

SUMARIO

Editorial.....	1
Sumario.....	2
Boletín informativo.....	3
Novedades.....	4
SEPARATA	
Gestión integral de la Información como mejora de calidad en el laboratorio bioquímico.	5
Perfil de resistencia a azitromicina en aislamientos de <i>Shigella</i> spp. aisladas de coprocultivos en pacientes del Hospital de niños de la Santísima Trinidad, de la provincia de Córdoba, Argentina.	10

Comisión Directiva

Presidente
 Vicepresidente
 Secretario de actas
 Secretario de hacienda
 Secretario gremial
 Secretario de cultura y acción social
 Secretario de relaciones públicas, prensa y propaganda
 Secretario de asuntos universitarios y científicos
 Secretarios Suplentes

Dra. VIDELA D. Isabel (MP 1289)
 Dr. OVEJERO Gustavo (MP 2923)
 Dra. GEISBUHLER, Myriam (MP 2132)
 Dr. BIANCHI Oscar Luis (MP 1694)
 Dra. BUJEDO Noemí Lucía (MP 729)
 Dra. LONDERO Silvia (MP 2922)
 Dra. ALONSO Gabriela (MP 2169)
 Dr. MARTINEZ, Juan (MP 3095)
 Dra. MIRA, María Alejandra (MP 3252)

Tribunal de Honor

Miembros Titulares:

Dr. RUIZ Dante J. (MP 1377)
 Dra. BÍSARO Lyda (MP 894)
 Dra. FRANCHIONI, Liliana (MP 1315)

Miembros Suplentes:

Dra. SANTA COLOMA, Marina (MP 3133)
 Dr. MOCHULSKI Daniel (MP 3270)
 Dra. ARGUELLO Elizabeth (MP 2898)

Comisión Revisora de Cuentas

Miembros Titulares:

Dr. PITTAVINO Héctor (MP 2406)
 Dra. GUEVARA Lila (MP 4414)
 Dra. ALVAREZ Susana (MP 2983)

Miembros Suplentes:

Dra. BADO Mónica (MP 2123)
 Dra. AMAYUSCO, Clara (MP 1014)

Encargados de Áreas:

Área Contable: Contadora Viviana ARIAS
Área Facturación: Sr. Silvia FLORES
Área Informática: A. de Sistemas Bernard Ralph CUMMINGS
Proveeduría: Sr. Ernesto BUTELER

Asociación de Bioquímicos de Córdoba

Personería Jurídica N°344 "A"
 Decreto N° 9647

Presencia Bioquímica es un medio de difusión propiedad de la Asociación de Bioquímicos de Córdoba

Director general
 Dra. Videla Dora Isabel

Director ejecutivo
 Dra. Alonso Gabriela

Director administrativo
 Dr. Bianchi Oscar

Comité científico
 Dra. Balseiro María Isabel ✚
 Dr. Bocco José Luis
 Dra. Massa María Angélica
 Dr. Moretti Edgardo
 Dr. Ovejero Gustavo
 Dra. Romero Marta
 Dra. Salgado Susana
 Dr. Gennero Daniel
 Dra. Basso Beatriz
 Dr. Juan Martínez

Redacción y administración
 9 de Julio 1085
 Tel. 0351 4232153
 CP 5000
 Córdoba
 e-mail: abioc@fibertel.com.ar

Presencia Bioquímica, es una publicación de distribución gratuita.
 Los artículos firmados son de exclusiva responsabilidad del autor. El material publicado puede ser reproducido sin autorización, citando la fuente. Registro de propiedad intelectual N° 14796738 IF-2020 ISSN 0326-0070

Impreso en "Favre Impresiones S.R.L."
 Bucharcho 1319 - B° Pueyrredón
 Tel: 351-7037678 - Córdoba

PERFIL DE RESISTENCIA A AZITROMICINA EN AISLAMIENTOS DE *Shigella* spp. AISLADAS DE COPROCULTIVOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL DE NIÑOS DE LA SANTÍSIMA TRINIDAD, DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA, ARGENTINA.

Autores:

Matias L. Rosa, Dario C. Arbello, Oscar J. Jacome, Patricia C. Montanaro

Matias L. Rosa: Postulante de la Especialidad en Bacteriología Clínica Laboratorio de Bacteriología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

Dario C. Arbello: Técnico de Laboratorio - Laboratorio de Bacteriología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

Oscar J. Jacome: Bioquímico, especialista en Bacteriología Clínica Laboratorio de Bacteriología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

Patricia C. Montanaro: Bioquímica, especialista en Bacteriología Clínica - Laboratorio de Bacteriología del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad.

HOSPITAL DE NIÑOS DE LA SANTÍSIMA TRINIDAD DE LA CIUDAD DE CÓRDOBA
ROSA, LUIS MATIAS
cba_matias77@hotmail.com

Abreviaturas empleadas

AMP: Ampicilina.
ANLIS: Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán".
AZI: Azitromicina
CDC: Control Disease Center.
CIM: Concentración Inhibitoria Mínima.
CLED: Agar cistina-lactosa deficiente en electrolitos
CLSI: Clinical Laboratory Standards Institute.
ECV: Epidemiological Cutoff Value (Punto de corte epidemiológico)
ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
GEA: Gastroenteritis aguda.
PCR: Reacción en cadena de la Polimerasa
PMN: Polimorfonucleares.
TMS: Trimetoprima/Sulfametoxazol.

Resumen

Se evaluó el perfil de resistencia a Azitromicina (AZI) en aislamientos de *Shigella* spp., aisladas de coprocultivos durante el periodo Enero 2011 - Mayo 2016 de pacientes que concurren al Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba con clínica de gastroenteritis. Se determinó la CIM a través del método de dilución en agar, se analizó su frecuencia, global y por especie, y se evaluó la resistencia siguiendo los criterios de interpretación del CLSI que a la fecha solo propone puntos de cortes epidemiológicos (ECV) para distinguir

cepas de *Shigella* spp. "sensibles" de las "resistentes" a AZI. Se obtuvieron dos aislamientos, uno del año 2012 y otro del año 2016, ambos con valores de CIM > 32 ug/ml considerados fenotípicamente resistentes según los EVC, confirmado luego por medio de una PCR que detecta la presencia del gen *mph(A)*. La aparición de cepas resistentes a la AZI en otras partes del mundo pondera la necesidad de mantener una correcta vigilancia para esta opción terapéutica.

Introducción

La gastroenteritis aguda (GEA) constituye una patología frecuente y de alto impacto en la salud pública principalmente en países en desarrollo causando considerables niveles de morbilidad y mortalidad, siendo una de las diez principales causa de muerte en el mundo¹. La población infantil es una de las más vulnerables a esta afección y se estima que para este grupo, las enfermedades diarreicas son la segunda mayor causa de muerte principalmente en niños menores de cinco años^{2,3,4}.

Si bien existe una gran diversidad de virus, bacterias y parásitos que pueden causar GEA, *Shigella* spp. es uno de los principales agentes etiológicos que se aísla en nuestro medio local^{5,6}. Se trata de un bacilo gram negativo, no móvil, que pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, que fermenta la glucosa y que son oxidasa negativos. Serológicamente se han reconocido cuatro especies de *Shigella* en función de los antígenos somáticos (polisacáridos) "O" clasificándose en los serogrupos A, B, C y D: *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* y *Shigella boydii*, respectivamente, los cuales incluyen múltiples serotipos.^{7,8}

La infección por *Shigella* se caracteriza por fiebre elevada, calambres abdominales, tenesmo y diarrea. En la mayoría de los casos las deposiciones contienen sangre y moco (pus), con presencia de polimorfonucleares (PMN) visibles en tinción con Fucsina de la materia fecal, siendo este signo uno de los mejores predictores para advertir la presencia de un cuadro de disentería con invasión y penetración de la mucosa del colon y a veces del íleon terminal, evidenciado con una simple tinción en el laboratorio y que permite orientar sobre la gravedad del cuadro.^{9,10}

Si bien el tratamiento antibiótico no siempre está indicado por la capacidad de autolimitación de estos cuadros¹¹, en determinadas situaciones es necesaria su utilización para evitar complicaciones, más aún en pacientes con riesgo clínico comprobado¹²⁻¹³.

El uso inadecuado de los antimicrobianos ha provocado con el tiempo, la aparición de niveles altos de resistencia a algunos de ellos. Las cepas de *Shigella* se han vuelto progresivamente resistentes a múltiples agentes antimicrobianos, inicialmente a las sulfonamidas, luego a tetraciclina, cloranfenicol y posteriormente a ampicilina (AMP) y trimetoprima/sulfametoxazol (TMS).^{14, 15, 16, 17}

La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (ESPGHAN) recomienda en su última actualización del año 2014 el uso de AZI, de la familia de los macrólidos, como tratamiento empírico vía oral para casos no severos de gastroenteritis por *Shigella* spp.¹⁸

Tomando esta pauta, los profesionales médicos del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la ciudad de Córdoba comenzaron a incluir AZI desde el año 2014 como antibiótico de primera línea vía oral, no solo por su efectividad clínicamente comprobada,¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹ sino también para evitar el uso excesivo de otras opciones, como por ejemplo cefalosporinas de tercera generación o fosfomicina, en un intento de evitar el aumento de los niveles de resistencias para estas familias de antimicrobianos.

Sin embargo, ya existen publicaciones en distintas partes del mundo donde se reportan aislamientos de *S. sonnei* y *S.*

flexneri con sensibilidades disminuidas y/o resistentes a AZI^{22-23-24e} incluso se describen casos donde hubo falla de tratamiento con esta droga²⁵. La mayoría de los trabajos refiere a población adulta y a casos de resistencia en pacientes VIH positivos, mientras que es escasa la información en población pediátrica.

Si bien existen muchos genes que confieren resistencia a los macrólidos, en gran parte de los casos donde se observó resistencia a AZI se detectó "mphA", un gen plasmídico de resistencia a macrólidos que codifica una enzima, la macrólido-2'-fosfotransferasa que inactiva a la AZI y limita su utilidad para el tratamiento de la shigelosis.^{26, 27, 28}

No hay a la fecha de la redacción de este trabajo publicaciones de puntos de corte clínicos de AZI para *Shigella* spp; el CLSI solo ha publicado puntos de corte epidemiológicos (Epidemiological Cutoff Value - ECV), representando valores de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) que ayudan a separar dentro de un grupo de microorganismos, a las poblaciones bacterianas sin mecanismos de resistencia (salvajes) de aquellas que si los poseen (no salvajes), pero solo basado en fenotipos de CIM, es decir, en información in vitro únicamente.²⁹⁻³⁰⁻³¹

Estos puntos de corte epidemiológicos pueden utilizarse para interpretar los resultados de los estudios de sensibilidad en casos en los que no hay suficiente información para establecer puntos de corte clínicos y son los que usaremos para evaluar nuestros resultados.^{32,33}

En un contexto de creciente resistencia a los antimicrobianos y de cada vez menos opciones para combatir las infecciones bacterianas, se hace imprescindible tener conocimiento de los niveles de resistencia a los antibióticos en nuestra población y realizar una vigilancia continua con el fin de poder tomar las medidas y correcciones necesarias para evitar el agravamiento de este problema.

Objetivos

- Determinar la CIM por el método de dilución en agar a AZI en aislamientos de *Shigella* spp. aisladas de coprocultivos durante el período enero 2011- mayo 2016 en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la ciudad de Córdoba.
- Describir la distribución de las frecuencias de CIM obtenidas (global y por especie).
- Evaluar el nivel de resistencia a AZI a lo largo del periodo estudiado teniendo en cuenta los ECV.
- Conocer que mecanismo genético estuvo involucrado en aquellas cepas que sean consideradas como resistentes a AZI de acuerdo a los ECV propuestos por el CLSI.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, experimental.

Aislamientos

Se analizaron cepas de *Shigella* spp. aisladas de coprocultivos de pacientes que concurren con clínica de GEA al Hospital de Niños de la Santísima Trinidad en el periodo comprendido entre el año 2011 y mayo de 2016. Todas las muestras se analizaron de manera anónima sin vinculación directa con los pacientes.

Se realizó tinción con Fucsina de las heces para evaluar respuesta inflamatoria a través de la presencia de PMN. Las cepas se conservaron en caldo glicerol en freezer, y luego fueron recuperadas en medio CLED para verificar su viabilidad. Las mismas fueron tipificadas mediante pruebas bioquímicas manuales convencionales y su serotipificación fue realizada por medio de antisueros provistos por la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán" (ANLIS).

Estudio de susceptibilidad in vitro

Del total de aislamientos, solo se tomaron los de *S. flexneri* y *S. sonnei* para determinar la CIM por el método de dilución en agar Mueller Hilton a AZI. El resto de las especies no se tomaron en cuenta por tratarse de aislamientos de frecuencia muy baja.

Se adquirió Azitromicina Dihidratada de forma comercial con su respectiva información técnica y físico-química certificada por el proveedor.

En lo que refiere tanto a la preparación de las soluciones de antibiótico, preparación de las placas de agar y del inóculo bacteriano, se realizó siguiendo las indicaciones provistas por las normas propuestas por el CLSI.³² Las concentraciones probadas fueron (0; 0,5; 1; 2; 4; 8; 16; 32 y 64) ug/ml. Los inóculos bacterianos se sembraron sobre la superficie del agar utilizando un replicador con 32 pocillos de capacidad de transferencia. Se utilizó cepa de *S. aureus* ATCC 29213 para validar la metodología. Las placas se incubaron en estufa a 37°C por 24 horas y la lectura se realizó bajo fondo oscuro.

Se tomaron en cuenta los puntos de corte epidemiológicos propuestos por CLSI para asignar la categoría de sensible o resistente.

A los aislamientos considerados como resistentes a azitromicina se les realizó además estudio de susceptibilidad in vitro por la técnica de difusión en agar Mueller Hilton por el método de Kirby – Bauer, el inóculo bacteriano se ajustó al 0,5 de la escala Mac Farland. Se utilizó disco de azitromicina de 15 ug y las placas fueron incubadas a 35° C por 24 horas. Se utilizó cepa de *S. aureus* ATCC 25923 para validar el procedimiento.

Finalmente, los aislamientos con valores de CIM categorizados como resistentes, se enviaron al Instituto Dr. Carlos G. Malbrán para la confirmación por técnicas de biología molecular de los genes que codifican la resistencia a macrólidos. La metodología empleada consistió en una PCR estándar para el gen mph (A)²⁸.

Tratamiento estadístico de los datos

A partir de los datos obtenidos de CIM se procesaron estadísticamente mediante software InfoStat (versión 2018). Para la variable CIM a Azitromicina se calcularon los parámetros descriptivos mediana (CIM50) y percentil 90 (CIM90). Para las variables categóricas se calcularon las frecuencias porcentuales. Los resultados se presentan en forma de gráficos o tablas según corresponda. Se aplicó el test chi-cuadrado y la prueba de comparación de medianas, para comparar el comportamiento diferente entre la CIM de ambas especies (*S. flexneri* y *S. sonnei*). Se tomó como valor de significancia a $\alpha=0,05$

Resultados

Características epidemiológicas y microbiológicas de la muestra.

Se recuperaron un total de n=691 aislamientos de *Shigella* spp. a partir de coprocultivos de pacientes pediátricos con cuadros de diarrea durante el periodo de estudio. El 50,2 % de los pacientes fueron de sexo femenino y el 49,8% restante de sexo masculino.

En relación a la edad de los pacientes, la distribución hallada fue la siguiente: menores de 1 año un 7,8% (n = 54), entre 1-5 años 64,8% (n = 448), entre 6-10 años 21,6% (n= 149) y finalmente entre 11-15 años 5,8% (n = 40).

Del total de aislamientos, 78,1 % corresponde a *S. flexneri*, 21,3% a *S. sonnei* y el 0,6% a *S. boydii*. No hubo durante el estudio aislamiento de *S. dysenteriae*.

Respecto a *S. flexneri*, el serotipo 2 fue aislado en el 63,6% de los casos. El análisis por medio de tinción de la materia fecal arrojó que el 70,3 % de los pacientes tenían respuesta inflamatoria con presencia de PMN (Tabla 1).

Tabla 1: Características microbiológicas de la muestra.

	n	%	
Tipos de aislamientos (Serogrupos y Serotipos)	<i>flexneri</i> 1	22	3,2%
	<i>flexneri</i> 2	440	63,6 %
	<i>flexneri</i> 3	24	3,5%
	<i>flexneri</i> 6	5	0,7%
	<i>flexneri</i> atípica	49	7,1%
	<i>sonnei</i>	147	21,3%
	<i>boydii</i>	4	0,6%
Respuesta inflamatoria	PMN (+) >5/cpo 100X	70,3%	
	PMN (-) <5/cpo 100 X	29,7%	

Distribución de las frecuencias de CIM obtenidas

Se determinó la concentración inhibitoria mínima a AZI a 687 aislamientos; 540/687 (78.6%) fueron *S. flexneri* y 147/687 (21.4%) fueron *S. sonnei*.

Los parámetros estadísticos de la CIM combinada para el total de la muestra fueron los siguientes: se obtuvo un valor mínimo de 0,5 ug/ml y un máximo superior a 32 ug/ml. Los parámetros centrales obtenidos fueron: la mediana (CIM50) para todos los casos fue igual a 4 ug/ml y el percentil 90 (CIM90) igual a 8 ug/ml.

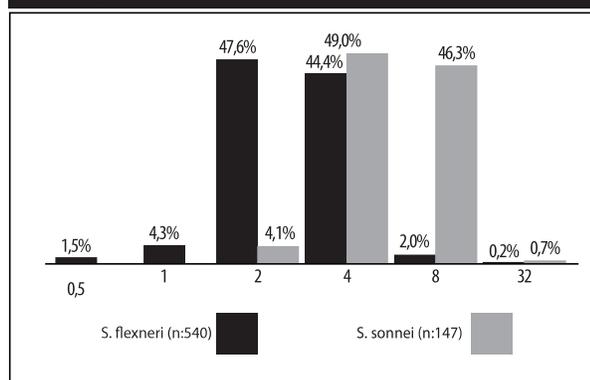
En el análisis por separado, según especie, se observó que en el caso de las *S. flexneri* la (CIM50) fue igual a 2 ug/ml y la (CIM 90) fue de 4 ug/ml; en cambio para *S. sonnei* la (CIM 50) fue de 4 ug/ml y la (CIM 90) fue de 8 ug/ml (Tabla 2).

Tabla 2: Valores de CIM (ug/ml) global y por especie

Estadísticos	Total (n=687)	<i>S. flexneri</i> (n=540)	<i>S. sonnei</i> (n=147)
Mínimo	0,5	0,5	2,0
Máximo	>32	>32	>32
Mediana (CIM50)	4	2	4
P90 (CIM90)	8	4	8

Al comparar el parámetro CIM50 entre los tipos de cepas se comprobó que los valores de CIM para la *S. sonnei* fueron superiores a los de *S. flexneri*, y aplicando el test estadístico se concluye que la diferencia es significativa ($p=0,0001$) entre ambas poblaciones. De esta manera observamos que *S. sonnei* exhibe un rango más alto de valores de CIM.

Al analizar la distribución de la variable CIM a AZI, para los dos tipos de especies, podemos observar que ambas se comportan de manera diferente, con un corrimiento de CIM más altas por parte de *S. sonnei*. En el grupo de *S. flexneri* los valores de CIM con mayor predominio fueron 2 y 4 ug/ml y para el grupo de *S. sonnei* los más frecuentes fueron 4 y 8 ug/ml (Figura. 1). La diferencia entre estas distribuciones resultó estadísticamente significativa ($p=0,0001$).

Figura 1: Distribución de CIM según especies de Shigella. ($p=0,0001$).**Aislamientos resistentes a azitromicina según los EVC**

Recientemente, CLSI proporcionó puntos de corte epidemiológicos (ECV) para evaluar la resistencia a AZI en *S. flexneri* (difusión por disco y CIM) y *S. sonnei* (solo CIM).³³ Estos puntos de corte son los que utilizamos para evaluar la posible resistencia a Azitromicina en nuestros aislamientos (Tabla 3).

Tabla 3: Puntos de Corte Epidemiológicos en Enterobacterias para Azitromicina - CLSI

Cont. del Disco	Diámetro ECV (mm)		MIC ECV (µg/mL)		Comentarios
	WT	NWT	WT	NWT	
15 µg	≥16	≤15	≤8	≥16	Para usar con <i>S. flexneri</i>
-	-	-	≤16	≥32	Para usar con <i>S. sonnei</i>

Abreviaturas: ECV, punto de corte epidemiológico; MIC, concentración inhibitoria mínima; NWT, tipo no salvaje; WT, tipo salvaje. Adaptado de CLSI - Guía M100 - 27th. Edición Pag.40.-

En el periodo de estudio se obtuvieron solamente dos aislamientos de *Shigella* spp, que mostraron valores de CIM superiores a los puntos de corte epidemiológicos que establece el CLSI.

Siguiendo esas normas, se consideró resistente a un aislamiento del año 2012 correspondiente a una *S. flexneri* con CIM>32 ug/ml y a un aislamiento del año 2016 de una *S. sonnei* también con una CIM>32 ug/ml. En cuanto a los datos epidemiológicos de los aislamientos resistentes, la edad y sexo indicaron que fueron dos pacientes masculinos de 4 y 5 años respectivamente, ambos con respuesta inflamatoria positiva.

Tabla 4: Características y perfil antimicrobiano de los casos de Shigella azitromicina resistente

Antibióticos	<i>S. sonnei</i>	<i>S. flexneri</i>
Edad	4 años	5 años
Sexo	Masculino	Masculino
Ampicilina	R	R
Cefpodoxima	S	S
Piperacilina/Tarzobactam	S	S
Cefotaxina	S	S
Gentamicina	S	S
Azitromicina	R (6mm)/CIM>32	R (6mm)/CIM>32
Ciprofloxacina	S	S
Nitrofurantoina	S	S
Amoxicilina/Acido clavulánico	S	I
Ceftazidina	S	S
Cefepina	S	S
Amicacina	S	S
Trimetoprina/Sulfametoxazol	R	R
Cloranfenicol	S	I
Fosfomicina 200	S	S
Colistin	13 mm	15 mm
BLEE	Negativo	Negativo
PCR1	mphA Positivo	mphA Positivo
PCR2	TEM Positivo	TEM Positivo
Agar Spot COL	Negativo - Sensible a Colistin	Negativo - Sensible a Colistin
Año de aislamiento	2012	2016
Respuesta Inflamatoria (tinción de heces)	PMN (+)	PMN(+)

La tabla 4 resume las principales características microbiológicas, epidemiológicas y el perfil antimicrobiano de los dos aislamientos considerados resistentes a AZI. Ambas cepas fueron derivadas al Instituto Malbrán (ANLIS) para la confirmación por técnicas moleculares. En ambas cepas se encontró el gen *mph(A)*, un gen plasmídico de resistencia a macrólidos que codifica una enzima, la macrólido-2'-fosfotransferasa que inactiva a la AZI y limita su utilidad para el tratamiento de la shigelosis, pudiendo confirmar de esta manera la resistencia de nuestros aislamientos a esta droga.

Discusión

El hospital de Niños de la Santísima Trinidad de la Ciudad de Córdoba ha adoptado el uso de AZI vía oral de acuerdo a las normas vigentes de la última actualización de la ESPGHAN del año 2014,¹⁸ es correcta indicarla luego de que se ha realizado la valoración clínica del paciente al momento de la consulta junto con otros datos de laboratorio y de sus antecedentes personales.

A la espera del resultado del coprocultivo, esto es, confirmación del agente etiológico, y del antibiograma definitivo, AZI permite cubrir no solo cuadros de diarrea enteroinvasiva por *Shigella* spp. sino también por otros microorganismos como por ejemplo, *Campylobacter* spp. que también puede conducir a una diarrea con disentería y que tiene bajo nivel de resistencia a los macrólidos.^{34,35}

En comparación con otras drogas, AZI también muestra algunas ventajas. Su elección limita el uso de otras opciones terapéuticas, como por ejemplo fosfomicina, para circunstancias de mayor gravedad o complicaciones más severas de los cuadros de diarrea enteroinvasiva, e incluso para gérmenes multiresistentes.

Dado que a Ciprofloxacina se la resguarda para pacientes mayores a 18 años, esto debido al grado variable de toxicidad de las fluoroquinolonas en los niños, otra vez AZI se muestra como una alternativa válida.³⁶

AMP y TMS han mostrado un alto porcentaje de resistencia, cifras no solo locales, sino que es un fenómeno que se ha descrito en varias partes del mundo, con lo cual se descarta su uso de manera empírica.^{14,16}

Por último, opciones como Ceftriaxona, cefalosporina de 3 generación, es la indicada para el tratamiento empírico por vía endovenosa cuando la valoración clínica así lo estime necesario y el paciente tenga criterio de internación.^{18,37}

En Estados Unidos, el Sistema Nacional de Monitoreo de la Resistencia a los Antimicrobianos (NARMS) informó en 2015 que el nivel de resistencia a Azitromicina para las enterobacterias llegaba al 9.8%.³⁸ Puntualmente para el género *Shigella* no hemos encontrado datos sobre nivel de resistencia en la Argentina. En cambio, si hemos podido observar que en los últimos años han aumentado los informes de cepas con sensibilidad disminuida e incluso, resistentes a la AZI, en distintas partes del mundo, situación que ha sido bien documentada por el CDC.^{37,39}

Mientras que *Shigella flexneri* mostró rangos de CIM entre los 2 y 4 ug/ml, *Shigella sonnei* lo hizo principalmente entre un rango de CIM de 4 a 8 ug/ml mostrando un leve corrimiento hacia CIM más altas y este comportamiento concuerda con trabajos recientes que han sido publicados en otras partes del mundo.²⁴

Solo obtuvimos dos aislamientos confirmados como resistentes del total de los aislamientos. Consideramos apropiados este tipo de estudios de manera tal de poder observar en el tiempo cambios en los perfiles de susceptibilidad a los antimicrobianos en un contexto de cada vez más resistencia y menos opciones terapéuticas nuevas. En referencia a esto, el Laboratorio de Bacteriología de este nosocomio, comenzó a probar de rutina el disco de AZI desde el mayo 2016 con el fin de testear esta resistencia que está en auge.

La estrategia parece dar resultados, debido a que en etapas finales de la redacción de este trabajo se obtuvo otro aislamiento de *Shigella flexneri* 2 con un diámetro de disco de AZI de 6mm, y cuya resistencia fue confirmada detectando del gen *mph(A)*.

Se hace imprescindible que se continúe con la investigación en este tema y que podamos contar en corto plazo con puntos de corte clínicos aceptados los cuales son considerados predictores más robustos de los resultados clínicos y que aún hoy no han sido definidos por los centros encargados a tal fin (CLSI- EUCAST).

Conclusión

A través de nuestros resultados podemos corroborar los bajos niveles de resistencia a AZI en *Shigella flexneri* y *S. sonnei* en la población pediátrica que concurre al Hospital de Niños, más allá de los datos bibliográficos que se tenían de otras partes del mundo y del éxito clínico comprobado a diario con su uso. Estos resultados junto con otras virtudes de AZI como el bajo costo de esta droga, los bajos niveles de resistencia, la posibilidad de cubrir empíricamente otros agentes bacterianos productores de diarreas invasivas, como *Campylobacter* spp. a la espera del diagnóstico definitivo limitando el uso de otras opciones terapéuticas reservadas para casos más graves, respaldan el uso de AZI como tratamiento de la shigelosis en niños como primera opción vía oral. A partir de estos datos hemos podido presentar información que desconocíamos y desde de la cual, junto con la vigilancia continua que se implementó en 2016, contribuir al conocimiento de esta resistencia en auge, con el objetivo de reforzar su adecuado uso como tratamiento empírico de gastroenteritis aguda en pediatría.

Referencias bibliográficas

- 1-World Health Organization.[Internet].Las 10 principales causas de defunción. Mayo 2018. Publicado en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- 2-World Health Organization.[Internet].Enfermedadesdiarreas.Mayo 2017.Publicado en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
- 3-Lanata, C. F. et al. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review.

- [Internet].PLoSOne, v. 8, n. 9, p. e72788, 2013. ISSN 1932-6203. Publicado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24023773>
- 4-Walker, C. L. et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea.[Internet]. Lancet, v. 381, n. 9875, p. 1405-16, Abril 2013. ISSN 1474-547X.Publicado en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2358272>
- 5-Cortes, P.R.. Etiología de la diarrea bacteriana aguda en pacientes pediátricos de la ciudad de Córdoba. COBICO.

- Febrero 2013. [Internet]. Publicado en: <http://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2014/02/Dra.-Huerta-VERSION-FINAL-corregido-noviembre-2013-febrero.pdf>
- 6-Vidal Delgado, C.B. Prevalencia de enteropatógenos en gastroenteritis aguda de pacientes del Hospital de Niños de la Santísima Trinidad Córdoba, Argentina. COBICO. 2014. [Internet]. Publicado en: <http://www.cobico.com.ar/wp-content/archivos/2015/05/vidal.pdf>
- 7-Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases – Séptima edición – Pág 1395
- 8-World Health Organization. [Internet] Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to Shigella dysenteriae type 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2005. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43252/924159330X.pdf?sequence=1>
- 9-<https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consenso-de-diarreas-agudas-en-la-infancia.pdf>
- 10-Clinical Predictors of Acute Bacterial Diarrhea in Young Children - Thomas G. DeWitt, Kim F. Humphrey, Paul McCarthy - Pediatrics Oct 1985, 76 (4) 551-556;
- 11-Yalda Lucero A. et al. Etiología y manejo de la gastroenteritis aguda infecciosa en niños y adultos. [Internet]. Rev. Med. Clin. Condes. 25(3) 463-472. Año 2014. Publicado en: https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/3%20abril/10 Dra.Lucero.pdf
- 12-Bruno M, Ellis A. Consenso para el uso adecuado de antibióticos en el niño menor de 36 meses con fiebre sin foco de infección evidente. Resumen ejecutivo. [Internet]. Arch Argent Pediatr 2017; 115(2):205-206. Publicado en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v115n2/v115n2a30.pdf>
- 13-Sociedad Argentina de Pediatría. [Internet]. Diarrea aguda en la infancia - Actualización sobre criterios de diagnóstico y tratamiento. Consenso Nacional. Año 2003. Publicado en: <http://www.sap.org.ar/uploads/consensos/consenso-de-diarreas-agudas-en-la-infancia.pdf>
- 14-Suarez, M.E. et al. Resistencia de Shigella spp. a los antimicrobianos en Córdoba, Argentina, durante el período 1990-1997. [Internet]. Rev. Panam Salud Pública. 2000;7(2):113-7. Publicado en: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2000.v7n2/113-117/>
- 15-Manera, C. Prevalencia y resistencia antimicrobiana de shigella en un hospital regional. COBICO. Feb 2017. [Internet]. Publicado en: <http://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2017/02/PREVALENCIA-Y-RESISTENCIA-ANTIMICROBIANA-DE-SHIGELLA-EN-UN-HOSPITAL-REGIONAL.pdf>
- 16-Mengistu, G. Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Patterns of Salmonella serovars and Shigella species. [Internet]. J Microb Biochem Technol S2:006. doi:10.4172/1948-5948.S2-006. Año: 2014. Publicado en: <https://www.omicsonline.org/open-access/prevalence-and-antimicrobial-susceptibility-patterns-of-salmonella-serovars-and-shigella-species-1948-5948.S2-006.php?aid=23968>
- 17-Pickering, LK. Antimicrobial resistance among enteric pathogens. Semin Pediatr Infect Dis 2014; 15:71-7.
- 18-Guarino, A. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014. JPGN 2014;59: 132-152 Publicado en: http://www.espgan.org/fileadmin/user_upload/guidelines_pdf/Guidelines_2404/European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology_26.pdf
- 19-Khan, WA. Treatment of shigellosis. V. Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double-blind, randomized, controlled trial. [Internet]. Ann Intern Med 126:697-703. Año 1997. Publicado en: <http://annals.org/aim/article-abstract/710492/treatment-shigellosis-v-comparison-azithromycin-ciprofloxacin-double-blind-randomized-controlled?volume=126&issue=9&page=697>
- 20-Basualdo, W. Randomized comparison of azithromycin versus cefixime for treatment of shigellosis in children. [Internet]. Pediatr Infect Dis J 22:374-377. Año: 2003. Publicado en: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2003/04000/RANDOMIZED_COMPARISON_OF_AZITHROMYCIN_VERSUS.19.aspx
- 21-Miron, Dan M.D. Azithromycin as an alternative to nalidixic acid in the therapy of childhood shigellosis. [Internet]. The Pediatric Infectious Disease Journal: April 2004 - Volume 23 - Issue 4 - p 367-368. Brief Reports. Publicado en: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2004/04000/AZITHROMYCIN_AS_AN_ALTERNATIVE_TO_NALIDIXIC_ACID.22.aspx
- 22-Katherine, E. H. Shigella with Decreased Susceptibility to Azithromycin Among Men Who Have Sex with Men — United States, 2002–2013. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014 Feb 14; 63(6): 132–133. Publicado online 2014 Feb 14. Publicado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4584870/>
- 23-Gaudreau, C. Shigella spp. with Reduced Azithromycin Susceptibility, Quebec, Canada, 2012–2013. [Internet]. Emerg Infect Dis. 2014 May; 20(5): 854–856. Publicado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4012797/>
- 24-Darton, T. et al. Azithromycin Resistance in Shigella spp. in Southeast Asia. [Internet]. Antimicrob. Agents Chemother. April 2018 vol. 62 no. 4 e01748-17. Publicado en: <http://aac.asm.org/content/62/4/e01748-17.long>
- 25-Hassing, R.J. et al. Case of Shigella flexneri infection with treatment failure due to azithromycin resistance in an HIV-positive patient. [Internet]. Infection. 2014 Aug; 42(4):789-90. Publicado en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24488332>
- 26-Boumghar-Bourtchai, L, et al. Macrolide-Resistant Shigella sonnei. [Internet]. Emerg Infect Dis. 2008;14(8):1297-1299. Publicado en: <https://doi.org/10.3201/eid1408.080147>
- 27-Rebecca Leigh Howie, et al. Reduced Azithromycin Susceptibility in Shigella sonnei, United States. [Internet]. Microbial Drug Resistance. Volume: 16 Issue 4: December 1, 2010. Publicado en: <http://doi.org/10.1089/mdr.2010.0028>
- 28-Faccone, D. Lucero, C. Emergence of azithromycin resistance mediated by the mph(A) gene in Salmonella Typhimurium clinical isolates in Latin America. Journal of Global Antimicrobial Resistance. Valid from 2018-06-01. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.04.011>
- 29-Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Testing: Twenty-Sixth Informational Supplement M100-S26. CLSI, Wayne, PA, USA, 2016. Publicado en: <https://clsi.org/>

- 30-EUCAST. Antimicrobial Wild-Type Distributions of Microorganisms: *Shigella* spp.- 2018. Publicado en: <https://mic.eucast.org/Eucast2/SearchController/search.jsp?action=performSearch&BeginIndex=0&Midif=mic&NumberIndex=50&Antib=-1&Specium=17>.
- 31-Estrella, M. et al. Estudios de sensibilidad en levaduras. Actualización y novedades. [Internet]. *EnfermInfeccMicrobiol-Clin*. 2013;31(Supl 1):53-58. Publicado en: <https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/micologia/ccs-2011-micologia.pdf>
- 32-Clinical Laboratory Standards Institute estadounidense (CLSI). M100 - Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 28th Edition. Año 2018. Publicado en: <http://www.facm.ucl.ac.be/intranet/CLSI/CLSI-2018-M100-S28-unlocked.pdf>
- 33-European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (EUCAST) Clinical Breakpoint Tables v. 8.1, valid from 2018-05-15. Año 2018. Publicado en: http://www.eucast.org/files/admin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf
- 34-J Engberg, FM Aarestrup, DE Taylor, et al, Nachamkin. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerg. Infect. Dis*. 2001; 7:24-34.
- 35-A Gibreel, and DE Taylor. Macrolide resistance Gibreel, A., and D. E. Taylor. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J. Antimicrob. Chemother*. 2006; 58:243-55
- 36-Williams, Phoebe C M, Berkley, J.A. "Guidelines for the treatment of dysentery (shigellosis): a systematic review of the evidence." *Paediatrics and international child health vol. 38,sup1* (2018): S50-S65. doi:10.1080/20469047.2017.1409454
- 37-Uptodate.com/contents/shigella-infection-treatment-and-prevention-in-children.-
- 38-National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS) – Publicado en: <https://www.cdc.gov/narms/publications.html>
- 39-Ciprofloxacin- and Azithromycin-Nonsusceptible Shigellosis in the United States -Distributed via the CDC Health Alert Network
June 4, 2015, 14:00 ET (2:00 PM ET)
CDCHAN-00379. Publicado en: <https://emergency.cdc.gov/han/han00379.asp>

#QuedateEnCasa