

Shigelosis en niños, susceptibilidad *in vitro*

CHACÓN NACARINO, José; D'ANGLES HURTADO, Jeannette;
CABANILLAS LOZADA, Patricia; FERNÁNDEZ VÁSQUEZ, Eduardo.

RESUMEN

Para identificar la susceptibilidad in vitro de la *Shigella* al ácido nalidíxico, amikacina, cloranfenicol, cotrimoxazol, furazolidona, cefixima, cefotaxima y ceftriaxona, y evaluar la respuesta clínica al tratamiento antimicrobiano, se realizó un estudio entre enero y noviembre del año 2005 en el Hospital Belén de Trujillo, en niños menos de 14 años con cuadro clínico de diarrea disentérica y en quienes se aisló *Shigella* sp. El 100 % de las cepas aisladas mostró buena sensibilidad in vitro a amikacina, cefotaxima, cefixima y ceftriaxona, el 96% fue sensible a ciprofloxacina; cotrimoxazol mostró una resistencia alta (64%) y ácido nalidíxico muestra resistencia en 20% de las cepas. La evolución clínica fue buena en el 100% de pacientes entre las 24 y 72 horas después de iniciado el tratamiento, a pesar que una cepa mostró resistencia in vitro a ciprofloxacina. Conclusión: *Shigella* es sensible in vitro y clínicamente a ciprofloxacina, amikacina y cefalosporinas de 3^a y 4^a generación, sin embargo muestra alta resistencia a cotrimoxazol y resistencia moderada a furazolidona y cloranfenicol.

Palabras clave: Shigelosis en niños, *Shigella* susceptibilidad

ABSTRACT

To identify the susceptibility in vitro of shigella to the nalidixic acid, amikacin, chloramphenicol, cotrimoxazol, furazolidon, cefixim, cefotaxim, and ceftriaxon, and test the clinical reaction to the anti-microbe treatment, a study has been conducted in Belen Hospital of Trujillo between the months of January and November 2005. The sample has been taken to children under 14 years old with a clinical scheme that involved dysenteric diarrhea, and on whom shigella sp had been found. The 100% of the isolated samples presented high sensitivity in vitro to amikacin, cefotaxim, cefixim, ceftriaxon and 96% to ciprofloxacin; while cotrimoxazol was highly resistant (64%), and the nalidixic acid showed a resistance on 20% of the samples. In 100% of the patients the clinical evolution was satisfactory between 24 and 72 hours after the treatment was started, even though one of the samples presented resistance in vitro to ciprofloxacin. % of the isolated samples. Conclusion: *Shigella* is sensible in vitro and clinically to ciprofloxacin, amikacin and cephalosporins of third generation, nevertheless it presents high resistance to cotrimoxazol and furazolidon.

Key words: Shigellosis, susceptibility in Vitro.

INTRODUCCIÓN

La organización Mundial de la Salud OMS, considera a la enfermedad diarreica aguda (EDA) como uno de los 5 principales problemas de salud en la Orbe; y es ampliamente reconocida la importancia de determinar su etiología y esquemas de tratamiento, sobre todo para evitar la deshidratación y el uso inapropiado de los antimicrobianos. Los altos índices de Morbilidad y Mortalidad infantil en los países en desarrollo se deben en gran parte a la enfermedad diarreica aguda (EDA), la que causa 5 millones de muertes al año en infantes menores de 5 años (1).

En la región la Libertad, el boletín de salud del año 2003, presenta cifras aun alarmantes de morbilidad por EDA en niños menores de 5 años de edad, tanto en la mencionada región como en la provincia de Trujillo (2), y la mortalidad por EDA sigue ocupando el tercer lugar dentro de las enfermedades infecciosas y en el mismo grupo etareo, igual que hace 5 años (2, 3). Esta enfermedad con frecuencia se maneja con rehidratación oral como recomienda la OMS para la EDA acuosa, (4, 5); y si presentan moco y sangre en las deposiciones, se les conoce como diarrea disintérica, comúnmente causada por *Shigella*, infección que va desde la forma leve a

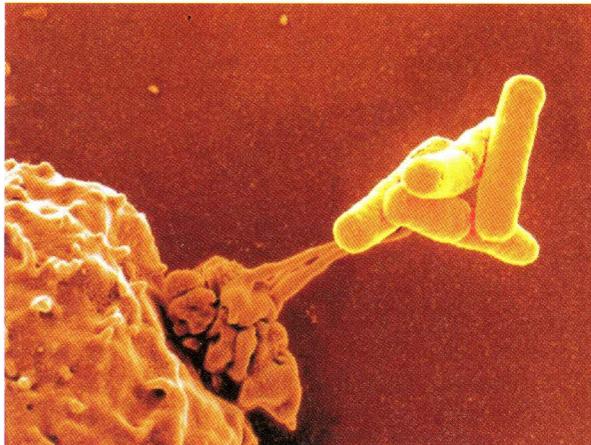
fulminante (6), siendo éste tipo el que predomina en países en desarrollado semejantes al nuestro, constituyendo un peligro fundamentalmente en niños (7); y en éstos se recomienda el uso de antimicrobianos (5), y dicho tratamiento debe iniciarse antes de la confirmación etiológica con el coprocultivo (8).

Debido al creciente desarrollo de resistencia de las bacterias a los antimicrobianos, es difícil decidir, cual de ellos se deben utilizar como tratamiento inicial (9). Esto depende del lugar geográfico específico, de sus datos epidemiológicos y de la sensibilidad cambiante de los patrones de resistencia de la *Shigella* a los agentes antimicrobianos (4, 8, 10).

En Sudamérica, como en muchas partes del mundo, son frecuentes las cepas resistentes de *Shigella* al TMP SMX; el Ácido Nalidixico a dosis de 55 mg/ kg/ día dividido en 4 dosis por 5 días fué un tratamiento alternativo eficaz (8, 10); en el Hospital Belén de Trujillo, el Ácido Nalidixico a la dosis y tiempo señalados y la Amikacina 15mg/ kg/día dividido en 2 dosis, también demostraron ser eficaces (11); pero en los últimos tiempos observamos resistencia clínica de la shiguella a estos medicamentos y a otros frecuentemente empleados en nuestro medio.

Esto nos lleva a realizar el presente estudio para saber. ¿Cual es la susceptibilidad invitro de la *Shigella* aislada en pacientes con EDA disintérica en nuestro hospital? y el año 2006 contar con un patrón de referencia para tratar a los pacientes rápidamente evitando el gasto en coprocultivos y el tiempo de espera de los mismos.

OBJETIVOS: Detectar la susceptibilidad in vitro de la *Shigella* al Ácido Nalidixico, ciprofloxacina, Amikacina, Cloranfenicol, Cotrimoxazol, Furazolidona, Cefixima, Cefotaxima, y Ceftriaxona. E Identificar clínicamente la respuesta al tratamiento antimicrobiano.



MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital Belén de Trujillo, entre Enero y Noviembre del 2005.

Criterios de Inclusión. (Anexo Nº 01)

- * Todos los niños con cuadro clínico de diarrea disintérica y probable Shigellosis, con coprocultivo positivo para shiguella sp.
- * Edades comprendidas entre 0 y 14 años.
- * Atendidos en consulta ambulatoria, hospitalización y emergencia.

Diarrea Disintérica: Deposición con moco turbio y/o sangre.

A cada uno de los niños, se les tomó muestra de heces para coprocultivo y susceptibilidad antimicrobiana, mediante el hisopado rectal o directamente de una muestra de heces, seleccionando las partículas de moco turbio y/o teñidas de sangre; la muestra fue colocada en medio de transporte Amiel, debidamente rotulado (12,13). Se inició tratamiento empírico con uno de los fármacos citados en el anexo Nº 2.

Se evaluó la respuesta clínica al tratamiento a las 24 o 48 horas, mediante observación macroscópica de la evolución de las características de las deposiciones. (Anexo N° 01).

Se mantuvo el antimicrobiano inicial si en las evaluaciones a las 24 o 48 horas se verificó disminución gradual del moco y/o sangre, independientemente del resultado del antibiograma. Catalogando el cuadro como sensible al antimicrobiano indicado (Anexo N° 1). Si no se evidencia cambios en el contenido del moco y/o sangre, se podía cambiar el antimicrobiano, a la dosis recomendada (Anexo N° 2), catalogando el cuadro como resistente a dicho antimicrobiano, para tal cambio utilizará los resultados del antibiograma.

Para el aislamiento de las Shigellas, se procederá a la siembra primaria en Agar Mc Conkey, XLD. Desoxicolato Citrato, EMB; luego se seleccionó las colonias, y se inocularon en medios

diferenciados TSI, LIA (13, 14). Se usó para el sembrado de las medios bioquímicos complementarios citrato, urea, manitol y SIM (13); la serotipificación se hizo a partir de una cepa pura en TSA, mediante los sueros tipificados (14).

La susceptibilidad antimicrobiana se realizó en medio de Müller Hinton, aplicando los discos antimicrobianos antes seleccionados, y la lectura se hará de acuerdo a los procedimientos recomendados por INS (15).

En las muestras en las que se aisló SHIGELLA, se identificó la sensibilidad o resistencia in vitro al ácido nalidíxico, amikacina, cefixima, cefotaxima, ceftriaxona, cotrimoxazol, furazolidona, cloranfenicol y ciprofloxacina.

Análisis de la Información.

Los resultados se reportan en dos grupos: Sensibilidad Clínica y Sensibilidad antimicrobiana in vitro, luego se comparará la respuesta clínica y su correspondiente antibiograma.

RESULTADOS

Se estudiaron 25 pacientes que consultaron por cuadro clínico de diarrea diséptica y en quienes se aisló shiguella flexneri en los coprocultivos; las edades de los pacientes estuvieron comprendidas entre 2 meses y 9 años, con un promedio de 20 meses; 16 pacientes (64%) fueron menores de 1 año y el 60% (15 pacientes) fueron de sexo masculino. Trujillo fue el distrito del que provinieron el 64% de los pacientes.

En el cuadro N° 1, se muestra la susceptibilidad in vitro para shiguella; el 100% de las cepas aisladas mostró buena sensibilidad in vitro a amikacina, cefotaxima, cefixima y ceftriaxona; el 96% fue sensible a ciprofloxacina; el ácido nalidíxico mostró una sensibilidad de 64% y la furazolidona de 56%. El cotrimoxazol mostró una resistencia alta, de hasta 64% pudiendo llegar a 80% si se considera que 4 cepas aisladas solo mostraron sensibilidad intermedia a este fármaco; ácido

nalidíxico muestra resistencia en 20% de las cepas y una sensibilidad intermedia en 16% de ellas.

En 21 pacientes se inició tratamiento con ciprofloxacina y en 4 de ellos con amikacina por presencia de vómitos y/o no tolerar la ciprofloxacina (2 pacientes); la evolución clínica fue buena en todos ellos, mostrando una disminución del moco y/o sangre entre las 24 y 72 horas (cuadro N° 2), por lo que no hubo necesidad de rotar el antibiótico inicial, 18 pacientes (72%) evolucionaron satisfactoriamente a las 48 horas de iniciado el tratamiento antibiótico; en 6 pacientes, se esperó hasta 72 horas para evaluar la respuesta al tratamiento antes de rotar antibiótico, siendo esta favorable. Un paciente mostró resistencia in vitro a ciprofloxacina, sin embargo a las 48 horas de iniciado el tratamiento, la evolución clínica fue favorable por lo que se siguió con el tratamiento inicial.

Cuadro N° 1: SUCEPTIBILIDAD IN VITRO DE SHIGELLA AISLADA EN NIÑOS CON DIARREA DISÉPTICA EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO. 2005

FARMACO	SENSIBLE		SENS. INTERMEDIA		RESISTENTE	
	N°	%	N°	%	N°	%
ACIDO NALIDIXICO	16	64	4	16	5	20
AMIKACINA	25	100				
CEFOTAXIMA	25	100				
CEFIXIMA	25	100				
CEFTRIAXONA	25	100				
CHLORAMFENICOL	18	72			7	28
COTRIMOXAZOL	8	32	1	4	16	64
FURAZOLIDONA	14	56	4	16	7	28
CIPROFLOXACINA	24	96			1	4

Cuadro Nº 2: RESPUESTA CLINICA AL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO INICIAL DE SHIGELLA AISLADA EN NIÑOS CON DIARREA DISÉNTERICA EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO.2005

Características	AL INICIO		A LAS 48 HORAS	
	MOCO TURBIO	SANGRE	MOCO TURBIO	SANGRE
ABUNDANTE	20	–	–	–
MODERADO	5	4	5	–
ESCASO	–	11	20	4
TOTAL	25	15	25	4

DISCUSIÓN

La shigellosis tiene una tasa de ataque más alta en niños que en los adultos, y más en menores de 4 años de la edad que son más susceptibles. Los brotes en la escuela, son relativamente frecuentes (16). El Tratamiento de la shigellosis con agentes antimicrobianos apropiados ha probado ser eficaz en acortar la duración de la fiebre, diarrea y toxemia, y al parecer en la reducción del riesgo de complicaciones mortales también. Concomitante, acorta la excreción del patógeno en las heces, reduciendo la propagación de la infección (17); sin embargo, la resistencia antibiótica en aumento de shiguella a los antibióticos comúnmente usados en el tratamiento de la diarrea es un problema que debe resolverse (17, 18), ya que el cambio de agentes antimicrobianos para tratarla es limitado (19); por lo que se recomienda supervisión de la susceptibilidad antimicrobiana con un programa de la vigilancia para seleccionar los antibióticos apropiados para el tratamiento eficaz del shigellosis en cada región (17, 19, 20, 22, 23, 24). Las tasas de resistencia son más altas en los países en vías de desarrollo, por el uso inapropiado de antibióticos, comparado a los países en desarrollo (18, 26).

En el presente estudio, se encontró que el 100% de las cepas aisladas mostró buena sensibilidad in vitro a amikacina, cefotaxima, cefixima y ceftriaxona; fármacos que no se usan con frecuencia para el tratamiento de diarrea diséptica en el hospital Belén de Trujillo, razón por la que probablemente conservan su eficacia; en contraposición con otros estudios que ya demuestran aparición de resistencia a ceftriaxona (25) por la producción de betalactamasas; aún cuando también hay estudios (23, 24) que reportan 100% de sensibilidad para ceftriaxona y efotaxima. El 96% fue sensible a ciprofloxacina in vitro; pero, el 100% de los pacientes tratados con éste fármaco mostraron buena respuesta. Hay un estudio que

asegura que 3 días de tratamiento con ciprofloxacina, es tan eficaz como un tratamiento de 5 días (26) por lo que recomienda este esquema en niños; y otros que reportan también 100% de sensibilidad para este fármaco (24). Sin embargo debemos tener presente que ya está apareciendo resistencia a las fluoroquinolonas, tal como se reporta en algunos estudios, sobre todo para *S. Dysenteriae 1* (19, 21,); en nuestro estudio todas las cepas aisladas fueron de shiguella flexneri, razón por la que probablemente conserva su sensibilidad. La aparición de resistencia a las quinolonas, limitará aún más las opciones de tratamiento para esta patología que aún es causa de alta morbilidad en los países en vías en desarrollo como el nuestro.

En el presente estudio la sensibilidad a furazolidona a disminuido a 56% si la comparamos con lo reportado para el mismo hospital en el año 1994, 75% de sensibilidad (11), esto puede ser explicado por el uso frecuente de este fármaco para tratar las diarreas disépticas por su bajo costo.

Llama la atención en el presente estudio la aparición de resistencia al ácido nalidíxico en 20% de las cepas aisladas y una sensibilidad intermedia en el 16%, si lo comparamos con un estudio realizado en el mismo hospital (11) en el año 1994, en el que el 100% de cepas fueron sensibles a este fármaco, coincidiendo con lo que sucede en otros países (24, 26) en los que reportan resistencia que va desde 50 75%, misma que no puede ser atribuida solo al uso inapropiado de este fármaco, ya que hay un grupo de pacientes que desarrollaron resistencia que no habían usado este fármaco antes. Lo más preocupante es que este estudio reporta que las cepas que son resistentes al ácido nalidíxico, también muestran disminución de la susceptibilidad in vitro a la ciprofloxacina, aún cuando clínicamente no se ha visto este efecto.

En cuanto a la resistencia, cotrimoxazol mostró una resistencia alta, de hasta 64% pudiendo llegar a 80% si se considera que 4 cepas aisladas solo mostraron sensibilidad intermedia a este fármaco, estos resultados coinciden con múltiples estudios que demuestran que cotrimoxazol ya no es un droga útil para el tratamiento de shigellosis

(17,18, 21, 23, 24) que muestran una resistencia de hasta 94%, al igual que para ampicilina, amoxicilina y tetraciclina.

Este cambio en la sensibilidad antibiótica, demuestra que periódicamente debemos evaluar la sensibilidad in vitro y clínica para contemplar modificaciones en los esquemas terapéuticos.

CONCLUSIÓN

Shiguella es sensible in vitro y clínicamente a ciprofloxacina, amikacina y cefalosporinas de 3ª y 4a generación, sin embargo muestra alta resistencia

a cotrimoxazol y resistencia moderada a furazolidona y cloranfenicol

RECOMENDACIÓN

Estudiar continuamente la resistencia antibiótica de shiguella para actualizar las

recomendaciones de la terapia empírica inicial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Torrés, A. M.; Torres, L. T.; Enfermedad diarreica e intolerancia a la lactosa en Mexico. Rev Med IMSS 2002,40 (4):329-341.
- Ministerio de salud.: Dirección Regional de la Salud la Libertad. Boletín de Mortalidad 2003:5-11.
- Ministerio de salud.: Dirección Regional de la Salud la Libertad. Boletín de Mortalidad 1998:14
- Lozano de la Torre, M.; Alonso Palacio, J.: Tratamiento de la diarrea aguda en la infancia. Bol Pediatr 1999, 39 N° 168: 87 93.
- Peña, Q. L.; Ramos, V. J. C.; Rodríguez, M.: Terapia nutricional de la diarrea aguda. Canarias Pediátrica 2000, 24 N° 1 enero abril: 93 101.
- Kensch, G.; Venis, M.: Shigellosis: Recent Progress, Persisteng Problems and Research Sigues. Pediatr infect Disj. 1989, 8: 713- 719.
- Salam, M.A.; Bennis, M.L.: Antimicrobial Therapy for Shigellosis Review of Infections Diseases 1991, 13 (Suppl 4): 5332 41.
- Feigin, R. D. M. D. Tratado de infecciones en Pediatría, 2da Edición en español, 1995. 717.
- Jaramillo, A. C. M. D.: Uso prudente de antibióticos en niños. Pediatría (órgano oficial de la sociedad Colombiana de Pediatría). 39 (3): 199 207, Septiembre, 2004.
- Cohen, M. B.; Laney, W. Jr.: Diarrea infecciosa. Gastroenterología Pediátrica. Segunda Edición. 395 414. 2001.
- Chacón, J.: Shigellosis en niños, tratamiento antimicrobiano y susceptibilidad la Shiguella. Universidad Nacional de Trujillo Perú. 1994.
- Grados, B. O.: Guía para el aislamiento de Vigilancia Salmonella y Shigella. 1982.
- Instituto Nacional de Salud: Manual de Diagnóstico para EDAS. 1998.
- Murray O., Drew W., Kobayashi Y and Thompson. Microbiología Médica. Primera Edición. Barcelona. 1992.
- Instituto Nacional de Salud: Resistencia antimicrobiana de bacterias de origen comunitario y hospitalario, 2004.
- Jonson J, Álvarez-Castillo M, Sanz JC, Ramiro R, Ballester E, Fernández M y col. Late detection of a shigellosis outbreak in a school in Madrid Euro Surveill 2005;10:268-270.
- Ashkenazi S, Levy I, Kazaronovski v and Samra Z. Growing antimicrobial resistance of *Shigella* isolates. J of Antimicrobial Chemotherapy 2003; 51: 427429.
- Vu Nguyen T, Van Le P, Huy Le C and Weintraub A. Antibiotic Resistance in Diarrheagenic *Escherichia coli* and *Shigella* Strains Isolated from Children in Hanoi, Vietnam antimicrobial agents and chemotherapy 2005; 49: 816819.
- Kumar Niyogi S. Shigellosis. J of Microbiol 2005;43: 133 143.
- Pazhani GP, Ramamurthy T, Mitra U, Bhattacharya K and Niyogi S. Species diversity and antimicrobial resistance of *Shigella* spp. isolated between 2001 and 2004 from hospitalized children with diarrhoea in Kolkata (Calcutta), India. Clin Microbiol Infect. 2004;10:804-10.
- Taneja N, Lyngdoh V, Vermani A, Mohan b, Rao P, Singh M et all. Re-emergence of multi-drug resistant *Shigella dysenteriae* with added resistance to ciprofloxacin in north India & their plasmid profiles. Indian J Med Res 2005; 122: 348-354
- Sur D, Ramamurthy T, Deen J and Bhattacharya SK. Shigellosis : challenges and management issues. Indian J Med Res 2004; 120: 454-462.
- Chompook P, Samosornsuk S, Seidlein L, Jitsanguansuk S, Sirima N, Sudjai S et all. Estimating the burden of shigellosis in Thailand: 36-month population-based surveillance study. Bull of the WHO 2005;83:739-746.
- Zafar A, Sabir N, Bhutta ZA. Frequency of isolation of shigella serogroups/serotypes and their antimicrobial susceptibility pattern in children from slum areas in Karachi. Pak Med Assoc. 2005;55:184-188.
- Huang F, Chiu CH, Wang M, Wu CH, Hsieh KS and Chioul C. Outbreak of Dysentery Associated with Ceftriaxone-Resistant *Shigella sonnei*: First Report of plasmid-Mediated CMY-2-Type AmpC β -Lactamase Resistance in *S. Sonnei* I-3*. J of Clin Microbiology 2005; 2608 2612.
- Cheasty T, Day M, Threlfall EJ. Increasing incidence of resistance to nalidixic acid in shigellas from humans in England and Wales: implications for therapy. Clin Microbiol Infect. 2004; 10:1033 1035.

ANEXO N° 1

SHIGELLOSIS EN NIÑOS SUCEPTIBILIDAD IN VITRO

Nombre..... Hc..... Fecha...../...../.....
 Dirección..... Edad.....

1.- Características macroscópicas iniciales de las heces:
 señalar con aspa.

Características	AL INICIO		A LAS 48 HORAS	
	MOCO TURBIO	SANGRE	MOCO TURBIO	SANGRE
ABUNDANTE				
MODERADO				
ESCASO				
TOTAL				

- 2.- Tratamiento antimicrobiano inicial con:
- 3.- Otra sintomatología _____
- 4.- Se cambió de antibacteriano a: _____
- 5.- Evolución Final _____

ANEXO N° 2

SHIGELLOSIS EN NIÑOS: SUSCEPTIBILIDAD IN VITRO

FARMACOS: FORMA DE INDICARLOS

FARMACO	X	mg/k/d	VIA	DOSIS CADA:	TIEMPO
ACIDO NALIDIXICO		55	ORAL	6 H	5 DIAS
AMIKACINA		15	I.M.	12 H	5 DIAS
CEFOTAXIMA		75	I.M.	6 H	5 DIAS
CEFIXIMA		8	ORAL	24 H	5 DIAS
CEFTRIAXONA		50 - 80	I.M.	12 H	5 DIAS
CHLORAMFENICOL		100	ORAL/I.M./I.V.	6 H	5 DIAS
COTRIMOXAZOL		TMP = 4 SMX = 20	ORAL	12 H	5 DIAS
FURAZOLIDONA		5	ORAL	6 H	5 DIAS
Ciprofloxacina		20	ORAL	12 H	5 DIAS