

EXPERIENCIA CLINICA

Patrones de sensibilidad in vitro y comportamiento clínico de Shigella

LUIS DELPIANO M.¹, HUGO TEJERINA M.², ERNA CONA T.³ y CARMEN L. AVILES L.¹

SUSCEPTIBILITY PATTERNS AND CLINICAL PRESENTATION OF SHIGELLA

Shigella is an important cause of diarrhea in children, with an increasing prevalence of antibiotic resistance during the past years making the choice of an empiric therapy in dysentery difficult. Between 1997 and 1999, 163 isolated *Shigella* strains were studied in vitro for susceptibility to antibiotics. *S. sonnei* represented 63% of the isolated strains. Antimicrobial resistance patterns have increased, specially for commonly used antimicrobials. The strains studied were 95% resistant to ampicillin, 84% to chloramphenicol, 43.6% to cotrimoxazole and 3.7% to furazolidone. There was no resistance to ciprofloxacin. Fifty seven children with shigellosis were admitted into the hospital, 82.5% of them were older than two years. All the patients were feverish, 56% had dysentery and 8.8% had seizures. Six patient with a torpid evolution and therapeutic failure received ciprofloxacin with eventual clinical success. Ciprofloxacin represents an effective alternative empiric therapy in children with dysenteric diarrhea, which should be evaluated. The need of surveying the local prevalence of antimicrobial resistance to guide therapy in shigellosis is emphasized.

Key words: *Shigella*, Shigellosis, Dysentery, Diarrhea, Treatment.

INTRODUCCION

Las infecciones por *Shigella* se mantienen como un problema de salud pública en el panorama mundial, asociándose a bajo nivel de vida en países en desarrollo¹ y a grupos de riesgo o

personas que viajan desde países industrializados a sitios de endemia². En el ser humano, único huésped, puede causar una infección inaparente o producir patología digestiva caracterizada por dolor abdominal, fiebre, diarrea comúnmente disenteriforme y estado tóxico con eventual

Hospital Clínico San Borja Arriarán:

¹ Unidad de Infecciosos. Servicio de Pediatría.

² Residente Servicio de Pediatría.

³ Laboratorio Microbiología.

compromiso del sistema nervioso central, llevando a complicaciones graves en niños pequeños e inmunocomprometidos³.

La transmisión se realiza a través del agua o alimentos contaminados, siguiendo el circuito fecal – oral. Requiere baja dosis infectante y posee alto índice de transmisibilidad. Es muy frecuente la difusión intrafamiliar, especialmente cuando se trata de niños pequeños, circunstancia en que alcanza una tasa de ataque secundario de 20 a 40%⁴.

A pesar de haber alrededor de 41 serotipos de *Shigella*⁵ que se incluyen en 4 especies o grupos, sólo algunos predominan en determinadas áreas geográficas, fenómeno que históricamente ha estado sujeto a cambios. *Shigella dysenteriae* es la más virulenta aislándose de preferencia en países tropicales con malas condiciones de vida⁶. En Chile predominan dos especies: *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei*, con aislamiento esporádico de *Shigella boydii*⁷.

En América latina y en nuestro país, las infecciones por *Shigella* son endémicas y responsables de 8 a 12% de todos los episodios de diarrea y de aproximadamente 50% de las diarreas disintéricas que requieren hospitalización^{8,9}.

Estudios nacionales recientes revelan que *Shigella* fue responsable del 10% de las diarreas en niños, siendo *S. sonnei*, *S. flexneri* 2a y *S. flexneri* 6 causantes de 79% de las infecciones por *Shigella*⁸. Otro estudio realizado en la IX Región de nuestro país en 94 pacientes pediátricos hospitalizados por shigelosis, mostró 83% de aislamiento de *S. flexneri* y 17% de *S. sonnei*¹⁰. Finalmente en 1995, un estudio etiológico del síndrome disintérico efectuado en Santiago en 153 niños bajo 5 años de edad, identificó agentes enteropatógenos en 58% de los pacientes, ocupando *Shigella* el segundo lugar con 30% de los aislamientos¹¹.

El uso empírico de antimicrobianos en la diarrea con sangre está enfocado básicamente al tratamiento de la shigelosis, considerada su más frecuente etiología, a fin de disminuir la duración del episodio, acortar el período de transmisión del agente causal y evitar las complicaciones. Esta decisión empírica depende del conocimiento actualizado de la susceptibilidad *in vitro* a los antimicrobianos que podrían ser

útiles; en los últimos años se ha reportado un progresivo aumento de la resistencia de *Shigella* a las terapias antimicrobianas tradicionales¹²⁻¹⁵. Una reciente vigilancia al respecto en una comunidad semi rural de Santiago efectuada entre 1995 y 1997, mostró en 226 cepas de *Shigella* patrones de resistencia por separado para *S. flexneri* y *S. sonnei* de 76 y 88% para ampicilina, 47 y 53% para cotrimoxazol, 69 y 42% para cloranfenicol y 18 y 11% para furazolidona respectivamente¹⁶. No hubo resistencia a quinolonas.

En el Hospital Clínico San Borja Arriarán, la vigilancia de los patrones de susceptibilidad de *Shigella* entre 1991 y 1995 (datos no publicados) en 70 cepas aisladas -*S. flexneri* en el 61,4% de ellas-, mostró una resistencia antimicrobiana de 10% a cloranfenicol, 30% a ampicilina y 42% a cotrimoxazol.

Parece lógico por tanto anticipar que durante los últimos 2 años se han producido cambios epidemiológicos importantes en shigelosis, incluyendo una mayor resistencia a los antimicrobianos de primera línea utilizados. A lo anteriormente expuesto se suma la evolución clínica tórpida vista en 6 pacientes hospitalizados y manejados con terapias tradicionales.

Los objetivos de la presente publicación son:

- Conocer los patrones locales de susceptibilidad antimicrobiana de las diferentes cepas de *Shigella* aisladas en los últimos 30 meses
- Caracterizar la expresión clínica, evolución y laboratorio de la shigelosis pediátrica que requiere hospitalización
- Proponer nuevas alternativas terapéuticas, de acuerdo a la susceptibilidad antimicrobiana actual, para niños que requieran hospitalización y cursen con un síndrome disintérico.

PACIENTES Y METODO

Se revisó la susceptibilidad *in vitro* de 163 cepas de *Shigella* aisladas en el laboratorio de bacteriología del Hospital Clínico San Borja Arriarán entre enero de 1997 y junio de 1999. Las cepas fueron recuperadas de coprocultivos recolectados mediante hisopado rectal en pacientes hospitalizados, consultantes de Servicio de Urgencia y consultorios del área metropoli-

tana central, y transportadas al laboratorio en medio de Cary – Blair. La siembra se efectuó en agar Mc Conkey y en agar SS. La identificación de cepa se realizó con pruebas bioquímicas e inmunológicas según técnica estándar¹⁷. El estudio de susceptibilidad se efectuó mediante técnica de difusión en agar de Kirby Bauer para cinco antimicrobianos: ampicilina, cotrimoxazol, cloranfenicol, furazolidona y ciprofloxacina. Para la interpretación de los halos de inhibición se utilizó las tablas del NCCLS^{18,18a}.

Se efectuó además una revisión retrospectiva protocolizada de las historias clínicas de 57 pacientes ingresados durante el período señalado en el Servicio de Pediatría del hospital, por un episodio de diarrea (evacuación de 3 o más deposiciones diarias, con mayor contenido acuoso de lo normal, con o sin elementos patológicos y duración mayor a 1 día), con coprocultivo positivo a *Shigella*. En todos se registraron:

- Variables biodemográficas personales: edad, sexo, morbilidad previa.
- Comportamiento clínico: presencia de disentería, fiebre, evolución y complicaciones.
- Terapias empleadas: fármacos, vía, dosis y duración.
- Laboratorio clínico general (hemograma, PCR) Se consideró como neutrofilia un recuento de neutrófilos mayor a 70%. Se catalogó de “desviación a izquierda” la presencia de un valor igual o mayor a 500 baciliformes/mm³ en el hemograma. La PCR se valoró por turbidimetría, considerando patológico un valor mayor de 20 mg/l.
- Laboratorio microbiológico (coprocultivo).

Se puso especial énfasis en el seguimiento de los pacientes que, dada su mala evolución y fracaso terapéutico, recibieron ciprofloxacina en dosis de 10 mg/kg cada 12 horas. Estos pacientes se describen en forma separada.

RESULTADOS

Hallazgos microbiológicos. De las 163 cepas aisladas en los 30 meses de estudio, 63,2% correspondieron a *S. sonnei* (Tabla 1). Hubo sin embargo, un franco predominio de *S. flexneri* en los últimos 6 meses ya que, de 23 cepas aisladas en este período, sólo una corres-

pondió a *S. sonnei* (datos no mostrados).

Los patrones de resistencia global de *Shigella* a los cinco antimicrobianos ensayados mostraron 95% de resistencia a ampicilina, 84% a cloranfenicol, 43,6% a cotrimoxazol, 3,7% a furazolidona y 0% a ciprofloxacina (Tabla 2). Cincuenta y siete por ciento de las cepas presentaron resistencia a dos antimicrobianos, 29% a tres y 3% a más de tres. En la Tabla 2 se agregan además los patrones de resistencia de los años 1991 a 1995.

Perfil clínico. De 57 pacientes hospitalizados, 32 (56%) eran mujeres. La distribución por edad reveló que 10 (17,5%) tenían menos de 2 años de edad, 9 (15,8%) entre 2 y 4 años y 38 (66,6%) correspondían a niños mayores de 4 años. El rango de edad fue de 1 mes a 12 años. En estos pacientes, 60% de las cepas aisladas correspondieron a *S. flexneri*.

Las deposiciones disintéricas fueron evidenciadas macroscópicamente en 32 pacientes (56%). La temperatura rectal de ingreso en todos fue mayor de 38 °C, en 36 (63%) mayor de 39 °C y en 19 (33%) mayor a 40 °C.

Parámetros hematológicos. En 32 (56%) se obtuvo un valor de PCR al ingreso mayor a 40 mg/l, siendo en 21 (37%) mayor de 100 mg/l. En 49 pacientes (86%) el hemograma mostró desviación a izquierda con más de 500 baciliformes/mm³ y en 27 de ellos (47%) además existió neutrofilia (Figura 1).

Las distintas terapias empleadas se exponen en la Tabla 3, destacando que en 61,4% de los pacientes se emplearon 2 o más antimicrobianos y que la asociación más empleada correspondió a amikacina + furazolidona en 24 (42%).

Tabla 1. Especies de *Shigella* aisladas en el Hospital Clínico San Borja Arriarán. 1997-1999

	Nº de cepas	%
<i>Shigella sonnei</i>	103	63,2
<i>Shigella flexneri</i>	59	36,2
<i>Shigella boydii</i>	1	0,6
Total	163	100

**Tabla 2. Resistencia *in vitro* de *Shigella* a 5 antimicrobianos
Hospital Clínico San Borja Arriarán. Períodos 1991-1995 y 1997-1999**

	1991 - 1995 (70 cepas)		1997 - 1999 (163 cepas)	
	n	%	n	%
Ampicilina	21	30,0	155	95,0
Cotrimoxazol	29	41,4	71	43,6
Cloranfenicol	7	10,0	137	84,0
Furazolidona	0	0,0	6	3,7
Ciprofloxacina	*	*	0	0,0

* No evaluada en ese período de estudio.

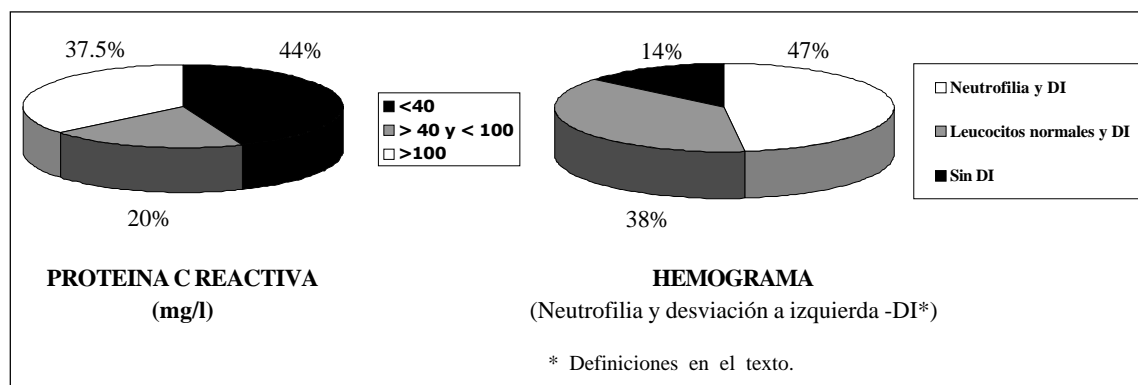


Figura 1. Características de hemograma y PCR en 57 pacientes hospitalizados por shigelosis. Servicio de Pediatría-Hospital Clínico San Borja Arriarán. 1997-1999.

Entre las complicaciones observadas (Tabla 4), destacó el compromiso neurológico de tipo convulsivo en 5 pacientes (8,8%), episodios comiciales que no se repitieron, no requirieron terapia anticonvulsivante y se acompañaron de electroencefalogramas normales. Todos los pacientes tenían fiebre al momento de la convulsión, 4 registraron temperatura igual o mayor de 40 °C. En 2 de ellos existía el antecedente de convulsiones febriles.

En los 6 pacientes que presentaron evolución tórpida con persistencia de manifestaciones clínicas generales y deposiciones disentericas a pesar de la terapia empleada en dosis habituales, se aisló *S. flexneri*. Estos casos se describen a continuación.

• Paciente 1: Mujer, edad 3,7 meses. Inició

terapia con amikacina + furazolidona. Al 5° día mantenía actividad diarreaica y coprocultivo positivo. Recibió ciprofloxacina e.v. durante 2 días superando el episodio.

- Paciente 2: Mujer, edad 5 meses. Inició terapia con amikacina + furazolidona. Al 3° día mantenía actividad diarreaica (fiebre con T° sobre 39 °C y disentería). Recibió ciprofloxacina e.v. durante 2 días logrando la remisión del cuadro.
- Paciente 3: Mujer, edad 7 años. Inició tratamiento asociado con amikacina + furazolidona. Al 4° día aún presentaba 14 deposiciones disentericas por día. Se efectuó cambio a ciprofloxacina e.v. alcanzando su mejoría tras 2 días de tratamiento.
- Paciente 4: Hombre, edad 5 meses. Inició

Tabla 3. Terapias empleadas en 57 pacientes con shigelosis internados en el Servicio de Pediatría Hospital Clínico San Borja Arriarán. 1997-1999

	N°	%
Furazolidona	36	63,2
Amikacina	30	52,6
Cloranfenicol	12	21,0
Cefalosporinas de 3° generación	11	19,3
Ciprofloxacina	6	10,5
Amikacina + furazolidona	24	42,1
Dos o más antimicrobianos	35	61,4

Tabla 4. Complicaciones en 57 pacientes con shigelosis internados en el Servicio de Pediatría-Hospital Clínico San Borja Arriarán 1997-1999

	N°	%
S. convulsivo	5	8,8
S. diarreico prolongado	4	7,0
Hiperemesis	2	3,5
Shock hipovolémico	1	1,7

tratamiento con cefotaxima durante 3 días asociándose furazolidona desde el 2° al 5° día. Llegó a tener deposiciones en volumen de 116 cc/kg/día pese al tratamiento, indicándose cambio a ciprofloxacina e.v. Mejoró al cabo de 3 días.

- Paciente 5: Mujer, edad 2 ½ años. Inició terapia con amikacina + furazolidona. Al 5° día mantenía manifestaciones clínicas de disentería y un coprocultivo positivo. Recibió ciprofloxacina e.v. durante 2 días superando el episodio.
- Paciente 6: Mujer de 8 años. Inició su tratamiento con amikacina + furazolidona. Al 5° día fue dada de alta con dolor abdominal y deposiciones blandas no disintéricas. Reingresó por reaparición de deposiciones disintéricas y coprocultivo positivo. Una endoscopia reveló múltiples abscesos colónicos y la biopsia colónica descartó patología inflamatoria crónica intestinal. Recibió ciprofloxacina oral durante 3 días con buena respuesta terapéutica.

Todos estos pacientes fueron seguidos en la Policlínica de Infectología después de su egreso evolucionando sin complicaciones.

DISCUSION

El relativo predominio de *S. sonnei* en esta experiencia se asemeja con la mayor prevalencia de esta especie en países industrializados. Habiéndose detectado en otros estudios nacionales el predominio de *S. flexneri*^{8,10}, estos hallazgos apoyan la tendencia fluctuante en el predominio de las diferentes especies dentro del género *Shigella* en una misma población. Por otra parte, se confirma la baja prevalencia de *S. boydii* en Chile^{5,8,10}.

Concordando con diversas publicaciones en los últimos años y también comparando con nuestra experiencia anterior (datos de 1991-1995), destaca una clara tendencia a la adquisición de resistencia antimicrobiana de *Shigella* a los fármacos de prescripción tradicional como ampicilina, cloranfenicol y cotrimoxazol, disminuyendo el arsenal terapéutico eficaz para su tratamiento. Destaca en esta casuística el aumento de resistencia desde el período 1991 - 1995 al actual (1997-1999), para ampicilina de 30 a 95%, para cloranfenicol de 10 a 84%, en tanto se mantienen cifras intermedias de resistencia para cotrimoxazol de 41 a 44% y aparece resistencia, poco significativa aún (3,7%), para furazolidona. No hemos detectado cepas con resistencia *in vitro* a ciprofloxacina.

Ha sido interesante corroborar que aunque existe muy buena susceptibilidad *in vitro* de este microorganismo a los aminoglucósidos, *in vivo* la respuesta clínica es francamente no satisfactoria. Desaconsejamos su indicación en esta patología así como también recomendamos discontinuar la inclusión de aminoglucósidos en los estudios de susceptibilidad *in vitro*. Reconocemos por otra parte que la susceptibilidad *in vitro* y respuesta clínica a las cefalosporinas de tercera generación son auspiciosas; sin embargo, debiera evitarse su uso en gastroenteritis infecciosa reservándolas para otras enfermedades invasoras de la infancia a fin de evitar la inducción de mayor resistencia.

En vista de los patrones de resistencia ob-

servados y el fracaso terapéutico en algunos de los pacientes hospitalizados, debimos de recurrir al uso de quinolonas, fármacos que se han restringido en Pediatría por sus posibles efectos adversos sobre el cartílago de crecimiento y hueso. En la actualidad se ha acopiado suficiente experiencia clínica sobre su uso y estudios clínicos con administración por períodos cortos no han comprobado alteraciones del cartílago de crecimiento^{19,20}. Por otro lado la extensa experiencia con ciprofloxacina en niños con fibrosis quística apoya la escasa probabilidad de que las modificaciones histopatológicas articulares observadas en animales ocurran en niños. Ciprofloxacina ofrece algunas ventajas como tratamiento de infecciones gastrointestinales. De muy buena biodisponibilidad oral, se concentra en las heces alcanzando concentraciones 10 a 100 veces mayores que en el plasma. Su absorción y concentración fecal no son afectadas por la actividad diarreica y su efecto antibacteriano se mantiene por algunos días luego de suspendida su administración, permitiendo emplear entonces terapias abreviadas²¹. Su costo aún es elevado. Actualmente se dispone en el mercado de una presentación de ciprofloxacina en suspensión orientada a su prescripción en senescentes y pacientes físicamente debilitados, fórmula que podría emplearse excepcionalmente en niños pequeños.

La capacidad invasora de *Shigella* induce una respuesta inflamatoria con infiltración de PMN, formación de úlceras y microabscesos, que se traducen en el característico síndrome disintérico en un porcentaje variable de pacientes, 20 a 60%^{8,10}, cifras comparables a nuestros hallazgos. También son similares a reportes previos el franco predominio de la enfermedad en niños sobre 2 años de edad y la presencia de fiebre como un signo clínico constante.

Entre los índices de laboratorio, la PCR no fue un marcador sensible aunque un tercio de nuestros pacientes presentó una elevación sobre 100 mg/l. El recuento relativo/absoluto de neutrófilos tampoco fue un indicador de alta sensibilidad pero la desviación a izquierda con recuento de baciliformes mayor a 500 x mm³ en un paciente con fiebre y diarrea constituye un signo sospechoso de shigelosis. En nuestra

revisión, 86% de los pacientes presentaron una elevación de leucocitos baciliformes.

Un 8,8% de los niños presentó convulsiones reconociendo que los síntomas neurológicos están dentro de las manifestaciones extradigestivas de mayor frecuencia, entre 10 y 45% según se reporta en la literatura²². Siendo relativamente frecuentes en pacientes hospitalizados, la frecuencia de esta manifestación es obviamente menor si se consideran también los pacientes de manejo ambulatorio. La patogenia de las convulsiones no es aún del todo clara, pero esta manifestación se relaciona con factores de riesgo como edad, fiebre y antecedentes familiares de convulsiones.

Dada la evolución de la sensibilidad *in vitro* de *Shigella* en nuestro medio, la politerapia empleada en nuestra casuística, la evolución tórpida y fracaso terapéutico en algunos pacientes, ciprofloxacina oral o intravenosa se presenta como una alternativa eficaz, cuyo empleo debiera considerarse, de acuerdo a las realidades locales, para pacientes que se hospitalicen por diarrea invasora, permitiendo disminuir la duración del episodio y abreviar la hospitalización. Por último considerando que la shigelosis puede constituir una infección grave, con las mencionadas dificultades terapéuticas, es imperativo apuntar por un lado a mejorar las condiciones de saneamiento ambiental y por otro, a la implementación de vacunas aún en fase de prueba, faltando más estudios de campo para su aplicación.

RESUMEN

Shigella mantiene un importante lugar como causa de diarrea en niños con aumento de su resistencia antimicrobiana en los últimos años, lo que dificulta la elección de terapia empírica en cuadros disintéricos. Se estudió la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* a 163 cepas aisladas entre 1997 y 1999. *S. sonnei* representó el 63% de las cepas aisladas. Se observó aumento en los patrones de resistencia de *Shigella* a los antimicrobianos tradicionales. La resistencia global de las cepas alcanzó a 95% para ampicilina, 84 % para cloranfenicol, 43,6% para cotrimoxazol y 3,7% para furazo-

lidona; no hubo resistencia a ciprofloxacina. De 57 niños hospitalizados por *shigelosis*, 82,5% tenían sobre 2 años de edad. Todos presentaron fiebre, 56% disentería y 8,8% convulsiones. Seis pacientes con evolución tórpida recibieron ciprofloxacina con éxito clínico. Ciprofloxacina representa una alternativa a evaluar como terapia empírica en niños con disentería de causa bacteriana. Es necesario mantener vigilancia local en la susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella* a fin de guiar su terapia específica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- KEUSCH G, BENNISH M. Shigellosis. Recent progress, persisting problems and research issues. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 713-9.
- 2.- ERICSSON CH. Travellers diarrhea. Epidemiology, prevention and self-treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1998; 12 (2): 285-303.
- 3.- HUSKINS W, GRIFFITHS J, FARUQUE A, BENNISH M. Shigellosis in neonates and young infants. *J Pediatr* 1994; 125 (1): 14-22.
- 4.- DUPONT H, LEVINE M, HORNICK R, FORMAL S. Inoculum size in Shigellosis and implications for expected mode of transmission. *J Infect Dis* 1989; 159: 1126-8.
- 5.- PRADO V, LAGOS R, NATARO J et al. Population-based study of the incidence of *Shigella* diarrhea and causative serotypes in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 500-5.
- 6.- MATA L, GANGAROSA E, CACERES A et al. Epidemic shiga bacillus dysentery in Central America. Etiologic investigations in Guatemala 1969. *J Infect Dis* 1970; 122: 170-80.
- 7.- PRADO V, O'RYAN M. Acute gastroenteritis in Latin America. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8 (1): 77-106.
- 8.- FERRECCIO C, PRADO V, OJEDA A et al. Epidemiologic patterns of acute diarrhea and endemic *Shigella* infections in children in a poor periurban setting in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol* 1991; 134 (6): 614-27.
- 9.- PRADO V, SIRI M, AVENDAÑO L et al. Prevalencia de agentes enteropatógenos en síndrome diarreico agudo en niños hospitalizados y ambulatorios. *Rev Chil Pediatr* 1987; 58 (4): 285-90.
- 10.- BOEHME C, RODRIGUEZ G, ILLESCA V, REYDET P, SERRA J. Shigellosis infantil en la IX región: aspectos clínicos, epidemiológicos y estudio de sensibilidad. *Rev Méd Chile* 1992; 120: 1261-6.
- 11.- PRADO V, VASQUEZ A, LAGOS R et al. Enfoque actualizado de los agentes asociados a diarrea disintérica en niños menores de 5 años. *Rev Chil Pediatr* 1995; 66: 24 (N° especial resúmenes).
- 12.- SOZA G, PRAT S, ILLESCA V et al. Shigellosis en niños IX región. Correlación epidemiológica clínica microbiológica. *Rev Chil Pediatr* 1995; 66: 24.
- 13.- ADMONI O, YAGUPSKY P, GOLAN A et al. Epidemiological, clinical and microbiology features of shigellosis among hospitalized children in northern Israel. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 132-44.
- 14.- TORRES J, GONZALEZ-ARROYO S, PEREZ R, MUÑOZ O. Inappropriate treatment in children with bloody diarrhea: clinical and microbiological studies. *Arch Med Res* 1995; 26: 23-9.
- 15.- THISYAKORN U, RIENPRAYOON S. Shigellosis in Thai children: epidemiology, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11 (3): 213-5.
- 16.- PRADO V, PIDAL P, ARELLANO C, LAGOS R, SAN MARTIN O, LEVINE M M. Multiresistencia antimicrobiana de cepas de *Shigella* en una comunidad semi rural de Santiago norte. *Rev Méd Chile* 1998; 126 (12): 1464-71.
- 17.- FARMER J. Chapter 36. *Enterobacteriaceae*. BALOWS A. *Manual of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology. Fifth edition 1991: 360-83.
- 18.- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Vol 15 N° 14, 1995.
- 18ª.- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Vol 19 N° 1, 1999.
- 19.- PRADHAN K, ARORA N, JENA A, SUSHEELA A, BHAN M. Safety of ciprofloxacin therapy in children: magnetic resonance images, body fluid levels of fluoride and linear growth. *Acta Paediatr* 1995; 84: 555-60.
- 20.- DELIA B, TRAN TINH H, LE THI P et al. Effects on growth of single short courses of fluoroquinolones. *Arch Dis Child* 1996; 74: 44-6.
- 21.- SHAAD U, ABDUS-SALAM M, AUJARD Y et al. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1-9.
- 22.- ASHKENAZI S, DINARI G, ZEVULUNOV A et al. Convulsions in childhood shigellosis: clinical and laboratory features in 153 children. *Am J Dis Child* 1987; 141: 208-10.

Correspondencia a:
Luis Delpiano Méndez.
E-mail: ludelpia@mi.terra.cl