecuencia de náuseas, vómitos, dolor abdominal y fiebre³.

Como la mayoría de las enfermedades de la infancia, la etiología varía de acuerdo a grupo etario. En el período neonatal, las diarreas infecciosas son infrecuentes. Los episodios diarreicos en el recién nacido pueden reflejar una infección sistémica o del tracto urinario. En lactantes, preescolares y escolares, las diarreas de etiología viral son las más frecuentes, siendo el rotavirus el agente más común. La incidencia de diarrea de causas no virales (*Shigella spp.*, *Salmonella no typhi*, *Giardia lamblia*) comienza a aumentar en la edad escolar⁸⁹.

Las infecciones por *Salmonella* y *Shigella* como agentes etiológicos de diarreas agudas, constituye un importante reto de salud pública, principalmente en los países en donde diversas condiciones como la disponibilidad limitada de agua potable, la falta de instalaciones sanitarias adecuadas para la deposición de heces y la escasa difusión de normas de higiene, facilitan la transmisión de dichas infecciones⁵⁸⁻³⁴

II.- INTRODUCCION GENERO *Shigella*

La shigelosis o disentería bacilar se define como una infección gastrointestinal severa, con fiebre, tenesmo, espasmos abdominales y en particular, deposiciones frecuentes de poco volumen, generalmente acompañadas de moco, sangre y leucocitos. Son causada por bacterias del género *Shigella* (Shiga 1898), junto con *Escherichia*, pertenece a la tribu *Escherichiae* y a la familia *Enterobacteriaceae*. Esta bacteria fue descubierta por Chantemesse y Widal en 1888 en heces de soldados con disentería.⁴³

La disentería bacilar o shigelosis se conoce desde la época del imperio romano. Aunque ya se había descrito a la disentería de una manera clara en el antiguo testamento, la historia moderna de la Shigelosis comienza a finales del siglo XIX con la descripción realizada por Losh acerca de la causa de la disentería amibiana y su separación de la disentería bacilar.

La disentería ha sido en especial frecuente durante las campañas militares.⁵⁸ Han existido numerosas tendencias históricas en la epidemiología de *Shigella* en los últimos 100 años.⁵² Desde que se descubrió hasta la primera guerra mundial, *Sh. dysenteriae* tipo 1 prevaleció en todo el mundo.

Luego *Sh. flexneri* rápidamente la desplazo y solamente focos aislados esporádicos de *Sh. dysenteriae* tipo 1 fueron detectados.

Después de la Segunda guerra mundial *Sh. sonnei* sustituyo a *Sh. flexneri* como agente predominante en las naciones industrializadas, pero no en los países en vías de desarrollo. En contraste, desde su diferenciación, hecha por Boyd en la India, *Sh. boydii* ha quedado con mucho confinada a esa región del mundo, en donde desempeña un papel menor.

Sin embargo *Shigella sp.* ha sido responsable de epidemias severas de diarrea disentérica en diferentes partes del mundo. A finales de 1969 comenzó en Honduras una epidemia de disentería bacilar de grandes proporciones, causando cientos de muertes, sobre todo en la población infantil. El número de casos reportados de disentería bacilar en 1970 fue de 19,725,⁵ sin embargo la última gran epidemia ocurrida en el continente americano se observó en Centro América y México⁴³ en 1973, habiéndose estimado que ocurrieron alrededor de 500,000 casos y 20,000 muertes relacionadas⁵⁹. Para 1989 en México se obtuvieron datos de enfermedades gastrointestinales de diferentes instituciones de salud que notificaron, 9790 casos de shigelosis.⁴⁷

EPIDEMIOLOGIA

A pesar de haber alrededor de 38 serotipos de *Shigella* que se incluyen en las 4 especies o grupos, solo algunos predominan en determinadas áreas geográficas, fenómenos que históricamente han estado sujetos a cambios. *Shigella dysenteriae* es la especie más virulenta, aislándose de preferencia en países tropicales con malas condiciones de vida.

Después de la Segunda Guerra Mundial, *Sh. sonnei* sustituyo a *Sh. flexneri* como el agente predominante en las naciones industrializadas, pero no en los países en vías de desarrollo. Se ha visto dos nuevas tendencias en los últimos 20 años; la primera la remergencia de una gran epidemia debida a *Sh. dysenteriae* tipo 1 en 1980 y la segunda un incremento de *Sh. flexneri* en los Estados Unidos, principalmente en varones jóvenes adultos.⁹⁶

En Chile predominan dos especies: *Sh. flexneri* y *Sh. sonnei*, con aislamientos esporádicos de *Sh. boydii*. La especie más frecuentemente aislada en Uruguay es *Sh. flexneri* seguida de *Sh. sonnei* como ocurre en otros países de América Latina. Más raramente se aísla *Sh. dysenteriae* y *Sh. boydii*.^{9,56,57,96}

En México la más frecuente es *Sh. flexneri*, continua, *Sh. sonnei*, *Sh. boydii*, y *Sh. dysenteriae*.^{100,101} En países en vías de desarrollo *Sh. flexneri* es la que más frecuente seguida de *Sh. dysenteriae*, que puede incluso causar brotes en regiones como África o la India.^{96, 57, 56,}

CARACTERISTICAS GENERALES

El genero *Shigella* incluye bacilos Gram-negativos aerobios, no esporulados, no móviles, no producen gas de sustancias fermentables, ni utilizan salicina, adonitol o citrato. 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.

ESPECIE	<i>S. dysenteriae</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>S. boydii</i>	<i>S. sonnei</i>
Serogrupo	A	B	C	D
Indol	+	+	+	-
Manitol	-	+	+	+
Ornitina decarboxilasa	-	-	-	+
Tartrato de Jordan	-	-	-	+

Tabla 1. Tomado de Gómez y cols³⁶

ESTRUCTURA ANTIGENICA

La nomenclatura taxonómica propuesta por Ewing ha sido modificada por la comisión de *Shigella*.³⁰ 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 del antígeno “O”. Con base a pruebas bioquímicas y a reacciones de aglutinación con sueros específicos se reconoce 4 especies: *Shigella dysenteriae* (Shiga, 1889) que corresponde al serogrupo A con 12 serotipos, *Shigella flexneri* (Flexneri, 1900) serogrupo B con 6 serotipos, *Shigella boydii* (Boyd, 1938) serogrupo C con 18 serotipos y *Shigella sonnei* (Sonne, 1915) serogrupo D con 1 serotipo en su forma lisa I y rugosa II. respectivamente, según la estructura química de los lipopolisacaridos de la membrana celular externa.^{37, 10}

ESPECIE	SUBGRUPO SEROLOGICO	TIPOS SEROLOGICOS*
<i>S. dysenteriae</i>	A	1-12
<i>S. flexneri</i>	B	1-6
<i>S. boydii</i>	C	1-18
<i>S. sonnei</i>	D	I-II

+ =>90% positivos a las 24 ó 48 horas; - => negativos a las 24 ó 48 hrs.

* Los serotipos se han numerado por separado para cada subgrupo

Tabla 2. Tomado de: Sonnenwirth AC y col.⁹⁰

MECANISMO DE TRANSMISION

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 10 ó 100 bacterias en la mayoría de las especies e incluso menos para el caso de *Sh. dysenteriae*. El germen patógeno es resistente al ácido gástrico⁷¹ y los microorganismos ingeridos sobreviven al paso por el estómago, contribuyendo así a la dosis mínima infectante, finalmente la bacteria es sensible a adquirir resistencia antibiótica transmisible⁹⁸ y a menudo presentan un problema para su tratamiento en países en desarrollo.⁸³

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.⁹⁹

Respecto a la trasmisión 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.)^{36,79}. El período de incubación varía de 1 a 7 días pero típicamente es de 2 a 4 días.

III.- INTRODUCCION GENERO *Salmonella*

La salmonelosis es una zoonosis de distribución mundial. Se notifica con mayor frecuencia en los países desarrollados, ya que poseen mejores sistemas de notificación. Es una enfermedad de origen alimentario, porque los alimentos contaminados constituyen el principal modo de transmisión. Desde el punto de vista epidemiológico, las infecciones por *Salmonella* pueden causar pequeños brotes en la población en general, sin embargo el 60 - 80% de los casos son esporádicos; a veces se producen grandes brotes en hospitales, jardines

maternales, geriátricos, restaurantes. La fuente más frecuente de infección son los alimentos contaminados en su origen, o con menor frecuencia durante su manipulación por un portador; es también importante la transmisión de persona a persona.⁸⁴

Las bacterias del género *Salmonella* causan en el hombre una gastroenteritis aguda, con cefalea, dolores abdominales súbitos, diarrea, náuseas, fiebre y vómitos. Aunque la morbilidad por salmonelosis es elevada, la mortalidad es baja, excepto, en niños menores de 1 año de edad, ancianos e inmunocomprometidos.

El género *Salmonella* se ha relacionado con diferentes epidemias en el mundo. En el Hospital Infantil Municipal de La Habana, el año de 1936 se presentó una interesante epidemia de salmonelosis, dejando unos 1500 casos de *Salmonella* no typhi.⁷⁶

Entre 1977 y 1986 Chile experimentó una epidemia de salmonelosis, justo en la época en que las estadísticas mostraban un mejoramiento de los sistemas de agua potable y disposición de residuos debido a mejores procedimientos de saneamiento.³¹ Sin embargo, en 1994 hubo una epidemia de salmonelosis en Estados Unidos que afectó más de 224.000 personas de las cuales el 10% pertenecían al grupo de los lactantes, de igual manera en ese año Chile volvió a experimentar una epidemia de *S. enteritidis* con cifras que implicaban un 3.0% de aumento sobre los esporádicos casos registrados históricamente. Esta epidemia se extendió progresivamente hacia el resto del país, abarcando más de 80% de los Servicios de Salud del país en 1998, lo que contrasta con el 19% involucrado en 1994.⁷⁶

Se estima que cada año ocurre en los Estados Unidos de América (EUA) un promedio de 800 000 a cuatro millones de infecciones por *Salmonella*, de las cuales alrededor de 500 son fatales.⁶⁰

En el caso de México, aunque durante mucho tiempo hubo una visión favorable acerca de la ausencia de enfermedades y epidemias antes de la llegada de los europeos, los avances más recientes de la investigación documental y arqueológica la desmienten. Hubo enfermedades como tifus, tuberculosis, salmonelosis, amebiasis, leishmaniasis y mal de Chagas, entre los aztecas en los siglos XIII y XV.⁶

En 1989 se registraron 72,754 casos de salmonelosis y 1,948,542 de otras infecciones intestinales. En el periodo 1980-1989, se notificaron a la Dirección General de Epidemiología 314 brotes de Enfermedad de Transmisión Alimentaria (ETA) con un total de 12,344 casos y 348 defunciones sólo en México.⁴⁷

La incidencia de casos de salmonelosis por *Salmonella no-typhi* se ha incrementado mucho en la última década y se estima de 0.8 a 3.7 millones de casos anuales.²² Esto se debe al gran número de brotes epidémicos especialmente vinculados con ingestión de comida a base de aves de corral y huevos.²³

EPIDEMIOLOGIA

Un dramático incremento de la salmonelosis en humanos producida específicamente por *S. enteritidis*, ocurrió a finales de la década de 1980 y principios de la década de 1990.⁴⁰ En 1995 del total de informes recopilados por los sistemas de vigilancia de los países miembros de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se encontró que 76.1% de los aislamientos correspondieron a la serovariedad *enteritidis*, *typhimurium*, y *typhi*. *Salmonella enteritidis* fue más frecuente en 35 países seguido por las principales serovariedades aisladas globalmente; para 1995 incluyeron *enteritidis*, *typhimurium*, *hadar*, *infantis*, *newport*, *typhi*, *agona*, *virchow* y *heidelberg*. Los aislamientos de *S. enteritidis* se aumentaron de 25.6% en 1990 a 36.5% para el año de 1995.⁴³

Datos del Centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) publicados en el anuario de *Salmonella* de 2003, donde 46% de los aislamientos de *Salmonella* correspondieron a los serotipos *typhimurium*, *enteritidis* y *newport*,²⁴ aunque en otras publicaciones los serotipos más prevalentes fueron *enteritidis*, *infantis* y *agona*.²

En México, Gutiérrez – Cogco y cols,⁴⁰ identificaron 199 serovariedades, siendo la más frecuente en muestras clínicas *S. enteritidis* (20.4%) y, en segundo lugar, *S. typhimurium* (18.3%). Se observó un aumento gradual de *S. enteritidis* que no se había observado en años anteriores incluso en los resultados obtenidos entre 1971 y 1981, ya que entonces figuraba en el noveno lugar. Este aumento puede deberse a que se ha aislado con mayor frecuencia este serotipo en aves y a que se han reportado brotes de este serotipo causando gastroenteritis en humanos.

CARACTERÍSTICAS GENERALES

El género *Salmonella* pertenece a la tribu *Salmonelleae*, de la familia *Enterobacteriaceae*. Los miembros del género *Salmonella* son bacilos gram-negativos, de 0,7-1,5 x 2,0-5 micrometros, generalmente móviles por flagelos

peritricos (excepto *S. Gallinarum*), son anaerobios facultativos, no esporulados. No fermentan la lactosa (excepto *S. enterica* subesp. *arizonae* y *S. enterica*

subesp. *diarizonae*), fermentan glucosa con producción de gas (excepto *S. typhi*); no producen indol; no degradan urea; decarboxilan lisina y ornitina.²⁸

La mayoría de las serovariedades aisladas del hombre y de los animales de sangre caliente pertenecen a la subespecie *enterica* (subespecie I).

CLASIFICACION

Existen dos clasificaciones que dividen el género *Salmonella* por sus propiedades bioquímicas en Subgéneros (Kauffmann) ó en especies (Edwards y Edwing), y se ha propuesto una nueva clasificación en subespecies basada en la consideración conjunta de propiedades bioquímicas y genómicas (Le Minor). En todos los casos, los subgéneros, especies ó subespecies se pueden dividir, a su vez, en serotipos ó serovar, según el esquema de Kauffmann-White.

✓ Clasificación de Kauffmann

Por caracteres bioquímicos Kauffmann divide el genero *Salmonella* en 4 subgéneros. Esta clasificación ha sido adoptada en el manual de Bergey (1984) añadiendo un nuevo subgénero. En el subgénero I se encuentran las salmonella de los animales de sangre caliente que incluye a la mayoría de serotipos patógenos y en los subgéneros II y III (*S. arizonae*), IV y V, las aisladas de los animales de sangre fría y medio ambiente.

✓ Clasificación Kauffmann-White

El género *Salmonella* posee una clasificación serológica compleja, con más de 2,200 serotipos descritos en el esquema de Kauffman-White. La clasificación serológica en serotipos ó serovar se efectúa sobre la base de la determinación de los antígenos “O” y “H”. Atendiendo al antígeno “O”, las salmonellas se han dividido en 67 grupos “O”, que se designan primero por las letras de la A a la Z y luego por números del 51 al 67 y dentro de cada grupo “O” se dividen en serotipos por sus antígenos flagelares en fase 1 ó 2.⁵²

ESQUEMA DE KAUFFMAN-WHITE

GRUPO	ESPECIE	ANTIGENO “O”	FASE 1	FASE 2
A	<i>S. paratyphi A</i>	1, 2, 12	a	1,5
B	<i>S. abortus bovis</i>	1, 4, 12, 27	b	E, n, x
	<i>S. paratyphi B</i>	1, 4, 5, 12	b	1, 2
	<i>S. stanley</i>	1, 4, 5, 12, 27	d	1, 2
	<i>S. derby</i>	1, 4, 5, 12	fg	1, 2
	<i>S. typhimurium</i>	6, 7, (Vi)	i	1, 2
C₁	<i>S. paratyphi C</i>	6, 7	c	1, 5
	<i>S. cholerae-suis</i>	6, 7	c	1, 5
	<i>S. montevideo</i>	6, 7	g, m, p, s	1, 2, 7
	<i>S. oranienburg</i>	6, 7	m, t	-
	<i>S. thompson</i>	6, 7,	k	1, 5
	<i>S. bareilly</i>	6, 7	y	1, 5
C₂	<i>S. muenchen</i>	6, 8	d	1, 2
	<i>S. manhattan</i>	6, 8	d	1, 5
	<i>S. newport</i>	6, 8	e, h	1, 2
C₃	<i>S. kentucky</i>	8, 20	i	26
	<i>S. virginia</i>	8	d	1, 2
C₄	<i>S. eimsbuettel</i>	6, 7, 14	d	1w
D₁	<i>S. sendai</i>	1, 9, 12	a	1, 5
	<i>S. typhi</i>	9, 12, (Vi)	d	-
	<i>S. enteritidis</i>	1, 9, 12	g, m	1, 7
	<i>S. gallinarum-pollorum</i>	1, 9, 12	-	-
D₂	<i>S. strasbourg</i>	9, 46	d	1, 7
E₁	<i>S. anatum</i>	3, 10	e, h	1, 6
	<i>S. london</i>	3, 10	i, v	1, 6
E₂	<i>S. newington</i>	3, 15	e, h	1, 6
E₃	<i>S. illinois</i>	3, 15, 34	z, i, o	1, 5
E₄	<i>S. senftenberg</i>	1, 3, 19	g, s, t	-
Etc.	Etc.	Etc.	etc	Etc

Tabla 3. Tomado de *Koneman y cols.*⁵²

El tratamiento taxonómico actual realizado por Judicial Commission (2005) de *Salmonella* ha simplificado el espectro, reagrupando todas las cepas (patógenas o no) en dos únicas especies: *S. enterica* y *S. bongori*. Ésta última (previamente subespecie V) no es patógena para el ser humano.⁵⁰

ESTRUCTURA ANTIGENICA

✓ Antígeno Somático (O)

La cadena de polisacáridos del Ag “O” es un polímero de unidades repetidas de oligosacáridos (de 3 a 5 azúcares) lineales o ramificados. La naturaleza de los grupos terminales y el orden en que se encuentran las unidades repetidas de la cadena determina la especificidad antigénica somática de la bacteria. Como esta estructura difiere ampliamente entre las distintas serovariedades, hay diferencias en la especificidad antigénica “O”. Estos antígenos son termoestables y resistentes a ácidos diluidos y alcohol.

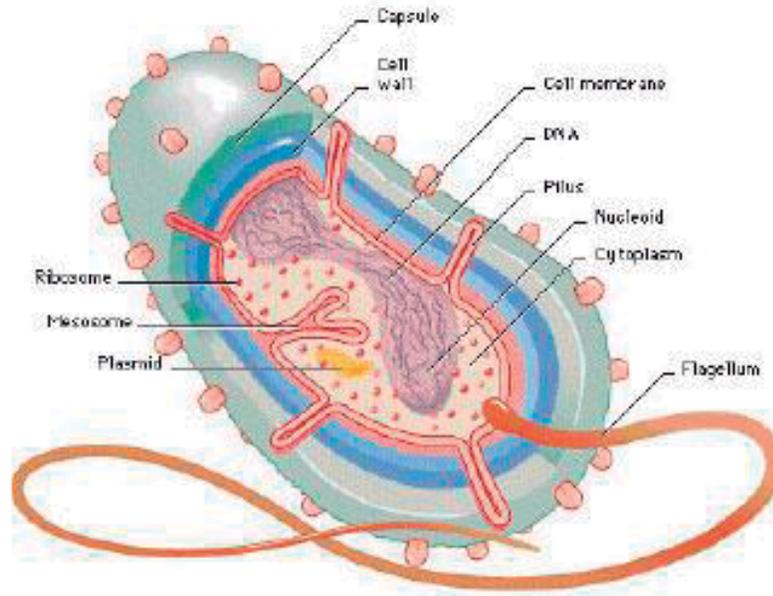


Fig. 1. Tomado de fao.org¹⁰⁴

✓ Antígenos Flagelares (H)

El flagelo es una estructura compleja que consiste en un cuerpo basal, un segmento de unión “hook” y un filamento. El cuerpo basal ancla el flagelo a la envoltura de la célula y el “hook” une el cuerpo basal con el filamento. En la serotipificación flagelar de *Salmonella* se usa solamente la especificidad antigénica del filamento. El filamento está constituido por flagelina, proteína de alto peso molecular. En *Salmonella* se han encontrado más de 60 especificidades antigénicas flagelares. Las diferencias antigénicas surgen debido a variaciones en

la estructura primaria (contenido en aminoácidos y orden de ubicación) de las distintas moléculas de flagelina. Estos antígenos son sensibles al calor.

Unas pocas serovariedades de *Salmonella* poseen una sola fase flagelar, esas cepas se llaman monofásicas como *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*; pero la gran mayoría de las serovariedades tienen dos especificidades en su antígeno flagelar o sea son cepas difásicas; *Salmonella typhimurium* y *Salmonella hadar*, que expresan la fase I

✓ Antígeno Capsular (Vi)

Entre los antígenos capsulares de las enterobacterias, el Vi es el más importante en el género *Salmonella*. Se encuentra en sólo tres serovariedades: *S. typhi*, *S. paratyphi C* y en algunas cepas de *S. dublin*.¹⁰² Por tratamiento con el calor se destruye el antígeno Vi, y junto con el antígeno “O” son responsables de la virulencia.

MECANISMO DE TRANSMISION

La infección que comienza con una diarrea aguda puede continuar hacia una infección focal o septicemia. Tiene un período de incubación de 6 a 72 horas, generalmente entre 12 a 36 horas y la gastroenteritis persiste de 24 a 72 horas. La dosis infectiva es de 10⁵ a 10⁸ microorganismos.

La diarrea por *Salmonella* spp., puede variar en volumen e intensidad. En la mayoría de los casos las heces blandas son de volumen moderado y pueden o no contener sangre y moco. Las deposiciones de los pacientes con gastroenteritis suelen tener leucocitos polimorfonucleares neutrófilos, como consecuencia de un proceso inflamatorio o invasivo en el colon o en el intestino delgado distal; es común observar fiebre entre 38°C y 39°C y cólicos abdominales⁶⁵. El período de transmisibilidad dura todo el tiempo durante la evolución de la enfermedad, que es muy variable, generalmente de varios días a algunas semanas. Según las serovariedades implicadas, 1% de los adultos infectados y alrededor de 5% de los niños menores de 5 años de edad pueden excretar el microorganismo por más de un año.^{65, 25}

Si la infección por *Salmonella* sp. continua, ésta atraviesa la linfa y llega al torrente sanguíneo causando bacteremia, con o sin enfermedad metastásica. Desde que *Salmonella* sp. pasa al torrente sanguíneo tiene la capacidad de metastazar lugares con anomalías preexistentes, y los lugares más frecuentes son lesiones intravasculares, esqueleto y meninges, y los serotipos más implicados son *S. choleraesuis*, *S. typhimurium* y *S. heildeberg*.¹⁶

Algunos estudios demostraron que la terapia antimicrobiana puede incrementar el estado portador. La proporción de estado portador prolongado en neonatos es relativamente alta, algunos autores informan que hasta 50% de los neonatos pueden excretar *Salmonella* hasta por 6 meses; sin embargo, las infecciones en neonatos no resultan en un estado portador permanente, como sí puede ocurrir en adultos portadores crónicos³³. *Kotova et al.*⁵⁴ en 1988 lograron demostrar estado portador (42.6% *S. enteritidis* y 34.4% *S. dublin*) en personas que habían padecido salmonelosis aguda y en personas sanas infectadas con *Salmonella spp.*

La transmisión que oscila entre varios días a varias semanas, ocurre durante toda la evolución de la infección. El estado de portador temporal puede persistir varias semanas, especialmente en lactantes y es raro el de portador crónico (de más de un año). Se transmite por la ingestión de alimentos provenientes de animales infectados, incluye huevos crudos o parcialmente cocidos y sus productos; carnes y sus derivados; leche cruda y productos lácteos; agua contaminada; aves de corral (especialmente pollo y pavo). También se informaron brotes por el consumo de frutas, jugo de frutas y hortalizas crudas contaminadas. Otra fuente de contaminación son las mascotas (tortugas, iguanas y pájaros) y los productos farmacéuticos de origen animal no esterilizados. La infección también se transmite a los animales de granja a través de sus alimentos y de fertilizantes elaborados con harinas de carne, de pescado y de huesos contaminados. Es importante la transmisión de persona a persona por la vía fecal-oral, en especial cuando existe diarrea.

Síndrome de fiebre entérica: está asociado con *Salmonella typhi* (fiebre tifoidea) *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi C* y *Salmonella paratyphi B* (fiebre paratifoidea). Los tres primeros microorganismos son patógenos exclusivos del hombre y *S. paratyphi B* se puede encontrar también en animales. La relación entre los casos de fiebre tifoidea y paratifoidea es 10:1, según informes de la Organización Mundial de la Salud. Estas serovariedades causan un cuadro febril prolongado con septicemia y compromiso del tejido linfático. El período de incubación de la fiebre tifoidea es de 1 a 3 semanas, con un rango de 3 a 56 días, dependiendo de la dosis infectante. Debido a que este síndrome puede cursar con graves complicaciones como hemorragia y perforación intestinal, estado tóxico confusional, miocarditis, complicaciones supurativas y con menor frecuencia meningitis; es importante diagnosticar los agentes causales con certeza y rapidez

IV.- PATOGENICIDAD

La patogenia de *Salmonella sp.* principalmente es fijar e invadir a través de receptores específicos presentes en el epitelio intestinal, en las células "M" en contacto directo con las células reticuloendoteliales de las placas de Peyer, donde son fagocitadas por los macrófagos, replicándose en su interior, en los ganglios

mesentéricos, y posteriormente liberadas al torrente sanguíneo, dando lugar a casos de sepsis o bacteriemias. Los determinantes de la patogenicidad se encuentran relacionados con antígenos estructurales y de toxinas. 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.

Esquema de invasión, fijación y penetración a la célula por parte de *Salmonella* y *Shigella*

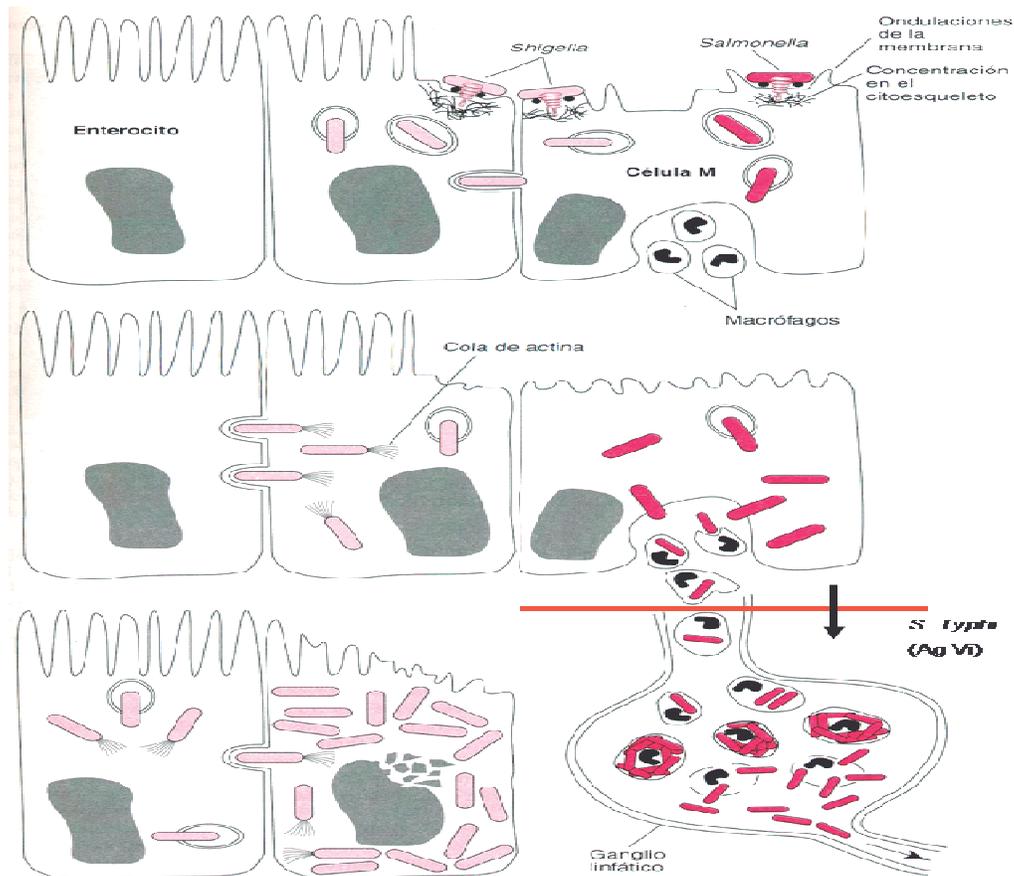


Fig. 2. Tomado de *Figuroa Et al* ³²

✓ 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 linfoide de la placa de Peyer subyacente. Pero también se observa el ingreso a través de células no fagocíticas. Las bacterias inicialmente se adhieren 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 huésped.⁴⁵

Shigella continúa produciendo 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 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. Por último, el bacilo se reproduce en el citoplasma de la segunda célula invadida, y es capaz de duplicar su población cada 40 minutos.⁴

Salmonella establece un estrecho contacto con el borde en cepillo del epitelio intestinal, antes del contacto inicial, el borde permanece intacto. Sin embargo, cuando la bacteria se acerca a la superficie epitelial, las microvellosidades circundantes empiezan a degenerarse con elongación, edema y crecimiento en un proceso llamado *ruffling* (rizado). Aquí, los efectores interactúan con las proteínas de la célula hospedera para reorganizar el citoesqueleto de actina e inducir cambios morfológicos que en últimas causan que estas células, normalmente no fagocíticas, internalicen la bacteria en un proceso llamado invasión. Penetra las células epiteliales y migra a la lámina propia de la región ileocecal, se multiplica en los folículos de la región linfoide presentándose hiperplasia e hipertrofia retículoendotelial. Los polimorfonucleares neutrófilos son estimulados y la infección se limita, en el caso de enteritis, a nivel del tracto gastrointestinal. Si son serotipos productores de fiebre entérica no son retenidas a este nivel sino que migran a hígado y bazo por circulación hemática.⁶⁶

FACTORES DE PATOGENICIDAD

✓ Toxinas *Shigella*

La llamada toxina de Shiga, es potente neurotoxina, que determina convulsiones. Clásicamente se creía era producida exclusivamente por *Sh.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 en modelos experimentales 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, actúa como neurotoxina, e induce la apoptosis, esta ocurre aún con mutantes no productoras de toxina. Al menos dos toxinas más, con actividad de endotoxina han sido descritas y que pueden hallarse en especies distintas de *Sh. 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.

✓ Enterotoxina SenA.

Según recientes observaciones experimentales, esta toxina también se encuentra codificada por el plásmido de virulencia de *Shigella*, y su aparente función en la shigelosis es la de provocar las evacuaciones líquidas que anteceden a la diarrea disenteriforme.³⁶

✓ Lipopolisacárido *Shigella*

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.⁸⁵

✓ Antígenos *Salmonella*

Las *Salmonellas*, pueden presentar fimbrias de tipo I, probablemente asociadas con su capacidad de adherencia en las células epiteliales del intestino delgado, y antígenos superficiales “O” y “Vi”, relacionados con la virulencia que les permite sobrevivir en el interior de los fagocitos responsables de su capacidad de penetración e invasión.

✓ Toxina *Salmonella*

Salmonella produce efectos citotóxicos que resultan en la destrucción de las células M y la invasión de enterocitos adyacentes tanto por la cara apical como por la basolateral, induce apoptosis de macrófagos activados mediante la proteína efectora SipB (*Salmonella* invasión protein) y fagocitosis inducida en macrófagos no activados, para poder ser transportada a hígado y bazo.

V.- INMUNIDAD DEL HOSPEDERO CONTRA ENTEROBACTERIAS

Una función importante a considerar en el neonato es la transferencia placentaria de anticuerpos IgG maternos dirigidos contra agentes infecciosos, como reflejo de la memoria inmunológica de la madre. Esta protección se refuerza por la ingestión de calostro y leche que contiene monoglicéridos con actividad antiparasitaria, enzimas, componentes de complemento C3 y C4, anticuerpos con actividad para bacterias (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Bordetella pertussis*) parásitos (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*) virus (rubéola, poliomielitis, rotavirus), así como elementos celulares (polimorfonucleares, macrófagos). Esto es importante para los lactantes alimentados con leche materna pues se detectan concentraciones importantes de anticuerpos IgA hasta la tercera semana del nacimiento. Esta actividad es reforzada por la presencia de subpoblaciones de linfocitos y de citocinas como el interferón gamma, que pueden intervenir en la modulación de la respuesta inmunitaria del lactante en contra de proteínas heterólogas y agentes enteropatógenos durante los primeros seis meses de vida, son ventajas de la alimentación al seno materno, así mismo esta práctica disminuye el riesgo de infecciones tempranas al evitar el uso de biberones mal lavados.⁷⁵

MECANISMOS INTESTINALES DE PROTECCIÓN NO ESPECÍFICA

Son mecanismos adaptativos del organismo para impedir la instalación de cualquier agente enteropatógeno.

- ✓ Producción de mucopolisacáridos: Una gran cantidad de células distribuidas a lo largo del intestino sintetizan una glucoproteína denominada mucina cuya estructura es muy similar a los ligandos que presentan las células epiteliales para las bacterias enteropatógenas. Esta mucina tiene como función principal la de impedir la adherencia de las bacterias, este mecanismo se refuerza por los movimientos peristálticos.

- ✓ Flora bacteriana: La presencia constante de bacterias predominantes anaeróbicas en el colon, interfiere con los sitios disponibles para otras bacterias o parásitos. Así mismo, los lipopolisacáridos bacterianos estimulan la proliferación y localización de células linfoides de intestino. La

administración de antibióticos puede alterar a los componentes de la flora y por lo tanto interferir con este mecanismo de protección.

- ✓ Factores solubles: Son moléculas liberadas a la luz intestinal como lactoferrina, lisozima, peroxidasa los cuales tienen actividad antimicrobiana.

- ✓ Reforzamiento de la protección intestinal por anticuerpos biliares: Se ha demostrado que la llegada de los alimentos al duodeno, provocan la liberación de la hormona colecistocinina la que por la circulación general llega a la vesícula biliar, provoca su contracción y la liberación de anticuerpos de clase IgA sintetizados en la mucosa de la vesícula biliar los que a su vez son descargados hacia el duodeno.

- ✓ Competencia con receptores: Los oligosacáridos presentes en la superficie de las células epiteliales favorecen la adherencia de bacterias y parásitos. Los anticuerpos de clase IgA presentan en su estructura oligosacáridos similares a los de las células epiteliales, gracias a esto pueden interferir por este mecanismo con la adherencia de enteropatógenos. De manera similar actuarían los lactobacilos ingeridos en la dieta.

- ✓ Componentes celulares asociados al intestino (GALT): En el lumen intestinal encontramos macrófagos que potencialmente podrían fagocitar partículas extrañas e inducir una respuesta inmunitaria. También se ha reportado la presencia de linfocitos citotóxicos, los cuales pueden ser muy activos cuando se incuban con linfocinas como la interleucina-2 o con polipéptidos intestinales.

- ✓ Células cebadas: Existe una gran cantidad de estas células distribuidas en el intestino delgado y grueso, las cuales liberan mediadores como histamina y eliminan parásitos intestinales.

- ✓ Eosinófilos: Son elementos celulares muy importantes que responden a factores quimiotácticos producidos por las células cebadas y que de esta manera coadyuvan en la eliminación de parásitos.⁷⁵

MECANISMOS INTESTINALES DE PROTECCIÓN ESPECÍFICA

✓ INMUNIDAD INTESTINAL

El proceso digestivo normal da como resultado la degradación de los alimentos hasta oligopéptidos y oligosacáridos en la luz intestinal que pudieran actuar como material antigénico. La presencia constante de este material provoca la inducción de una respuesta inmunitaria local de anticuerpos IgA que retardan su entrada y esto permite un mayor contacto con las enzimas pancreáticas e intestinales y lograr una digestión más completa y disminuir su capacidad inmunogénica. Las células epiteliales de las mucosas impiden que el material antigénico interaccione directamente con las células del tejido linfoide asociado al intestino.

Destacan dentro de la población de células epiteliales, las células denominadas M que recubren las placas de Peyer, que son las encargadas de transportar antígenos y completar su degradación intracelularmente. Estas células tienen en su membrana antígenos de histocompatibilidad de la clase II, de manera similar a los macrófagos presente en la luz intestinal. También es importante considerar a los linfocitos que se encuentran entre las células epiteliales que se denominan intraepiteliales, que pueden ser a su vez cooperadores ó citotóxicos los que pueden responder a los antígenos en forma específica.⁷⁵

Es necesario considerar que la respuesta inmunitaria para la síntesis y producción de anticuerpos de clase IgA e IgG requiere de varios días por lo que la llegada de toxinas a la luz intestinal ejercerían su acción inmediatamente y sólo se podría impedir su actividad por medio de anticuerpos, con base a lo anterior es necesario promover las medidas que impiden la llegada de toxinas, iniciar rápidamente la hidratación oral o realizar inmunoprofilaxis.

TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO AL INTESTINO (GALT): El tejido linfoide asociado al tubo digestivo se considera como el sistema responsable de la producción y regulación de la respuesta inmunitaria local y sistémica.

El GALT está integrado por varios compartimientos:

- Ganglios linfáticos de lámina propia que toma nombres distintos de acuerdo a su localización: amígdalas, placas de Peyer con ganglios linfáticos solitarios en el intestino grueso.
- Células linfoides distribuidas en forma difusa en la lamina propia.
- El compartimiento intraepitelial, donde los linfocitos se localizan entre las células epiteliales.

Esta compleja organización permite establecer la respuesta inmunitaria humoral, o celular, adecuada al tipo de antígeno que se presenta. En el embrión el tejido linfoide de las láminas de Peyer es poblado con linfocitos T y B provenientes del timo y médula ósea, respectivamente. Después del nacimiento hay multiplicación de células inmunocompetentes y de sus precursores por consecuencia de los estímulos antigénicos provenientes de la luz intestinal.⁷⁵

Las placas de Peyer son conjunto de nódulos linfáticos localizados en la mucosa del intestino, desde el duodeno hasta el ileón. El epitelio intestinal que las recubre es de tipo plano con escasas microvellosidades, formado por células denominadas “M” por mostrar micropliegues. En el microscopio electrónico se observan pequeñas vesículas intracitoplasmáticas que transportan sustancias de la luz intestinal hacia los folículos linfoides, dándoles la propiedad de sitios de inicio de respuestas inmunitarias. Son órganos linfáticos dinámicos, pues una vez que los linfocitos T y B se estimulan por acción antigénica, migran hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, linfa y sangre periférica para llegar a la lámina propia de la mucosa intestinal y llevar a cabo su función efectora. A este sistema se le conoce como sistema inmunitario común de las mucosas.⁷⁵

Sistema inmunitario común de las mucosas

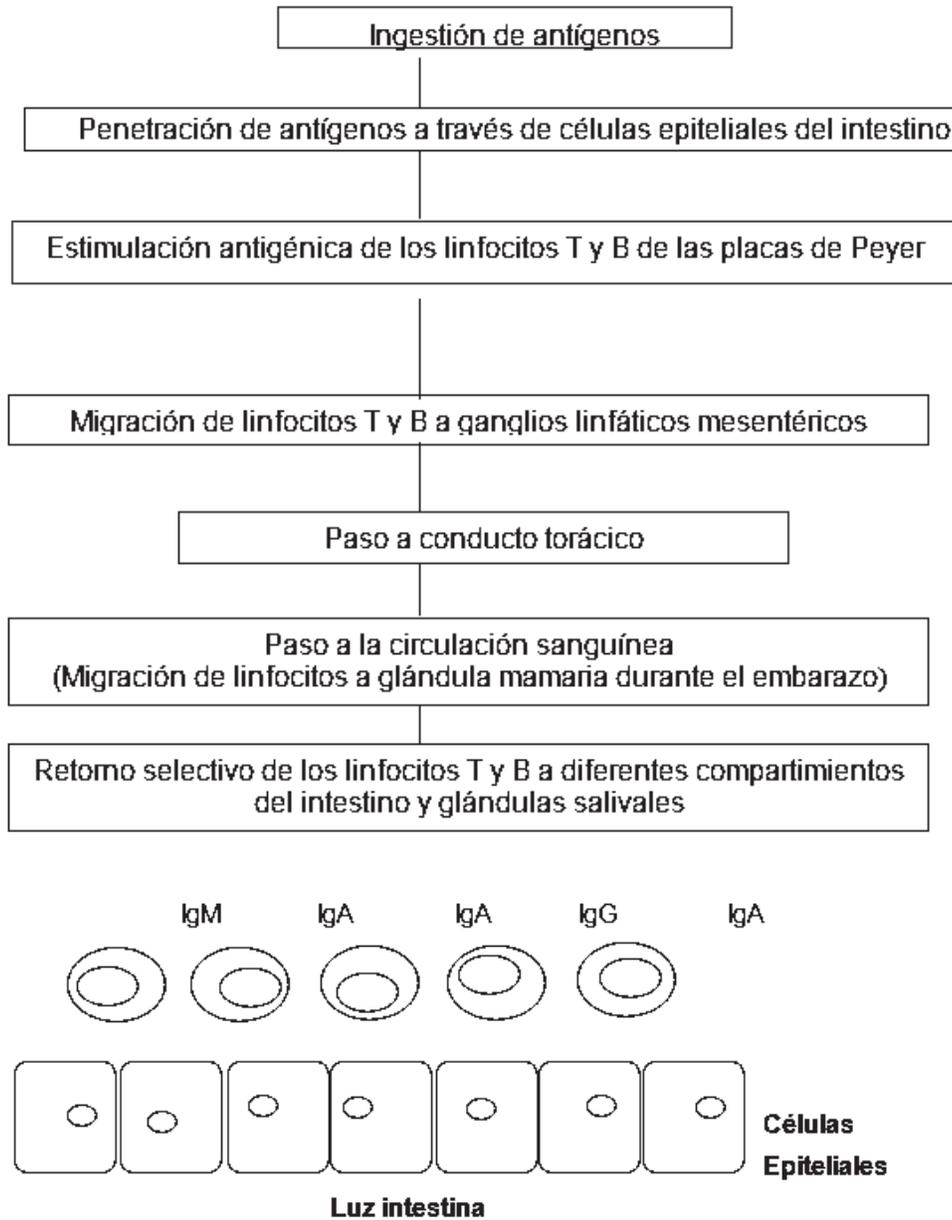


Fig. 3. Tomado de *Torregrosa y cols*⁹⁴

- ✓ Lámina propia: En este sitio se encuentran los elementos siguientes:

- ✓ Linfocitos B: Los precursores de linfocitos B se hallan principalmente en las placas de Peyer de donde migran a la lámina propia de la mucosa intestinal para diferenciarse en células plasmáticas productoras de IgA e IgE.
- ✓ Linfocitos T: Estas células se localizan en la mucosa intestinal únicamente después del reto antigénico. En los humanos el 69% de linfocitos son T cooperadores (CD4+) y el 31% T citotóxicos (CD8+).

Son más abundantes ambas poblaciones en el intestino delgado que en el grueso. Estos porcentajes se modifican en pacientes con enfermedad celíaca en la que hay un ligero aumento de linfocitos T citotóxicos (40%) y disminución de los T cooperadores (60%). La función de los linfocitos en lámina propia es regular la producción local de IgM e IgG; no obstante, después de exposiciones repetidas al antígeno por vía oral también se suprime la producción de IgA.

- ✓ Macrófagos: Se encuentran principalmente en lámina propia de la mucosa intestinal. Probablemente derivan de los monolitos de la sangre, dividiéndose solamente en presencia de estímulo inflamatorio. Independientemente de su origen, los macrófagos residen en estos tejidos por largo tiempo y recirculan en linfa. En comparación con los monocitos de sangre periférica manifiestan características de células fisiológicamente maduras como son:
 - a) Mayor granulosidad citoplasmática.
 - b) Motilidad aumentada.
 - c) Adherencia al vidrio más duradera
 - d) Mayor capacidad fagocítica de esferas de látex.

En lo que se refiere a la función de estas células en la mucosa se ha encontrado que en recién nacidos existe baja capacidad fagocítica y presentadora de antígeno pero que progresivamente aumenta, en adultos, los macrófagos excretan enzimas, mediadores químicos y factores de actividad diversa.⁷⁵

INMUNIDAD INTESTINAL HUMORAL

Los anticuerpos IgA diméricos producidos por las células plasmáticas de la lámina propia intestinal son transferidos a través de las células epiteliales, en donde el componente secretorio (SC), sintetizado por ellas mismas, interviene como receptor y transporta a la IgA dentro de vesículas para secretarla en la superficie de las mucosas por exocitosis.

En síntesis, las funciones de los anticuerpos IgA presentes en secreciones serían:

- exclusión de material antigénico presente en el intestino
- interferencia con la adherencia de bacterias, parásitos y virus
- actividad neutralizante de toxinas

VI.- TRATAMIENTO

La shigelosis y salmonelosis responde a la terapéutica con antimicrobianos que reduce la duración de la enfermedad y la mortalidad^{57, 83}

Como cualquier enfermedad diarreica, el primer paso en el tratamiento de la shigelosis es la Hidratación Oral. En la mayoría de los casos, especialmente en niños bien nutridos, la entidad causada por *Sh. sonnei* concluye en algunos días ó una semana y no se complica, pero puede no ser así en países en desarrollo. En la infección mas grave, sobre todo en aquellas asociadas con *Sh. flexneri* y *Sh. dysenteriae* tipo I.

Los antibióticos en salmonelosis no está demostrado que disminuyan la duración de la enfermedad, aumentando el estado de portador, y su uso estaría restringido a: Recién nacidos y lactantes menores de 6 años por el riesgo de paso de barrera hematoencefálica (BHE).⁹⁴

La decisión para prescribir antibióticos es indicada por la severidad de la enfermedad, la edad del paciente y la probabilidad de mayor transmisión de la infección.

Existen comentarios importantes en los cuadros de los Estándares Internacionales de Laboratorio Clínico (CLSI) para *Enterobacteriaceae* que pertenecen al reporte de resultados de *Salmonella* spp. y/o *Shigella* spp.

“Para aislamientos fecales de *Salmonella* y *Shigella* spp., sólo se debe probar y reportar rutinariamente ampicilina, una fluoroquinolona y trimetoprima-sulfamethoxazol.”

“Advertencia: Para *Salmonella* spp. y *Shigella* spp., los aminoglucósidos y las cefalosporinas de 1ra y 2da generación podrían aparecer activos in vitro pero no son efectivos clínicamente y no deben ser reportados como susceptible.”⁷⁴

Según la Secretaria de Salud en México, en su boletín de práctica médica efectiva publicado en Abril del 2006, indica el siguiente cuadro para diarreas causadas por *Shigella* sp. y *Salmonella* sp. *no typhi*

MICROORGANISMO	ANTIBIOTICOS 1° ELECCION	ANTIBIOTICOS 2° ELECCION	OBSERVACIONES
<i>Shigella</i> sp.	<p>TMP-SMX 10 mg/Kg/día, en 2 dosis x 5 días, VO</p> <p>CIPROFLOXACINO 30 mg/Kg/día, en 2 dosis x 2 días, max 500 mg/dosis, VO</p>	<p>CEFTRIAXONE 40-50 mg/Kg/día, en 1-2 dosis x 5 días, max 1.5 g/día, IM</p> <p>CEFIXIME 8 mg/Kg/día, en 1 ó 2 dosis x 5 días, VO</p>	<p>Si la cepa es sensible el antibiótico de elección es el TMP-SMX, excepto en la infecciones graves. Si se desconoce la sensibilidad ó hay resistencia a TMP-SMX puede usarse una fluoroquinolona (como la ciprofloxacino) ó una cefalosporina de 3° generación. En países en bajos recurso otra alternativa es ácido nalidixico (60 mg/Kg/día 4 dosis x 5 días, VO)</p>
<i>Salmonella</i> sp. <i>no typhi</i>	<p>TMP-SMX 10 mg/Kg/día, en 2 dosis x 5 días, VO</p> <p>AMPICILINA</p>	<p>CEFOTAXIME 100-200 mg/Kg/día en 3-4 dosis x 5 días IM</p> <p>CEFTRIAXONE</p>	<p>Su uso en el tratamiento de la diarrea aguda solo se recomienda en pacientes con alto riesgo de desarrollar</p>

	50-100 mg/Kg/día en 4 dosis x 5 días VO	50-75 mg/Kg/día en 1-2 dosis x 2 días IM	enfermedad invasiva, como los menores de 3 meses de edad, niños con anemias hemolíticas, con enfermedades o tratamientos con inmunosupresores, con enfermedad intestinal crónica y colitis severa.
	AMOXICILINA 20-40 mg/Kg/día en 3 dosis x 5 días VO	CIPROFLOXACINO 30 mg/Kg/día, en 2 dosis x 2 días, max 500 mg/dosis, VO	

Tabla 3. TOMADO DE: Boletín informativo INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PUBLICA Y SSM¹⁸

VII.- MECANISMOS DE ACCION ANTIBIOTICA

AMINOPENICILINA

✓ AMPICILINA (AM)

MECANISMO DE ACCION: Inhiben la síntesis de la pared y son inactivadas por las beta-lactamasas, lo mismo que la penicilina G. La diferencia en cuanto a su espectro antimicrobiano en comparación con la penicilina G se explica por una mayor capacidad para penetrar la pared celular de algunos bacilos gram negativos.³⁹

✓ TRIMETROPRIM-SULFAMETOXAZOL (SXT)

MECANISMO DE ACCION: Bloqueo de la síntesis del folato bacteriano producido por el sinergismo. El sulfametoxazol, análogo del ácido paraaminobenzoico, inhibe la síntesis de ácido dehidrofolico. El trimetoprim bloquea la reductasa bacteriana del dehidrofolato e impide la reducción del ácido dehidrofolico hasta el ácido tetrahidrofolico. Las intervenciones secuenciales de SXT en la síntesis bacteriana del folato inhiben la síntesis de timina y causan la lisis bacteriana.

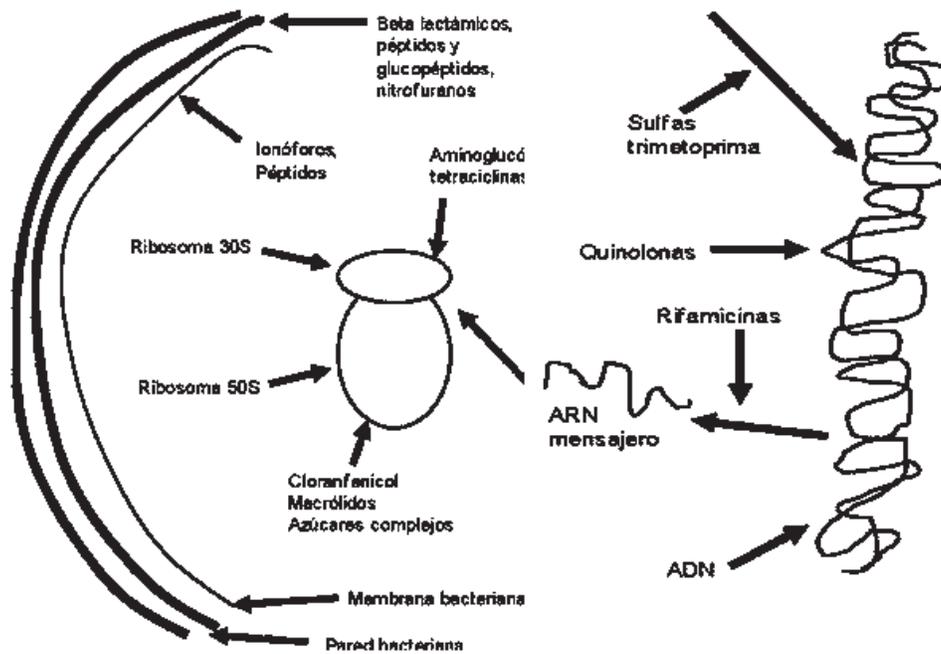


Fig. 4. Tomado de cuencarural.com¹⁰³

FLUOROQUINOLONAS

✓ CIPROFLOXACINA (CIP)

MECANISMO DE ACCION: Los sitios de acción de las fluoroquinolonas son las topoisomerasas. Las topoisomerasas bacterianas son una clase de enzimas decisivas para el mantenimiento de la molécula de ADN celular en su forma estable física y biológicamente activa. Existen cuatro tipos de topoisomerasas clasificadas en el tipo I y tipo II. Las topoisomerasas son enzimas dispensables para la replicación del ADN bacteriano. Las tipo I son activas durante el proceso de replicación de una cadena sencilla de ADN, mientras que las de tipo II son responsables de las doble cadena de ADN.

Las quinolonas son inhibidores potentes de las enzimas tipo II, incluido el ADN girasa (topoisomerasa II) y topoisomerasas IV. Las enzimas tipo I no son sensibles a la actividad inhibitoria de las quinolonas.

A pesar de que la ADN girasa se considera el principal sitio de acción de las quinolonas, recientemente se implicó a la topoisomerasa IV como un importante sitio de unión de las fluoroquinolonas. En general, contra las bacterias gramnegativas, la ADN girasa es el principal sitio de unión de las fluoroquinolonas y la topoisomerasa IV es un sitio de unión secundario o complementario.³⁹

VIII.- RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno biológico natural. Pero se convierte en un problema significativo para la salud pública cuando se multiplica por causa de la utilización incorrecta y el descuido humano. La farmacorresistencia es el indicio más claro que se ha enfrentado seriamente la amenaza de las enfermedades infecciosas. Indica que hemos malemployado los medicamentos que combaten las enfermedades, tanto porque han abusado de ellos en los países desarrollados como en desarrollo.

Los patógenos adquieren resistencia a los antimicrobianos por un proceso de selección natural. Cuando una población de microorganismos se halla expuesta a un antibiótico, los más vulnerables perecen y sólo quedan los resistentes a los antimicrobianos. Estos organismos pueden transmitir la resistencia a los descendientes por la replicación de sus genes resistentes o a otras bacterias mediante «conjugación», por la que plásmidos con genes resistentes emigran de un organismo a otro. Las enfermedades, por lo tanto toman resistencia.

IX.- TIPOS DE RESISTENCIA

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos por medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico, a saber:

- Inactivación del antibiótico.
- Alteración del sitio blanco del antibiótico.
- Barreras de permeabilidad.

Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente.

✓ ***Destrucción e inactivación del antibiótico***

Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Son ejemplos de esta la producción de B-lactamasa, B-lactamasa de amplio espectro, eritromicina estereasa y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, cloranfenicol, lincosamidas y estreptograminas.

Sabemos que los antibióticos, B-lactámicos como penicilina, oxacilina, cefalosporinas, actúan inhibiendo la enzima D-alanil D-alanin carboxipeptidasa (PBPS) encargada de la síntesis de la pared. La B-lactamasa hidroliza el enlace amida del anillo penicilánico o cefalosporínico resultando un derivado ácido

inactivo. Se trata de un sistema enzimático amplio, común y eficiente de resistencia frecuentemente producidas por bacterias Gram negativas. Otra vía para inactivación del antibiótico es la “modificación enzimática” del mismo. Este es el caso de las *enzimas modificadoras de aminoglucósidos* codificadas en plásmidos.²⁸

Entre las principales enzimas responsables de catalizar la modificación, están la:

- ✓ acetil transferasa (AAC)
- ✓ fosfatidil transferasa (APH)
- ✓ adenil transferasa (ANT o AAD).

Cuando un aminoglucósido es inactivado ya no puede unirse a la subunidad 30s ribosomal y por lo tanto no pueden interferir en la síntesis de proteínas.

✓ ***Barreras de permeabilidad***

Incluye tres componentes básicos:

- La estructura de la membrana externa de la bacteria.
- Las porinas. Canales inespecíficos que excluyen el antibiótico por tamaño molecular.
- Características fisicoquímicas del antimicrobiano. En el caso de los medicamentos hidrofílicos (imipenem) requieren presencia de porinas para su transporte al interior de la célula.

Existen fundamentalmente dos mecanismos de resistencia:

1. Entrada disminuida:

1.1. *Permeabilidad de la membrana externa*: claramente definida en los microorganismos Gram negativos que poseen una membrana lipídica externa que constituye una barrera intrínseca para la penetración de antibiótico.

1.2. *Permeabilidad de la membrana interna*: otra forma de resistencia de la bacteria consiste en una modificación energética que compromete el transportador aniónico que lleva el antibiótico hacia el interior de la célula. La presencia de capa lipídica en la membrana actúa como un mecanismo de resistencia para medicamentos hidrofóbicos.

1.3. *Porinas*: son canales de difusión presentes en la membrana externa de la bacteria. De la modificación por mutación de estas proteínas se genera una

disminución del paso del antibiótico. Éste es el mecanismo empleado por *Salmonella typhimurium* (OmpC) contra cefalosporinas de primera generación, *Serratia marcescens*, *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* contra aminoglucósidos y carbapenem.

2. Flujo activo: es debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas. Se altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico sino que a su vez las bacterias reducen la concentración del antibiótico y se promueve la extracción activa del mismo. Confiere resistencia a tetraciclinas, fluoroquinolonas, cloramfenicol y B-lactámicos, antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario.

✓ **Alteración del sitio blanco**

En este mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30S ribosomales, etc. De esta manera la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares, conferirán resistencia a los b-lactámicos dado que es esta enzima su sitio de acción.

La resistencia a las quinolonas de gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* obedece a la modificación por mutación de los genes GyrA y Gyr B que codifican para las topoisomerasas II y IV. Característicamente las mutaciones mencionadas se presentan como cromosómicas y no como plásmidos.²⁸

Un mecanismo similar se presenta para sulfonamidas y trimetoprim donde se presentan modificaciones de la sintetasa de hidopteorato y dihidrofolato reductasa. La rifampicina actúa sobre la subunidad 13 de la RNA polimerasa, inhibiendo la extensión del RNA durante su síntesis. La resistencia a rifampicina se presenta cuando cambios en un aminoácido de esta subunidad alteran la unión del antibiótico a la RNA polimerasa. Esta resistencia es común en enterobacterias y puede desarrollarse en *Staphylococcus*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*.

Respecto a las demás estructuras ribosomales encontramos modificaciones a nivel de múltiples subunidades como 30s, 50s. Sitios de acción de aminoglucósidos, lincosamidas, macrólidos y tetraciclinas. Por ejemplo: la metilación ARN ribosomal de la subunidad 50S es el mecanismo de resistencia de *S. aureus*, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* a tetraciclinas, cloramfenicol y macrólidos.²⁸

X.- EPIDEMIOLOGIA DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia prospera dondequiera que se abuse de los antibióticos o que éstos se utilicen mal y se dispensen en cantidades inferiores a las indicadas para el tratamiento. Esto significa que en lugar de exterminar completamente la infección, los medicamentos sólo eliminan los microorganismos no resistentes y dejan a sus homólogos más fuertes, que replicarán y propagarán los genes de la resistencia.

En los últimos años se ha observado el aumento de la resistencia frente a estos antibióticos en Argentina en comparación con 1995–1996 (68) y 2000⁸¹, lo cual limita el empleo de medicamentos antimicrobianos en el tratamiento de las diarreas producidas por *Shigella*.

Desafortunadamente en México y otros países en vías de desarrollo, *Shigella* ha adquirido múltiples resistencias antibióticas.¹¹ Desde que se describió la resistencia transmisible a *Shigella* hace 30 años, la mayoría de los germenos patógenos aislados ha sido resistente a estreptomycin, tetraciclina y cloranfenicol, con una prevalencia mayor de resistencia tanto a ampicilina como a trimetropim con sulfametaxol.(30)

Cierta tendencia ascendente se observó, sobre todo a partir de estos últimos años, según trabajos de Suárez⁹⁰ y otros en Argentina, registraron que para *Sh. flexneri* la resistencia a la ampicilina aumentó en forma significativa (de 60 a 100 % entre 1990 y 1997). Según los mismos autores, para trimetoprima/sulfametoxazol el aumento no fue estadísticamente significativo, aunque en 1995 y 1996 se alcanzaron cifras de 96 y 91 %, respectivamente.

En el Hospital Infantil de Morelia hasta el 2003, la resistencia a ampicilina en cepas de *Shigella sp.* a sido del 90%, mientras que para Trimetropima/Sulfametoxazol es de un 70%.¹⁴

En muchos países se ha encontrado una alta proporción de cepas de *Salmonella spp.* con resistencia múltiple a los antibióticos. Uno ocurrió en Dinamarca en 1998, cuando cepas de *Salmonella typhimurium* polifarmacorresistente infectaron a 25 personas, dos de las cuales fallecieron. Los cultivos confirmaron que los organismos eran resistentes a siete antibióticos diferentes.

En países industrializados, la principal causa es el excesivo uso de antibióticos en las raciones de animales, como promotores de crecimiento, y también el uso indiscriminado de estos medicamentos en humanos y animales.¹

*Lima et al.*⁵⁶ en un estudio en Korea, encontraron una alta incidencia de resistencia de *Salmonella enteritidis* a las sulfonamidas (86%), mientras que *S. typhimurium* mostró resistencia a la estreptomina, la sulfonamida y las tetraciclinas en 100%, 95.5% y 86.4%, respectivamente. En el 2000 Navarro *et al.* estudiaron el comportamiento de *Salmonella* spp. frente a diferentes antimicrobianos, publicando resultados que refieren una disminución de la sensibilidad de las cepas frente al cloranfenicol, trimetoprim/ sulfametoxazol y ampicilina.⁶⁸

A pesar del escaso número de aislamientos de *Salmonella*, se encontraron cepas multirresistentes de *S. newport* y *S. kottbus*. en Argentina. Estos hallazgos coinciden con los del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para quienes en 2002, *S. newport* ha emergido como el patógeno más multirresistente, porque 23 % de estos aislamientos fueron resistentes a 9 de 17 antibióticos ensayados, incluidas las cefalosporinas de espectro ampliado.⁷¹ Cabe destacar que un informe de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos de la Organización Panamericana de la Salud da cuenta que durante 2004 no se hallaron aislamientos de *Salmonella* resistentes a cefalosporinas de tercera generación en la mayoría de los países latinoamericanos, con excepción de Argentina, Honduras, Nicaragua y Venezuela con cifras de 23, 20, 8 y 11 %, respectivamente.⁽⁷³⁾

Según el informe de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) se desprende que la aparición de cepas de *Salmonella* resistentes al ácido nalidíxico es una constante en casi toda América, resultan más esporádicos los aislamientos resistentes a ciprofloxacina. Aunque no se detectó ningún aislamiento de *Salmonella* ni de *Shigella* resistente a ciprofloxacina, la aparición de cepas resistentes al ácido nalidíxico debe ser una señal de alerta, porque estudios realizados en *Salmonella* spp. han demostrado que la resistencia a este antibiótico estaría indicando una sensibilidad disminuida frente a las quinolonas fluoradas.⁴¹

XI.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las enfermedades diarreicas constituyen casi la mitad de las enfermedades de los niños en muchos lugares del mundo. Anualmente ocurren un billón de casos de diarreas en menores de cinco años de edad en África, Asia (excluyendo a china), y Latinoamérica. Las tasas de enfermedades tienen un promedio de alrededor de seis cuadros por niño por año.⁷⁶ Esta frecuencia en el mundo en desarrollo contrasta con una tasa de 0.8 a 1.0 por niño por año en los Estados Unidos y Canadá,^{77,78} mientras que las tasas de morbilidad son diferentes cuando se compara el trastorno diarreico entre los países industrializados y las naciones en desarrollo, difiriendo por un factor de cinco a 10; sin embargo, al comparar las tasas de mortalidad por diarreas en áreas en desarrollo, aquellas son 100 veces mayores que en países desarrollados.

Se ha estimado que casi cinco millones de muertes por diarrea ocurren anualmente en menores de edad en el mundo en países en desarrollo.⁴⁹ En un estudio descrito por *Mota y cols*, describen la proporción de casos de muertes en niños en México varió de 26:1000 para niños hospitalizados a 8:1000 para pacientes externos,⁶² lo cual colocó a México en una posición intermedia considerando la mortalidad a nivel mundial.

No obstante los avances logrados, el número de muertes por diarrea sigue siendo injustificadamente elevado; en 1995 esta enfermedad fue la cuarta causa de mortalidad infantil con una tasa de 127 por 100 mil nacidos vivos registrados, y la tercera en mortalidad preescolar con una tasa de 15 por 100 mil niños en este grupo de edad. El problema fue más evidente en algunos estados del país con condiciones de pobreza extrema, como Chiapas y Oaxaca.⁸⁶

En el periodo de 1998 al 2004 las enfermedades diarreicas han disminuido en casos de mortalidad (aproximadamente un 65%) hecho que se ha relacionado a los diferentes programas que se han empleado para la vigilancia y control de las enfermedades diarreicas y la introducción de las sales de rehidratación oral (vida suero oral)⁶¹, pero en contraste con la disminución de la mortalidad, la morbilidad se ha mantenido estable e incluso muestra una tendencia ascendente hacia el final de la década de los noventa,⁶² por lo que es evidente que este problema de salud sigue siendo un motivo de consulta frecuente y cotidiano en el primer nivel de atención.⁶³

XII.- JUSTIFICACION

Cada año, en el mundo las diarreas agudas representan aproximadamente 384 000 casos. Durante 1990, en las instituciones públicas de salud en México se registraron 2 389 365 casos de diarrea aguda en niños menores de cinco años.³⁴

De acuerdo con información generada por el sistema nacional de salud, en relación con el Informe de seguimiento y evaluación 1991-1992 elaborado por el Programa Nacional de Acción México y la Cumbre Mundial de la Infancia, se reportan "costos unitarios" a partir de la división del gasto por servicio entre el número de servicios otorgados. Así, en el caso de la consulta por diarrea bacteriana (sin diferenciar tipo de consulta y nivel de atención) resultaron costos de \$ 46.00, 40.00 y 75.00 pesos para el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), la Secretaría de Salud (SSA) y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), respectivamente.⁸⁹

En un trabajo realizado por *Hernández y cols.*, recabo los costos económicos directos en el manejo de los casos hospitalarios y ambulatorios de diarrea encontrando un costo de \$649 pesos para hospitalarios y \$40 pesos para pacientes ambulatorios.⁴⁴

En el 2006 el costo anual promedio de atención médica para la diarrea aguda es de 93.76 pesos día/niño el cual cuesta a las familias mexicanas un promedio de 1100.00 pesos anualmente, que representa el 86% del ingreso mensual promedio.¹⁷

Aunque la mayor parte de los medicamentos siguen siendo eficaces, la sombra creciente de la resistencia significa que muchos de ellos no seguirán siéndolo durante mucho tiempo. En el caso de la diarrea aguda, la aparición de bacterias farmacorresistentes significa que un tratamiento de medicamentos que costaba \$50 pesos, debe sustituirse ahora por otro dos veces más caro; todo esto debido a prácticas de automedicación indiscriminada o excesiva.

XIII.- OBJETIVO GENERAL

Conocer el comportamiento de la shigelosis y salmonelosis en el Hospital Infantil de Morelia en un periodo de 12 años 1996-2008

XIV.- OBJETIVOS ESPECIFICOS

- ✓ Determinar el porcentaje de *salmonella* y *shigella*,
- ✓ Conocer la frecuencia de las diferentes especies
- ✓ Establecer su distribución por grupo etario
- ✓ Asociar el número de casos con la respuesta inflamatoria
- ✓ Identificar la relación de número de casos con la precipitación pluvial
- ✓ Valorar su patrón de resistencia actual de acuerdo a los estándares del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI).

XV.- METODOLOGIA

- **TIPO DE ESTUDIO:** Ambipectivo , Longitudinal y Experimental
- **UNIVERSO DE TRABAJO:** 10,000 muestras de heces de pacientes procedentes del Servicio de Urgencias e Hidratación Oral del Hospital Infantil de Morelia de Enero de 1996 a Septiembre del 2008
- **CRITERIOS DE INCLUSION:** Muestras de heces de pacientes de los Servicios de Urgencias e Hidratación Oral; con diagnóstico de Diarrea Aguda que se les haya realizado Citología de Moco Fecal y Coprocultivo
- **CRITERIOS DE EXCLUSION:** Muestras de heces que no se les haya realizado Citología de Moco Fecal o Coprocultivo, muestras con otro tipo de diagnostico diferente a diarrea aguda, muestras provenientes de otros servicios.
- **CRITERIOS DE ELIMINACION:** Muestras de heces que les haya faltado algún dato es su solicitud de estudio.
- **VARIABLES DE ESTUDIO:** Porcentaje de *Shigella*, *Salmonella*, frecuencia de especies, grupo etario, género, respuesta inflamatoria, precipitación pluvial.
- **FUENTES DE INFORMACION:** Bitácoras de registro del Hospital Infantil de Morelia “Eva Samano de López Mateos” y Archivo Datos Observatorio Meteorológico de Morelia.
- **PRESENTACION DE LA INFORMACION:** Se utilizo el paquete office 2007 y el programa de computación Excel, para la elaboración de gráficas.
- **ANALISIS DE RESULTADOS:** Porcentajes, Números Absolutos y rango utilizando el programa Excel.
- **PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA FECAL:** Citología de Moco Fecal y Coprocultivo.

PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

Todas las muestras recibidas en el Laboratorio de Investigación en Microbiología y Parasitología se procesaron de la siguiente manera:

Citología de Moco Fecal (CMF)

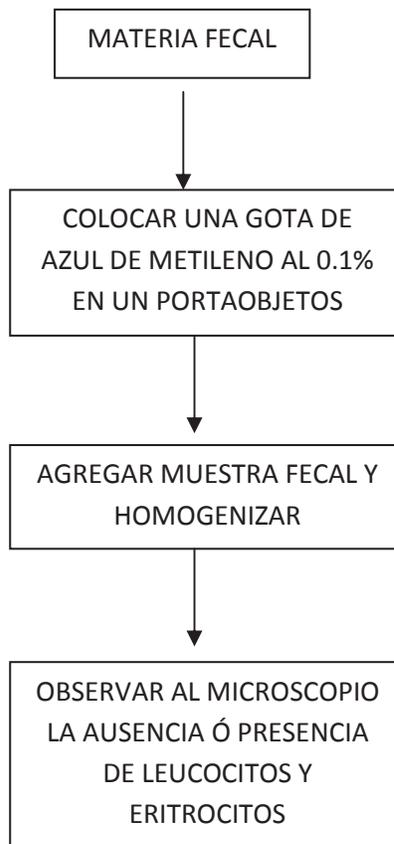


Fig. 5. FUENTE. Manual de Metodología y Control de Calidad del Laboratorio de Investigación en Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

Coprocultivo

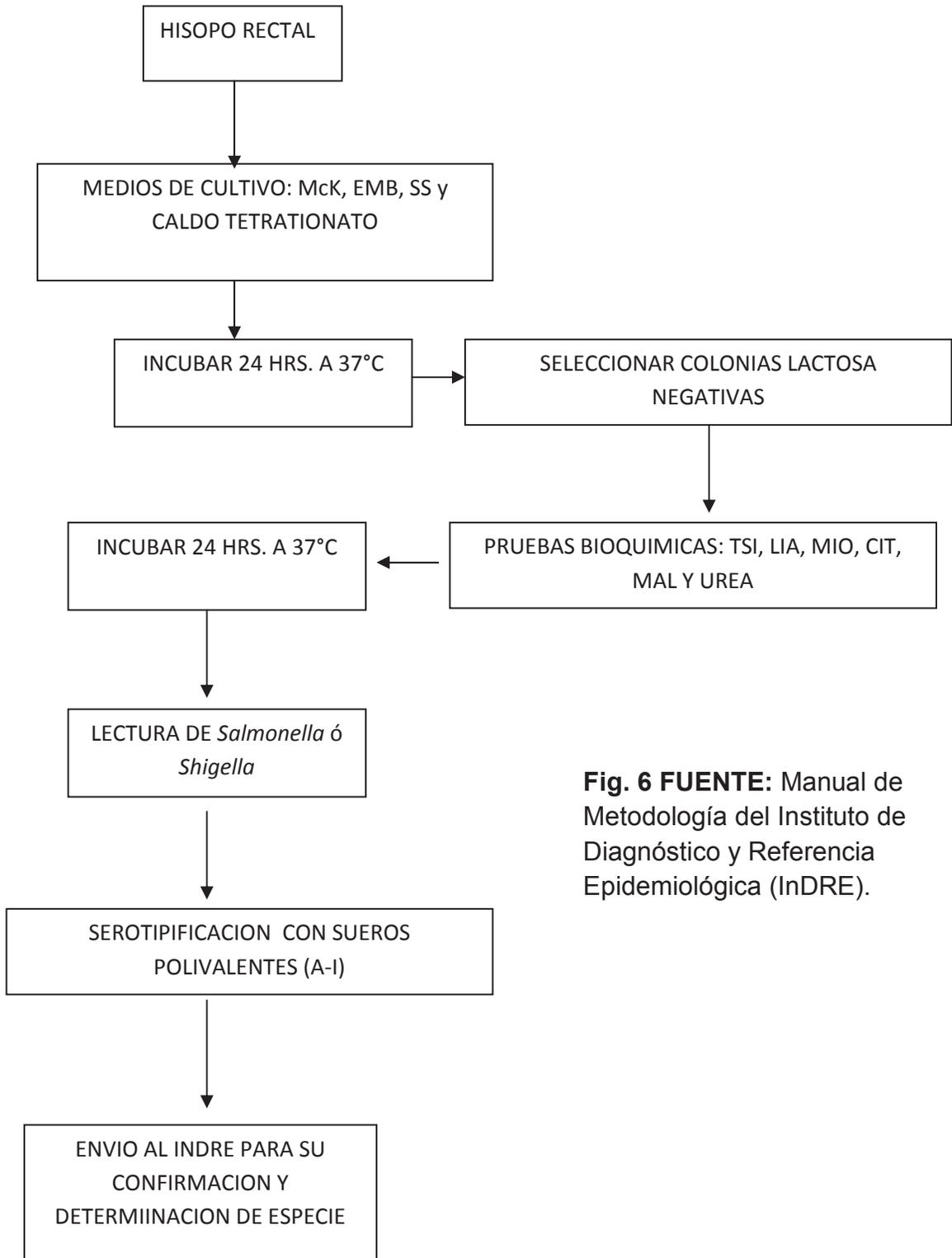


Fig. 6 FUENTE: Manual de Metodología del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE).

Prueba de Difusión en Disco

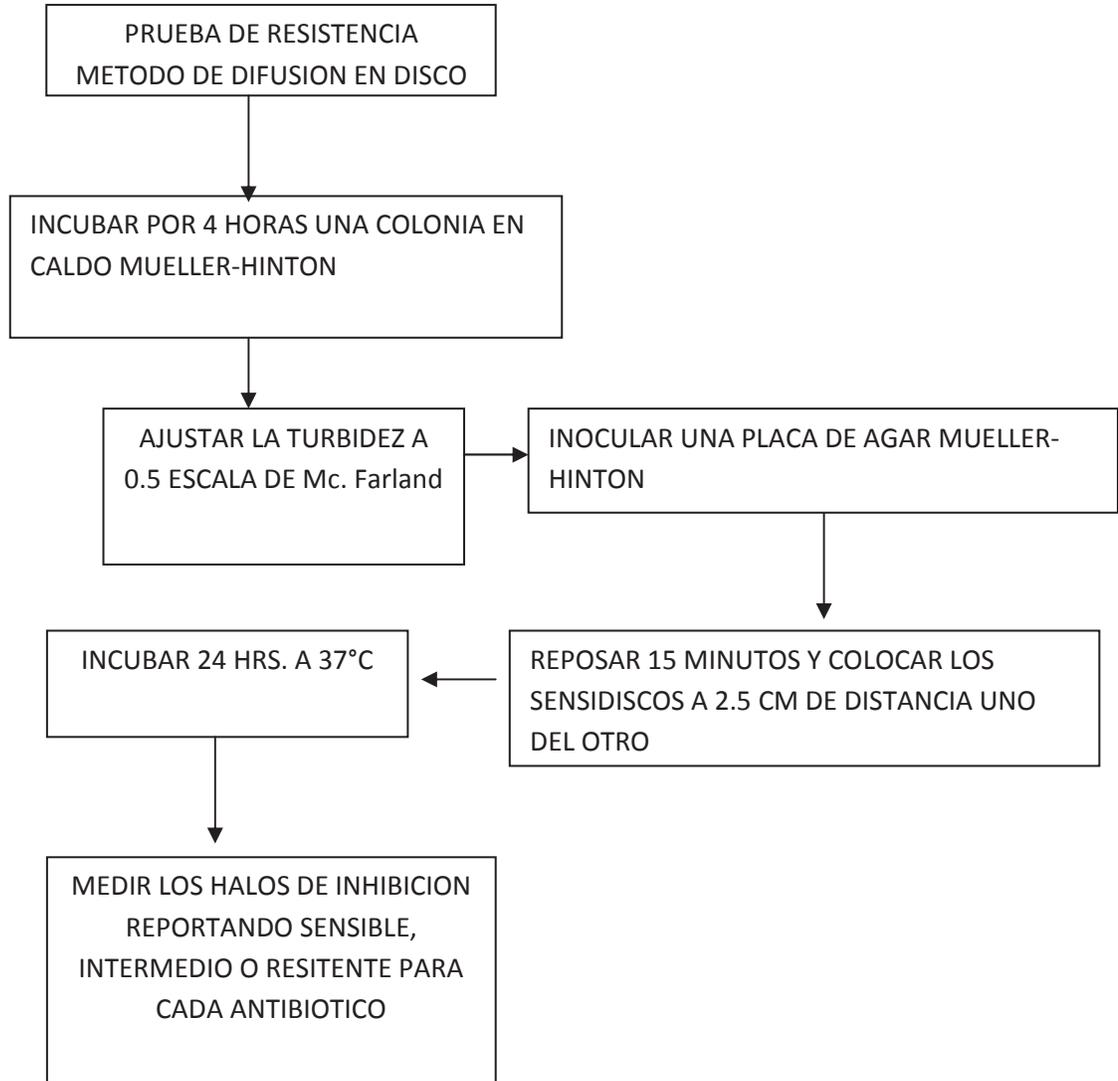
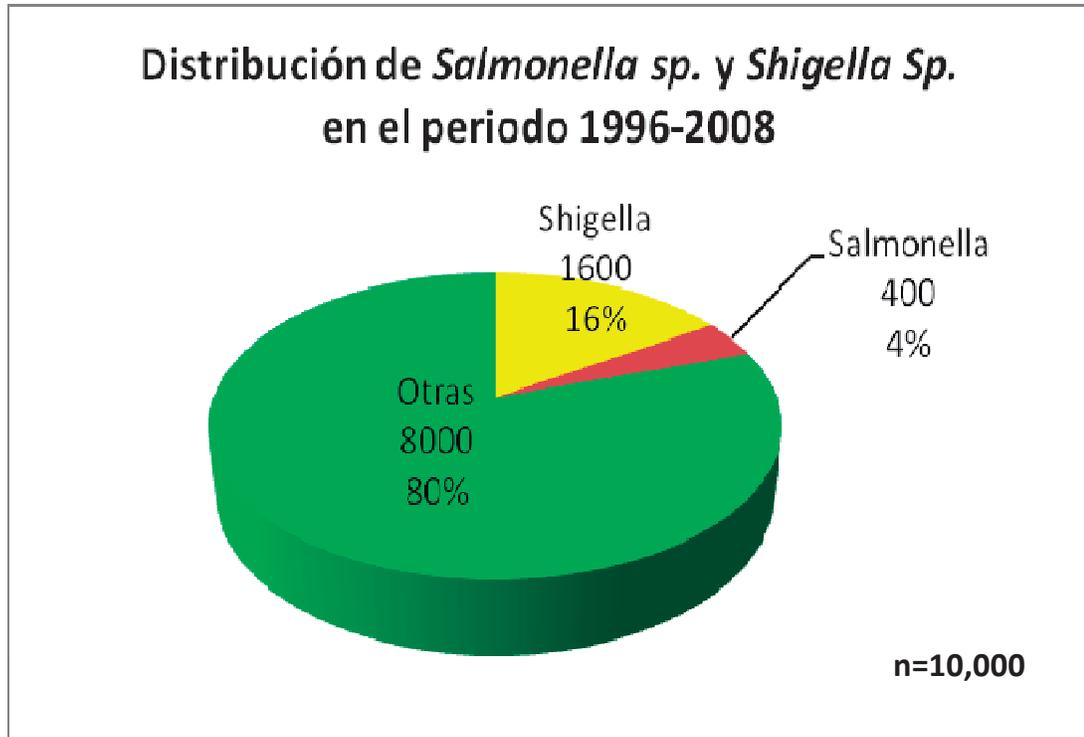


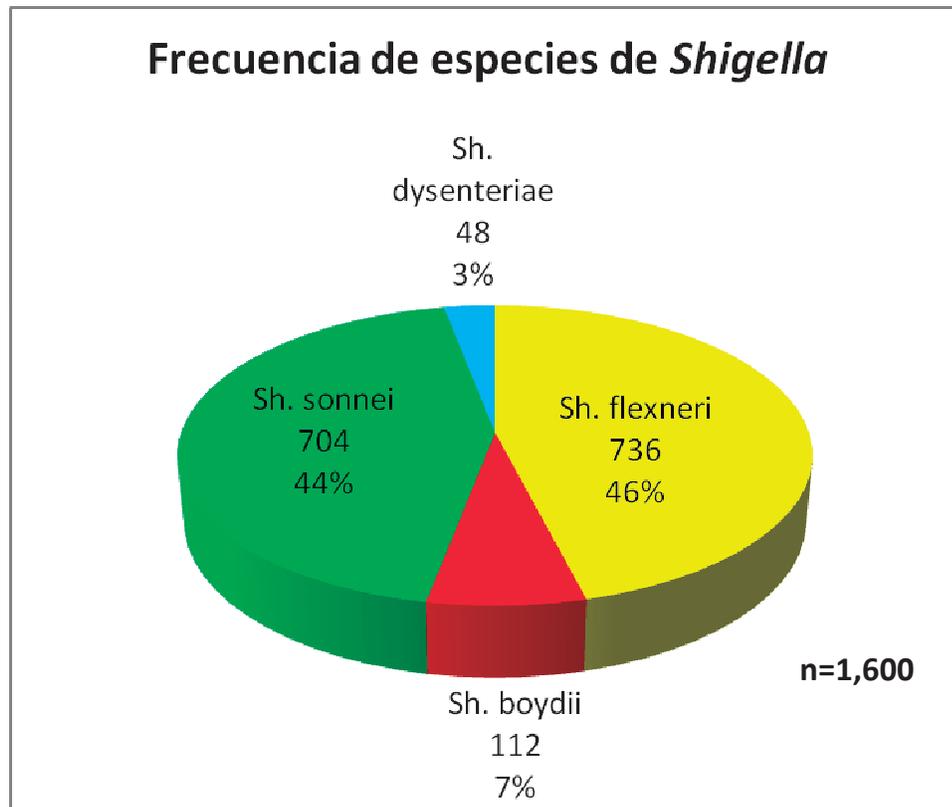
Fig. 7. FUENTE:Pruebas antimicrobianas del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI) 2006

XVI.- RESULTADOS



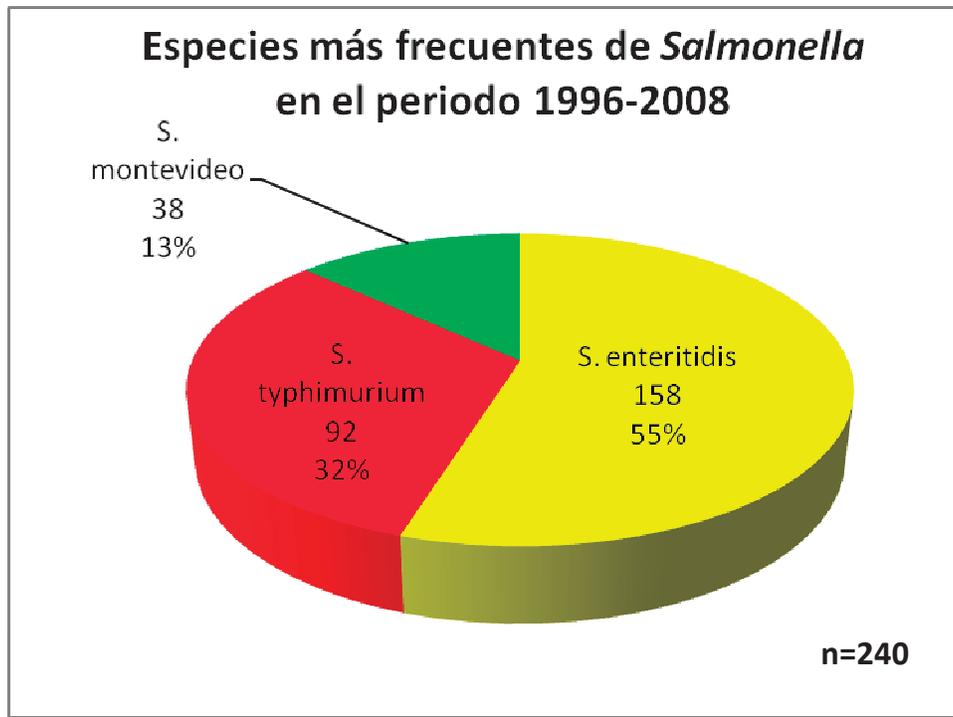
FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

Del total de muestras que se trabajaron (10,000) de Enero de 1996 a Septiembre del 2008 el 16%(1600) fue positivo para *Shigella* y 4% (400) para *salmonella*; el 80% restantes se aisló otro tipo de enteropatógeno.



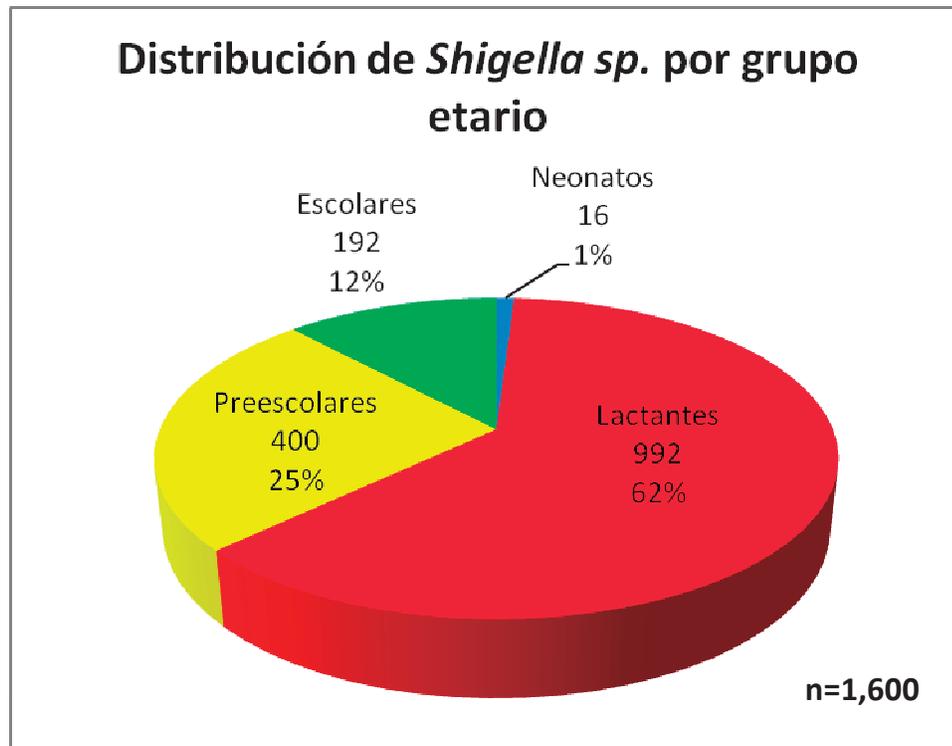
FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

Del 16% de cepas aisladas de *Shigella* la frecuencia de especies fue 46% *Shigella flexneri*, 44% *Shigella sonnei*, 7% *Shigella boydii* y sólo el 3% *Shigella dysenteriae*.



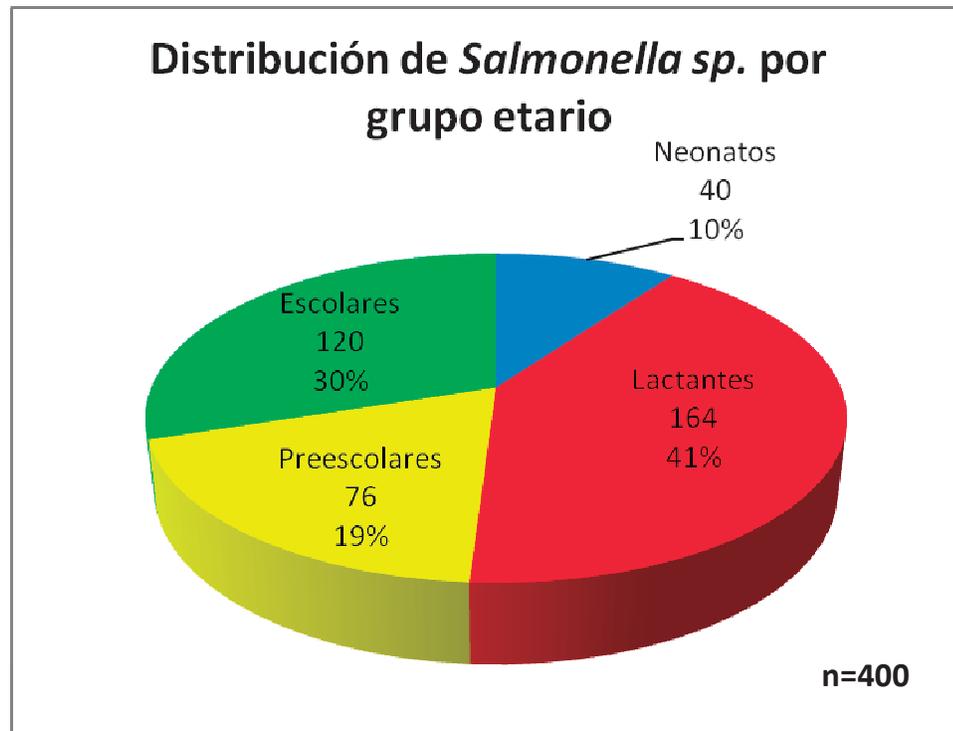
FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

Las especies más frecuentes en salmonella fueron *Salmonella enteritidis* con 55%, seguido de *Salmonella typhimurium* con 32% y *Salmonella montevideo* con 13%. Cabe señalar que son los tres serotipos más frecuentes en nuestro hospital.



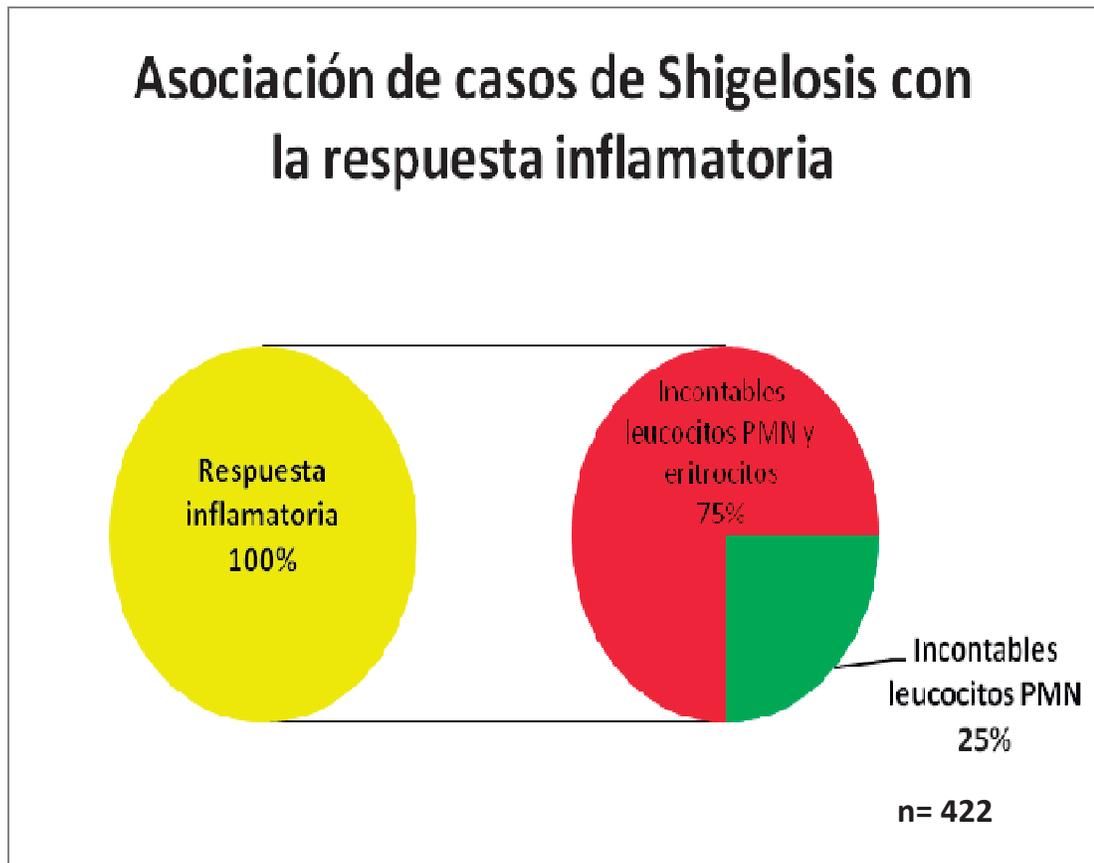
FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

Como se puede observar el grupo etario más afectado fueron los lactantes con un 62%, seguido de los preescolares con 25%, escolares con 12% y por último neonatos con tan sólo 1%.



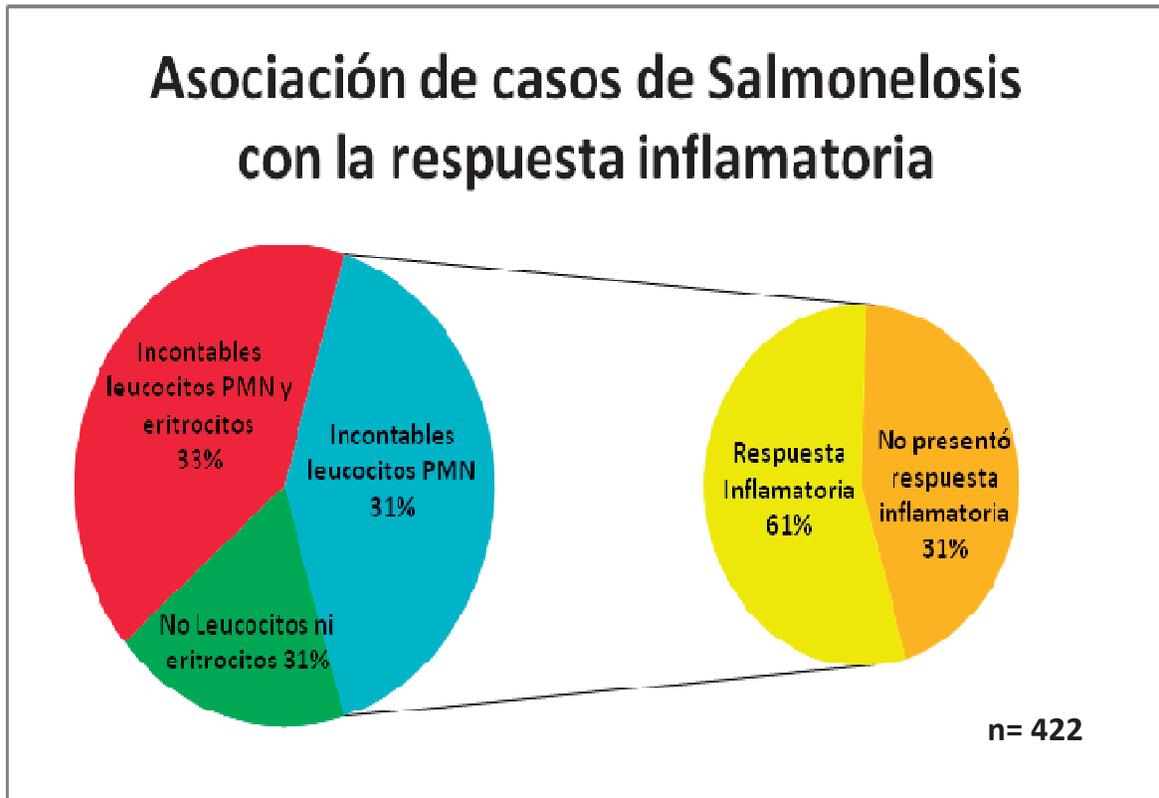
FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

La distribución por grupo etario en cepas en *Salmonella* es 41%(164) lactantes, 30% (120) escolares, preescolares 19% (76) y neonatos 10%(40)



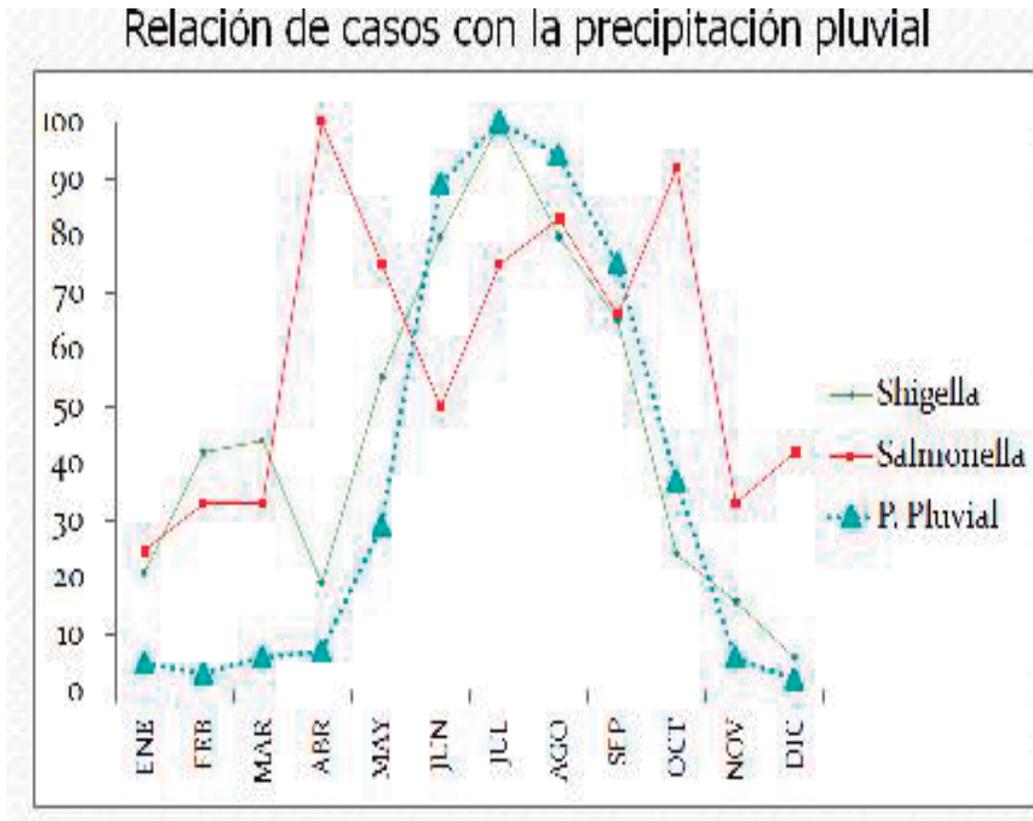
FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

La asociación de casos con la respuesta inflamatoria fue para *Shigella* un 100% de los cuales el 75% presentó incontables leucocitos polimorfonucleares con eritrocitos; y el 25% solamente leucocitos polimorfonucleares.



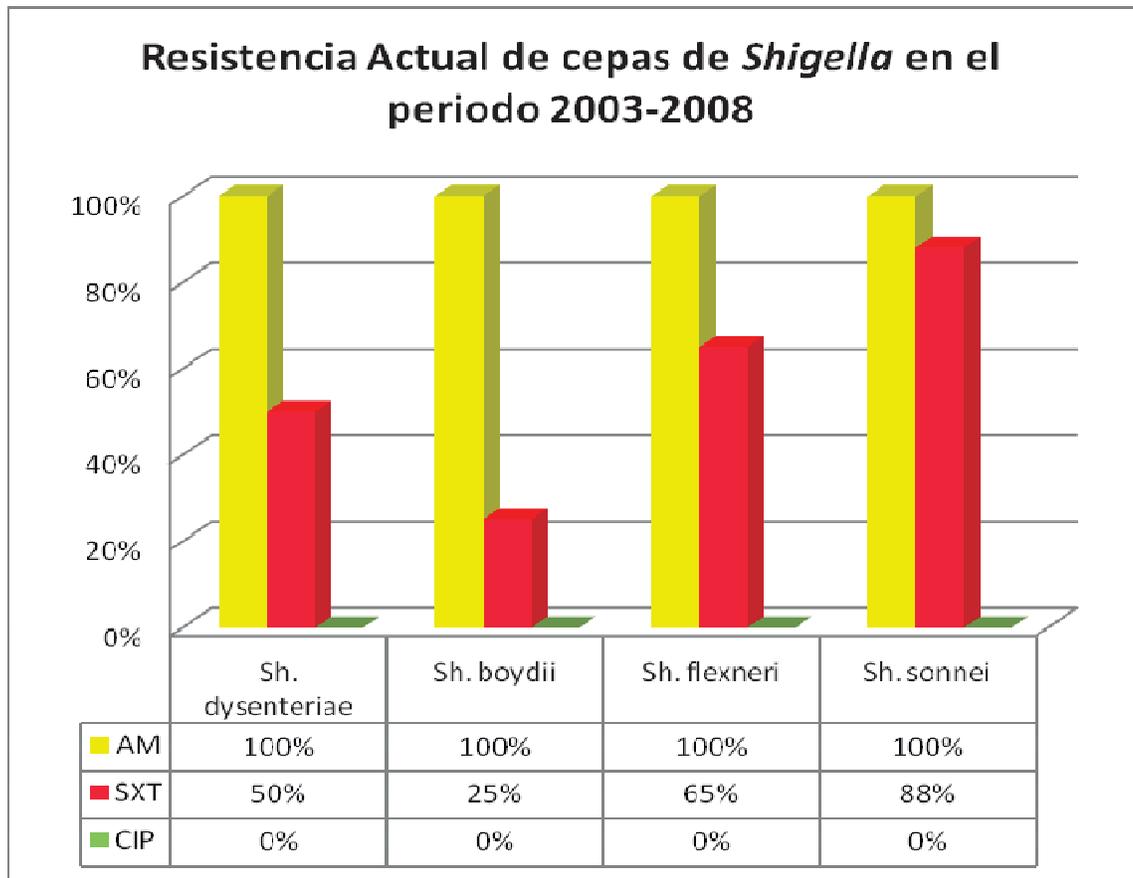
FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

Para *Salmonella* la respuesta inflamatoria fue del 69%, presentando leucocitos polimorfonucleares 31% e incontables leucocitos polimorfonucleares y eritrocitos 33%.



FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia. Datos del Archivo Meteorológico de Morelia.

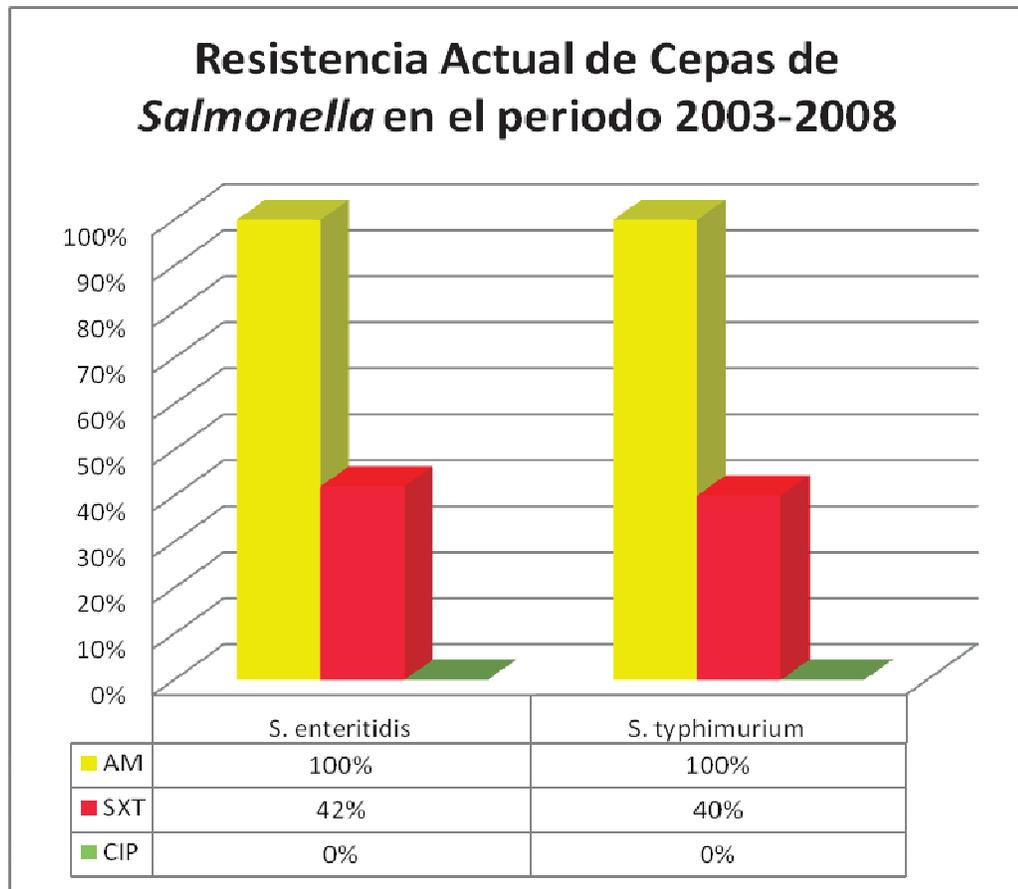
La mayoría de los casos de diarrea aguda causada por *Shigella* se manifiestan en los meses de Junio a Septiembre, así como de igual manera se expresa la precipitación pluvial; al contrario de los casos de *Salmonella*, estos se encuentran manifestados en todo el año, con picos más altos en Abril y Octubre, no teniendo relación con alguna estacionalidad.



n= 150

FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

La resistencia actual en cepas de *Shigella* para Ampicilina (AM) fue del 100%, para Trimetoprim / Sulfametoxazol (SXT) en *Shigella flexneri* 65%, *Shigella sonnei* 88%, *Shigella boydii* 60% y para *Shigella dysenteriae* 50%; para Ciprofloxacino (CIP) no se encontró resistencia.



n=150

FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

La resistencia encontrada en cepas de *Salmonella* para Ampicilina (AM) fue del 100%, para Trimetoprim / Sulfametoxazol (SXT) *Salmonella enteritidis* 42% y *Salmonella typhimurium* en un 40%; para Ciprofloxacino (CIP) no se encontró resistencia.

XVII.- DISCUSION

En este estudio realizado en el Hospital Infantil de Morelia se logro determinar que *Shigella* esta presente en un 16% de los casos de diarrea aguda, esto demuestra claramente esta en aumento, ya que estudios previos realizados en dicho hospital por *Patiño y cols* en el 2003 demuestran un 12% de shigelosis; en cuanto a *Salmonella* ésta sólo se aisló en un 4%, concordado con lo descrito en México por *Kumate y cols.*, donde se reporta entre 2-6% de salmonelosis.

De igual manera se ha encontrado que la especie más frecuente de *Shigella* fue *Sh. flexneri* 46%, seguida de *Sh. sonnei* 44%, *Sh. boydii* 7% y por último *Sh. dysenteriae* 3%; cabe señalar que estos datos concuerdan con lo descrito en la literatura por *Medeiros et al.* 2000, *Diniz-Santos et al.* 2001 en Brasil, indicando un 53% de *Sh. flexneri* y 44% de *Sh. sonnei*. En México *León y cols*, en el 2002 ; demuestran que *Sh. flexneri* es la más frecuente con un 55% y *Sh. boydii* con 35%.¹¹¹ Concordando con los resultados obtenidos en nuestro estudio ya que para el 2004 el Instituto Nacional de Diagnostico y Referencia Epidemiológica (InDRE), reporta para Sistema de Vigilancia de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) un 62% para *Sh. flexneri* y sólo el 36% para *Sh. sonnei*.

Los resultados encontrados en el Hospital Infantil de Morelia para *Salmonella* son parecidos a algunos provenientes de otras partes del mundo: se han informado los cambios en la frecuencia de serotipos, y estudios realizados por *Cabrera y cols.* en 1998 reporta a los serotipos *S. enteritidis* y *S. typhimurium*^{112,113} como los más frecuentes. El principal serotipo aislado en nuestro estudio fue *S. enteritidis*, manteniendo un porcentaje constante entre 50 y 55% del total de serotipos. En cambio, *S. typhimurium* se aisló en un 30% de frecuencia; cabe señalar que estos datos son similares a los proporcionados en el estudio de *Gutierrez-Cogco y cols* en México para el año 2000 en el que se describen a todos los serotipos encontrados en el país, señalando a estos dos últimos como las especies más frecuentes.¹¹⁴

En México, la diarrea es la segunda causa de morbilidad, como se ha comentado anteriormente.⁶⁸ y se han sugerido varias causas para explicar el predominio de la diarrea por *Shigella* y *Salmonella* en niños.

El grupo de edad más afectado en nuestro estudio para *Salmonella* y *Shigella* son los lactantes, debido a que los hábitos higiénicos son deficientes, lo que facilita la transmisión fecal oral. Por otra parte los mecanismos de defensa inmune de las mucosas desempeñarían un importante papel de defensa frente a la enfermedad en los que han padecido de diarrea aguda. Otro factor a considerar son la desnutrición y la rapidez con que la deshidratación los afecta, causando que

este grupo de niños sean los más afectados.²⁷ Cabe destacar que estudios realizados por *Rossmanno y cols*,⁸² *Cahuana y cols*,²⁰ *Morales y cols*, en países en vías de desarrollo, demuestran que el niño de 1 mes a 2 años es el más afectado por *Shigella* y *Salmonella*.

Los mecanismos de acción de los agentes infecciosos asociados con la enfermedad diarreica son muy diversos, ya que mientras los virus pueden o no inducir respuesta inflamatoria, en las infecciones por bacterias enteroinvasoras pueden presentarse evacuaciones con moco y sangre, además de leucocitos en las heces.^{65,70}

Los datos encontrados en este estudio acerca de la asociación de casos con la respuesta inflamatoria nos indica que *Shigella* presentó un 100%, para *Salmonella* solo se manifestó el 69%, *Miller y cols* describen que las deposiciones de los pacientes con diarrea aguda suelen tener leucocitos polimorfonucleares neutrófilos como consecuencia de un proceso inflamatorio o invasivo, en el colon o en el intestino delgado distal; es común observar fiebre entre 38°C y 39°C y cólicos abdominales;⁶⁰ *Coello y cols* señalan que al hacer coprocultivo en los casos en quienes se observaron leucocitos en las heces se muestra una evidente asociación de su presencia con el aislamiento de las bacterias enteroinvasoras *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.* y *Shigella spp.*; apoyando la ventaja de hacer coprocultivo;^{26,70} sin embargo la citología de moco fecal no se recomienda ser tomado como un método de diagnóstico definitivo para el tratamiento de las diarreas y esto depende del criterio del médico si lo toma en cuenta o no.

Por otra parte la estacionalidad de *Shigella* muestra que en los meses con precipitación pluvial existe una mayor incidencia de casos de diarrea aguda por *Shigella*, teniendo sus picos más altos en los meses de junio a septiembre; mientras que para *Salmonella* la variable de precipitación pluvial no es un indicativo, ya que ésta no tiene una preferencia estacional y se manifiesta en toda época del año, teniendo sus picos más altos en los meses de calor como marzo y abril, esto no concuerda con el estudio realizado por *Prado y cols*, en el que menciona que la shigelosis y salmonelosis es una infección que se tiene en las áreas tropicales y sub-tropicales con un patrón claramente estacional, predominando la infección en los meses cálidos.⁷⁶

La emergencia de enterobacterias resistentes a una amplia variedad de antimicrobianos de importancia clínica es una realidad en nuestro medio; por ello es cada vez mayor la necesidad de detectar estas resistencias precozmente en el laboratorio.

En 1995, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) fortaleció sus actividades debido a la alerta regional sobre la importancia de las enfermedades emergentes y reemergentes, entre las que se incluye las originadas por la resistencia a los antibióticos. Una expresión de ese fortalecimiento fue el inicio del desarrollo de una red de vigilancia de la susceptibilidad a los antibióticos para *Salmonella*, *Shigella* y *Vibrio cholerae*. Estas tres especies son importantes agentes etiológicos de diarrea que en ocasiones podrían requerir de tratamiento antibiótico. Su importancia trasciende los aspectos médicos individuales en niños y adultos, ya que su presentación epidémica confiere al problema una manifiesta dimensión de salud pública.

En diferentes países de América Latina para el año 2000 se encontraron resultados de resistencia a antimicrobianos que pueden compararse con los nuestros.

Porcentaje de resistencia de cepas de *Salmonella* sp. en América Latina año 2000

N° de Muestras		AMP		CTX		CIP		CHL		SXT		TCY	
		I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
ARG	469	0	27	0.5	15	0	0	0.7	4	1.3	9	NR	
BOL	602	-	47	-	3.5	NR		-	9.9	-	21	NR	
CHI	504	0.2	5	NR		0.2	0	0.2	4	0	1	NR	
COL	152	0	16	0	0	0	0	0	1.3	0	16	39	28
PAR	135	0	7	0	0	0	0	-	1 ¹	-	4 ²	20	8 ³
PER	125	0	2.4	0	0	0	0	0	0	0	1.6	NR	
VEN	136	4	1.5	3.6	0	0	0	0.7	0	0.7	2	NR	

* Doc HCP/HCT/201/02. NR: no realizado. n¹=104; n²= 136; n³=75. AMP: Ampicilina; CTX: Cefotaxima; CIP: Ciprofloxacina; CHL: Cloranfenicol; SXT: Trimetropina-sulfametoxazol; TCY: Tetraciclina

“Diarrea Aguda causada por *Salmonella* y *Shigella* en el Hospital Infantil de Morelia, Experiencia de 10 años 1996-2008

N° de Muestras		AMP		CTX		CIP		CHL		SXT		GENT	
		I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
ARG	1956	0.4	80	0	0	0	0	20	38	1	62	0.5	0.6
BOL	840	-	68	-	4.2	-	0	-	58	-	38	ND	
CHI	270	0	85	0	0	0	0	4	64	0	73	0	0
COL	172	0	58	0	0	0	0	2	30	ND		0	0
ECU	141	0	70	0	0	1.9	0	1.5	64	0	70	0	0
PAR	218 ¹	0	47	0	0.5	0	0	-	80 ²	1	77 ³	-	2 ⁴
PER	244	0	73	0	0	0	0	4	67	0	73	0	0
VEN	334	11	57	0	0	0	0	6	17	4	80	0	0

* Doc HCP/HCT/201/02. NR: no realizado. n¹=104; n²= 136; n³=75. AMP: Ampicilina; CTX: Cefotaxima; CIP: Ciprofloxacina; CHL: Cloranfenicol; SXT: Trimetropina-sulfametoxazol; GENT: Gentamicina

FUENTE: Agencia Internacional para el desarrollo Estados Unidos de America (EUA), programa de Vigilancia de la resistencia 2000.

Estas tablas muestran que para el año 2000 ya se contaba con cepas resistentes a los antibióticos de elección; que son: Ampicilina (AM), Trimetoprim/Sulfametoxazol (SXT) y una quinolona, que en nuestro estudio fue Ciprofloxacino (CIP).

En un estudio realizado en el Hospital Infantil de Morelia, en el año 2003 por Patiño y cols, señalan la siguiente resistencia para cepas de *Shigella sp.*

Porcentaje de Resistencia	AMPICILINA	TRIMETROPRIM / SULFAMETOXAZOL	CIPROFLOXACINO
<i>Shigella sp.</i>	82%	72%	0%
<i>Salmonella sp.</i>	92%	70%	0%

FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia

Cabe destacar que en el Hospital Infantil ya se notaba una excesiva resistencia a ampicilina en cepas de *Shigella*, por lo que se decidió continuar con la vigilancia antimicrobiana con este estudio.

Para el 2004 datos de Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos, otorgado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), maneja la siguiente resistencia para cepas de entéricas de *Salmonella* y *Shigella*.

ARGENTINA

Cuadro ARG 4. *Salmonella* spp.: porcentaje de resistencia, aislamientos de humanos, 2004

Procedencia	Nº	AMP		C3G	CIP		NAL		CHL		GEN		SXT		NIT	
		I	R	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
Comunitarios	237	1	15	7	-	-	1	6	0,5	2	2	4	0,4	3	7	31
Hospitalario	240	1	26	16	-	-	2	10	-	4	-	4	-	7	3	25

Cuadro ARG 5. *Shigella* spp.: porcentaje de resistencia, 2004

Especie	Nº	AMP		C3G	CIP		CHL		GEN		SXT		NIT		FOS	
		I	R	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
<i>S. sonnei</i>	851	1	26	-	-	-	0,3	3	-	0,5	5	57	0,1	0,3	-	0,4
<i>S. flexneri</i>	2443	2	84	-	-	-	30	44	0,5	0,5	2	44	0,2	0,3	-	0,7

FUENTE: red para la Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET-Argentina

-Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos OPS/HDM/CD/A/408/06¹²⁷

Para Argentina en comparación con nuestro estudio, ellos presentan problemas con Ampicilina en cepas de *Shigella*; cerca del 85%; pero para el Trimetroprim/sulfametoxazol se mantuvo en un 50%

BOLIVIA

Cuadro BOL 3. *Salmonella* serovariedades: porcentaje de resistencia, 2004

Serovariedad	Nº	AMP		CTX		CIP		CHL		GEN		SXT		NIT		NAL	
		I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
<i>Salmonella</i> spp	202	22	52	29*	3	40	2	6	6			1	43			22	11
<i>Salmonella</i> Typhi	92	10	25	7*	12	18	2	13	8			-	33			25	10

* Sin información de BLEE-

Cuadro BOL 4. *Shigella* spp.: porcentaje de resistencia, 2004

Nº	AMP		CTX		CIP		CHL		GEN		SXT		NIT		FOS		NAL	
	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
360	9	77	49*	3	53	2	35	21			31	46					42	3

* Sin información de BLEE-

FUENTE: Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA)

-Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos OPS/HDM/CD/A/408/06¹²⁷

BRASIL

Cuadro BRA 1. *Salmonella*, serovariedades más frecuentes en aislamientos humanos: 2004

Serovariedad	Nº	AMP		CTX		CIP		CHL		GEN		NAL		SXT		NIT		TCY	
		I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
<i>S. Enteritidis</i>	140	-	3	-	-	1	-	1	1	-	6	-	69	1	2	13	75	2	3
<i>S. Saintpaul</i>	15	-	13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. Typhimurium</i>	14	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	7	-	-	7	7	7	21
<i>S. Agona</i>	3	-	-	-	-	-	-	-	-	1/3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. Panama</i>	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	-	-	-	7

Cuadro BRA 2. *Shigella*, serovariedades más frecuentes en aislamientos humanos: porcentaje de resistencia, 2004

Especie	Nº	AMP		CTX		CIP		CHL		GEN		STR		SXT		NIT		TCY	
		I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
<i>S. flexneri</i>	29	3	90	-	-	3	-	-	86	17	-	-	-	-	90	7	-	-	97
<i>S. sonnei</i>	13	23	38	-	-	-	-	46	8	23	-	-	-	-	100	8	-	-	85

FUENTE: Coordinación General de Laboratorios de Salud Pública (CGLAB).

- El laboratorio de referencia nacional Instituto Oswaldo Cruz (FIOCRUZ/RJ).
- Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos OPS/HDM/CD/A/408/06¹²⁷

CUBA

Cuadro CUB 3. *Salmonella*, serovariedades más frecuentes en aislamientos humanos: porcentaje de resistencia, 2004

Serovariedad	Nº	AMP		CTX		CIP		CHL		GEN		NAL		SXT		CRO	
		I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
<i>S. Typhimurium</i>	46	-	10	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	2	1	1*	-
<i>S. Enteritidis</i>	40	-	8	-	-	-	-	-	5	-	-	1	-	-	7	3*	-
<i>S. Typhi</i>	14	-	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Salmonella spp</i>	100	-	8	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	2	7	3*	1

* Sin información de BLEE-

Cuadro CUB 4. *Shigella spp.*: porcentaje de resistencia, 2004

Especie	Nº	AMP		CTX		CIP		CHL		GEN		NAL		SXT	
		I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
<i>Shigella spp.</i>	200	2	50	-	-	-	-	-	4	-	4	-	11	-	78

FUENTE: El Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” (IPK) es el coordinador nacional de la red de laboratorios.

-Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos OPS/HDM/CD/A/408/06¹²⁷

En Cuba la resistencia encontrada para el 2004 en cepas de *Salmonella* y *Shigella* en comparación con nuestro estudio se encuentran muy baja ya que solo se llegan a encontrar en un 50% en Ampicilina y Trimetoprim/Sulfametoxazol.

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Cuadro EEUU 1. *Salmonella* no-Typhi, serovariedades más frecuentes en aislamientos humanos: porcentaje de resistencia, 2003

Serovariedad	%	AMI	GEN	KAN	STR	AMP	AMC	CEP	TIO	AXO	FOX	COT	CHL	CIP	NAL	SMX	TET
<i>Salmonella</i> no-Typhi (N=1865)	I	0.0	0.5	0.2	N/A	0.1	5.0	0.9	0.1	3.4	0.6	N/A	1.0	0.1	N/A	N/A	0.2
	R	0.0	1.4	3.4	15.0	13.7	4.6	5.4	4.5	0.4	4.3	1.9	10.0	0.2	2.3	15.1	16.3
<i>S. Typhimurium</i> (N=403)	I	0.0	0.7	0.0	N/A	0.2	19.4	1.7	0.2	3.2	1.5	N/A	1.0	0.0	N/A	N/A	0.2
	R	0.0	2.0	7.2	35.0	35.7	5.2	6.0	4.7	0.2	4.2	3.5	27.5	0.0	1.2	38.2	37.7
<i>S. Enteritidis</i> (N=257)	I	0.0	0.0	0.0	N/A	0.0	0.8	0.8	0.0	0.0	0.0	N/A	0.4	0.0	N/A	N/A	0.0
	R	0.0	0.4	0.0	1.2	2.3	0.0	1.2	0.0	0.0	0.0	0.8	0.4	0.0	4.7	1.2	1.6
<i>S. Newport</i> (N=222)	I	0.0	0.5	0.5	N/A	0.0	0.5	0.5	0.0	18.9	0.5	N/A	0.5	0.0	N/A	N/A	0.0
	R	0.0	3.2	4.5	23.9	22.1	21.2	22.1	22.1	1.8	21.6	0.9	21.6	0.0	0.5	24.3	23.9

Cuadro EEUU 2. *Shigella*, serovariedades más frecuentes en aislamientos humanos: porcentaje de resistencia, 2003

Serovariedad	%	AMI	GEN	KAN	STR	AMP	AMC	CEP	TIQ	AXO	FOX	COT	CHL	CIP	NAL	SMX	TET
<i>Shigella</i> spp. (N=495)	I	0.0	0.0	0.0	N/A	0.4	19.6	18.6	0.0	0.4	0.0	N/A	2.2	0.0	N/A	N/A	0.0
	R	0.0	0.0	0.4	56.8	78.8	1.6	9.3	0.4	0.0	0.2	38.2	8.9	0.0	1.0	0.0	99.2
<i>Shigella flexneri</i> (N=51)	I	0.0	0.0	0.0	N/A	0.0	52.9	9.8	0.0	2.0	0.0	N/A	0.0	0.0	N/A	N/A	2.0
	R	0.0	0.0	3.9	60.8	84.3	2.0	3.9	2.0	0.0	0.0	39.2	68.6	0.0	5.9	52.9	82.4
<i>Shigella sonnei</i> (N=434)	I	0.0	0.0	0.0	N/A	0.5	15.7	19.8	0.0	0.2	0.0	N/A	2.5	0.0	N/A	N/A	0.7
	R	0.0	0.0	0.0	56.2	79.0	1.6	10.1	0.2	0.0	0.2	38.0	1.6	0.0	0.5	31.6	22.4

FUENTE: El Sistema Nacional de Monitoreo de Resistencia a los Antimicrobianos (NARMS) para bacterias entéricas en colaboración entre los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y el Departamento de Agricultura (USDA).

-Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos OPS/HDM/CD/A/408/06¹²⁷

En los EUA un país desarrollado, se tiene una similitud muy grande para el 2004, ya que no se cuenta con una resistencia marcada para *Salmonella* pero si existe Resistencia en cepas de *Shigella*, Ampicilina y Trimetoprim/sulfametoxazol, datos que se comparan con el InDRE en México y con nuestro estudio.

GUATEMALA

Cuadro GUT 3. *Salmonella* spp., en aislamientos humanos: porcentaje de resistencia, 2004

Nº	AMP		CTX		CIP		CHL		GEN		SXT		NIT	
	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
104	4	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	2	30

Cuadro GUT 4. *Shigella* spp.: porcentaje de resistencia, 2004

Nº	AMP		CTX		CIP		CHL		GEN		SXT		NIT		FOS	
	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
116	-	45	-	-	-	-	-	8	1	14	-	58	1	7	-	-

FUENTE: Laboratorio Nacional de Salud de Guatemala

-Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos OPS/HDM/CD/A/408/06¹²⁷

MEXICO

Cuadro MEX 3. *Salmonella* spp., en aislamientos humanos: porcentaje de resistencia, 2004

Nº	CIP		AMP		CHL		SXT		GEN	
	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
600	0,2	-	3	7	1	9	3	11	0,5	3

Cuadro MEX 4.1. *Shigella*, especies mas frecuentes en aislamientos humanos: porcentaje de resistencia, 2004

Especie	No	CIP		AMP		CHL		SXT		CTX		GEN	
		I	R	I	R	I	R	I	R	I	R	I	R
<i>S. sonnei</i>	77	0,00	0,00	5,19	40,26	0,00	0,00	3,90	85,71	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>S. flexneri</i>	45	0,00	0,00	2,22	75,56	0,00	51,11	0,00	66,67	0,00	0,00	0,00	4,44
<i>S. boydii</i>	4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1 / 4	0,00	0,00	0,00	0,00

FUENTE: El Laboratorio Nacional de Referencia para patógenos entéricos parte del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE), Secretaría de Salud.

-Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos OPS/HDM/CD/A/408/06 ¹²⁷

En estas tablas se muestra algunos países de América Latina, cabe señalar que en la mayoría de ellos Ampicilina (AM) ha estado marcado fuertemente por una resistencia elevada.

En nuestro estudio nosotros hemos encontrado la siguiente resistencia para el 2008:

Porcentaje de Resistencia	AMPICILINA (AM)	TRIMETROPRIM / SULFAMETOXAZOL (SXT)	CIPROFLOXACINO (CIP)
<i>Sh. flexneri</i>	100%	65%	0%
<i>Sh. sonnei</i>	100%	88%	0%
<i>S. enteritidis</i>	100%	42%	0%
<i>S. typhimurium</i>	100%	40%	0%

FUENTE: Bitácoras del Laboratorio de Microbiología y Parasitología del Hospital Infantil de Morelia.

Para cepas de *Shigella* se ha encontrado que Ampicilina (AM) y Trimetroprim / Sulfametoxazol han llegado a una resistencia elevada, en tan solo 5 años, que concuerda con el trabajo descrito por *Rodríguez y cols* en donde se señala una elevada resistencia de *Shigella* a Ampicilina, Trimetroprim / Sulfametoxazol y Clotrimazol.⁸⁰

En cepas de *Salmonella* la resistencia se ha mantenido en un 40%, y no ha surgido un problema mayor en nuestro medio, esto se asocia con lo que se describe en la literatura por *Araque y cols*, se estudio la resistencia en cepas de *salmonella* y solamente se encontró el 20% y 30% respectivamente para Ampicilina y Trimetroprim / Sulfametoxazol.

Los resultados arrojados por esta investigación, señalan la alta resistencia de cepas de *salmonella* y *shigella* en nuestro medio; cabe que los antibióticos utilizados son los mencionados en manual de pruebas del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI)⁷⁴ 2006 y recalca que se pueden ensayar muchos mas antibióticos pero solo reportar Ampicilina, Trimetroprim / Sulfametoxazol y una Quinolona.

XVIII.- CONCLUSIÓN

En base a todos los resultados que se obtuvieron en esta investigación podemos concluir que los datos valoran la incidencia de *Shigella* en nuestro medio, la importancia de la distribución por especies para la vigilancia epidemiológica de las diarreas agudas, su incidencia relativa con la precipitación pluvial y la tendencia de resistencia tanto de *salmonella* y *shigella* a los antibióticos de primera elección, por lo que se recomienda su uso sea bajo vigilancia médica.

XIX.-GLOSARIO

- ALEATORIOS:** Acontecimientos inciertos o relativo al azar.
- AMBIPECTIVO:** Estudio donde se recolectan datos pasados y presentes
- ANAMNESICA:** Parte del historial clínico recopilado para conocer los datos personales anteriores a la enfermedad del paciente.
- ATROFIA:** Falta de desarrollo de cualquier parte del cuerpo.
- BACTERIA:** Organismo unicelular microscópico sin núcleo y desprovisto por lo común de pigmentos fotosintéticos.
- COMENSAL:** Animal que vive dentro de otro sin perjudicarlo.
- CORRELACIÓN:** Correspondencia entre dos o más cosas o series de cosas.
- DESHIDRATACIÓN:** Quitar a un cuerpo el agua que contiene.
- DISEMINACION:** Esparcir a algún otro lugar.
- DUODENO:** Parte primera del intestino delgado.
- ENTEROCITO:** Célula del estómago.
- EPIDEMIOLOGIA:** Estudio de los diferentes factores que intervienen en la aparición, evolución y profilaxis de las enfermedades.
- GASTROENTERITIS:** Inflamación simultánea de las mucosas de estómago y los intestinos.
- HIPOXIA:** Condición que presenta un organismo sometido a un régimen respiratorio con escasez de oxígeno.
- INCUBACIÓN:** Desarrollo de una infección en el organismo, antes de que se presenten los primeros síntomas de la enfermedad.
- ISQUEMIA:** Disminución de la circulación sanguínea en un órgano debido a la alteración transitoria o permanente de las arterias aferentes.
- LISIS:** Disolución, disociación.
- LONGITUDINAL:** Hecho o colocado en su dirección.
- MENGUAR:** Disminuir o aminorar.
- MORBILIDAD:** Proporción de personas que enferman en un lugar y tiempo determinado.
- MORTALIDAD:** Índice demográfico que indica el número de defunciones respecto a la población total de una región o de un país, así como el número de muertes en ella durante un cierto período de tiempo.
- PARASITOS:** Organismo que vive en el interior o la superficie de otro, llamado huésped, a expensas del cual se alimenta.
- PATOLOGIA:** Parte de la medicina que trata del estudio de las enfermedades.
- SINDROME:** Serie de síntomas propios de una enfermedad determinada.
- TENESMO:** Sensación dolorosa o molesta en el esfínter anal o uretral.
- VULNERABLES:** Que puede ser herido de forma física.

XX.- ABREVIATURAS

AM: Ampicilina.
BHE: Barrera Hematoencefalica
CDC: Centro para el control y prevención de enfermedades
CIP: Ciprofloxacino
CLSI: instituto Estándar del Laboratorio Clínico
CS: Componente Secretorio
DNA: Ácido Desoxirribonucleico.
Esp: proteína secretora.
EUA: Estados Unidos de América
FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos
GALT: Tejido Linfoide Asociado al Intestino
INDRE: Instituto Nacional de Diagnostico y Referencia Epidemiológica
LB: Linfocito B
LT: Linfocito T
LT: Toxina termolábil
LTc: Linfocito T citotóxico.
NK: Natural-Killer.
OMS: Organización Mundial de la Salud
RNA: Ácido Ribonucleico.
SC: Componente secretorio.
SIPB: Proteína Invasora de Salmonella
ST: Toxina termoestable.
SXT: Trimetroprim /Sulfametoxazol

XXI.- ANEXOS

✓ CITOLOGIA DEL MOCO FECAL:

MATERIAL:

- Guantes
- Portaobjetos
- Cubreobjetos
- Colorante azul de metileno
- Palillos
- Microscopio

MUESTRA BIOLÓGICA:

- Materia fecal

METODO:

- En un portaobjetos colocar una gota de azul de metileno y con un palillo tomar materia fecal y mezclar uniformemente con el colorante.
- Colocar un cubreobjetos y observar en el microscopio con el objetivo de 40X, determinar presencia o ausencia de leucocitos.

✓ COPROCULTIVO:

MATERIAL:

- Guantes
- Placas de petri
- Incubadora
- Tubos de ensaye con tapa rosca

- Rejilla
- Incubadora
- Hisopos
- Medio Cary Blair como medio de transporte
- Agar Mc Conckey
- Agar eosina Azul de Metileno(EMB)
- Caldo Tetrionato

MUESTRA BIOLÓGICA:

- Materia Fecal

PROCEDIMIENTO:

- Con un hisopo estéril se toma muestra de materia fecal y se coloca en un tubo que contenga el medio de transporte Cary Blair
- Se descarga el hisopo en placas con agar McConkey , EMB y caldo tetrionato con yodo.
- Se incuba por 24 horas a 37 grados centígrados.
- Se observa el crecimiento de colonias y se les realizan pruebas bioquímicas para verificar que sean cepas de *Salmonella* y *Shigella*

✓ PRUEBAS BIOQUÍMICAS:

MATERIAL:

- Tubos con tapa rosca
- Rejilla
- Incubadora
- Agar triple hierro y azúcar(TSI)
- Agar de hierro y lisina (LIA)
- Agar Citrato de Simmons
- Agar movilidad, indol y ornitina (MIO)
- Caldo Malonato
- Caldo urea
- Reactivo de Ehrlich

MUESTRA BIOLÓGICA:

- Colonia Bacteriana

METODO

- Se toma colonia con una asa bacteriológica, cada colonia se siembra en una batería de pruebas bioquímicas que son caldo urea, caldo malonato, MIO, Citrato, LIA y TSI y se siembran según la consistencia de los agares, primero los medios líquidos, luego los semisólidos y al final los sólidos
- Se incuban por 24 horas a 37 grados centígrados
- Se le agrega el reactivo de Ehrlich al tubo MIO
- Se observan los tubos para ver que den la bioquímica típica de *Salmonella* ó *Shigella*.
- Si se obtiene cinco cepas de *Salmonella* o *Shigella* se procede a sembrarlas en un tubo de agar BAB para ser enviadas al INDRE para que se les realice la tipificación molecular.

✓ IDENTIFICACION SEROLOGICA

MATERIAL:

- Asa bacteriológica
- Tubos de ensaye
- Porta objetos

REACTIVOS

- Solución salina fisiológica
- Antisueros de las especies de *Salmonella* o *Shigella*

MUESTRA BIOLÓGICA

- Cultivo puro de *Salmonella* ó *Shigella*

METODO

- En un tubo de ensaye colocar 5 gotas de solución salina .
 - Tomar varias asadas del cultivo de la bacteria y mezclarlas en la solución del tubo, hasta formar una suspensión lechosa, aproximada al 0.5 de la escala de Mc Farland
 - Colocar una gota de la suspensión en un porta objetos junto con una gota de antisuero y mezclar con el asa las dos gotas
 - Mezclar por rotación por 2 minutos.
 - Observar la presencia de aglutinación, para la identificación de la especie de *Shigella* según el suero utilizado.
- ✓ DIFUSION EN PLACA (KIRBY –BAUER)

MATERIAL

- Hisopos estériles
- Cajas de petri de 14 centímetros de diámetro
- Gradilla
- Tubos de ensaye
- Vortex
- Incubadora
- Regla vernier

REACTIVOS

- Caldo Mueller-Hinton
- Agar Muller –Hinton
- Tubo de escala de Mc Farlane 0.5
- Sensidiscos de Ampicilina (AM), Trimetroprim / Sulfametoxazol (SXT) y Ciprofloxacino (CIP).

MUESTRA BIOLOGICA

- Colonia identificada bioquímica y serológicamente como *Shigella* ó *Salmonella*

METODO

- Incubar por 4 horas una colonia de la bacteria en caldo Mueller – Hinton.
- Ajustar la turbidez al tubo 0.5 de la escala de Mc Farland.
- Con un hisopo estéril, inocular la caja de petri en forma cerrada
- Colocar los unidiscos en un diámetro de separación del 2-3 centímetros.
- Incubar por 24 horas
- Leer la placa y medir los diámetros de inhibición

XXII.- BIBLIOGRAFIA

1. Acha P, Szyfres B (eds.). Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Vol. I *Bacteriosis y micosis*. Publicación Científica N° 580. 3a ed. Washington: OPS; 2001. p. 240-253.
2. Albarado L, Guzmán Y, Guzmán M, Betancourt J. *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. asociados con síndrome diarreico agudo en niños menores de seis años de edad. *Kasmera*. 2005;33(2):132-41.
3. Albert de la Torre L, Roa Francia MA. Gastroenteritis aguda (v.1.1/2007). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico.
4. Allaoui A, Mounier J, Prévost M C, Sansonetti P J and Parsot C.: *icsB*: a *Shigella flexneri* virulence gene necessary for the lysis of protrusions during intercellular spread, *Mol Microbiol*, 1992; 6: 1605-1616.
5. Anuario Estadístico del Ministerio de Salud Hondureña, año 1970.
6. Austin Alchon S. The great killers in precolumbian America: A hemispheric perspective. *Latin American Population History Bulletin*, University of Minnesota (1997).
7. Avendano P, Matson D, Long J et al. Costs associated with office visits for diarrhea in infants ant toddlers. *Pediatr Infect Dis* 1993; 12:897-902
8. Bair – Parker AC. Foodborne salmonellosis. *Lancet* 1990;336:1231
9. Basualdo W., Laconich M., Campos A. Y Arbo- Sosa A. Susceptibilidad in vitro de azitromicina frente a cepas de *Shigella* sp. provenientes de niños con diarrea disintérica. 1998 *Arch Pediatr Urug* 69 (3 supl.) S45 - 48.
10. Benenson AS. Manual para el control de las enfermedades trasmisibles. 16 Ed. Organización Panamericana de la Salud. Washington D.C. EUA 1997. 412-416.
11. Bennish ML, Salam MA, Hossai MA, Myaux J, Khan EH, Chakrabroty J et al. Antimicrobial resistance of *Shigella* isolates in Bangladesh, 1983-1990: increasing frequency of strains multiply resistant to ampicillin, trimethoprim-sulfamethoxole, and nalidixic acid. *Clin Infect Dis* 1992;14:1055.
12. Bennish ML, Salam MA, Rethinking options for the treatment of Shigellosis *J Antimicrob Chemother* 1992;30:243.

13. Bitacora de Estadística del Hospital Infantil de Morelia Michoacán 2006
14. Bitacora de Estadística del Hospital Infantil de Morelia Michoacán 2003.
15. Black RE, Brown S, Junus M. Longitudinal studies of infectious diseases and physical growth of children in rural Bangladesh. II. Incidence of diarrhoea and association with known pathogen. *Am J Epidemiol* 1982;115:315.
16. Bofil Montoro D, Vilaseca Canals J, Farrus Palou M, et al. Fiebre tifoidea y otras salmonelosis. *Medicina Integral* 1984; 5: 254- 63.
17. Boletín de la OPS: Sexto Simposio Internacional sobre diarreas: México, D.F. 7-9 de julio de 2004.
18. Boletín informativo editado por Instituto Nacional de Salud Pública y la Secretaría de Salud, Abril del 2006
19. Cabrera-Ortega R, Ramírez-Alvarez MM, Bravo-Fariñas L, García-Rodríguez B, Fernández-Abreu A. Serotipaje de los microorganismos pertenecientes al género *Salmonella*. *Enf Infect Microbiol* 1998;18(4):150-152.
20. Cahuana A, Iribarren I, Camps F et al. Gastroenteritis aguda en la infancia. Estudio prospectivo de 408 casos de una Unidad de Estancia Corta. *Pediatrics* 1983; 3: 227-231
21. Calva JL, Ruiz-Palacios GM, Lopez-Vidal AV, Ramos A, Bojalil R. Cohort study of intestinal infection with *Campylobacter* in Mexican children. *Lancet* 1988;1:503.
22. Chalker RR, Blaser MJ. A review of human salmonellosis. III. Magnitud of salmonella in the United States. *Rev Infect Dis* 1988;37:449.
23. CDC. Update: *Salmonella enteritidis* infections and shell eggs. United States, 1990. *MMWR CDC Surveill Summ* 1990;39:909.
24. Center for Disease Control and Prevention. *Salmonella* Annual Summary 2003. Atlanta. CDC. Acceso el 15 de abril de 2008 Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/of.ces.htm>
25. Chin J (ed.). *El control de las enfermedades transmisibles*. 17a ed. Publicación Científica y Técnica N° 581. Washington: OPS/ OMS; 2001. p. 552-560.

26. Coello RP, Movrin M, Díaz BS. Estudio del moco fecal en niños con diarrea aguda o prolongada. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1976;33:61-78.
27. Cohen D, Green MS, Block C, Slepon R, Lerman Y. Natural immunity to shigellosis in two groups with different previous risks to exposure to *Shigella* is only partly expressed by serum antibodies to lipopolysaccharide. *J Infect Dis* 1992; 165: 785-7.
28. De Jawetz *et cols.* *Microbiología médica*. Editorial Manual Moderno, 1997.
29. Echeita MA, Diez R, Usera MA. Distribution of *Salmonella* spp. Serotypes isolated in Spain during a 4-year period (1993-1996). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17(1):9-14.
30. Ewing WH. Edwards and Ewing's identification of Enterobacteriaceae. New York: Elsevier Science Publishing Co. 1986. Pp 135-172
31. Ferreccio C, Prado V, Ojeda A et al. Epidemiologic patterns of acute diarrhea and endemic *Shigella* infections in children in a periurban setting in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol* 1991;134:614-27
32. Farthing MJG, Keusch GT, ed. Enteric infection. Mechanism, manifestations and managements. New York: Raven Press, 1992:4
33. Glynn MK, Bopp C, Dewitt W, Dabney P, Mokhtar M, Angulo FJ. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 infections in the United States. *N Engl J Med* 1998;338:1333-1338.
34. Gillis JC, Brogdem RN. Rifaximin: A review of its Antibacterial activity; Pharmacokinetic and Therapeutic Potential in Conditions Mediated by Gastrointestinal Bacteria *Drugs*, 1995;49(3):467-484
35. Gil-Setas A, Mazón-Ramos A, Martín-Salas C, Urtiaga- Domínguez M, Inza-Elia ME. Salmonelosis no tifoideas en un área de Navarra, España. *Rev Esp Salud Publica* 2002; 76: 49-56.
36. Gomez H.F and Cleary T.G. *Shigella* in Feigin and Cherry Textbook of Pediatric Infectious disease Ed 4th. Vol 1 chapter 113. P. 1307 - 1317. 1998.
37. Grossen H, Butzler JP. Isolation and identification of *Campylobacter* sp. En: Nachamkin J, Blaser MJ, Tomkins LS, ed. *Campylobacter jejuni*. Current

- status and future trends. Washington, D.C.: American Society of Microbiology, 1992:93.
38. Guía de Antimicrobianos, Antivirales, Antiparasitarios, Antimicóticos e Inmunomoduladores. Gonzalez Saldaña N. Saltigeral Simental P. Edit. INP. 7° Edición.
39. Gutiérrez-Cogco L, Montiel-Vázquez E, Aguilera-Pérez P, González-Andrade MC. Serotipos de *Salmonella* identificados en los servicios de salud de México. *Salud Publica Mex* 2000; 42: 490- 495.
40. Hakanen A, Kotilainen P, Jalava J, Siitonen A, Huovinen P. Detection of decreased fluoroquinolone susceptibility in *Salmonellas* and validation of nalidixic acid screening test. *J Clin Microbiol*. 1999;37(11):3572-7
41. Harris JC, Dupont HL, Hornick RB. Fecal leukocytes in diarrheal illness. *Ann Intern Med* 1972;76:697-703.
42. Herikstad H, Motarjemi R, Tauxe RV. *Salmonella* surveillance: a global survey of public health serotyping. *Epidemiol Infectol* 2002; 129: 1-8.
43. Hernández P, Arredondo A, Ortiz C, Rosenthal G. Avances y retos de la economía de la salud. *Rev Salud Publica* 1995;29(4):326-332.
44. Hilbi H, Moss JE, Hersh D, Chen Y, Arondel J, Banerjee S, Flavell RA, Yuan J, Sansonetti PJ and Zychlinsky A: *Shigella*-induced apoptosis is dependent on caspase – 1 which binds to IpaB, *J Biol Chem*, 1998; 273: 32895-32900.
45. <http://salmonella-spp.blogspot.com/>
46. <http://www.insp.mx/rsp/articulos/articulo.php?id=001311>
47. Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos OPS/HDM/CD/A/408/06
48. Institute of Medicine. New vaccine development. Prospects of immunizing against rotavirus. I. Washington, DC: National Academi Press, 1985: 410
49. Judicial Commission (2005) Opinion 80. *Int J Syst Evol Microbiol* 55, 519–520.
50. Keusch GT, Bennish ML. Shigellosis : recent progress, persisting problems and research issues. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:713-9

51. Koneman, E.; Allen, S.; Janda, W. Diagnóstico microbiológico. Quinta edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1999; p. 2400.
52. Kostrewski J, Stypulkowska – Misiurewicz H. Changes in the epidemiology of dysentery in Poland and the situation in Europe. Arch Immunol Ther Exp Med 1968;20:608.
53. Kotova AL, Kondratskaya SA, Yasutis IM. *Salmonella* carrier state and biological characteristics of the infectious agent. J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol 1988; 32: 71-78.
54. León R,S. Shigelosis. Rev Salud Pub. Tabasco. Año/vol 8 numero 001. Pp 22-25
55. Lima A.AM Lima AAM., Lima NL., Pinho MCN:, et al. High frequency of strains multiple resistant to ampicilin trimethoprin-sulfamethoxazole; streptomycin, Chloramphenicol and tetracycline Isolated from patients with Shigellosis in Northeastern Brazil during the period 1988 to 1993. Antimicrob A Chemoth Jan 1995 p. 256 - 259 vol 39 N° 1.
56. López EL, Prado V., O’Rayan M., Contrini M. *Shigella* and Shiga toxin producing *Escherichia coli* causing boody diarrhea in Latin America. In Infect Dis Clin N Amer vol 14 N°1. 2000.
57. Menard R, Prevost MC, Gounon P, Sansonetti P and Dehio C: The secreted Ipa complex of *Shigella flexneri* promotes entry into mammalian cells, Proc Natl Acad Sci USA, 1996; 93: 1254-1258.
58. Mendizabal-Morris CA, Mata LJ, Gangarosa EJ, Guzman G. Epidemic Shiga-bacillus dysentery in Central America. Derivation of the epidemic and its progression in Guatemala, 1968-1969. Am J Trop Med Hyg 1971;20:927-33.
59. Miller SI, Pegues DA. *Salmonella* species, including *Salmonella typhi*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds.) *Mandell, Douglas, Bennett’s principles and practice of infectious diseases*.
60. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, Epinoticias. Número 527, 4 de febrero del 2005.
61. Mota HF. Disminución de la mortalidad por diarrea en niños. Bol Med Hosp Infant Mex 2000;57:32-40.

62. Mota- Hernández F, Deshidratación por Diarrea, Bol. Med Hosp. Infant Mex 1998; 55(9): 530-38.
63. Mota HF, Pérez CA, Velásquez JL. Impacto del Servicio de Hidratación Oral sobre la hospitalización de niños con diarrea en un hospital de tercer nivel de atención. Bol Med Hosp Infant Mex 1987;44:260-264.
64. Muñoz O, Torres J. Avances en los criterios diagnósticos y terapéuticos en diarrea aguda. Gac Med Mex 1992;128:573-580.
65. Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Salmonella*. In: Michael Braun Ed. Medical Microbiology. 3a ed. St Louis: Mosby Inc; 1998. p. 237-39.
66. Navarrete S, Santos JI. Gastroenteritis. En: Navarrete S, Muñoz O, Santos Preciado JI, eds. Infecciones intrahospitalarias en pediatría. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana, 1998;137-142.
67. Navarro, P.; Jiménez, T.; Villarroel, E.; Andrade, Vigilancia bacteriológica de *Salmonella enteritidis*. Boletín de la Sociedad Venezolana de Medicina. 2000; 20 (2): 117-119.
68. Olarte J. Etiología de las diarreas infecciosas: viejos y nuevos agentes. Bol Med Hosp Infant Mex 1992;49:143-150.
69. Olarte J. Papel de los agentes infecciosos, En: Torregrosa L, Olarte J, Rodríguez R, Sangos JI, Velazquez L, ed. Enfermedades diarreicas en el niño 9ª. Ed. Mexico “Federico Gomez”, 1988:21.
70. Olden J, Small PLC. Acid resistance in enteric bacteria. Infect immune 1993;61:364.
71. Organización Panamericana de la Salud. Informe Anual de la Red de Monitoreo/Vigilancia de la Resistencia a los Antibióticos-2004-Brasil. Washington:OPS/OMS; 2005.
72. Paul W (ed). Fundamental immunology. Nueva York, Raven Press, 1993; 283-314
73. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; sixteenth information supplement. NCCLS. M100-S16. Vol. 16 No. 3.
74. Gonzalez-Bonilla C. Shigella En: Giono-Cerezo S. Escobar-Gutierrez A. Valdespino-Gutierrez JL. Diagnostico de laboratorio de infecciones

- Gastrointestinales, 1 era. Impresión. Instituto de Diagnostico y Referencia Epidemiológica (InDRE) Secretaria de Salud, Mexico, D.F. 1993:243:250
75. Prado V, O’Ryan M. Acute gastroenteritis in Latin America. *Infect Dis Clinics North America* 1994; 8: 77-106.
76. Ramaswamy K, Jacobson K. Infectious Diarrhea in Children. *Gastroenterology Clinics* 2001; 30(3):567-580
77. Ramos-Galván R. Somatometría pediátrica. Estudio semilongitudinal en niños de la Ciudad de México. *Arch Invest Med Mex* 1975;6 (Supl):155.
78. Rivera - Matos I.R. and Cleary T.G. Foodborne and Waterborne Illness in Children. *Adv Pediatr Infect Dis* vol 1, 1996
79. Rodrigues DP 2000. Surveillance of antimicrobial resistance in bacterial enteropathogens isolated in Brazil. In R Salvatierra- Gonzales, Y Benguigui (eds), *Antimicrobial Resistance in the Americas: Magnitude and Containment of the Problem*. PAHO/HGP/HCT/163/2000.
80. Rossi A, Tokumoto M, Galas M, Soloaga R, Corso A y Red Nacional de Laboratorios que participan en el Programa WHONET. Vigilancia de la resistencia a los antibacterianos en Argentina. Programa WHONET, 1995–1996. *Rev Panam Salud Publica*. 1999;6(4):234–41.
81. Rossomando, A.; La Riva, L.; Lestón, J.; Delfín, T.; Rodríguez, J. Síndrome disentérico en niños, serie de casos. *Archivos Venezolanos de puericultura y pediatría*. 1999; 62 (3): 132-137.
82. Salam MA, Bennish ML. Antimicrobial therapy of Shigellosis . *Rev Infect Dis* 1991;13:s332
83. Salmonellosis. Grupo de Trabajo, V Congreso Argentino de Microbiología, Noviembre 1988. Asociación Argentina de Microbiología.
84. Salyers A.A and Whitt D.D. *Shigella*. In: *Bacterial Pathogenesis : A molecular approach*. 2 ed. American Society for Microbiology. 2001
85. Secretaria de salud . Programa nacional de salud 1990-1994. Desarrollo de jurisdicciones Sanitarias. Fortalecimiento de sistemas locales de salud. Mexico SSA. 1990

86. Shukry S, Zaki AM, Shoukry I, Tahi ME, Ahmed Z. Detection of enteropathogens in fatal and potentially fatal diarrhoeas in Cairo, Egypt. *J Clin Microbiol* 1986;24:959.
87. Síndrome disentérico y diarrea aguda con sangre. [pac/ infecto – 1/bl/ in 1bl p18.htm: 20-01-04](#)
88. Sistema único de información para la investigación epidemiológica, Dirección General de Epidemiología SSA, 1998
89. Sonnenwirth AC. 1990. Bacilos entericos y bacteroides, p529-550. En: Davis Bd, R dulbecco, Hn eisen y Hs ginsberg (Eds.) *Tratado de Microbiología* 3^o ed, Salvat Editores, S.A., Mexico, D.F.
90. Suárez ME, Carvajal L, Culasso C, Paredes M. Resistencia de *Shigella* spp. a los antimicrobianos Córdoba, Argentina, durante el período 1990- 1997. *Rev Panam Salud Pública*. 2000;7(2):113-7.
91. Tauxe RV., McDonald RC, Hargrett-Bean N, Blake PA. The Persistence of *Shigella flexneri* in the United States; the increased role of the adult male. *Am J Public Health* 1988;78:1432.
92. Temporado S, Hughes JM, Jarvis WR. Nosocomial gastrointestinal infections. En: Wenzel RP, ed. *Prevention and control of nosocomial infections*. Maryland: Williams & Wilkins, 1997;925-975.
93. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2000; 12-14.
94. Torregrosa F,L, Santos P. Rodríguez S. Velazquez J. Alpuche A. *Enfermedades diarreicas en el niño*. Decima edición. Ed. McGraw-Hill interamericana
95. Torres ME, Pírez MC, Schelotto F, Varela G, Parodi V, Allende F, Falconi E, Dell'Acqua L, Gaione P, Méndez MV, Ferrari AM, Montano A, Zanetta E, Acuña AM, Chiparelli H, Ingold E. Etiology of children's diarrhea in Montevideo, Uruguay: associated pathogens and unusual isolates. *J. Clin. Microbiol.* 39: 2134-2139, 2001.
96. Victoria CG, Bryce J, Fontaine O, Monash R. Reducción de la mortalidad por diarrea mediante la terapia de rehidratación oral. *Bull WHO* 2000; 78(10): 1246-55.
97. Watanabe T. Infective heredity of multiple drug resistance in bacteria. *Bacterial Rev.* 1993;27:87

98. Weissman JB, Schmerler A, Weiler P, Filice G, Godbey N, Hansen I, The role of preschool children and day care center in the spread of Shigellosis in urban Communities J. Pediatr 1974;84:797
99. WHO. The epidemiology and etiology of diarrhea. Readings on diarrhea student. United 1. Geneva. WHO 1992;4-5.
100. WHO: Global health situation III. WER 6:33, 1993.
101. WHO: Global health situation IV. WER 7:43, 1993.
102. World Health Organization, Centre for Reference and Research on *Salmonella*. (1997). Formules antigeniques des serovars de *Salmonella*. WHO International *Salmonella* Center, Institut Pasteur, Paris.
103. www.cuencarural.com/img/varias/img7298.jpg
104. www.fao.org/docrep/007/y5468s/y5468s01.jpg
105. Yadón Z, Schmunis G. Sensibilidad de *Salmonella*, *Shigella* y *Vibrio cholerae* a los antimicrobianos en las Américas 1940–1997. En: Salvatierra González R, Benguini Y, eds. Resistencia antimicrobiana en las Américas: magnitud del problema y su contención. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2000. Pp. 24–38.