



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

**RECINTO UNIVERSITARIO RUBÉN DARÍO
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD “LUIS FELIPE MONCADA”
DEPARTAMENTO DE BIOANÁLISIS CLÍNICO
CARRERA DE MICROBIOLOGÍA**

**MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIATURA EN
MICROBIOLOGÍA**

**FRECUENCIA DE SEROGRUPOS Y PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD
ANTIMICROBIANA DE CEPAS DE *SHIGELLA SPP* REMITIDAS AL
CNDR QUE FUERON AISLADAS EN LOS DISTINTOS
DEPARTAMENTOS DE NICARAGUA DURANTE EL PERIODO 2017-2020**

AUTORES:

- Br. Gavarrete Rivas Kevin Josué
- Br. Guevara Morales Victor Reinaldo
- Br. Rivas María Fernanda.

TUTOR: Lic. Carlos Antonio Solís Soza
Microbiólogo
Bacteriología-CNDR

ASESOR METODOLÓGICO: Msc. Rossny Peña Almanza
Docente UNAN-Managua

MANAGUA, - DE FEBRERO DEL 2021.

ÍNDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
VALORACIÓN DEL TUTOR	iii
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Planteamiento del problema	2
II. ANTECEDENTES	3
III. JUSTIFICACIÓN	7
IV. PREGUNTAS DIRECTRICES	8
V. OBJETIVOS	9
VI. MARCO TEÓRICO.....	10
5.1 <i>Shigella</i> spp.....	10
5.1.1 Características generales.....	11
5.1.2 Patogenia e inmunidad.....	11
5.1.3 Colonización del colón.	12
5.2 Factores de virulencia	15
5.3 Manifestaciones clínicas.	16
5.4 Diagnostico.	18
5.5 Epidemiología de la infección.....	19
5.6 Tratamiento.....	20
5.7 Perfil de resistencia.	21
VII. DISEÑO METODOLÒGICO.....	24
7.1 Área de estudio.	24
7.2 Tipo de investigación.....	24

7.3 Tipo de estudio.....	24
7.4 Universo y Muestra.....	25
7.5 Método	25
7.6 Técnicas e Instrumentos.....	25
7.7 Tipo de muestreo.....	26
7.8 Criterios de inclusión.....	26
7.9 Criterios de Exclusión.....	26
7.13 Procedimiento para el procesamiento de las muestras.....	27
7.14 Operacionalización de las variables.....	32
VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	34
IX. CONCLUSIONES	41
X. RECOMENDACIONES.....	42
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
XII. ANEXOS	52

DEDICATORIA

Primeramente, a Dios por habernos permitido llegar hasta este punto y habernos dado la salud, la fuerza y darnos lo necesario para seguir adelante día a día para lograr cada uno de nuestros objetivos.

A nuestros padres que han sido pilar fundamental en nuestra formación como futuros profesionales y personas de bien. Por todos sus consejos, los valores inculcados, los regaños, pero sobre todo por su amor incondicional a nosotros. Porque nos motivan a seguir adelante a pesar de las dificultades y su esfuerzo se ve en cada uno de nosotros y en la elaboración de este trabajo.

Finalmente, este documento nos lo dedicamos a nosotros mismos y a nuestros compañeros por esos cinco años de carrera que compartimos juntos para llegar hasta donde estamos ahora. Sin duda alguna han sido muchos momentos de experiencia, momentos felices, otros no tanto pero siempre con el objetivo claro. Este trabajo representa para nosotros el fin de un ciclo y el inicio de otro nuevo lleno de incertidumbres, pero también lleno de esperanzas.

Autores

AGRADECIMIENTOS

A Dios por brindarnos fortaleza y sabiduría para seguir adelante venciendo obstáculos y de esa manera alcanzar nuestras metas.

A nuestro tutor Lic. Carlos Solís Soza y asesor metodológico Msc. Rossny Peña Almanza por dedicarnos su tiempo, por brindarnos su comprensión y guiarnos en la elaboración de nuestra investigación.

A Lic. Julissa por el apoyo brindado ya que sin su intervención no habiéramos realizado esta monografía.

Al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia por permitirnos realizar el estudio en dicho centro.

Autores

VALORACIÓN DEL TUTOR

Shigella es un bacilo gran negativo, inmóvil y no capsular que pertenece a la familia Enterobacteriaceae. Este género se divide en cuatro serogrupos que corresponden a *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei*, siendo letal *S. dysenteriae*. Su reservorio es el humano y se transmite a través del contacto directo e indirecto de agua y alimentos contaminados con materia fecal de personas infectadas.

Es altamente invasiva, ya que afecta a la porción distal de los intestinos delgado y grueso, generando diarreas, fiebre, náuseas, vómitos, cólicos y tenesmo. En los casos característicos, las heces contienen sangre y moco, como consecuencia de la aparición de úlceras en las mucosas y microabscesos confluentes en partes del colon. En la actualidad, se ha presentado casos de resistencias a diversas familias de antibióticos, lo cual dejan con pocas alternativas terapéuticas.

Como tutor, apruebo esta investigación para ser defendida por sus autores con el tema: Frecuencia y perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas de *Shigella* spp remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR) durante el periodo 2017 al 2020. Este trabajo aportará conocimientos valiosos acerca de este microorganismo y podrá abrir paso a futuras investigaciones.

Lic. Carlos Antonio Solís Soza
Lic. en Microbiología UNAN-Managua
Departamento de Bacteriología CNDR-MINSA

I. INTRODUCCIÓN

Shigella spp es un género de bacterias gram negativas perteneciente a la familia Enterobacteriaceae y es la causa típica de la disentería bacilar, inflamatoria o shigelosis, es la responsable de un 5 a 10 % de los cuadros de diarrea en muchas regiones. La fuente de infección son las heces de las personas infectadas por la bacteria, el ser humano es el único reservorio de *Shigella spp*. La diseminación directa ocurre por la vía fecal – oral y la diseminación indirecta por el consumo de alimentos o aguas contaminadas con heces fecales (Bush & Pérez, 2018)

La shigelosis se manifiesta clínicamente por diarrea que frecuentemente es sanguinolenta. Es endémica en muchos países en desarrollo y también ocurre en epidemias causando una morbilidad y mortalidad considerables. Según la Organización Mundial de la Salud la shigelosis es reconocida como un problema mundial de la salud pública. Afirma que anualmente ocurren 164,7 millones de episodios de diarrea y 600 mil muertes asociados a *Shigella spp*. Más de 90% de ellos ocurre en países en desarrollo, afectando principalmente a niños menores de 5 años (MINSAs, 2010).

En los últimos años, *Shigella spp*. ha adquirido una capacidad extraordinaria de resistencia antimicrobiana, codificada por plásmidos o enzimas, a los antibióticos que antes constituían el tratamiento de elección. Al principio las sulfamidas, la tetraciclina, la ampicilina y el trimetropim-sulfametoxazol, eran fármacos muy eficaces, pero esto ha ido disminuyendo ante la aparición de cepas multirresistentes. (Gosh et al, 2014)

En Nicaragua, las enfermedades diarreicas generalmente adquiridas por el consumo de agua y alimentos contaminados son una de las principales causas de morbimortalidad, debido en parte a que, en muchas zonas del país, no existe un sistema para el tratamiento del agua para consumo y muchas veces los hábitos higiénico alimenticios y sanitarios de la población son deficientes.

En base a esto aborda el tema **“Frecuencia de serogrupos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Shigella spp* remitidas al CNDR que fueron aisladas en los distintos departamentos de nicaragua durante el periodo 2017-2020.** Con el propósito de determinar la frecuencia de *Shigella spp* en el país ya que hasta el momento no existen estudios que nos indiquen cual es el serogrupo de *Shigella spp* que más circula, el grupo poblacional más afectado, ni información sobre el perfil de resistencia de estos microorganismos en nuestro país.

1.1 Planteamiento del problema.

La disentería es uno de los problemas de salud pública en países en vías de desarrollo y subdesarrollados, es causa importante de diarrea especialmente en lactantes, niños menores de 5 años, ancianos y personas inmunocomprometidas. Uno de los principales agentes que origina la disentería es *Shigella spp* y otros enteropatógenos que se encuentran asociados a deficientes condiciones de salubridad e higiene.

Muchas veces la shigelosis es una enfermedad autolimitada por lo que solo se necesita de una adecuada hidratación, mientras que en situaciones graves de la infección un tratamiento oportuno puede controlar los síntomas y disminuir la propagación de la infección, sin embargo el uso descontrolado de los antimicrobianos ha provocado que las bacterias adquieran mecanismo de resistencia a los fármacos de primera línea, lo que ha desarrollado una difícil elección en la terapia antimicrobiana, debido a que en los últimos años, *Shigella spp.* ha adquirido una capacidad extraordinaria de resistencia antimicrobiana, codificada por plásmidos o enzimas, a los antibióticos que antes constituían el tratamiento de primera línea. (Gosh et al, 2014)

La identificación y serotipificación es importante porque permite conocer el serogrupo que es el causante de la infección. En Nicaragua la identificación se hace hasta el nivel de *Shigella spp* en los hospitales y centros de salud donde se realizan coprocultivos, y todas las muestras son remitidas al CNDR para serotipificar, por lo que no existe información acerca del tema, por tal razón se plantea la siguiente interrogante **¿Cuál es la frecuencia de serogrupos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas *Shigella spp* que son remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia durante el periodo 2017 - 2020?**

II. ANTECEDENTES

Para desarrollar esta investigación se procedió a realizar un proceso de búsqueda de información en los distintos centros de documentación y en línea revistas digitales sobre el tema **Frecuencia de serogrupos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Shigella spp* remitidas al CNDR que fueron aisladas en los distintos departamentos de nicaragua durante el periodo 2017-2020**. Encontrando información de carácter internacional, en los que se destacan a continuación:

En el trabajo de Godoy y Hernández (2002). Se analizaron 184 cepas de las cuales 63 fueron *S. flexneri* (34,2%), *S. boydii* 62 (33,7), *S. sonnei* 28 (15,3%) y *S. dysenteriae* 20 (11%), cuya sensibilidad a más de 16 antimicrobianos probados durante el período demostró que el 80% eran resistentes a ampicilina, 68% a trimetoprim/sulfametoxazol, 57% a cloranfenicol y el 10% a imipenem y ciprofloxacina, variando, entre estos rangos, la resistencia demostrada contra los otros. De las colectadas al azar, 15 *S. flexneri* (60%), 7 *S. boydii* (25%), *S. dysenteriae* 2 (8%) y *S. sonnei* 1 (4%), 80% resistentes a tetraciclina, el 72% resistentes a ampicilina/sulbactam y trimetoprim/sulfametoxazol, 56% resistentes a cloranfenicol y a amikacina, y el 100% sensibles a ciprofloxacina y cefixime.

El estudio de Ramírez et al. (2004) hecho en Cuba en la cual se investigó un total de 240 cepas de *Shigella*, procedentes de los Centros Provinciales de Higiene y Epidemiología, durante el período de enero a diciembre de 2002. Mediante el estudio de diferentes marcadores fenotípicos y genotípicos como: serotipaje, estudios de resistencia a drogas antimicrobianas y perfil plasmídico, se investigó la relación epidemiológica de las cepas en estudio. Los serogrupos predominantes fueron: *S. flexneri* 142 (59 %) y *S. sonnei* 76 cepas (32 %). El comportamiento de la susceptibilidad antimicrobiana mostró 79,2 % de cepas resistentes. Al analizar el comportamiento de *S. flexneri* según la región de origen, el perfil de resistencia y el perfil plasmídico se realizaron 2 agrupamientos y en el serogrupo *S. sonnei* se encontraron 5 agrupamientos. Los resultados obtenidos demuestran la heterogeneidad genética en las cepas de *Shigella* que circulan en el país.

Díaz et al (2009). realizó un estudio en Cuba donde se aislaron 34 cepas de *Shigella* spp aisladas de muestras de heces en niños menores de 5 años. El serogrupo más encontrado fue *Shigella sonnei* con 70.5% y *Shigella flexneri* con 29.5%. Ambos serogrupos mostraron altas resistencias a trimetoprim/sulfametoxazol y ampicilina. En cepas de *S. sonnei* mostraron resistencia hacia ácido nalidíxico y *S. flexneri* al cloranfenicol. Todas las cepas mostraron a sensibilidad a la ceftriaxona, norfloxacin y ciprofloxacina. El 70% de las cepas de *S. sonnei* fueron multirresistencia

El estudio realizado por Baca et al (2013) en Perú, evaluó 85 aislamientos de *Shigella* spp identificados bioquímicamente y serológicamente a nivel de serogrupo y serotipo por el método de aglutinación en lámina. Los patrones de resistencia antibiótica se determinaron mediante el método de disco difusión en agar. De los 85 aislamientos 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 Trimetopim/Sulfametoxazol, ampicilina y tetraciclina. El serogrupo más frecuente fue *Shigella flexneri*, no se reportó *Shigella dysenteriae*.

El estudio de Barrantes et al (2013) realizado en Perú se evaluaron 75 cultivos de *Shigella* spp., identificados bioquímicamente y serológicamente, tanto su serogrupo como su serotipo, por aglutinación en lámina. Los patrones de resistencia antibiótica se determinaron mediante el método de difusión de disco en agar. De los 75 cultivos de *Shigella*, 54 fueron *Shigella flexneri* (72%) y 21 *Shigella sonnei* (28%). De los 54 cultivos de *Shigella flexneri*, el 48,15% resultó ser del serotipo 2a, seguidos por los serotipos 1b y 6 con el 12,96% cada uno, luego el serotipo 3a con 11,11% y por último los serotipos 1a, 4b y 2b, con 5,56%, 5,56% y 3,70%, respectivamente. La resistencia antibiótica observada en los cultivos de *Shigella*, independientemente del serogrupo, fue muy frecuente para Sulfametoxazol/Trimetoprim, ampicilina, cloranfenicol y tetraciclina; además, algunos cultivos fueron resistentes a Aztreonam, Furazolidona y Amoxicilina-Acido Clavulánico. Los serotipos de *Shigella flexneri* desde infecciones intestinales, en Lima, son 2a –

1b – 6 – 3a – 1a – 4b – 2b; el más frecuente es el 2a, seguido por el 1b y 6 y el patrón de resistencia observado en *Shigella* spp, fue elevado para sulfametoxazol-Trimetoprim, Tetraciclina, Cloranfenicol y Ampicilina

En el estudio de Chacón et al. (2018) Realizado en Ecuador determinaron que del año 2009 al 2016 se aislaron un total de 117 cepas de *Shigella*; de las cuales 67 fueron cepas de *Shigella flexneri* aisladas a partir de heces de niños entre las edades de 1 a 5 años, 30 *Shigella sonnei* y 1 cepa de *Shigella boydii*; estas últimas de pacientes entre las edades de 5 a 20 años. Mostrando la distribución geográfica característica de *Shigella flexneri*, presente con mayor frecuencia en países en vías de desarrollo. Con forme al perfil de resistencia se obtuvo como resultado lo siguiente: los aislados presentaron resistencia principalmente a los antibióticos de primera línea, un 92.3% (108/117) presento resistencia a la Ampicilina, un 86.3% (101/117) mostro resistencia a trimetropin/sulfametoxazol, un 93.2% (109/117) presentó resistencia a la tetraciclina y para amoxicilina-ácido clavulánico un 82.1% (96/117) presento una sensibilidad intermedia. Con respecto a los demás antibióticos entre ellos las cefalosporinas de tercera generación, ceftazidima, ceftriaxona, cefotaxima y la cefoxitina, las fluoroquinolonas, ácido nalidíxico y la ciprofloxacina, los aminoglucósidos, gentamicina y la amikacina y por último la azitromicina, un macrólido, presento un 100% de sensibilidad todas los aislados de *Shigella* spp.

En el estudio realizado por Haj & Galeano (2019) en el cual se buscaba la prevalencia de agentes productores de diarreas en pacientes con gastroenteritis en un hospital de Paraguay, describe que en cuanto a las especies del género *Shigella* aisladas, se observó una mayor frecuencia de *Shigella sonnei* con un 65.7% que de *Shigella flexneri* con un 24.7%; echo que compararon con los resultados de un estudio realizado en Venezuela en el que la relación entre las especies *Shigella sonnei* (14,82%) y *Shigella flexneri* (7,41%) fue de 2:1. En cuanto a la resistencia bacteriana, estos resultados son muy parecidos a otros estudios en los que se encontró elevada resistencia a tetraciclina (96.20 %), ampicilina (94.9 %), trimetoprima/sulfametoxazol (86.1 %)

La investigación realizada por Rodríguez et al (2020) en Colombia en el que se describen las características y perfiles de resistencia de *Shigella* spp recolectadas desde 1997 hasta 2018. Se aislaron 5251 de las cuales el 47% se aislaron de niños menores de cinco años. La especie mas frecuente fue *Shigella sonnei* con 55.1% y *Shigella flexneri* con 44.7%. La mayor tasa de resistencia se encontró para la tetraciclina (88,1%), seguida de trimetoprim-sulfametoxazol (SXT, 79,3%) y ampicilina (65,5%). El 50,8% de los aislados fueron resistentes al cloranfenicol, el 43,6% a la amoxicilina/ácido clavulánico, mientras que la resistencia a cefotaxima, ceftazidima, gentamicina y ciprofloxacina no alcanzó el 1%. En *S. sonnei*, el perfil de resistencia más frecuente correspondió a SXT (92%), mientras que para *S. flexneri* los perfiles antibióticos más frecuentes fueron multirresistentes

III. JUSTIFICACIÓN

La shigelosis también conocida como disentería bacilar, es transmitida por la vía fecal-oral con una baja dosis infectiva, a través de agua y alimentos contaminados o de igual forma por contacto directo con personas infectadas. Es endémica en climas tropicales y templados como el de Nicaragua y muestra una fuerte estacionalidad, siendo más común su incidencia en verano que en invierno, de igual forma se presenta comúnmente con mayor frecuencia en niños que en pacientes adultos. Por tal razón se ha seleccionado el tema “frecuencia de serogrupos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Shigella spp* remitidas al CNDR que fueron aisladas en los distintos departamentos de nicaragua durante el periodo 2017-2020”

El genero *Shigella* esta conformado por cuatro serogrupos por lo que se considera importante realizar la serotipificación ya que cada serogrupo presenta una distribución geográfica diferente, así como un perfil de susceptibilidad distinto. Este estudio es de suma importancia ya que permitirá conocer cuales son los serogrupos que se aíslan con mayor frecuencia de las cepas que son remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia, así como su perfil de susceptibilidad antimicrobiana.

La presente investigación aportará información valiosa a estudiantes que deseen en un futuro abordar este tipo de temáticas y así consolidar una línea de investigación de la carrera de microbiología, también servirá al personal de la salud ya que conocerán la especie de *Shigella spp* más frecuente en el país, la frecuencia de aislamientos por departamentos y el perfil de susceptibilidad de las cepas. Esto a su vez beneficiará a la universidad ya que dará paso a nuevas investigaciones, aportando así conocimientos básicos en el campo de la salud.

IV. PREGUNTAS DIRECTRICES

1. ¿Qué serogrupo de *Shigella spp* es el más frecuentemente identificado en los distintos departamentos mediante la aplicación de pruebas de identificación bioquímicas y serológicas?
2. ¿Cuál es la frecuencia de aislamientos de *Shigella spp* en los departamentos que remitieron cepas al CNDR?
3. ¿Qué perfil de resistencia antimicrobiana presentan los serogrupos de *Shigella* remitidos al CNDR?

V. OBJETIVOS.

Objetivo general:

- Determinar la frecuencia de los serogrupos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella spp* remitidas al CNDR que fueron aisladas en los distintos departamentos de Nicaragua durante el periodo 2017 – 2020.

Objetivos específicos:

- Identificar el serogrupo de *Shigella spp* más frecuente mediante pruebas bioquímicas y serológicas.
- Describir la frecuencia de aislamientos de *Shigella spp* en los distintos departamentos que remitieron cepas al CNDR
- Caracterizar el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los serogrupos de *Shigella spp* a través del método de difusión en disco de Kirby-Bauer

VI. MARCO TEÓRICO

5.1 *Shigella* spp

Según el Manual de Procedimientos de Bacteriología Médica (2004) “El género *Shigella* pertenece a la Tribu Escherichiae de la familia Enterobacteriaceae, fermentan la glucosa, no fermentan la lactosa excepto *Shigella boydii*. Incluye cuatro especies: *S. dysenteriae*, *S. flexneri*, *S. boydii* y *S. sonnei*, también designados grupos A, B, C y D, respectivamente” (p. 177).

Las primeras tres especies incluyen múltiples serotipos. *S. sonnei* y *S. boydii* suelen causar enfermedad relativamente leve en la que la diarrea puede ser líquida o sanguinolenta. *S. flexneri* es la principal causa de shigelosis endémica en los países en desarrollo. Es la causa clásica de disentería que por lo común se disemina de persona a persona bajo malas condiciones sanitarias.

La forma más frecuente de enfermedad es la gastroenteritis, que afecta principalmente a niños menores de 10 años, a los contactos domésticos de los niños y a adultos homosexuales de manera endémica. Son muy frecuentes los brotes epidémicos en guarderías, centros de día e instituciones de acogida. La enfermedad inicia con diarrea acuosa que evoluciona a colitis intensa con fiebre y evacuaciones frecuentes de pequeño volumen con sangre y pus. Pese a las propiedades de invasión del microorganismo causal, la infección por lo común no se disemina fuera del tubo digestivo y se autolimita.

Todas las especies de *Shigella* causan diarrea sanguinolenta aguda invadiendo y causando una destrucción irregular del colon epitelio. Esto conduce a la formación de micro-úlceras y exudados inflamatorios, y causa inflamación células (leucocitos polimorfonucleares, PMN) y sangre aparecer en las heces. Las heces diarreicas contienen 10^6 - 10^8 Shigellas por gramo. Una vez excretado, el organismo es muy sensible a las condiciones ambientales y muere rápidamente, especialmente cuando se seca o se expone a luz del sol. (OMS, 2005).

La forma más grave se debe a *S. dysenteriae*. Aunque la infección suele resolverse de manera espontánea, se recomienda el tratamiento antibiótico para evitar el riesgo de contaminación a otros contactos. Un pequeño número de pacientes se convierten en portadores asintomáticos y constituyen el reservorio para futuras infecciones. (Pérez et al, 2014)

5.1.1 Características generales.

Las bacterias del género *Shigella* tienen relación estrecha con *E. coli*. La mayor parte no producen gas cuando fermentan glucosa y no fermentan lactosa. Su constitución antigénica se ha identificado como similar a la de *E. coli*, con la excepción de que carecen de flagelos y, por tanto, de antígenos H. Ninguna bacteria del género *Shigella* es móvil (Ahmad et al, 2011,).

Dentro de la especie *dysenteriae*, se agrupan 13 serotipos del 1 al 13, con mayor importancia clínica el serotipo 1 causante de disentería bacilar. Esta especie tiene la particularidad de no fermentar el manitol y además: Ausencia de catalasa, contraria a las demás Enterobacterias. Posee una enzima β -galactosidasa muy activa (prueba de ONPG rápidamente positiva, en menos de una hora). *S. dysenteriae* 6, a diferencia de *S. dysenteriae* 1 es ONPG lenta (18 horas). Dentro de la especie *flexneri* se agrupan 6 serotipos del 1 al 6. Dentro de los serotipos 2 y 3 se agrupan subtipos a y b que son variaciones menores ligadas a conversión bacteriofágica (se refiere a fagos, cierto tipo de virus que infectan bacterias y que son útiles para clasificarlas) realizada sólo en laboratorios especializados. El serotipo de *Shigella flexneri* 6 posee variedades bioquímicas que producen poco gas a partir de la glucosa en el sitio de inoculación del agar inclinado Triple Sugar Agar o Kligler Iron Agar. (CNDR/MINSA, 2004)

5.1.2 Patogenia e inmunidad.

El estudio de la patogenia asociada a la shigelosis ha representado todo un desafío para los investigadores, en virtud de que el agente etiológico no reproduce las clásicas lesiones humanas en los principales animales de laboratorio; sin embargo, los nuevos recursos de los infectólogos han permitido realizar diversos estudios in vitro, según los cuales el microorganismo se adhiere a las células HeLa –neoplásicas de cérvix humano, provoca que estas últimas lo engloben por fagocitosis no profesional y, a continuación, escapa del fagosoma para reproducirse en el citoplasma eucariota. Posteriormente, se disemina desde la primera célula invadida hasta las vecinas, sin entrar en contacto con el medio extracelular. (Noriega FR *et al.*,1999).

De esta forma la infección de las células HeLa involucra a los siguientes eventos:

- La adhesión bacteriana a la superficie de la célula “blanco”.
- La entrada (internalización) del bacilo a la célula hospedera.
- El escape bacteriano del fagosoma para acceder al citoplasma eucarionte.
- La reproducción intracelular del microorganismo.
- El desplazamiento del bacilo, vía la polimerización de los filamentos de actina que permanecen unidos a él, hasta llegar a la membrana, en donde provoca la formación de protrusiones, como el evento transicional que antecede a la diseminación intercelular.
- La lisis de las dos membranas celulares que delimitan el fagosoma de las células invadidas posteriormente, para que el invasor acceda al citoplasma de estas últimas.

La mayor parte de las investigaciones se han llevado a cabo con *Shigella flexneri*, pero no existe alguna razón para creer que no se aplican de la misma forma a las tres especies restantes (Ahmad *et al.*, 2011).

5.1.3 Colonización del colón.

Shigella spp es resistente a pH bajos lo que le permite sobrevivir al paso de la barrera gástrica lo que puede explicar que sea suficiente un inóculo tan pequeño de 10 a 100 células para causar la infección. Se ha demostrado que al menos dos mecanismos le confieren resistencia al ácido estomacal. Uno es la vía de resistencia a los ácidos 1 (AR1) la cual, es una vía oxidativa en fase estacionaria, inducida por ácidos y reprimida por glucosa, mientras que la vía de resistencia a los ácidos 2 (AR2) es una vía de resistencia a los ácidos (GDAR) de fase estacionaria, dependiente de glutamato (Jennison & Verma, 2007).

La patogenicidad de *Shigella* está determinada de modo esencial por la gran virulencia de un plásmido de 214 kb que incluye cerca de 100 genes, de los cuales 25 codifican un sistema de secreción tipo III que se inserta en la membrana de la célula del hospedador y permite que los efectores transiten del citoplasma bacteriano al citoplasma celular. Por tanto, las bacterias pueden invadir las células

del epitelio intestinal porque inducen su propia captación después de cruzar por primera vez la barrera epitelial a través de las células M (traslocación de células epiteliales especializadas en el folículo, relacionadas con los ganglios linfáticos del epitelio que recubre la mucosa).

Posteriormente, la bacteria es fagocitada por los macrófagos residentes, siendo este proceso facilitado por la secreción de proteínas efectoras, conocidas como Ipa (siglas de “Invasion Plasmid Antigen”). Las Ipa están involucradas directamente en el proceso de invasión del epitelio intestinal y se secretan al exterior por medio de un sistema denominado Sistema de Secreción tipo III o SSTT. Estas proteínas se inyectan inmediatamente e inducen la reorganización del citoesqueleto, polimerización de actina y otros cambios, sobre todo en la superficie celular lo que induce el englobamiento e internalización de *Shigella spp* en las células hospedadoras por medio de endocitosis. Los genes que codifican tanto para el SSTT como las proteínas efectoras (ipaB, ipaC, ipaD, ipaA, e IpgD) se encuentran localizados en los operones mxi (membrane expression of ipa antigens) /spa (surface presentation of ipa antigens) e ipa, en una isla de patogenicidad del plásmido de *Shigella*, denominado como plásmido de invasión o pINV. Este plásmido posee otros determinantes de virulencia con diversos roles durante la invasión. (Murray et al, 2007)

La fagocitosis de *Shigella spp* por parte de los macrófagos residentes en el epitelio intestinal se facilita por la secreción de la proteína ipaC, que induce la fagocitosis mediante la transducción de una señal de ingreso. Una vez dentro del macrófago, *Shigella* escapa del fagosoma e induce apoptosis o muerte celular programada de tipo proinflamatorio, siendo este mecanismo dependiente de la proteína ipaB. Esta proteína activa por proteólisis a la enzima Caspasa-1, la cual activa el mecanismo de apoptosis y la secreción de citoquinas proinflamatorias como la interleucina 1-b (IL-1-b) y la IL-18.

Shigella spp se libera del macrófago apoptótico en una ubicación que favorece el contacto e invasión de su célula blanco, el enterocito, por la superficie basolateral. La otra ruta de invasión basolateral del enterocito es vía polimorfonucleares neutrófilos, que migran por las uniones epiteliales en respuesta a la presencia de *Shigella* invasora y a la liberación de citoquinas como la IL- 1b. El proceso de transmigración de estas células hacia el lumen intestinal contribuye a desestabilizar la integridad de la barrera epitelial, facilitando así la exposición de la superficie basolateral del enterocito y el ingreso de *Shigella* a su célula blanco. (Barrantes & achis, 2009).

La bacteria que se encuentran en el interior de la célula está muy adaptadas al entorno intracelular y hacen uso singular de ella para continuar la infección. Al inicio, las bacterias están rodeadas por una vacuola fagocítica de la cual escapan con rapidez y más tarde entran en el compartimiento citoplásmico de la célula hospedadora. Casi de inmediato se orientan en paralelo con los filamentos del citoesqueleto de actina de la célula e inician un proceso por medio del cual controlan la polimerización de los monómeros que producen las fibrillas de actina. Este proceso crea una “cola de actina” en uno de los extremos del microbio, que al parecer la impulsa a través del citoplasma en forma similar a un cometa. Esta explotación del aparato del citoesqueleto permite que las formas no móviles de *Shigella* se repliquen en la célula y que lo hagan de manera eficiente.

Finalmente, la bacteria se encuentra en la membrana de la célula hospedadora, que en gran medida está adyacente a los enterocitos cercanos. En este punto algunas shigelas “rebotan”, pero otras desplazan la membrana hasta 20 μm hacia la célula adyacente. Esta invasión del enterocito cercano forma proyecciones digitiformes, que finalmente se rompen y colocan a la bacteria en una nueva célula, pero rodeada por una membrana doble. El microorganismo destruye ambas membranas y es liberado en el citoplasma, con lo que se inicia una nueva e incesante invasión. (Ahmad *et al.*, 2011).

Luego de la lisis de la doble membrana, la cual depende del SSTT y de las efectoras IpaB, IpaC e IpaD, *Shigella* se libera en el citoplasma de la célula adyacente e inicia un nuevo ciclo de replicación y diseminación intra e intercelular. El proceso de invasión intracelular genera una fuerte respuesta inflamatoria que destruye la integridad de la barrera epitelial intestinal, exponiendo la submucosa al espacio luminal. Conjuntamente hay debilitamiento de las uniones intercelulares por la transmigración de los PMN al lumen intestinal y por la alteración de la composición proteica entre las uniones por efecto de la propia bacteria. Estas estrategias permiten a *Shigella* acceder a su célula blanco obviando la transitosis mediada por células M. Los leucocitos PMN son los principales efectores que logran eliminar a la bacteria y delimitar la infección. Adicionalmente, el INF- γ es esencial en la respuesta innata de defensa contra *Shigella* (Barrantes & achis, 2009).

5.2 Factores de virulencia

- Plásmido de invasión

Las interacciones que se desarrollan a nivel celular en la shigelosis y sus manifestaciones clínicas son producto de una interacción compleja entre una amplia gama de factores de virulencia, muchos de los cuales están codificados en su plásmido de invasión (pINV). El cromosoma bacteriano también codifica para genes de virulencia (como LPS, enterotoxina 1), islas de patogenicidad (SHI-1, SHI-2, SHI-3, SHI-O y SRL) y elementos de regulación y existe una red global de regulación que controla la expresión de todos estos determinantes de virulencia, tanto en el pINV como en el cromosoma. La secuenciación completa del pINV de distintas cepas de *Shigella*, ha revelado que este plásmido es un mosaico de alrededor de unos 100 genes, con alta densidad de secuencias de inserción (elementos IS) y bajo contenido de guanina y citosina (G+C) en genes de virulencia reconocidos, como la región mxi-spa e ipa (G+C=30 a 35%) en relación con el resto del pINV y el propio cromosoma de *Shigella* (G+C=47,6 a 50%).

- Lipopolisacárido (LPS)

El LPS es el mayor componente en la membrana externa de *Shigella*, así como de bacterias Gram negativas en general y su estructura completa es esencial para la multiplicación y la sobrevivencia intracelular de estos patógenos en su hospedero. En el caso de *Shigella*, se ha observado que la glicosilación del LPS afecta la exposición del SSTT en la membrana bacteriana, y de ese modo limita el proceso de invasión en células intestinales de asas ligadas de conejo.

Por otro lado, se ha observado que la ausencia del antígeno O afecta la motilidad generada por la polimerización de actina y que existe una correlación entre la distribución y longitud del antígeno O y la habilidad de cepas de *S. flexneri* para formar placas y colas de F-actina, pues afecta la viabilidad de IcsA.

- Toxinas

Shigella produce varias toxinas, como la toxina Shiga (Stx) asociada al serotipo A1 en *S. dysenteriae*. La toxina Shiga o Stx es una exotoxina que no es secretada por la bacteria, sino que se libera únicamente durante la lisis celular y su efecto es bloquear la síntesis proteica en la célula eucariota. El receptor conocido para esta toxina se denomina Globotriaosil o Gb3, y se expresa de

forma variable en células del endotelio vascular, encontrándose en mayor cantidad en el endotelio intestinal y renal.

Shigella produce otras toxinas como la enterotoxina 1, codificada en el cromosoma en los genes set1A y set1B, y la enterotoxina 2, codificada en un plásmido de 63 kDa. Ambas enterotoxinas alteran el transporte de agua y electrolitos en intestino de conejo tanto in vitro como in vivo. La importancia de la enterotoxina 1 en la virulencia de *Shigella* se ha descrito más recientemente. Esta toxina parece relacionarse con la fase temprana de la diarrea acuosa en la shigelosis, expresándose con mayor frecuencia en *S. flexneri* 2a. Sin embargo, el mecanismo por el cual inicia la diarrea durante la shigelosis no está aun claramente definido. Por otra parte, la enterotoxina 2 fue descrita inicialmente en aislamientos de *E. coli* enteroinvasora (EIEC) y se ha detectado en más del 80% de los serotipos de *Shigella* analizados. (Barrantes & Achis, 2009).

5.3 Manifestaciones clínicas.

La disentería es una infección bacteriana aguda que afecta el intestino grueso y la porción distal del intestino delgado, se caracteriza por diarrea acompañada de fiebre, náuseas y algunas veces toxemia, vómitos, cólicos y tenesmo. (Ramírez, 2002).

En los casos típicos, las heces contienen sangre y moco (disentería), que es el resultado de la confluencia de micro abscesos causados por los microorganismos invasores; sin embargo, en muchos casos se presenta la diarrea acuosa como cuadro inicial. Las convulsiones pueden ser una complicación importante en los niños de corta edad; La bacteriemia es rara y se dan casos leves y asintomáticos. (CNDR/MINSA, 2004).

La enfermedad suele ser de curso limitado y tener una duración de cuatro a siete días en promedio. La gravedad de la infección y la tasa de letalidad dependen del huésped (edad y estado de nutrición previo) y del serotipo, *Shigella dysenteriae* 1 (bacilo de Shiga) suele ocasionar cuadros y complicaciones graves, que incluyen megacolon tóxico y síndrome urémico hemolítico; las tasas de letalidad han llegado al 20% entre los casos hospitalizados. Por el contrario, muchas infecciones por *Shigella sonnei* tienen una evolución clínica breve y una tasa de letalidad casi insignificante, excepto en los huéspedes inmunodeficientes. (MINSA, 2010).

Como algunas variedades de *Escherichia coli*, *Campylobacter* y *Yersinia*; *Shigella spp* lleva a cabo su patogenicidad por la invasión de la mucosa intestinal. Una vez que el individuo ingiere el microorganismo, éste debe fijarse al intestino delgado (íleon o yeyuno) y multiplicarse; en esta etapa no se observa ningún fenómeno clínico y los síntomas solamente aparecen después de que la bacteria se traslada a través del epitelio, se multiplica formando acumulaciones bacilares en el interior de la pared, se presenta inflamación, la lesión progresa y desciende al colon dando lugar a fenómenos hemorrágicos, necrosis y a la formación de úlceras.

La especie de *Shigella dysenteriae 1* además de producir enzimas y exotoxinas, es productora de una neurotoxina que se asocia a una alta mortalidad tal y como ocurrió en la epidemia de Shigelosis por este serotipo en donde durante los primeros 4 años fueron afectadas más de medio millón y murieron 20,000 personas en toda Centroamérica. Esta neurotoxina actúa bloqueando las terminales nerviosas del SNC y produce hemorragias en la médula espinal que llevan a edema y compresión en los nervios y por último, parálisis y la muerte. (Merino *et al.*, 2010).

Algunas cepas de *Shigella flexneri* causan una artropatía reactiva o mejor conocido como síndrome de Reiter o artritis reactiva. Esta forma parte de las llamadas espondiloartropatias seronegativas por su asociación con el antígeno de histocompatibilidad HLA – B27 que se desarrolla, por lo general, luego de una infección venérea o gastrointestinal (Gonzales, 2008)

Según Borges et al (2012) “el 70-90% de los pacientes con síndrome de Reiter, este marcador es positivo, y su prevalencia en la población es del 10%. Todavía no se ha demostrado la importancia de la determinación sistemática del HLA-B27.” (p.385).

Debido a la asociación entre el síndrome y HLA-B27 se describió la posible reacción cruzada entre los anticuerpos que se desarrollan contra la infección original y el HLA-B27. Sin embargo, hay otros estudios que muestran que este mimetismo molecular no es exclusivo de las bacterias que pueden causar dicho síndrome (Borges *et al.*, 2012)

5.4 Diagnostico.

La obtención de una buena muestra es fundamental para el diagnóstico. Esta debe proceder de heces diarreicas frescas tomadas durante la fase aguda de la infección ya que la cantidad de microorganismos será elevada o bien en caso de que no se pueda disponer de heces frescas esta se puede obtener mediante un hisopado rectal.

Las mejores oportunidades de aislar a las shigelas por medio del coprocultivo se dan en la etapa inicial o fase aguda de la enfermedad cuando este patógeno está en mayor número en las heces y antes de administrar cualquier antibiótico. Deben ser heces recién evacuadas o que tengan moco. (CNDR/MINSA, 2004).

La práctica de un frotis teñido por el método de Gram puede orientar el diagnostico. Con el fin de distinguir la disentería de la diarrea se deben usar procedimientos estandarizados para comprobar la presencia de leucocitos y sangre en las heces. Es probable que se requiera efectuar con cada muestra de materia fecal una prueba química para detectar sangre y un examen microscópico para establecer la presencia de leucocitos. (OMS, 1988)

Otra manera de identificar a la bacteria *Shigella* es mediante su aislamiento en medios de cultivo. Para un aislamiento óptimo de este microorganismo, deben utilizarse dos medios selectivos diferentes: uno de siembra para propósitos generales de baja selectividad, como Agar MacConkey, y otro de agar más selectivo, como es el agar desoxicolato xilosa lisina (XLD) o Agar *Salmonella Shigella* (SS).

Las shigelas son anaerobios facultativos, pero se multiplican mejor en condiciones aeróbicas. En agar MacConkey y SS las colonias son convexas, circulares, transparentes con bordes intactos alcanzan un diámetro de casi 2 mm en 24 h. Todas las shigelas fermentan glucosa. Con excepción de *Shigella sonnei* ellas no fermentan lactosa. La imposibilidad para fermentar lactosa distingue a las shigelas en los medios diferenciadores. Las shigelas forman ácido a partir de hidratos de carbono, pero pocas veces producen gas. (Jawetz *et al.*, 2010; p.220).

Las colonias típicas de *Shigella spp* en agar MacConkey son transparentes ya que no fermentan la lactosa. Esta bacteria forma colonias verdes transparentes en agar Hektoen (no hay fermentación de la lactosa ni producción de ácido sulfhídrico) y colonias transparentes en agar XLD (no

fermentación de xilosa ni modificación de la lisina). En tubos de agar triple azúcar-hierro (TSI) o Kligler, produce una superficie alcalina (no fermentación de la lactosa), un fondo ácido (fermentación de la glucosa) y no hay producción de gas ni ácido sulfhídrico. Aunque se puede utilizar el agar *Salmonella-Shigella*, este no se recomienda por el bajo rendimiento para aislar *S. sonnei*. Ante la sospecha de una *Shigella* se recomienda en primer lugar una identificación bioquímica presuntiva con TSI y LIA (Agar lisina-hierro), a continuación, se puede realizar una identificación serológica mediante la aglutinación con antisueros específicos. (Álvarez *et al.*, 2008).

5.5 Epidemiología de la infección.

La shigelosis es endémica en la mayoría de los países en desarrollo y es la más importante causa de diarrea sanguinolenta en todo el mundo. Se estima que causa al menos 80 millones casos de diarrea sanguinolenta y 700.000 muertes al año. Noventa y nueve por ciento de las infecciones causadas por *Shigella* ocurren en países en desarrollo, y la mayoría de casos (~ 70%), y de muertes (~ 60%), ocurren entre niños menores de cinco años. Probablemente menos del uno por ciento de los casos se tratan en el hospital. (OMS, 2005).

Entre 15 y 20 millones de viajeros a países en desarrollo sufren cada año episodios de diarrea, y *Shigella* se encuentra dentro de los patógenos más habituales en este contexto. África se posiciona en primer lugar en cuanto al riesgo de infección por *Shigella* en el viajero, seguido de América central, Sudamérica y Asia. (Alos y Gonzales, 2015).

Naranjo (2018) afirma que: “En Latinoamérica, la shigelosis es responsable del 8 al 12 % de los episodios de diarrea y del 50 % de los casos de diarrea disintérica que requieren hospitalización. De esta patología endémica en Latinoamérica se han descrito numerosos brotes en esta parte del continente.” (p.9).

Las diferentes especies de *Shigella* presentan distinta distribución geográfica; *Shigella boydii* predomina en el subcontinente indio, *S. dysenteriae* tipo 1 se asocia a situaciones de emergencia complejas en países en desarrollo, *S. flexneri* entero invasiva es responsable de la disentería bacilar

endémica en todo el mundo, y la especie más común en países industrializados es *S. sonnei*, cuya enfermedad suele ser menos grave. (RENAPRA, 2013)

La gran diseminación de microorganismos como *Shigella spp* y otros enteropatógenos se atribuye a condiciones deficientes de salubridad. El ser humano es el único reservorio natural de *Shigella spp*, aunque en países del primer mundo la shigelosis se observa de manera esporádica y habitualmente resulta de la transmisión fecal-oral de persona a persona, a través de las manos y asociada a la mala higiene personal, se han registrado brotes ocasionales relacionados con la ingestión de agua o alimentos contaminados en instituciones cerradas, como geriátricos, psiquiátricos o guarderías infantiles. Lo que constituye un importante problema de salud pública mundial debido principalmente a su alta transmisibilidad, la emergencia de cepas resistentes a antimicrobianos y la falta de vacunas efectivas. (Naranjo, 2018).

La frecuencia de estas infecciones está relacionada con el grado de higiene personal y de sanidad ambiental. Se ha observado que, en las zonas en vías de desarrollo, las infecciones por *S. flexneri* son más frecuentes que por *S. sonnei*, y se presentan, además, infecciones por *S. dysenteriae* y *S. boydii*, mientras que en los países desarrollados predominan las infecciones por *S. sonnei*, le siguen las por *S. flexneri* y las demás son excepcionales. Se pueden presentar casos esporádicos en forma endémica pequeños brotes institucionales en guarderías, escuelas, asilos, manicomios, cárceles y aquellos núcleos de población que viven en malas condiciones higiénicas. (Pumarola *et al.*, 2010)

5.6 Tratamiento

Los pacientes con shigelosis leve pueden solo necesitar reposición de fluidos y reposo, e incluso la mayoría se recuperará sin tratamiento en el curso de 5 a 7 días. El tratamiento con antibióticos es útil en casos severos, y pueden reducir la duración de la enfermedad, como también la excreción del patógeno. En estos casos, los antibióticos utilizados suelen ser ciprofloxacino (tratamiento común para adultos), y azitromicina (tratamiento común para niños), sin embargo, se han reportado casos de resistencia antimicrobiana (CDC, 2018)

Varios fármacos antimicrobianos han demostrado su eficacia en el tratamiento de la shigelosis. Esta enfermedad por lo común cede de manera espontánea y el efecto beneficioso del tratamiento

consiste en acortar la duración de la enfermedad y el periodo de excreción de microorganismos. En algún tiempo la ampicilina fue el fármaco preferido, pero las tasas de resistencia de 5 a 50% han causado que se utilicen otros fármacos. En años recientes se han utilizado TMP/SMX, fluoroquinolonas, ceftriaxona, azitromicina y ácido nalidíxico, lo que depende de las pruebas de susceptibilidad. La ampicilina aún es eficaz si el aislado del paciente es susceptible. Los fármacos antiespasmódicos pueden agravar el trastorno y están contraindicados en casos de shigelosis y en otras diarreas por bacterias invasoras. (Sherris, 2010)

5.7 Resistencia antimicrobiana

Shigella spp presenta una gran tendencia a adquirir resistencia a los antibióticos, generalmente de tipo plasmídico (ver anexo 5). Es frecuente la aparición de resistencia a las sulfamidas y a la estreptomina y con menor frecuencia, además, a la ampicilina, tetraciclina y cloranfenicol (resistencia múltiple). La ampicilina, tetraciclina, trimetropim/sulfametoxazol y cloranfenicol eran los fármacos que se utilizaban para el tratamiento empírico de la shigelosis y hoy en día son ineficaces.

La primera aparición de *Shigella spp* resistente a los antibióticos ocurrió en Japón en 1940 cuando se descubrió que un brote grave de disentería causado por *S. dysenteriae* respondía con una eficacia decreciente a las sulfonamidas, el principal tratamiento antibacteriano disponible en ese momento. Cuando se dispuso de antibióticos como la estreptomina, la tetraciclina y el cloranfenicol en ese país, se descubrió que su eficacia era temporal, ya que se observó el desarrollo de cepas resistentes poco después de que los medicamentos entraran en uso clínico. En similar línea, estudios en México han descrito la resistencia de la especie a tetraciclina y cloranfenicol y, en 1977, *Shigella* se aislaron cepas resistentes a ampicilina de epidemias similares en México y América Central. Unos años más tarde, se detectó un fenotipo de *Shigella* resistente a ampicilina en países de Asia y África.

En 2008, se informó en Argentina el primer aislamiento de *Shigella spp* que alberga la enzima CMY-2 AmpC-lactamasa. Este tipo de lactamasa de clase C es una cefalosporinasa clínicamente relevante que se sabe que es producida por varias Enterobacteriaceae. También se sabe que media la resistencia a agentes antibacterianos como cefalotina, cefazolina, cefoxitina, la mayoría de los derivados de penicilina y combinaciones de inhibidores de β -lactamasa. (Barrantes & Achí, 2016)

Principales mecanismos de resistencia en enterobacterias.

Familia de antibióticos	Mecanismo de acción	Mecanismo de resistencia	Genes implicados
Betalactámicos	Interfiere en las últimas fases de la síntesis del peptidoglicano, componente necesario en la formación de la pared bacteriana	Betalactamasas: enzimas que se caracterizan por hidrolizar el enlace amida del núcleo betalactámico, inactivando de esta manera el antibiótico	Genes que codifican betalactamasas: blaTEM, blaSHV, blaCARB, blaOXA, blaCTX-M y blaGES.
Quinolonas	Inhibe la acción de las topoisomerasas y de la ADN girasa bacterianas	Mutaciones puntuales que generan el cambio de aminoácidos en la enzima blanco del antibiótico	Mutaciones a nivel de gyrA (gen que codifica una subunidad de la ADN girasa) y parC (gen que codifica una subunidad de la topoisomerasa IV).
		Sistemas de expulsión	AcrAB-like (sistemas presentes en diferentes enterobacterias)
		Presencia de genes plasmídicos de resistencia antibiótica	Familia de genes Qnr (A, B, C, D S) que codifican proteínas Qnr que impiden estéricamente la unión del antibiótico al blanco. Gen que codifica la variante cr de la acetiltransferasa 6' (AAC (6')-Ib-cr), capaz de acetilar fluoroquinolonas
Tetraciclinas	Se unen al ribosoma bacteriano, inhibiendo la síntesis de proteínas	Presencia de bombas de eflujo específicas para tetraciclinas	Genes tetA y tetB que codifican sistemas de eflujo

Cloranfenicol	Inhibidor de la biosíntesis de las proteínas, previene la elongación de la cadena de péptidos al unirse al centro de la peptidiltransferasa del ribosoma 70S	Inactivación enzimática por acetilación Exportadores específicos de cloranfenicol	Gen cat que codifica a la enzima cloranfenicol acetiltransferasa Genes floR y cmlA
Trimetopim/ Sulfametoxazol	Inhibe la síntesis de la enzima dihidropteroato sintasa (sulfametoxazol) y de la enzima dihidrofolato reductasa (trimetoprim), las cuales son enzimas necesarias en la ruta del ácido fólico.	Presencia de genes que codifican formas mutantes del enzima blanco	Genes sul1 y sul2 (sulfametoxazol) y genes dfr (trimetoprim)

Fuente: Mosquito et al, 2011

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

El diseño metodológico es el plan general de la investigación describe como fue recolectada o generada la información y de qué manera fue analizada. Es decir, se especifica los métodos y técnicas que se utilizaron para recolectar las variables medibles de la problemática en estudio. En este se menciona el tipo de información que será recolectada hacia que grupos está dirigida la investigación y cuando ocurrirá esta. Referente a esto Canales et al (1994) expresa que: “el diseño metodológico es la descripción de cómo se va a realizar la investigación”. (p.77).

7.1 Área de estudio.

El estudio se realizó en el Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (**CNDR**), ubicado en el Complejo Nacional de la Salud “Dra. Concepción Palacios”.

7.2 Tipo de investigación

La investigación es de carácter **descriptivo** ya que se determinó la frecuencia de las cepas de *Shigella* remitidas en CNDR durante el periodo comprendido. Tiene un **enfoque cuantitativo** ya que para su elaboración se recolectaron datos medibles y cuantificables que permitieron la determinación de la frecuencia de las cepas de Shigellas remitidas en el Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia durante el periodo 2017 - 2020.

Según Shuttleworth (2008) “**El diseño de investigación descriptiva** es un método científico que implica observar y describir el comportamiento de un sujeto sin influir sobre él de ninguna manera”. Es decir que este tipo de estudios están dirigidos a determinar "cómo es" o "cómo está" la situación de las variables que se estudian en una población.

7.3 Tipo de estudio.

Se realizó un **estudio retrospectivo** y de corte **longitudinal** ya que se determinó como ha sido la frecuencia de las cepas de *Shigella* durante el periodo 2017 – 2020.

“Los **estudios longitudinales** recolectan datos en diferentes periodos momentos o periodos para hacer inferencias respecto al cambio, sus determinantes y consecuencias”. (Hernández, Fernández & Baptista, 2014, p.159)

Según Piura et al (1994)

La investigación retrospectiva estudia o analiza los casos, fenómenos, características, eventos, situaciones, relaciones entre causa y efecto, etc, presentes y pasados. Este tipo de estudio es especialmente útil para estudiar condiciones raras o condiciones con intervalos de tiempo largo entre la exposición al factor o causa y la aparición de los resultados

7.4 Universo y Muestra.

- **Universo:** Las cepas remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia provenientes de los distintos departamentos del país para realizarles control de calidad.
- **Muestra:** Esta constituida de 147 cepas de *Shigella spp* identificadas hasta género y serogrupo en la base de datos del CNDR.

7.5 Método

La presente investigación se desarrolló bajo el método **deductivo**, este método se seleccionó debido a que el estudio abordará diferentes aspectos de *Shigella* en el país. Además, se hará uso del **método descriptivo** ya que se describió a través de gráficos y tablas propios de la estadística que serogrupo de *Shigella* es el que más circula en la población en estudio.

Según Parreño (2016) el método deductivo “es un proceso de pensamiento que va de que va de hechos generales (leyes o principios) a particulares (fenómenos o hechos concretos)”. (p.54)

Según Hernández Sampieri. R (2006) “el método descriptivo busca especificar propiedades, características y rasgos importantes del cualquier fenómeno que se analice” (p.103)

7.6 Técnicas e Instrumentos

La técnica de recolección de datos utilizada fue el **análisis documental** ya que para la recolección de la información se utilizó la información registrada y brindada por el CNDR mediante el departamento de Bacteriología. Según Berelson (1999) “el análisis documental es una técnica de investigación para la descripción objetiva sistemática y cuantitativa del contenido de las publicaciones con el objetivo de interpretarlas”. (p.287)

Como instrumento de recolección de información se utilizó **la ficha de recolección de datos** en y el análisis de contenido con el cual se describió el serogrupo de *Shigella*, la localidad de donde proviene la muestra, el año y el **perfil de resistencia basado en los valores de corte de la CLSI 2020** con los cuales se creó una base de datos.

El análisis de contenido es una técnica de interpretación de textos ya sea escritos, grabados, pintados, etc, en la que puedan existir toda clase de registro de datos, documentos o protocolos de observación que abra puertas a conocimientos de diversos aspectos.

7.7 Tipo de muestreo.

Se empleó un muestro **no probabilístico por conveniencia** ya que los datos fueron brindados por el CNDR a través del departamento de Bacteriología.

Hernández, Fernández & Baptista refieren que “en las muestras no probabilísticas, la elección de los elementos no depende de la probabilidad, sino de causas relacionadas con las características de la investigación o los propósitos del investigador”. (p.176)

7.8 Criterios de inclusión.

- Todas las cepas de *Shigella spp* que hayan sido remitidas y confirmadas bioquímicamente en el CNDR durante el periodo en estudio.
- Cepas de *Shigella spp* serotipificadas en el CNDR

7.9 Criterios de Exclusión.

- Otras cepas diferentes a *Shigella spp*

7.10 Análisis y procesamiento de la información.

Para la presente investigación se recolectaron los datos necesarios a partir de los libros de registro de los años 2017 al 2020 y el sistema Whonnet 5.6; en el mismo periodo, con previa autorización del departamento de Bacteriología del CNDR.

Se elaboró una ficha donde se recolectará la información contenida en los libros de registro. Este instrumento cuenta con diferentes puntos; el primer punto es para los datos de registro como el año, código y el departamento de donde proviene la cepa. En el segundo, se recolectó los datos de la identificación bioquímica y serológica y el último para los resultados del perfil de resistencia.

7.11 Plan de tabulación

La presentación de los datos se realizará mediante tablas y gráficos que se procesaran a través de una matriz realizada en el Excel. Para la redacción de las conclusiones y recomendaciones se tomará en cuenta los resultados finales del estudio

El análisis de resultados se hará mediante tablas de las siguientes variables:

- Serogrupo más frecuentemente aislado durante el periodo en estudio
- Frecuencia de aislamiento de los serogrupos de *Shigella spp* en los distintos departamentos
- Perfil de resistencia de las cepas de *Shigella spp* durante el periodo en estudio.

7.12 Ética de la Investigación

Este estudio se realizó con la autorización del personal de área de Bacteriología del CNDR para el acceso a los datos estadísticos de los años en estudio. Por lo que la presente investigación se realizara únicamente con fines académicos y **su publicación queda estrictamente prohibida ya que solo el Ministerio de Salud posee las facultades para divulgar información del sistema de salud de Nicaragua.**

7.13 Procedimiento para el procesamiento de las cepas.

Todo el procesamiento desde la recepción de la cepas hasta la identificación por los antisueros fue realizado por el personal de área de enteropatógenos del departamento de bacteriología

Procesamiento de las muestras.

Las muestras para coprocultivos deben de llegar al laboratorio en un tubo con el medio Cary Blair en el cual debe de contener dos hisopos uno para el procesamiento de colera y otro para la búsqueda de *Salmonellas spp*, *Shigellas spp* y *Escherichia coli O157: H7*, rotulado y acompañado con una ficha de solicitud de coprocultivo conteniendo los datos del paciente y la unidad de salud que lo solicita. Pueden ser muestras clínicas para el diagnóstico o muestras para controles de calidad. Todas siguen el siguiente procedimiento:

- a. Se toma un hisopo y con uno de sus lados se directamente en Agar MacConkey y con el opuesto hisopo en Agar *Salmonella Shigella* (SS). Luego el hisopo se deposita en caldo selenito.

- b. Se deja secar el inoculo en los medios solidos mencionados por cinco minutos y luego se estrían.
- c. Se incuban los medios a una temperatura de 35-37 °C por 18 – 24 horas a excepción del caldo selenito cuyo tiempo de incubación es de 6 – 12 horas. Esto con el objetivo de realizar un subcultivo a partir de este en Agar SS en caso de que no se muestre crecimiento en el primer cultivo.

Crecimiento de colonias sospechosas de *Shigella spp.*

- a. Crecimiento en agar SS: a las 24 horas de incubación se observan colonias convexas, transparentes e incoloras debido a que las Shigellas carecen de enzimas que le permitan fermentar la lactosa del medio.
- b. Crecimiento en agar MacConkey: al igual que en el medio anterior se observan colonias convexas, transparentes, lactosas negativas.
- c. Crecimiento en caldo Selenito: El selenito es un medio enriquecedor que actúa inhibiendo el crecimiento de la mayoría de gramnegativos, con lo cual favorece el crecimiento de otras bacterias, pero principalmente, Shigellas y Salmonellas. (CNDR/MINSA, 2004).

Identificación bioquímica.

- a. Con un asa recta a partir del Agar SS se tomará un inoculo de las colonias sospechosas de *Shigella spp* y se realiza piques a los medios TSI y LIA, los cuales se incubarán a una temperatura de 35 – 37° C de 18 a 24 horas. Luego de la misma manera se tomará un inoculo y se sembrará en un medio TSA o Müller Hilton y se estriará. Estos se incubarán bajo las mismas condiciones antes mencionadas.

Prueba	Fundamento	Resultado
TSI	<i>Shigella spp</i> posee la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa por lo que fermenta la glucosa en la parte inferior del tubo cambiando el color del medio de rojo a amarillo. No posee la enzima invertasa, galactosido permeasa ni galactosidasa por lo que no ocurre reacción en el pico de flauta conservando su color original.	K/A

LIA	<i>Shigella spp</i> no posee la enzima lisina descarboxilasa o lisina desaminasa por lo que no ocurre reacción. Pero si fermenta la glucosa en la parte inferior del tubo haciendo virar el fondo del tubo de lila amarillo.	K/A
Estos resultados son presuntivos de una posible <i>Shigella spp</i> por lo que es necesario realizar las pruebas bioquímicas complementarias y pruebas de serotipificación para confirmar.		

Algunas variedades de *Shigella flexneri* 6 y *Shigella boydii* 14 que poseen la enzima deshidrogenasa fórmica producen muy poca cantidad de gas a partir de la glucosa, en el punto de inoculación. *Shigella sonnei* posee la enzima galactosidasa y por lo tanto es la única especie del género *Shigella* que puede fermentar lentamente la lactosa en 2 a 3 días. (CNDR/MINSA, 2004)

- b. Al obtener resultados presuntivos se procede a realizar la pruebas bioquímicas complementarias y serología. A partir del cultivo del agar TSA inoculado anteriormente.

Prueba	Fundamento	Resultado.
Movilidad	<i>Shigella spp</i> no posee flagelos	Negativa, solo se observa crecimiento en el sitio de la punción.
Indol	<i>Shigella spp</i> no posee la enzima triptofanasa por lo que no puede degradar el triptófano en indol. Algunas cepas de las especies dysenteriae, flexneri y boydii poseen la enzima, por lo que pueden producirlo. (CNDR/MINSA, 2004)	Producción de Indol variable.
Descarboxilacion de Ornitina	<i>Shigella sonnei</i> es la única que tiene la enzima ornitina descarboxilasa	<i>Shigella spp</i> – Negativo. <i>Shigella sonnei</i> – Positivo.

Hidrolisis de urea	No posee la enzima ureasa por lo tanto no hidroliza la urea	Negativa. No hay viraje de color. Ni crecimiento en el medio.
Citrato de Simons	Las shigellas no pueden utilizar el citrato como única fuente de carbono.	Negativa. No hay viraje de color ni crecimiento en el medio.
Prueba de ONPG	Solamente <i>Shigella sonnei</i> posee la enzima β -galactosidasa por lo tanto es la única especie ONPG positiva y fermentadora lenta de lactosa.	<i>Shigella sonnei</i> – Positiva. Otras Shigellas – Negativa.
Descarboxilacion de Ornitina en Caldo	<i>Shigella sonnei</i> es la única que tiene la enzima ornitina descarboxilasa	<i>Shigella spp</i> – Negativo. <i>Shigella sonnei</i> – Positivo.
Acetato de sodio	<i>Shigella spp</i> no utiliza acetato como única fuente de carbono.	Negativo. No hay viraje de color ni crecimiento
Mucato	<i>Shigella spp</i> no fermenta mucato	Negativo. No hay viraje de color
Si el aislamiento cumple con todas las características bioquímicas típicas se considera positivo para <i>Shigella spp</i> . Por lo que debe de identificarse mediante serotipificación.		

Fuente: Manual de Procedimientos de Bacteriología Medica (2004)

Serotipificacion del aislamiento.

Para realizar esta prueba es muy importante utilizar un cultivo puro de 24 horas de incubación de la cepa en estudio.

- a) Primeramente, se tiene que verificar si la cepa se encuentra en forma lisa o rugosa. Sobre una lámina portaobjetos limpia se debe colocar una gota de solución salina al 2% y con un palillo de madera estéril tomar un inóculo del cultivo puro y homogenizar en la solución salina.

- b) Se debe rotar la lámina manualmente en forma circular al menos por un minuto para observar si se producen o no grumos. Si no se producen se puede pasar a la siguiente fase que sería la aglutinación con los antisueros somáticos.
- c) Si se observan grumos se debe de preparar una solución densa y homogénea con la bacteria en solución salina al 0.85%. Posteriormente esta se debe calentar en baño María a 100 °C por 15 minutos y luego dejarse enfriar. Esto para evitar interferencia por el antígeno capsular K
- d) Reintentar el procedimiento del inciso a. Una vez que no exista presencia de grumos proceder con aglutinación con antisueros con el siguiente orden:

1. Antisuero para serogrupo D – <i>Shigella sonnei</i>
2. Antisuero para serogrupo B – <i>Shigella flexneri</i>
3. Antisuero para serogrupo C – <i>Shigella boydii</i>
4. Antisuero para serogrupo A – <i>Shigella dysenteriae</i>

- e) Sobre una lámina portaobjetos limpia colocar una gota del antisuero para el serogrupo D y con un palillo de madera estéril tomar un inóculo de la cepa pura en estudio y mezclar homogéneamente en el antisuero.
- f) Rotar de manera circular lentamente al menos un minuto. Observar presencia o ausencia de grumos.

Si hay aglutinación se anotan los resultados de la especie. Si no hay aglutinación repetir los dos incisos anteriores con el antisuero para serogrupo B. Proceder de la misma manera con el resto de los antisueros hasta observar aglutinación

7.14 Operacionalización de las variables.

<i>Variable</i>	<i>Subvariable</i>	<i>Definición Conceptual</i>	<i>Definición Operacional</i>	<i>Indicadores</i>	<i>Escala o Criterios</i>		
<i>Enterobacterias</i>	Shigella spp	Bacilos gram negativos que habitan en el tracto gastrointestinal de animales y humanos. Son la causa más común de infecciones de vías urinarias y un número limitado de especies agentes causales de diarrea.	Cultivo y pruebas de identificación basadas en sus características bioquímicas y antigénicas	PB + Antisuero somático A	<i>Shigella dysenteriae</i>		
				PB + Antisuero somático B	<i>Shigella flexneri</i>		
				PB + Antisuero somático C	<i>Shigella boydii</i>		
				PB + Antisuero somático D	<i>Shigella sonnei</i>		
<i>Frecuencia de aislamientos de Shigella spp en los distintos departamentos del país</i>	Cepas remitidas al CNDR	Cepas aisladas y remitidas desde los distintos departamentos hacia el Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia	Libro de registros y base de datos WHONET 5.6	% de cepas remitidas	Managua León Estelí Chontales Masaya Rivas Bluefields		
<i>Perfil de resistencia</i>	Antibiograma	Susceptibilidad de las bacterias frente a antimicrobianos in vitro.	Utilización del método difusión en	FARMACO	S	I	R
				CRO	≥23	20-22	≤19
				CAZ	≥21	18-20	≤17

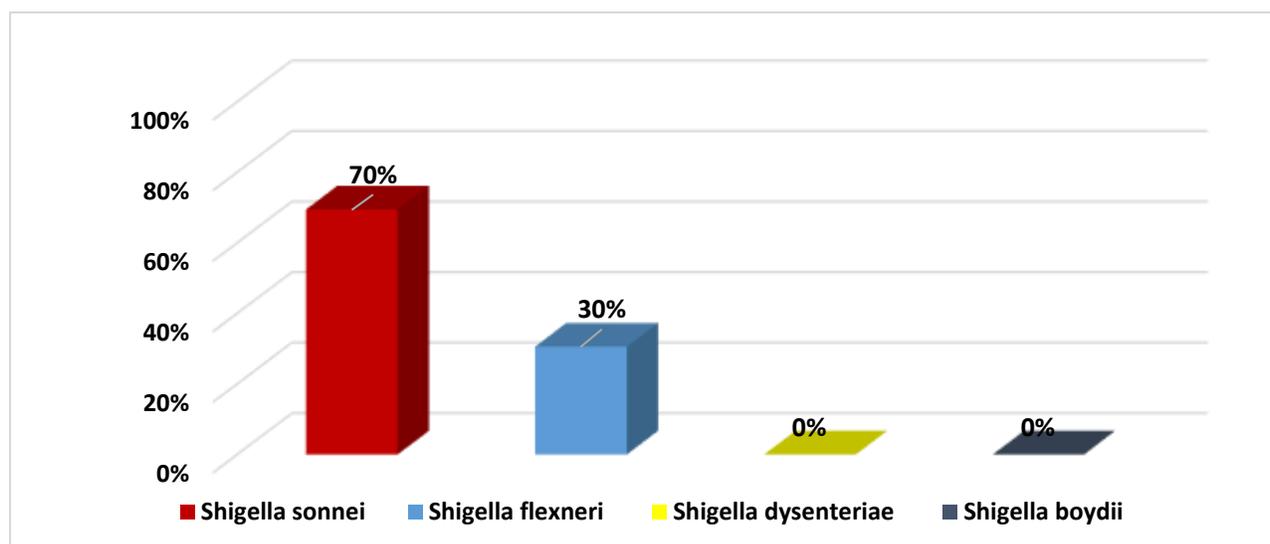
	disco Kirby – Bauer. Puntos de corte de los halos de inhibición según norma CLSI 2020. Método Colistin Agar Spot	FOX	≥18	15-17	≤14
		AMC	≥18	14-17	≤13
		AMP	≥17	14-16	≤13
		CTX	≥18	15-17	≤14
		CIP	≥26	22-25	≤21
		LVX	≥21	17-20	≤16
		NAL	≥19	14-18	≤13
		FIM	≥17	15-16	≤14
		IPM	≥23	20-22	≤19
		SXT	≥16	11-15	≤10
		TET	≥15	12-14	≤11
		CHL	≥18	13-17	≤12

VIII. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

8.1 Serogrupo de *Shigella spp* más frecuente en el país mediante pruebas bioquímicas y serológicas.

El serogrupo con mayor frecuencia, aislado e identificado fue *Shigella sonnei* (serogrupo D) fueron 103 de las 147 cepas en estudio, que equivale al (70%), seguido de *Shigella flexneri* (serogrupo B) con 44 cepas que equivale al (30%); no hubo aislamientos de *Shigella dysenteriae*, ni *Shigella boydii*.

Gráfico N° 2. Serogrupos de *Shigella spp* más frecuente en los departamentos identificado por pruebas bioquímicas y serológicas.



Fuente: registros CNDR

Los resultados de la identificación de las cepas aisladas en el estudio difieren de muchos realizados a nivel latinoamericano, ya que en ellos el serogrupo con mayor frecuencia identificado es *Shigella flexneri* (serogrupo B), seguido de *Shigella sonnei* (serogrupo D). Estudios epidemiológicos recientes realizados en todo el mundo han descubierto un aumento en la proporción de aislamientos de *S. sonnei* en comparación con *S. flexneri*. La expansión de *S. sonnei* se puede observar claramente a partir de estudios de vigilancia clínica realizados en China que muestran que la proporción de aislamientos de *S. sonnei* aumentó del 17,4% en 2003-2004 al 58,2% menos de una década después, siguiendo de cerca la rápida industrialización en China (Mao et al., 2013).

No se han determinado las razones del aumento de *S. sonnei* frente a un mejor saneamiento, sin embargo, se han presentado varias hipótesis. Las regiones a nivel internacional que han experimentado una industrialización significativa han informado disminuciones en *S. flexneri* y un aumento de casos de *S. sonnei* en comparación con las áreas subdesarrolladas donde los niveles de *flexneri* siguen siendo altos (Qiu *et al.*, 2015).

Según estos estudios las razones del cambio en la frecuencia de *Shigella sonnei* (serogrupo D), sobre *Shigella flexneri* (serogrupo B), en Nicaragua se pueden explicar debido al rápido desarrollo económico y prosperidad que el país tenía en los últimos años, como lo sugieren estas investigaciones, que la proporción creciente de *Shigella sonnei* esta correlacionada generalmente con la mejora del nivel económico, que, en el contexto de muchos países en rápido desarrollo como Nicaragua con sus manufactureras consideradas grandes o medianas (derivados del petróleo, bebidas, tabaco, azúcar y las de Zona Franca), ha conducido a una disminución proporcional de *S. flexneri* y la aparición simultanea *S. sonnei*. (Thompson et al, 2015).

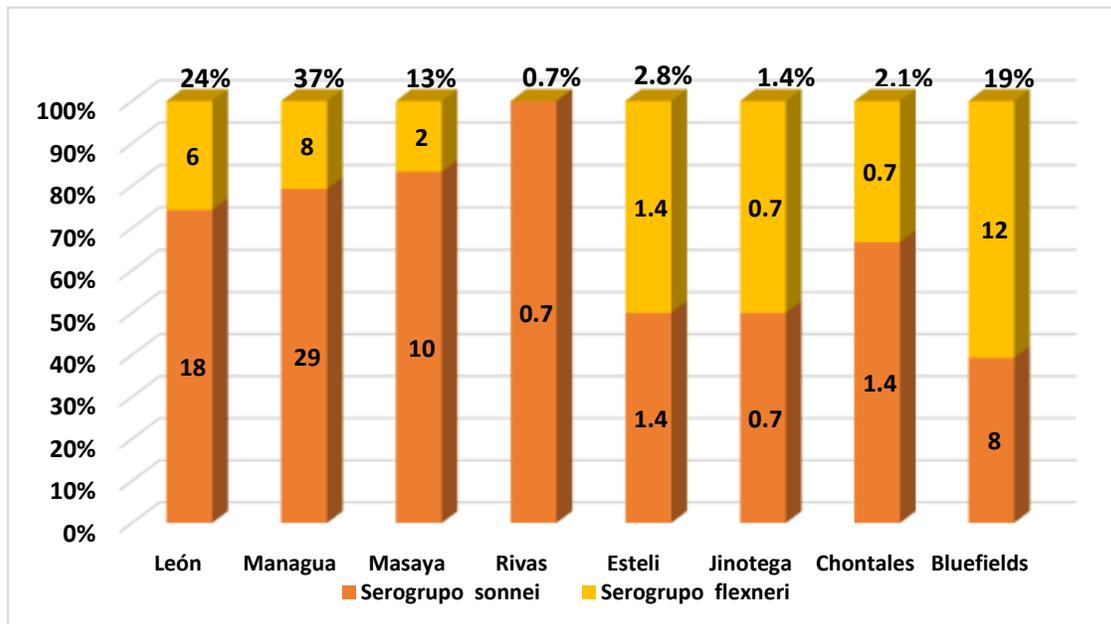
También se han propuesto algunas observaciones que sugieren que *S. sonnei* tiene ventaja sobre *S. flexneri* tales como una mejor habilidad para desarrollar resistencia (Rashid & Rahman, 2015). *S. sonnei* produce colicinas las cuales son unas proteínas bactericidas las cuales median la destrucción de microorganismos sensibles. Algunas investigaciones sugieren que la producción de estas proteínas puede ser una de las razones de la expansión de *S. sonnei* en regiones donde *S. flexneri* era mas prevalente. (Guerrero, 2020)

Otra teoría explica que la relación entre el riesgo de infección por *S. sonnei* y el desarrollo económico puede explicarse por la exposición de las poblaciones de los países en desarrollo a *Plesiomonas shigelloides*. Esta se encuentra a menudo en aguas superficiales, y un serotipo (serotipo 17) posee un lipopolisacárido de pared celular idéntico al de *S. sonnei*. Por lo tanto, la exposición a *P. shigelloides* al beber agua contaminada puede inmunizar a las poblaciones contra *S. sonnei*. (Sack *et al.*, 1994). A medida que ocurre el desarrollo económico, la calidad del agua mejora y las poblaciones se vuelven susceptibles a *S. sonnei*, Aunque beber agua pura tiene muchas ventajas, la inmunización contra *S. sonnei* puede ser uno de los beneficios de las fuentes de agua tradicionales.

8.2 Frecuencia de aislamientos de *Shigella spp* en los departamentos que remitieron cepas al CNDR.

El departamento con mayor frecuencia de aislamientos de *Shigella spp* es Managua con 54 cepas equivalente a 37%, de las cuales 42 cepas pertenecen a *S. sonnei* (29%) y 11 al *S. flexneri* (8%); León con 37 cepas (25%), de las cuales 26 pertenecen a *S. sonnei* (18%) y 9 cepas a *Shigella flexneri* (6%); Bluefields con 28 cepas (19%), de las cuales 11 pertenecen al *S. sonnei* (8%) y *S. flexneri* con 17 cepas (12%); Masaya con 18 cepas (13%), de las cuales 15 resultaron ser *S. sonnei* (10%) y 3 cepas de *S. flexneri* (2%) ; Estelí con 4 cepas (3%), de las cuales *S. sonnei* y *flexneri* comparten dos cepas cada una; Jinotega con 2 cepas (1%) de las cuales 1 es de *S. sonnei* y 1 de *S. flexneri*; y Rivas con 1 cepa de *S. sonnei* (1%).

Gráfico N° 2 Frecuencia de aislamientos de *Shigella spp* en los departamentos que remitieron cepas al CNDR.



Fuente: registros CNDR

Como se puede observar *Shigella sonnei* fue el serogrupo más aislado en dichas localidades a excepción de Bluefields donde predominó más *Shigella flexneri*. Esta discrepancia podría deberse al factor socio-económico, sumando las características demográficas de la región que condicionan la prevalencia de dicho patógeno convirtiéndose en una zona vulnerable ante enfermedades infecciosas (Gonzales & Manjarrez, 2006). Además, cuenta con bajos niveles tecnológicos, sin

ningún desarrollo industrial y escasa disponibilidad de servicios e infraestructura. La falta de espacio en los hogares, las condiciones precarias, la falta de higiene personal los abastecimientos de agua, los depósitos de basura, son factores que condicionan a la población a contraer enfermedades infecciosas (Fajardo I, 2020)

Los sistemas de distribución del agua en las comunidades son deficientes, ya que el servicio no se brinda de manera regular, sino a través de programaciones por sector. En las comunidades rurales la población se abastece de aguas superficiales (ojos de aguas y ríos), desconociendo la calidad de las mismas. Esta deficiencia de cobertura y calidad del servicio de agua está en relación directa con el alto índice de enfermedades diarreicas reportadas por el MINSA con sospechas de que podrían deberse a la calidad del agua. (FUNICA, 2009)

Gran parte de la población urbana de estas regiones se abastece de agua a través de pozos excavados manualmente, los que están expuestos en gran medida a la contaminación subterránea y superficial. Muchas letrinas están ubicadas cercanas a los pozos y por la inadecuada infraestructura se da la introducción de objetos y el arrastre del viento. Se aprovecha también el agua proporcionada por las lluvias, sobre todo, para el consumo humano.

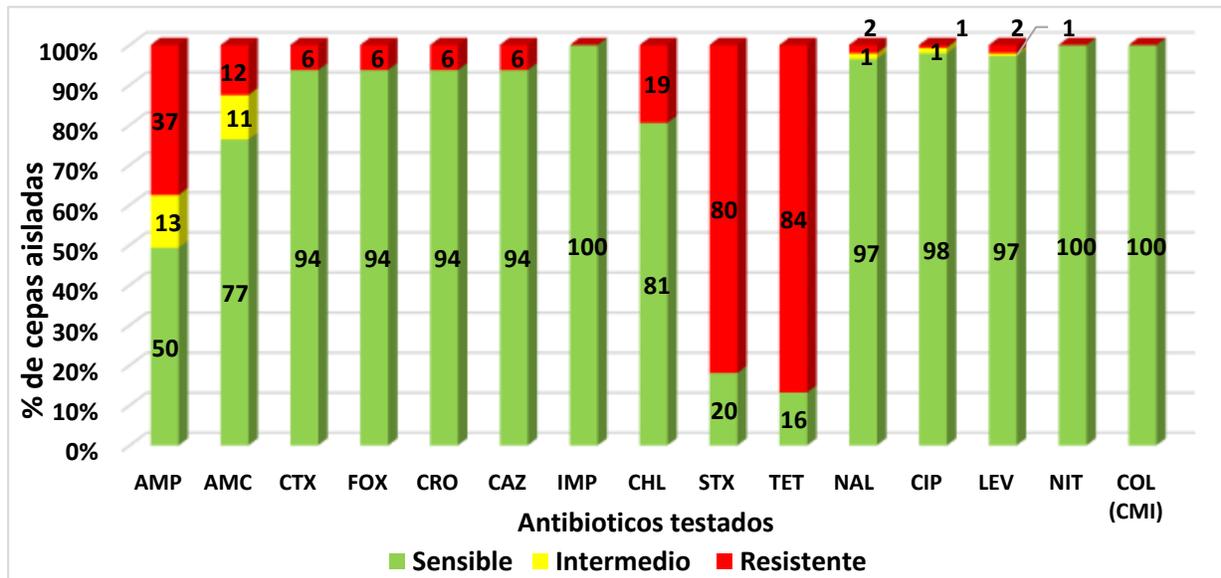
8.3 Perfil de resistencia antimicrobiana de las cepas de *Shigella spp* a través del método de difusión en disco de Kirby-Bauer

Se evaluó el perfil de resistencia antimicrobiana de las 147 cepas de *Shigella spp* frente a 15 antibióticos dentro de los que destacan Cloranfenicol(CHL), Trimetropim/Sulfametoxazol(SXT), Tetraciclina (TET), Ampicilina (AMP), Amoxicilina/Clavulánico (AMC), Cefotaxima (CTX), Cefoxitina (FOX), Ceftriaxona (CRO), Ceftazidima (CAZ), Imipenem (IMP), Acido Nalidíxico (NAL), Ciprofloxacina (CIP), Levofloxacina (LEV), Nitrofurantoina (NIT) y Colistin (COL) todos ellos probados por el método de difusión en disco de Kirby Bauer, a excepción de Colistin el cual fue testado por medio de microdilución y Colistin Agar Spot, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tetraciclina con 125 cepas resistentes, de las 147 (84%) del total, Trimetropim/Sulfametoxazol con 118 cepas (80%), 54 cepas con resistencia a la Ampicilina (37%), 28 cepas resistentes a Cloranfenicol (19%), 18 cepas resistentes (12%) y 16 con sensibilidad intermedia (11%,) a Amoxicilina/Clavulánico y 9 cepas (6%) presentaron fenotipo BLEE afectando a los antibióticos

betalactámicos por lo que estos se ven como resistentes y 5 cepas con sensibilidad disminuida a las quinolonas lo que representa el 3% de las cepas analizadas.

Gráfico N° 3. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *Shigella spp* a través del método de difusión en disco Kirby – Bauer durante el periodo 2017-2020



Fuente: Base de datos CNDR

La resistencia a los antibióticos es un proceso biológico natural debido a mutaciones en ciertos genes y a la capacidad que poseen las bacterias de transferir horizontalmente su material genético existiendo una correlación entre el uso de los antibióticos y la resistencia bacteriana. El incremento de la resistencia bacteriana ha ido aumentando en los últimos años debido a uso desmedido e injustificado de los antimicrobianos lo que dificulta obtener una terapia de tratamiento exitosa.

Diversos estudios a nivel global muestran que *Shigella spp* presenta una gran resistencia a los fármacos de prescripción tradicional tetraciclina, trimetopim/sulfametoxazol, cloranfenicol y ampicilina que se han utilizado por décadas como tratamiento empírico. (Kahsay & Muthupandian, 2016; Manera et al, 2017). Estos estudios concuerdan con los resultados del nuestro donde los niveles mas altos de resistencia se observaron en tetraciclina, trimetoprim/sulfametoxazol, ampicilina y cloranfenicol sucesivamente.

La resistencia a las tetraciclinas es una de las más comunes a nivel global estudios hechos en Perú y Argentina (Marcoleta et al, 2013), muestran niveles similares de resistencia a los de este estudio. Las bombas de eflujo son el principal mecanismo de resistencia a tetraciclinas codificadas por los

genes *tetA* y *tetB* principalmente, aunque también existen otros mecanismos de resistencia como la protección ribosomal (*tetM*) y la acción enzimática sobre las tetraciclinas (*tetX*).

Los mecanismos de resistencia a sulfonamidas y a trimetropim están relacionados con genes mutantes mediante elementos móviles. En el caso de las sulfonamidas se han descrito los genes *sul1*, *sul2* y *sul3* relacionados con integrones y que codifican formas mutantes de la enzima dihidropteroato sintasa que no pueden ser inhibidas por el antibiótico. Lo mismo sucede en el caso del trimetropim, se han descritos múltiples genes *dfr* que generan resistencia antibiótica (Mosquito et al, 2011)

Cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro con acción sobre bacterias gram positivas o negativas. El principal mecanismo de resistencia frente a este es la acetilación enzimática por medio de la enzima cloranfenicol acetil transferasa codificada por el gen *cat*. Estos genes se encuentran ampliamente distribuidos tanto en cepas de *Shigella spp* como en otras enterobacterias, codificados en plásmidos o en el cromosoma bacteriano, asociados a la presencia de transposones e integrones (Farfán et al, 2002).

La aparición de estas cepas multidrogoresistente es un problema de salud pública a nivel global si tomamos en cuenta que esto reduce espectro de fármacos que se pueden utilizar y que una terapia antimicrobiana adecuada acorta la duración y severidad de la infección, además de reducir el tiempo de transmisividad del patógeno y las complicaciones potenciales. Según Naranjo (2018) “la OMS recomienda el uso de antibióticos de amplio espectro como las fluoroquinolonas, las cefalosporinas de tercera generación y azitromicina” (p.38).

Sin embargo, en el estudio un pequeño porcentaje de las cepas mostro sensibilidad disminuida a las quinolonas y esta resistencia también ya ha sido documentada en distintas zonas del mundo como Asia, África y otras partes de Latinoamérica (Azmi et al, 2014; Tijerino et al 2019). De hecho, un estudio realizado en Brasil mostro un alto porcentaje de cepas resistentes a la ciprofloxacina pasando de un 5% de resistencia en 2015 a un 62.5% para el año 2017 (Silveira et al, 2018). Esta resistencia se debe a mutaciones puntuales en los genes *gyrA* y *gyrB* (que codifica la ADN girasa), y *parC* y *parE* (que codifican la topoisomerasa IV), cambios en la permeabilidad de la membrana y a la salida activa del agente antimicrobiano por medio de bombas de eflujo (Kim et al, 2008)

En la investigación también se hizo la búsqueda de cepas productoras de BLEE utilizando el método de triple disco con los antibióticos Ceftazidima (CAZ), Cefotaxima (FOX) y Ceftraixona (CRO), dando como resultado un 6% de cepas resistentes. Esta resistencia ya se ha presentado en varios informes de Argentina, Israel, Canadá, Turquía, Líbano, Japón, Irán, Corea del Sur, China y otras diversas regiones de Asia han identificado *Shigella spp.* albergando diferentes tipos de genes BLEE. Aunque la mayoría de las BLEE son derivados de las familias de β -lactamasa TEM y SHV, que se identificaron por primera vez, *Shigella spp.* también puede expresar la familia CTX-M (Ranjbar & Farahani, 2019)

IX. CONCLUSIONES

- El departamento del país que aisló y remitió mayor cantidad de *Shigella spp* fue managua con un 37%
- De acuerdo con el objetivo propuesto fueron remitidas al CNDR un total de 147 cepas de *Shigella spp* provenientes de los diferentes departamentos, las cuales se identificaron por medio de pruebas bioquímicas y serológicas resultando el serogrupo más predominante *Shigella sonnei* con un 70% del total y *Shigella flexneri* con un 30% restante.
- Los perfiles de resistencia que *Shigella spp.* presentó con mayor frecuencia es la resistencia a los antibióticos de prescripción tradicional: ampicilina, tetraciclina, cloranfenicol y trimetropin-sulfametoxazol, estableciendo que la mayoría de las cepas son multirresistentes es decir que las cepas presentan resistencia a varios fármacos. En esta investigación se observó sensibilidad disminuida a las fluoroquinolonas. De igual forma se presentó el fenotipo de resistencia BLEE.

X. RECOMENDACIONES.

- **A la población** en general no automedicarse para evitar la aparición de nuevas resistencias por parte de *Shigella* spp. También a mantener buenos hábitos higiénico alimenticios. Es importante saber que el ser humano es el único reservorio natural de *Shigella* spp, por lo que las heces de las personas enfermas son fuentes de infección bastante considerable, por lo que es importante cuando se presenten cuadros diarreicos el lavado de manos en todo momento, lavar y cocinar bien los alimentos etc. Y sobre todo hidratarse y acudir al médico para evitar complicaciones.
- **A los estudiantes** se recomienda ampliar los estudios referentes a factores de virulencia y genes de resistencia que puede presentar *Shigella* spp. que hacen que este patógeno sea más virulento y mediante esta información caracterizar los serotipos que circulan en nuestro entorno desarrollando una vigilancia epidemiológica continua de este patógeno, consolidando así una línea de investigación de la carrera de microbiología
- **Al Ministerio de Salud** a seguir manteniendo la vigilancia epidemiológica de *Shigella* spp en especial en las Regiones Autónomas de la Costa Caribe, las cuales son zonas donde las condiciones higiénico sanitarias son deficientes.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Libros:

1. ACHIPIA. (2018). *Shigella* spp. Ficha de Peligros. Chile: Ministerio de Agricultura.
2. Canales, F., Pineda, E., & Alvarado, E. (1994). Metodología de la Investigación. Manual para el desarrollo del personal de salud. (Segunda ed.). Washington: Organización Panamericana de la Salud.
3. CDC. (2018). *Shigella* general information. Atlanta, USA: Center for Disease Control and Prevention.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (2020). Performance Standards of Antimicrobial Susceptibility Testing. 30th ed. CLSI supplement M100. Pennsylvania, USA.
5. CNDR/MINSA. (2004). Manual de procedimientos de bacteriología médica. Managua: LITONIC.
6. Gonzales, F. (2008). Serotipos y resistencia antimicrobiana de cepas de *Shigella flexneri* aisladas de niños con diarrea aguda. Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología, 110-115.
7. Hernández, R., Fernández, C., & Baptista, P. (2014). Metodología de la Investigación (Sexta ed.). México: Mc Graw Hill Editorial.
8. Jawetz, Melnick, & Adelberg. (2010). Microbiología medica de Jawetz, Melnick y Adelberg. México, D. F.: Mc Graw-Hill Educación
9. MINSA. (2010). Vigilancia de *Shigella* spp. CHILE

10. Naranjo, C. (2018). *Shigella* spp., determinación de los serotipos y perfiles de susceptibilidad antimicrobiana en el periodo 2009 – 2016, Quito Ecuador. Quito, Ecuador.: Universidad Central de Ecuador.
11. Parreño , A. (2016). *Metodología de la Investigacion en Salud* . Ecuador : Instituto de Investigaciones.
12. Piura. J (1994). Introducción a la metodología de la investigación científica. Centro de Investigaciones y Estudios en Salud. Editorial el amanecer. Managua. Nicaragua.
13. Pumarola, A., Rodriguez, A., García, J., & Piedrola, G. (2010). Microbiología y Parasitología Medica. Madrid: Salvat Editores S.A.
14. Ramírez, S. L. (2002). Shigelosis (Disentería Bacilar). Salud en Tabasco
15. RENAPRA. (2013). Shigelosis. Enfermedades transmitidas por alimentos. Ficha Tecnica N.º 6. ANMAT

Webgrafia:

1. Ahmad, N., Drew, W. L., & Plorde, J. J., (2011). *Sherris. Microbiologia Medica*. Mexico, D. F.: Mc Graw Hill Educacion. Recuperado de: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2169§ionid=162978716>
2. Álvarez, M., Buesa, J., Castillo, J. & Vila, J. (2008). Diagnostico microbiológico de las infecciones gastrointestinales. Procedimientos en Microbiología Clínica. Obtenido de <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia30.pdf>
3. Azmi, I. J., Khajanchi, B. K., Akter, F., Hasan, T. N., Shahnaij, M., Akter, M. Talukder, K. A. (2014). Fluoroquinolone resistance mechanisms of *Shigella flexneri* isolated in Bangladesh. PLoS ONE. Disponible en: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0102533>
4. Baca, Carlos, Yupanqui, Lisette, Canales, Jhan, Zamudio, María Luz, Quispe, María del Carmen, & Tamariz, Jesús H. (2013). Serotipos y susceptibilidad antimicrobiana de *Shigella* aisladas en un instituto de salud pediátrico de Lima, Perú entre enero y julio 2013. Revista Médica Herediana, 25(2), 73-79. Recuperado en 20 de septiembre de 2020, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2014000200004&lng=es&tlng=es.
5. Barrantes, C., Guillen, A., Rojas, R., Bravo, N & Muñoz, P (2013) Serotipos y resistencia antibiótica en *Shigella* spp aisladas de infecciones intestinales, Lima, 2012. Revista ECI Perú. Obtenido de: <https://doi.org/10.33017/RevECIPeru2013.0005/>
6. Barrantes, K., Achi. R. (2009) Interacciones celulares en el proceso de invasión de *Shigella* spp. Revista Panamericana de Infectología. Artículo de revisión. Recuperado de: <https://doi.org/10.1216/j.bjm.2009.07.023>

7. Barrantes, K., Achi. R. (2016) The importance of integrons for development and propagation of resistance in *Shigella*: The case of Latin American. Brazilian Journal of Microbiology (800-806). Recuperado de: <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.07.019>
8. Bush. L & Perez. M (2018) Shigelosis. Manuel MSD versión para profesionales. Recuperado de: <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/shigelosis>
9. Borges. J, Pacheco. D, Antunes. J y Sacramento. M (2012). Síndrome de Reiter (artritis reactiva). Piel. Formación continuada en dermatología. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-piel-formacion-continuada-dermatologia-21-articulo-sindrome-reiter-artritis-reactiva-S0213925112001293?code=mEDMYKvdVjgXSZU6RC1c0r8s7i4NGz&newsletter=true>
10. Díaz, L., Cabrera, L., Fernández, T., Arias, M., & Scull, G. (2009). Serogrupos y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Shigella*. Revista Cubana de Pediatría, Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312009000100004&lng=es&tlng=es.
11. Fajardo I (2020). Características Higiénicas Sanitarias, factores socioeconómicos y las principales enfermedades prevalentes del Barrio Justo Pastor Castillo en el Municipio El Rama Año 2019. Bluefields, RACCS, Nicaragua. Recuperado de: <http://repositorio.bicu.edu.ni/1158/>
12. Farfán U, Mauricio, Flores G, Oscar, Navarro G, Niurka, Prado J, Valeria, Mora L, Guido, & Toro U, Cecilia. (2002). Caracterización molecular de mecanismos de resistencia a cloranfenicol en cepas de *Shigella flexneri* aisladas en niños chilenos con diarrea aguda. Revista médica de Chile, 130(3), 275-280. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872002000300005>

13. FUNICA (2009). Caracterización socioeconómica de la Region Autonoma de la Costa Atlantica. Gobierno Regional de la RAAN. Recuperado de: <http://www.renida.net.ni/renida/funica/REB10-F981.pdf>
14. Galeano, A. y El Haj F. (2019). Prevalencia de agentes productores de diarreas en pacientes con gastroenteritis que asisten al Laboratorio Central de Microbiología del Hospital de Clínicas, Paraguay 2014-2017. *Discover Medicine*, 3(1), 25-30. <https://revdiscovermedicine.com/index.php/inicio/article/view/166/58>
15. Gonzalez, A., & Alos, J. (2015). Shigelosis, la importancia de la higiene en la prevención. Madrid, España: Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-shigelosis-importancia-higiene-prevencion-S0213005X14003644>
16. González E & Manjarrez (2006) Estudio de utilización de antimicrobianos en el municipio de Bluefields enero-junio 2005. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. León, facultad de ciencias químicas, carrera farmacia-mayo 2006. Tomado de <http://riul.unanleon.edu.ni:8080/jspui/bitstream/123456789/2291/1/199917.pdf>
17. Gonzales. J, Noguera. J, Tovar. J y Navarro F (2008) Artritis infecciosas. Enfermedades reumáticas. Actualización- Disponible en: <https://svreumatologia.com/wp-content/uploads/2008/04/Cap-20-Artritis-infecciosas.pdf>
18. Godoy y Hernández (2002) *Shigella* sp. aisladas en Ciudad Bolívar. Prevalencia y su sensibilidad a los antimicrobianos. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* v.22 n.1 Caracas ene. 2002. Tomado de http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562002000100006

19. Guerrero, H. (2020). Eficacia de vacunas para prevención de diarrea por *Shigella sonnei* y *Shigella flexneri* en niños y adultos sanos, octubre 2019 – mayo 2020. Revisión sistemática y metaanálisis. Tesis para optar al título de Master en Epidemiología. Centro de Investigación y Estudios de la Salud. UNAN – Managua. Nicaragua. Disponible en: www.repositorio.unan.edu.ni.
20. Jennison. A & Verma. K. (2007) The acid-resistance pathways of *Shigella flexneri* 2457T <https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/006718-0>
21. Kahsay, A., & Muthupandian, S. (2016). A review on Sero diversity and antimicrobial resistance patterns of *Shigella* species in Africa, Asia and South America, 2001-2014. BMC research notes, 9(1), 422. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2236-7>
22. Kim. J, Kim. S, Jeon. S, Park. M, Rhie.H, Lee. B (2008) Resistance to fluoroquinolones by the combination of target site mutations and enhanced expression of genes for efflux pumps in *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* strains isolated in Korea, Clinical Microbiology and Infection, Volume 14- Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14621224>
23. Kotloff, K et al. (2000). Carga mundial de infecciones por *Shigella*: implicaciones para el desarrollo de vacunas y la aplicación de estrategias de control. Boletín de la Organización Mundial de la Salud la revista internacional de la salud pública. Obtenido de <https://apps.who.int/iris/handle/10665/57584>
24. Manera, C., Aimaretto, C & Raimondi., K. (2017). Prevalencia y Resistencia antimicrobiana de *Shigella* en un hospital regional. Argentina. Disponible en: <https://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2017/02/PREVALENCIA-Y-RESISTENCIA-ANTIMICROBIANA-DE-SHIGELLA-EN-UN-HOSPITAL-REGIONAL.pdf>

25. Mao, Y., Fernandez, M.-I., Cui, E., Regnault, B., Bao, C., Mulet, C., et al. (2013). Changing trends and serotype distribution of *Shigella* species in Beijing from 1994 to 2010. *J. Immunol.* 5, 21–4930. doi: 10.1186/1757-4749-5-21: <https://gutpathogens.biomedcentral.com/articles/10.1186/1757-4749-5-2>
26. Martí, S., Fernández, F., Cuenca, A., Ribera, A., Rodríguez, J., Bou, G., Cisneros, J., Pachón, J., Martínez, L., Vila, J. (2006). Prevalencia de los genes tetA y tetB como mecanismo de resistencia a tetraciclina y minociclina en aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-13085012>
27. Merino L, Hreñuk G, Ronconi M, Alonso J. (2004) Resistencia a antibióticos y epidemiología molecular de *Shigella* spp. en el nordeste argentino. *Revista Panameña de Salud Pública*. 2004;15(4):219–24. Obtenido de: <https://www.scielo.org/article/rpsp/2004.v15n4/219-224/es/>
28. Molina, J., & Uribarren, T. (2015). Infecciones por *Shigella*. Obtenido de Repositorio universitario de la facultad de Medicina: http://microypara.facmed.unam.mx/?page_id=2906
29. Mosquito, S., Ruiz, J., Bauer, J & Ochoa, T. (2011) Mecanismos moleculares de resistencia antibiótica en *Escherichia coli* asociada a diarrea. *Revista Peruana de Medicina*. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v28n4/a13v28n4.pdf>
30. Murray, P., Rosenthal, K., Pfauer, M., (2007) *Microbiología Médica*. GEA Consultoria Editorial, S.L.L. Recuperado de: https://www.academia.edu/28415243/Microbiolog%C3%ADa_M%C3%A9dica_Murray

31. Noriega FR, L. F. (1999). Estrategia para la protección cruzada entre serotipos de *Shigella*. 67 (2): 782-788. DOI: 10.1128/IAI.67.2.782-788.1999 <https://iai.asm.org/content/67/2/782.short>
32. Calvo, J., Cantón R., Fernández, F., Mirelis, B & Navarro, F. (2011). Detección fenotípica de mecanismo de resistencia en gramnegativos. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clínica. Recuperado de: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia38.pdf>
33. OMS. (2005). Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. Geneva, Switerland. Obtenido de <https://www.who.int/topics/cholera/publications/shigellosis/es/>
34. Qiu, S., Xu, X., Yang, C., Wang, J., Liang, B., Li, P., et al. (2015). Shift in serotype distribution of *Shigella* species in China, 2003-2013. Clin. Microbiol. Infect. 21, 252.e5–e8. doi: 10.1016/j.cmi.2014.10.019: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)00081-0/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)00081-0/fulltext)
35. Ranjbar R, Farahani A. (2019) *Shigella*: Antibiotic-Resistance Mechanisms And New Horizons For Treatment. Infection Drug Resistance. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31632102/>
36. Ramírez et al. (2004). Perfil plasmídico y resistencia antimicrobiana en cepas de *Shigella* aisladas en Cuba. Revista Cubana Medicina Tropical v.56 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2004. Tomado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602004000300005&script=sci_arttext&tlng=pt

37. Sack, D. A., Hoque, A. T., Huq, A., and Etheridge, M. (1994). Is protection against shigellosis induced by natural infection with *Plesiomonas shigelloides* 343, 1413–1415. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92531-3: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(94\)92531-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(94)92531-3/fulltext)
38. Silveira, L., Pista, A., Machado, J., (2018) Caracterización fenotípica de *Shigella* spp entre 2015 y 2017. Repositorio Científico del Instituto Nacional de Salud. Brasil. Recuperado de: <http://repositorio.insa.pt/handle/10400.18/5550>
39. Thompson, C., Duy, P., & Baker, S. (2015). The rising dominance of *Shigella sonnei*: an intercontinental shift in the etiology of bacillary dysentery. PLOS Neglected Tropical Diseases. Obtenido de <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0003708>
40. Tijerino, A., Oropeza, G., Vargas, J., Cortes, M., Bolaños, H (2019) Informe de vigilancia basada en laboratorio: Shigella. Costa Rica, enero – setiembre 2019. Informe Técnico. Red Nacional de Laboratorios de Bacteriología. Inciensa. Costa Rica. Disponible en: https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2019/Bacterias/Informe%20de%20vigilancia%20de%20laboratorio%20de%20Shigella%20Enero%20-%20Setiembre%202019.pdf
41. Villacrés, I., Alcocer, I., & Zurita, J. (2015). Sensibilidad antimicrobiana y detección de genes de virulencia en aislados clínicos de *Shigella* spp. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/320186795_Sensibilidad_antimicrobiana_y_deteccion_de_genes_de_virulencia_en_aislados_clinicos_de_Shigella_spp

XII. ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos



UNIVERSIDAD
NACIONAL
AUTÓNOMA DE
NICARAGUA,
MANAGUA
UNAN - MANAGUA

FICHA DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN.

La siguiente ficha de recolección tiene como finalidad obtener datos sobre las cepas de *Shigella* a través de una serie de información brindada por el departamento de bacteriología del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CNDR). Para la elaboración del tema **“Frecuencia y Perfil de resistencia de las cepas de *Shigella* spp remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia durante el periodo 2017 a 2020”**.

1. Datos generales de registro.

Cod. de cepa _____ Año: _____

Departamento de donde se remitió: _____

2. Pruebas de identificación.

Medio de cultivo utilizado para su aislamiento. MacConkey: _____ ASS: _____

TSI	LIA	MIO			UREA	CIT	ONPG	ACE	MUC	LAC
		M	I	O						

Resultado de serotipificación polivalente somática.

Aglutinación para antisuero A: _____ Aglutinación para Antisuero B: _____

Aglutinación para Antisuero C: _____ Aglutinación para Antisuero D: _____

Cepa serotipificada: _____

3. Perfil de resistencia.

Fármaco	Tamaño del halo de inhibición (mm)	Interpretación (CLSI)		
		S	I	R
Ceftriaxona				
Cefotaxima				
Ceftazidima				
Cefoxitina				
Ampicilina				
Amoxicilina + Clav				
Imipenem				
Ciprofloxacina				
Levofloxacina				
Ac. Nalidíxico				
Colistin*				
Trimetropim/ Sulfametoxazol				
Tetraciclina				
Cloranfenicol				
Nitrofurantoína				
Observaciones:				

*: medido por concentración mínima inhibitoria, método CAS

Anexo 3. Tablas en base a resultados facilitados por CNDR

Tabla N°1		
Serogrupo de Shigella spp mas frecuentemente aislado durante el periodo 2017 - 2020		
Serogrupo	N.º de aislamiento	%
<i>Shigella sonnei</i>	103	70%
<i>Shigella flexneri</i>	44	30%
Total	144	100%

Fuente: Base de Datos

Tabla N° 2. Frecuencia de aislamientos de Shigella spp en los distintos departamentos						
Procedencia	Serogrupo				Total	
	Sonnei		flexneri			
	F	%	F	%	F	%
León	28	18	9	6	35	25
Managua	43	29	11	7	53	37
Masaya	15	10	3	2	18	13
Rivas	1	1	0	0	1	1
Esteli	2	1	2	1	4	3
Jinotega	1	1	1	1	2	1
Chontales	2	1	1	1	3	2
Bluefields	11	7	17	12	28	19
Total	103	70	44	30	144	100

Fuente: Base de Datos

Tabla N° 3. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *Shigella spp* a través del método de difusión en disco de Kirby-Bauer durante periodo 2017 – 2020

Antibiótico	Sensible		Intermedio		Resistente		Total	
	F	%	F	%	F	%	F	%
AMP	71	49.31	19	13.19	54	37.50	144	100
AMC	110	76.39	16	11.11	18	12.50	144	100
CTX	135	93.75	0	0	9	6.25	144	100
FOX	135	93.75	0	0	9	6.25	144	100
CRO	135	93.75	0	0	9	6.25	144	100
CAZ	135	93.75	0	0	9	6.25	144	100
IMP	144	100	0	0	0	0	144	100
CHL	116	80.56	0	0	28	19.44	144	100
STX	26	18.06	0	0	118	81.94	144	100
TET	19	13.19	0	0	125	86.81	144	100
NAL	139	96.53	2	1.39	3	2.08	144	100
CIP	141	97.92	2	1.39	1	0.69	144	100
LEV	140	97.22	1	0.69	3	2.08	144	100
NIT	144	100	0	0	0	0	144	100
COL (CMI)	144	100	0	0	0	0	144	100

Fuente: Base de Datos

Anexo N°4 . Flujograma de procedimientos para la identificación de *Shigella spp* en el CNDR

