

Baca, Carlos; Yupanqui, Lisette; Canales, Jhan; Zamudio, María Luz; Quispe, María del Carmen; Tamariz, Jesús H.

Serotipos y susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella* aisladas en un instituto de salud pediátrico de Lima, Perú entre enero y julio 2013

Revista Médica Herediana, vol. 25, núm. 2, 2014, pp. 73-79

Universidad Peruana Cayetano Heredia
San Martín de Porres, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=338034007004>



Revista Médica Herediana,
ISSN (Versión impresa): 1018-130X
famed.revista.medica@oficinas-upch.pe
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Perú

Serotipos y susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella* aisladas en un instituto de salud pediátrico de Lima, Perú entre enero y julio 2013

Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Shigella* isolated in Pediatric Health Institute in Lima, Peru from January to July 2013

Carlos Baca^{1,a}, Lisette Yupanqui^{1,a}, Jhan Canales^{1,a}, María Luz Zamudio^{2,b}, María del Carmen Quispe^{3,a}, Jesús H. Tamariz^{1,b,c,d}.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la frecuencia de serogrupos y serotipos y el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella* sp., aisladas en un instituto pediátrico de Lima, Perú. **Material y métodos:** Se evaluaron 85 aislamientos de *Shigella* sp., identificados bioquímicamente y serológicamente a nivel de serogrupos y serotipos por el método de aglutinación en lámina. Los patrones de resistencia antibiótica se determinaron mediante el método de disco difusión en agar. **Resultados:** De los 85 aislamientos de *Shigella* sp., 53 (62,3%) correspondieron al serogrupo B (*Shigella flexneri*), 28 (32,9%) al grupo D (*Shigella sonnei*) y 4 (4,8%) al grupo C (*Shigella boydii*), ningún aislamiento correspondió al grupo A (*Shigella dysenteriae*). Respecto a los serotipos, en el grupo B, fueron 46% 1b, 36% 2a y 18% variante Y; en el grupo C fue C4 y en el grupo D todos fueron Fase I. La evaluación del perfil de susceptibilidad mostró que el 100% de las cepas fueron sensibles a aztreonam, ácido nalidíxico y ciprofloxacina; entre 80 y 90% fueron resistentes a trimetoprim-sulfametoazol, ampicilina y tetraciclina. **Conclusiones:** El serogrupo más frecuente fue *Shigella flexneri*, no se reportó *Shigella dysenteriae*. Existe elevado nivel de resistencia a Sulfametoazol/trimetoprim, ampicilina y tetraciclina.

PALABRAS CLAVE: *Shigella*, disentería, resistencia a medicamentos, antimicrobianos (**Fuente:** DeCS BIREME).

SUMMARY

Objectives: To determine the frequency of serogroups and serotypes and antimicrobial susceptibility profile of *Shigella* sp., isolated in a pediatric institute from Lima, Peru. **Methods:** Observational study conducted in 85 isolates of *Shigella* sp., serologically identified to serogroup and serotype by slide agglutination method. The antibiotic resistance patterns were determined by disk diffusion in agar. **Results:** 53 (62.3%) were serogroup B (*Shigella flexneri*), 28 (32.9%) group D (*Shigella sonnei*) and 4 (4.8%) group C (*Shigella boydii*), no bacteria

-
- 1 Escuela de Tecnología Médica, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú
 2 Laboratorio de Referencia Nacional de Enteropatógenos, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Lima, Perú.
 3 Servicio de Microbiología, Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.
 a Tecnólogo Médico
 b Biólogo (a).
 c Doctor en Ciencias
 d Profesor Asociado

group A (*Shigella dysenteriae*) was isolated. Respect to serotypes, in group B were 46% 1b, 36% 2a y 18% Y variant; in group C was C4 and in group D all were phase I. Evaluation of susceptibility profile showed that 100% of the strains were susceptible to aztreonam, nalidixic acid and ciprofloxacin; between 80 and 90% were resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin and tetracycline. **Conclusions:** The most common serogroup was *Shigella flexneri*. *Shigella dysenteriae* was not reported. There is a high level of resistance sulfamethoxazole / trimethoprim, ampicillin and tetracycline.

KEYWORDS: *Shigella*, dysentery, drug resistance, anti-infective agents (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La shigelosis o disentería bacilar, es una infección causada por bacterias del género *Shigella*. La enfermedad es endémica en países en vías de desarrollo, 99% de las infecciones ocurren en estos países. Se estima que causa al menos 80 millones de casos en el mundo con una mortalidad de 700 000 por año (1). A nivel mundial, la mortalidad por esta enfermedad es cercana al 25% en niños menores de 5 años (2). La bacteria tiene como hospedero al hombre y algunos primates, la dosis infectante es muy baja, siendo suficiente la ingesta de 10 a 200 bacterias para desarrollar el cuadro clínico. *Shigella* posee además un elevado índice de transmisibilidad (1,3).

La gravedad de la infección y la tasa de mortalidad dependen por un lado de factores relacionados al hospedero como la edad (los niños menores de 5 años son los más afectados), el estado nutricional e inmunológico de la persona afectada y de otra parte el serogrupo y serotipo de la bacteria (3). Se conocen 4 serogrupos y 43 serotipos de *Shigella*, esta clasificación se basa en la estructura del antígeno somático “O” de la pared celular bacteriana.

Shigella dysenteriae (Grupo A), es considerado el más patógeno, presenta 15 serotipos, el serotipo 1 produce la toxina Shiga involucrada en el síndrome urémico-hemolítico que tiene una mortalidad cercana al 20%. *Shigella flexneri* (Grupo B) presenta 8 serotipos, algunos de los cuales están involucrados con el Síndrome de Reiter, un tipo de artritis reactiva ligada a factores genéticos y la infección con algunos patógenos bacterianos. *Shigella boydii*, (Grupo C) cuenta con 19 serotipos (inicialmente numerados de 1 al 20, pero el serotipo 13 fue reclasificado como *Escherichia albertii*) (3). *Shigella sonnei* (Grupo D) cuenta con un solo serotipo. Los grupos C y D causan un cuadro infeccioso generalmente auto limitado, con una baja mortalidad (2).

La distribución geográfica de los serogrupos de

Shigella no es homogénea, algunos son prevalentes en determinadas regiones del mundo e históricamente se registran modificaciones en la distribución. En general *Shigella flexneri* es más frecuente en países en desarrollo y *Shigella sonnei* lo es en países desarrollados (1,4). *Shigella dysenteriae* es frecuente en África central, Asia y Centroamérica (1,3,4).

En shigelosis el uso de antibióticos está orientado a disminuir la duración del cuadro clínico, acortar el período de transmisión del agente causal y evitar las complicaciones (5). La creciente resistencia a los antimicrobianos, limita el uso de tratamiento empírico; diversos estudios en la última década han reportado un incremento de cepas resistentes a la ampicilina, el trimetoprim/sulfametoxazol, las tetraciclinas, el cloranfenicol y al ácido nalidíxico (5-10). La aparición de aislamientos de cepas multidrogorresistentes (MDR) de *Shigella* es una preocupación creciente en todo el mundo (11,12).

En base a lo descrito se diseñó el estudio con el objetivo de determinar la frecuencia de serogrupos y serotipos, y el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella* sp aisladas en el Instituto Nacional de Salud del Niño.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, prospectivo de corte transversal.

Material biológico

Se incluyeron 85 aislamientos de *Shigella* spp provenientes de coprocultivos procesados en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre enero y julio del 2013. Las bacterias fueron aisladas mediante procedimientos microbiológicos estandarizados e identificados mediante titería bioquímica: TSI, LIA, Citrato, SIM, Urea (13).

Seroagrupación

Los aislamientos bioquímicamente compatibles con *Shigella* fueron sembrados en agar TSA e incubados por 18 a 24 horas a 37°C para la identificación del serogrupo. Se emplearon antisueros polivalentes de los cuatro grupos (Probac Co.). El procedimiento se realizó de acuerdo a las instrucciones del fabricante, se siguió un orden establecido: primero antisueros frente a *Shigella flexneri*, luego *shigella sonnei*, seguido de *Shigella boydii* y finalmente *Shigella dysenteriae*. Si algún aislamiento bioquímicamente compatible no aglutinaba con los antisueros, el cultivo fue calentado a 100 °C por 30 minutos a fin de eliminar el antígeno “K” termolábil (14).

Serotipificación

Los procedimientos de serotipificación se realizaron en el Laboratorio de Enteropatógenos del Instituto Nacional de Salud (Centro de referencia nacional). Para tal efecto 21 de los 85 aislamientos de *Shigella spp* (25%), aislados y seroagrupados en el Laboratorio de Microbiología del Instituto de Salud del Niño, fueron remitidos al Centro de Referencia Nacional. Para la serotipificación se emplearon anticuerpos monoclonales de la marca Denka Seiken, y se realizaron los procedimientos establecidos por el fabricante.

Susceptibilidad a antimicrobianos

Se realizó mediante el método de disco difusión en base a los lineamientos establecidos por *Clinical And Laboratory Standards Institute* - CLSI. Se emplearon discos de ampicilina (AMP), amoxicilina/ácido clavulánico (AMC), trimetoprim/sulfametoxazol (SXT), ácido nalidíxico (NA), ciprofloxacina (CIP),

tetraciclina (Te), ceftazidime (CAZ), aztreonam (ATM) y cloranfenicol (C). Se empleó una cepa de *E. coli* ATCC 25922 para el control de calidad de los procedimientos. Los resultados fueron interpretados como Sensible (S), Intermedio (I) o Resistente (R) en base a los criterios del CLSI (15). Se evaluó la presencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) mediante el método de Jarlier (16).

Ánalisis estadístico

Para el análisis se empleó el paquete estadístico SPSS v. 15.0. Se empleó estadística descriptiva. Se elaboraron tablas de frecuencia, promedios y porcentajes.

Aspectos éticos

El proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. El estudio se limitó a la evaluación de aislamientos bacterianos, no se consideraron los datos de los pacientes.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran los aislamientos de *Shigella sp*. Casi 2/3 pertenecieron al grupo B (*Shigella flexneri*). No hubo aislamientos de *Shigella dysenteriae*.

Los ensayos de serotipificación se realizaron en 21 aislamientos: 11/53 *Shigella flexneri*, 9/28 *Shigella sonnei* y 1/4 *Shigella boydii*. Los serotipos identificados se observan en la tabla 1.

Los resultados de las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos se muestran en la tabla 2. El 100%

Tabla 1. Distribución de *Shigella spp* aisladas en el Instituto Nacional de Salud del Niño (Enero – Julio 2013), según serogrupos y serotipos.

Serogrupo	Nº de aislamientos	%	Serotipo	Nº (%)
Grupo B – <i>Shigella flexneri</i>	53	62,3	B1b	5 (46%)
			B2a	4 (36%)
			B variante Y	2 (18%)
Grupo D- <i>Shigella sonnei</i>	28	33	D Fase I	9
Grupo C- <i>Shigella boydii</i>	4	4,7	C4	1
Grupo A- <i>Shigella dysenteriae</i>	0	0	0	0

Tabla 2. Susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella spp* aisladas en el Instituto Nacional de Salud del Niño (Enero – Julio 2013) (N=85).

Antimicrobiano	Sensible (%)	Intermedio (%)	Resistente (%)
Aztreonam	100	0	0
Ácido Nalidixico	100	0	0
Ciprofloxacina	100	0	0
Ceftazidime	94,1	3,5	2,4
Cloranfenicol	18,8	2,4	78,8
Amoxicilina/Ac. clavulánico	16,4	11,8	71,8
Trimetorpim/sulfametoxazole	12,9	0	87,1
Ampicilina	11,8	0	88,2
Tetraciclina	5,9	3,5	90,6

Tabla 3. Patrones de resistencia antimicrobiana de *Shigella spp*.

Fenotipo	AMC	CAZ	ATM	STX	CIP	AM	NA	C	Te	Nº (%)
1	R	S	S	R	S	R	S	R	R	50 (58,8)
2	R	S	S	S	S	R	S	R	R	8 (9,4)
3	S	S	S	R	S	S	S	S	R	7 (8,2)
4	S	S	S	R	S	R	S	S	R	4 (4,7)
5	R	S	S	R	S	R	S	R	R	4 (4,7)
6	R	S	S	R	S	R	S	R	S	2 (2,4)
7	R	R	S	R	S	R	S	R	R	2 (2,4)
8	I	S	S	R	S	R	S	R	R	2 (2,4)
9	R	R	S	R	S	R	S	S	S	1 (1,2)
10	R	S	S	R	S	R	S	R	R	1 (1,2)
11	S	I	S	S	S	R	S	S	R	1 (1,2)
12	S	S	S	R	S	S	S	S	S	1 (1,2)
13	I	S	S	S	S	S	S	I	R	1 (1,2)
Salvaje	S	S	S	S	S	S	S	S	S	1 (1,2)

fueron sensibles a ciprofloxacina, ácido nalidixico y aztreonam, y 94,1% a ceftazidime (94,1%). La resistencia a tetraciclina, ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazole fue extremadamente alta. Ninguno de los aislamientos de *Shigella* presentó betalactamasas de espectro extendido.

Los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de cada serogrupo en particular, no fueron diferentes de los resultados de *Shigella* en general.

En base a los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana, se determinaron patrones de resistencia antimicrobiana encontrándose 14 fenotipos, incluido el fenotipo “salvaje”. En el fenotipo 1 se encontró el 58,8% de los aislamientos, el fenotipo 2 integra al 9,4% de cepas y el fenotipo 3 al 8,2% (Tabla 3).

Se puede observar que la mayoría de aislamientos de *Shigella spp* correspondieron a la clasificación de multidrogoresistente (resistencia a más de 3 grupos de antimicrobianos)(82,6%).

DISCUSIÓN

La shigelosis continúa siendo una infección importante a nivel mundial con predominio en los países en desarrollo. Su control requiere de la aplicación de una serie de medidas entre las cuales la vigilancia epidemiológica juega un rol importante. La identificación del serogrupo y serotipo, además de la determinación del perfil de susceptibilidad antimicrobiana del germen, constituyen valiosas herramientas para la toma de decisiones terapéuticas y la aplicación de medidas de control apropiadas, por lo que deben ser realizadas y difundidas periódicamente.

En el estudio encontramos un marcado predominio de *Shigella flexneri* (62,3% de los aislamientos) frente a *Shigella sonnei* que representó el 33%. Estos resultados ratifican la marcada prevalencia del serogrupo B en los países en desarrollo como el nuestro. Llance reportó 67% de *Shigella flexneri* y 18% de *Shigella sonnei* en aislamientos realizados entre 1999 al 2001 (17). En un estudio más reciente Guerrero et al (18) encontraron 72% de *Shigella flexneri* y 28% de *Shigella sonnei* en el 2012, resultados muy similares a los nuestros.

Nuestro estudio y el realizado por Guerrero et.al., muestran un incremento en los aislamientos de *Shigella sonnei* (33 y 28% respectivamente) comparado con el estudio de Llance una década antes. Estos datos se ven reforzado por el estudio de Guevara et. al., quienes en año 2011 encontraron en un hospital Nacional de nivel III de la ciudad de Lima, 55,6% de *Shigella sonnei* y 40% de *Shigella flexneri* (19).

Todos los estudios, incluido el nuestro, coinciden en que *Shigella boydii* es poco frecuente en nuestro país y que *Shigella dysenteriae* se encuentra ajeno a nuestro medio hace ya varios años, salvo algunos reportes aislados como el de Kosek et al (20) que el año 2008 encontró una frecuencia de 2,4% de este serogrupo en gastroenteritis en niños de la amazonía peruana. Es importante destacar la ausencia de *Shigella dysenteriae* en nuestro medio, su elevada virulencia, especialmente la del serotipo 1, lo convierte en el más patógeno del género y en una preocupación constante en las regiones donde es prevalente (21-23).

A nivel de los países de la región los estudios muestran variabilidad en los serogrupos de *Shigella*. Al igual que el Perú; Argentina, Chile, Bolivia y Venezuela muestran un predominio de *Shigella flexneri*. Colombia por el contrario reporta en los últimos 10 años, un constante incremento de *Shigella*

sonnei frente a *Shigella flexneri*, mostrando en 2011 un consolidado de 52,7% vs 43,9% entre estos dos serogrupos (24). Brasil muestra un marcado predominio de la frecuencia de *Shigella sonnei* (88,2%) frente a *Shigella flexneri* (11,8%) (25).

Respecto a los serotipos de *Shigella spp.*, identificados en el estudio, en el grupo B se encontraron tres serotipos: B1b, B2a y la variante Y, en ese orden de frecuencia. Estos serotipos, excepto la variable Y, también fueron encontrados por Guerrero et al (18). *Shigella flexneri* 2a es el serotipo endémico de países en desarrollo y ha sido estudiado ampliamente; su genoma ha sido secuenciado, presenta un DNA circular simple de 4 607 203 pb, posee un plásmido de virulencia denominado pCP301 de 221 618 bp. El cromosoma tiene 272 genes (26). Los diferentes candidatos a vacunas contra *Shigella*, han sido dirigidos frente a este serotipo de *Shigella* (27).

Con relación a la susceptibilidad antimicrobiana, los resultados muestran elevados niveles de resistencia a antimicrobianos de prescripción tradicional como ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazole, lo mismo ocurre con cloranfenicol, tetraciclina y amoxicilina/ac. clavulánico. Esto confirma que las alternativas terapéuticas para las infecciones por *Shigella*, son cada vez más escasas lo que obliga a recurrir a otros grupos de antimicrobianos.

El ácido nalidixico y ciprofloxacina muestran niveles de susceptibilidad muy altos. La Organización Mundial de la Salud en sus guías de manejo de la shigellosis, señala que el ácido nalidixico no es la mejor opción debido a que produce resistencia más rápida y cruzada con las fluoroquinolonas y paradójicamente tiene más efectos artropáticos que la ciprofloxacina (1).

La Ceftazidime, representante de las cefalosporinas de tercera generación, conserva altos niveles de sensibilidad, sin embargo se debe tener en cuenta que su uso debe ser restringido al tratamiento de infecciones de mayor gravedad a fin de evitar el incremento de la resistencia de esta generación de antimicrobianos (1). En el estudio no encontramos betalactamasas de espectro extendido (BLEE), sin embargo, Gonzales et al (11), reportaron dos aislamientos de *Shigella flexneri* productoras de BLEE, portadoras del gen blaCTX-M. La ausencia de estos mecanismos de resistencia en los aislamientos de nuestro estudio indicaría que el problema aún no se ha difundido.

No se incluyeron a los aminoglucósidos en el estudio. Existe evidencia clínica que indica que al margen de la susceptibilidad *in vitro* de *Shigella* a este grupo de antimicrobianos, los niveles de falla terapéutica son altos por lo que se recomienda no emplearlos y tampoco reportarlos en los antibiogramas (1,15).

Los patrones de resistencia antimicrobiana, brindan información directa y práctica. El 58,8% de los gérmenes evaluados en el estudio pertenecen al fenotipo N°1, integrado por bacterias multidrogoresistentes, solo sensibles a quinolonas, aztreonam y ceftazidime. El fenotipo N°2 es similar, salvo por la susceptibilidad a trimetoprim/sulfametoxazole. En base a estos datos se puede orientar el tratamiento empírico de las infecciones por *Shigella spp*. De esta información cabe resaltar la elevada frecuencia de cepas de *Shigella* multidrogoresistentes, 82,6% de aislamientos fueron resistentes a más de tres grupos de antimicrobianos, cifras realmente alarmantes y que ameritan la implementación de medidas de control pertinentes.

En base a los resultados del estudio podemos concluir que *Shigella flexneri* (Grupo B) sigue siendo el más frecuente en nuestro medio. No se aisló *Shigella dysenteriae* y los serotipos más comunes fueron el B2a y B1b. Los niveles de resistencia antimicrobiana son elevados en *Shigella* en general.

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en el presente estudio.

Correspondencia:

Jesús H. Tamariz
Av. Honorio Delgado 430 San Martín de Porres
Lima, Perú
Correo electrónico: jesus.tamariz@upch.pe
Teléfono: 51-969754426

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization Library Cataloguing-in-Publication Data; 2005.
2. León S. Shigelosis (disentería bacilar). Salud en Tabasco. 2002; 8(1):22-25.
3. Nataro J, Bopp C, Fields P, Kaper J, Strockbine N. *Escherichia, Shigella, and Salmonella*. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Landry M, eds. Manual of clinical microbiology. 9th ed. Washington, DC: ASM Press; 2007. p. 670-687.
4. Von S, Ryan D, Mohammad A, et al. A multicentre study of *Shigella* diarrhea in six Asian countries: disease burden, clinical manifestations, and microbiology. PLoS Medicine. 2006; 3: 1556-69.
5. Del Piano L, Tejerina H, Conat E, Aviles C. Patrones de sensibilidad *in vitro* y comportamiento clínico de *Shigella*. Rev Chil Infect. 2001; 18(2): 101-107.
6. Sivapalasingam S, Nelson J, Joyce K, Hoekstra M, Angulo F, Mintz E. High prevalence of antimicrobial resistance among *Shigella* isolates in the United States tested by the National Antimicrobial Resistance Monitoring System from 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother. 2006; 50(1):49.
7. Ramírez M, Valdés N, Bravo L, Fernández A, Castañeda N. Perfil plasmídico y resistencia antimicrobiana en cepas de *Shigella* aisladas en cuba. Rev Cub Med Trop. 2004; 56(3):178-85.
8. Folster J, Pecic G, Bowen A, Rickert R, Carattoli A, Whichard J. Decreased susceptibility to ciprofloxacin among *Shigella* isolates in the United States, 2006 to 2009. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(4):1758.
9. Mireille B, Edilberto N, Guilherme B, Luciano A, Francisco P, Paula P. *Shigella* in Brazilian children with acute diarrhoea: prevalence, antimicrobial resistance and virulence genes. Rio de Janeiro: Department of Microbiology, Institute of Biological Sciences. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2013; 108(1): 30-35.
10. Reza R, Caterina M, Mohammad R, Mohammad M, Soltan D. Characterization of endemic *Shigella boydii* strains isolated in Iran by serotyping, antimicrobial resistance, plasmid profile, ribotyping and pulsed-field gel electrophoresis. Rev Bio Med Central Infectious Diseases. 2008; 1:74.
11. Gonzales-Escalante E, Sevilla-Andrade R, León-Sandoval S. β -lactamasas de espectro extendido tipo CTX-M en aislamientos de *Shigella flexneri* de pacientes pediátricos con diarrea aguda. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2013; 30(3):527-8.
12. Varghese SR, Aggarwal A. Extended spectrum β -lactamase production in *Shigella* isolates - A matter of concern. Indian J Med Microbiol. 2011; 29(7):76-8.
13. Isenberg H. Clinical microbiology procedures handbook. 2nd Ed. Washington D.C.: American Society for Microbiology; 2004.
14. Koneman E, Allen S, Janda W, Scheckenberger P, Winn W. Diagnóstico Microbiológico. Texto y Atlas color. 5ta. Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A. 1999. p. 1260-1266.

15. Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-Third Informational Supplement M100-S23. Wayne, Pennsylvania: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2013.
16. Lezameta L, Gonzales-Escalante E, Tamariz J. Comparación de cuatro métodos fenotípicos para la detección de beta-lactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2010; 27(3): 345-51.
17. Llance LM. Estudio de la Resistencia in vitro de cepas de *Shigella* frente a 20 antimicrobianos en el Hospital Carrión 1999 – 2001. Tesis para optar el Título de Especialista en Patología Clínica. Lima, Perú. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2002.
18. Guerrero C, Guillén A, Rojas R, Bravo N, Muñoz. Serotipos y resistencia antibiótica en *Shigella spp* aisladas de infecciones intestinales, Lima, 2012. *Revista ECI Perú*. 2013;10:1.
19. Guevara JM, Cipriani R, Giraldo D, et al. *Shigella sonnei* ¿Está ocurriendo un cambio en nuestro medio? *Analisis Facultad de Medicina*. 2012; 73:1.
20. Kosek M, Yori PP, Pan WK, et al. Epidemiology of highly endemic multiply antibiotic-resistant shigellosis in children in the Peruvian Amazon. *Pediatrics* 2008; 122(3):541-549.
21. Levine M, DuPont H, Formal S, et al. Pathogenesis of *Shigella dysenteriae* 1 (Shiga) Dysentery. *J Infect Dis*. 1973; 127(3): 261-270.
22. O'Brien A, Holmes R. Shiga and Shiga-Like Toxins. *Microbiological Reviews*. 1987; 51: 206-220.
23. Schroeder G, Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella spp.*: Controlling host cell signaling, invasion, and death by Type III Secretion. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21(1): 134-156.
24. Grupo de Microbiología, Instituto Nacional de Salud de Colombia. *Salmonella y Shigella*. Bogotá: Instituto Nacional de Salud de Colombia; 2012.
25. Mireille B, Edilberto N, Guilherme B, Luciano A, Francisco P, Paula P. *Shigella* in Brazilian children with acute diarrhoea: prevalence, antimicrobial resistance and virulence genes. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013; 108(1): 30-35.
26. Jin Q, Yuan Z, Xu J, et al. Genome sequence of *Shigella flexneri* 2a: insights into pathogenicity through comparison with genomes of *Escherichia coli* K12 and O157. *Nucleic Acids Research*. 2002; 30(20): 4432-4441.
27. Noriega FR, Losonsky G, Lauderbaugh C, Liao FM, Wang MS, Levine MM. Engineered delta aguabA delta virG *Shigella flexneri* 2a strain CVD 1205: construction, safety, immunogenicity, and potential efficacy as a mucosal vaccine. *Infect Immun*. 1996; 64: 3055-3061.

Recibido: 05/05/2014

Aceptado: 09/06/2014