



Resistencia a los antimicrobianos de especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* y *Aeromonas* aisladas de niños diarreicos en siete centros de Argentina.

NORMA BINSZTEIN,¹ ANA MARIA PICANDET,² RODOLFO NOTARIO,^{3*} ETHEL PATRITO,⁴ MARÍA ELENA DE LESA,⁴ ARIEL DE PETRIS,⁴ DANIEL MAUREL,⁵ OLGA NADER,⁶ MARTA RIVAS,¹ MARIZIA SZEFLER⁷ Y MARTA VERGARA⁸

*Instituto Nacional de Enfermedades infecciosas. ANLIS "Carlos Malbrán", Buenos Aires.*¹ *Hospital de Niños "Sor María Ludovica". La Plata.*² *Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. División Laboratorio Central, Córdoba.*⁴ *Instituto Nacional de Epidemiología "Juan H. Jara". Mar del Plata.*⁵ *Facultad de Ciencias Químicas, Bioquímicas y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán.*⁶ *Hospital de Niños "Pedro de Elizalde", Buenos Aires.*⁷ *Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones.*⁸

* Autor para la correspondencia: Uriburu 918. 2000 Rosario Argentina. Tel. 54-41-630847. Fax 54-41-397379

ABSTRACT. The increasing levels of resistance of enteropathogenic bacteria against antimicrobial agents present geographic variations. We have analysed the antimicrobial susceptibility of isolates obtained from 4,364 children under 5 years of age with acute diarrhea, in 7 cities of Argentina. Diarrheogenic *E. coli* exhibited 74.5% of resistance against ampicillin, 64.2% against sulfamethoxazole-trimethoprim, and *Shigella* spp., 62% and 75.6% respectively. *Salmonella* sp. showed 35%, 14%, 41.8%, 65.4%, 14.5%, and 13.6% of resistance against ampicillin, chloranfenicol, sulfamethoxazole-trimethoprim, sulfadiazin, gentamycin, and fosfomicin respectively. These values are higher than the ones observed in developed countries. *Aeromonas* showed significantly lower resistance percentage. Important differences in our country were observed, consequently, local trials should be carried out in order to apply corrective measures.

Key Words: Antimicrobials. Diarrhea. Enteropathogens.

RESUMEN. Los niveles de resistencia crecientes de las bacterias enteropatógenas a los agentes antimicrobianos presenta variaciones geográficas. Hemos analizado la sensibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas de 4.364 niños menores de 5 años con diarrea aguda en 7 ciudades de Argentina (total de cepas 2.180). *E. coli* diarréogénicos presentaron niveles de resistencia de 74,5% frente a ampicilina y 79,4% a sulfametoxazol-trimetoprima, *Shigella* spp. de 62% y 75,6% respectivamente. Con *Salmonella* sp. se obtuvieron porcentajes de resistencia de 35% para ampicilina, 14% para cloranfenicol, 41,8% para trimetoprima-sulfametoxazol, 65,4% para sulfamidas, 14,5% para gentamicina y 13,6% para fosfomicina, que son valores en general superiores a los de los países desarrollados. Se notaron importantes diferencias dentro de nuestro país y se deben iniciar estudios locales para conocer las causas y aplicar las medidas correctivas.

Palabras Clave: Antimicrobianos. Diarrea. Enteropatógenos.

INTRODUCCION

La resistencia de los microorganismos entéricos a los antimicrobianos varía en las distintas regiones del mundo: en los países, en las ciudades y aún en los distintos hospitales de un mismo lugar.²⁰ La presión antibiótica, la libre disponibilidad de estas drogas, especialmente en países en desarrollo, así como también su uso en la industria alimentaria y en la medicina veterinaria, parecen ser los responsables de la aparición de los perfiles de resistencia particulares.^{25,26} Las condiciones de sanidad y de higiene ambiental deficientes, a través de la ruta fecal oral, hacen más fácil la diseminación de las bacterias resistentes.^{7,18}

Este trabajo se llevó a cabo dentro de un programa multidisciplinario de estudio de diarreas agudas infantiles en el que participaron siete centros asistenciales: Buenos Aires, Posadas, Córdoba, La Plata, Mar del Plata, Rosario, Tucumán y el Instituto Nacional de Microbiología "Carlos Malbrán", desde donde se efectuó la Coordinación de los Proyectos (Fig. 1). Los datos de microorganismos aislados, publicados anteriormente¹ mostraron diferencias regionales en la distribución de los agentes enteropatógenos y en algunos aspectos epidemiológicos.

El objetivo de este trabajo fue determinar la resistencia a los antimicrobianos de uso común en infecciones intestinales, de las bacterias enteropatógenas aisladas en cada uno de los



centros que participaron del estudio multicéntrico, así como de sus variaciones regionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población. Comprendió 4,364 niños menores de 5 años, con diarrea aguda entre agosto de 1985 y diciembre de 1991. De ellos 2,212 fueron atendidos en los consultorios externos y 2,152 hospitalizados, con menos de 24 h de la admisión y sin tratamiento con antimicrobianos.

Microbiología. Se tomaron muestras de heces para la investigación de *Salmonella* sp., *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli* enteropatógeno (ECEP) y *Escherichia coli* enterotoxigénico (ECET) productor de enterotoxina lábil al calor (ECET LT) y/o estable al calor (ECET ST), según las técnicas estandarizadas.²¹ A los efectos de la sensibilidad antibiótica no se distingue entre especies y serovariedades dentro de los géneros *Salmonella*, *Shigella* y *Aeromonas*.

Sensibilidad antimicrobiana. Se utilizó la técnica de difusión en medio sólido con discos según normas del NCCLS.²² Los agentes antimicrobianos ensayados fueron ampicilinas (AMN), cloranfenicol (CMP), sulfametoxazol-trimetoprima (TMS), sulfonamida (SUL), gentamicina (GEN) y fosfomicina (FOS).

Método estadístico. Los datos se analizaron mediante la aplicación de test de hipótesis de comparación de proporciones.

RESULTADOS

Se aislaron 2,180 bacterias enteropatógenas correspondiendo a 345 *Shigella* spp., 200 *Salmonella* sp., 1109 ECEP,



Fig. 1. Distribución geográfica de los centros participantes.

Tabla 1. Resultados totales de resistencia los antimicrobianos según microorganismo.

MICROORGANISMO	ANTIMICROBIANOS (1)					
	AMN	CMP	TMS	SUL	GEN	FOS
<i>Salmonella</i> n=200	70 (35)	28 (14)	84 (41,8)	131 (65,4)	29 (14,5)	27 (13,6)
<i>Shigella</i> n=345	214 (62,0)	89 (25,8)	261 (75,6)	247 (71,6)	40 (11,6)	30 (8,7)
<i>E. coli</i> n=1,640	1,272 (74,5)	310 (18,9)	1,050 (64,2)	1,302 (79,4)	139 (8,5)	143 (8,7)
<i>Aeromonas</i> n=19		2/19 (*)	2/19	5/19	1/19	0/19

(1) Número de cepas (entre paréntesis, porcentajes de resistencia).

AMN ampicilina, CMP cloranfenicol, TMS trimetoprima-sulfametoxazol, SUL sulfamida, GEN gentamicina, FOS fosfomicina.

(*) Número de cepas resistentes/Número de cepas ensayadas

Tabla 2. Resistencia de *Shigella* spp., *Salmonella* sp., ECEP Y ECET a los distintos antimicrobianos según Centro Estudio.

BACTERIA	% DE RESISTENCIA (1)						
	NUMERO	AMN	CMP	TMS	SUL	GEN	FOS
<i>Shigella:</i> (2)							
LA PLATA	61	55,7	8,2	67,2	39,3	3,3	4,9
POSADAS	78	71,8	51,3	88,5	94,9	3,8	8,9
TUCUMAN	127	64,6	24,4	73,2	NR	24,2	14,2
ROSARIO	38	42,1	7,9	NR	89,5	0	2,6
<i>Salmonella</i> (3)							
BUENOS AIRES	49	67,3	8,2	69,4	95,9	16,3	2,0
LA PLATA	23	26,1	13,0	4,3	26,1	4,3	8,7
MAR DEL PLATA	26	42,3	11,5	34,6	38,5	19,2	7,7
TUCUMAN	70	18,6	24,3	32,9	NR	21,4	27,1
ECEP:							
BUENOS AIRES	369	666,7	3,0	69,9	85,0	1,9	0
CORDOBA	64	92,2	17,2	64,1	93,7	1,6	17,2
LA PLATA	141	72,3	22,0	42,5	75,2	3,5	1,4
MAR DEL PLATA	74	67,6	20,3	65,7	40,5	16,2	5,4
POSADAS	155	87,7	35,5	78,7	90,3	9,0	19,3
TUCUMAN	187	68,5	33,1	61,0	NR	26,7	24,1
ROSARIO	119	82,3	16,8	NR	82,0	1,7	42,1
ECET:							
BUENOS AIRES	62	66,1	36,5	67,7	82,3	3,2	0
CORDOBA	19	36,8	15,8	26,3	42,1	0	0
LA PLATA	46	82,6	21,7	24,8	82,6	13,0	23,9
MAR DEL PLATA	37	67,6	13,5	70,3	62,2	29,7	2,7
POSADAS	227	82,4	64,3	63,9	76,7	5,8	10,0
TUCUMAN	74	64,9	52,7	67,6	NR	17,6	12,2
ROSARIO	42	88,1	35,5	NR	66,7	4,8	4,8

(1) AMN ampicilina, CMP cloranfenicol, TMS trimetoprima-sulfametoxazol, SUL sulfamida, GEN gentamicina, FOS fosfomicina.

(2) *Shigella*: por el bajo número de cepas no se consideran los porcentajes de Buenos Aires (n=7), Córdoba (n=14) y Mar del Plata (n=20)

Salmonella: por el bajo número de cepas no se consideran los porcentajes de Córdoba (n=3), Rosario (n=11) y Posadas (n=18).



507 ECET y 19 *Aeromonas* spp.

En la tabla 1 se presentan los valores de resistencia globales de *Salmonella* sp., *Shigella* spp., *Aeromonas* spp. y *E. coli* en la República Argentina. De 200 cepas de *Salmonella*, 14.5%; 14.0% y 13.6% fueron resistentes a GEN, CMP y FOS respectivamente, mientras que un número relativamente alto de aislamientos fueron resistentes a AMN (35.0%), a TMS (41.8%) y a SUL (65.4%). Numerosas cepas de *Shigella* spp. resultaron también resistentes a estos últimos tres antimicrobianos (62.0%; 75.6% y 71.6% respectivamente). Casi 26% de las cepas resultaron resistentes a CMP. En cambio GEN y FOS fueron efectivas para la mayoría de las cepas. Un comportamiento similar se observó con las cepas diarreogénicas de *E. coli* que resultaron resistentes en un 74.5% a AMN; 64.2% a TMS y 79.4% a SUL; en cambio CMP resultó efectivo en más del 80% de las cepas, en tanto que 8.5% y 8.7% resultaron resistentes a GEN y FOS respectivamente. La proporción de cepas resistentes de *E. coli* y *Shigella* spp. frente a AMN y TMS resultó notablemente superior que la de *Salmonella* sp. ($p < 0.0001$). Las cepas de *Aeromonas* spp. fueron resistentes a AMN ($n=19$), característica intrínseca en la mayoría de las especies del género, resultando sensibles a los demás antimicrobianos probados. Sin embargo 5/19 cepas fueron resistentes a SUL.

En la tabla 2 figura la resistencia a los antimicrobianos según centro de estudio. El perfil más común de resistencia observado para *Shigella* spp., ECEP y ECET fue AMN TMS y SUL. En todos los centros la resistencia de *Shigella* spp. a estos tres antimicrobianos fue alta, aunque no se pueden sacar conclusiones de Buenos Aires ($n=7$), Córdoba ($n=14$) y Mar del Plata ($n=20$). CMP se mostró activo para la mayoría de las cepas de este género aunque se observaron altas resistencias (mayores del 24%) en Tucumán y Posadas, llegando al 51.5% en esta última ciudad, lo que superó la mediana de los otros centros evaluados ($p < 0.0001$). En cambio GEN y FOS resultaron efectivos para *Shigella* spp., salvo en Tucumán donde se observaron resistencias de 24.4% y 14.2% respectivamente.

Salmonella sp. mostró una elevada resistencia en Buenos Aires frente a AMN (67.3%) TMS (69.4%) y SUL (95.5%). Para GEN se observaron resistencias de 21.4%, 19.2% y 16.3% en Tucumán, Mar del Plata y Buenos Aires respectivamente. CMP, uno de los antimicrobianos considerados de elección para salmonelosis alcanzó 24.3% de resistencia en Tucumán, que fue significativamente superior a los otros Centros ($p < 0.02$). En Rosario ($n=11$), Córdoba ($n=3$) y Posadas ($n=18$) el bajo número de aislamientos no permitió el análisis. En Mar del Plata y La Plata la resistencia en general fue más baja, salvo para AMN 42.3% y 22.6%; y SUL 38.5% y 26.1% respectivamente.

Tanto ECEP como ECET resultaron en gran proporción resistentes a AMN, TMS y SUL. ECEP se mostró sensible a GEN en casi todos los centros (resistencia menor del 3.5%) salvo en Mar del Plata (16.2%), Posadas (9.0%) y Tucumán (26.7%). Este último mostró el mayor nivel de resistencia de todos los centros evaluados. Para CMP los valores observados de resistencia fueron mayores al 16.0%, salvo en Buenos Ai-



res (3.0%); en Posadas (35.5%) y Tucumán (31.1%) se encontraron los mayores niveles de resistencia. En Tucumán se observaron valores de resistencia superiores a la media de los otros centros para ECET frente a CMP y GEN ($p < 0.0001$).

Las cepas de *Aeromonas* spp. se mostraron sensibles frente a los antimicrobianos de uso en infecciones digestivas, aunque ya ha sido señalado el preocupante incremento de la resistencia a SUL (5/19), debido sobre todo a los valores informados por Posadas (tabla 1).

DISCUSION

Además de la reposición hidroelectrolítica y del soporte nutricional, las infecciones intestinales de tipo invasivo, particularmente debidas a *Shigella* spp., son tratadas habitualmente con agentes antimicrobianos. Los casos debidos a ECEP que ocurren en niños pequeños menores de 5 meses que deben ser hospitalizados se benefician con el tratamiento específico.^{11,17} Las gastroenteritis debidas a *Salmonella* spp. son habitualmente autolimitadas y los antimicrobianos no reducen la duración ni la gravedad de la enfermedad pudiendo en cambio prolongar la excreción del microorganismo,^{14,23} sin embargo 5% pueden llegar a bacteriemia o complicaciones en su evolución, particularmente los pacientes inmunosuprimidos, así como los que presentan focos extraintestinales, debiendo recibir antibacterianos.¹¹ Se ha propuesto como tratamiento para estos tres géneros AMN, TMS y tetraciclinas.¹⁷ Los datos de este trabajo demuestran que en nuestro país la resistencia de las enterobacterias enteropatógenas es muy alta frente a AMN y TMS, lo que limita mucho su empleo con éxito. Con variaciones regionales un elevado número de cepas aisladas de *Shigella* spp. y *E. coli* resultaron resistentes a estos dos antimicrobianos. Aunque la proporción de cepas resistentes de *Salmonella* resultó ostensiblemente menor, en general más de 1/3 resultaron resistentes a AMN y TMS. Ya en 1984 se había detectado un aumento de resistencia de *S. flexneri* y *S. dysenteriae* a AMN y TMS.²⁸ Lee en 1994 informa un aumento de resistencia de *Salmonella* sp. respecto de la década anterior de 10% al 14% frente a AMN, como también un aumento de resistencia múltiple (a más de 3 antimicrobianos).¹⁵ En Europa^{6,10,20} y África⁵ la mayoría de los aislamientos de *Salmonella* son sensibles, pero se observó también un aumento de resistencia especialmente en cepas con resistencia múltiple. A pesar de ello se conserva elevada sensibilidad a los aminoglucósidos y las cefalosporinas de tercera generación.

Salmonella constituye un importante responsable de diarrea en nuestro medio.¹ Es de hacer notar que los porcentajes de resistencia hallados en este estudio multicéntrico son sensiblemente mayores que en otros países: 35% para AMN y 42% para TMS (tabla 1). Es necesario reconocer que de ambos fármacos se hace un uso indiscriminado por el médico y una frecuente automedicación por la población de nuestro país, lo cual ha sido señalado para países en desarrollo, por Bradley Sack.³ La proporción de cepas de *Salmonella* sp. resistentes a CMP y GEN, del 14.0% y 14.5% respectivamente, similares a



las informadas en España,¹⁹ son superiores a los valores actuales de resistencia frente a estas drogas encontrados en otros países, que no superan el 5%.¹⁶ La aparición de cepas multi-resistentes causantes de infección hospitalaria no es rara; en los primeros brotes descritos en nuestro medio por *S. typhimurium* ya las cepas presentaban cierta resistencia a AMN,² pero hasta los años recientes no se habían recuperado en infecciones de la comunidad. Durante el periodo estudiado, aparecen en Buenos Aires aislamientos en casos esporádicos con alta resistencia a AMN, TMS y SUL, obteniéndose también porcentajes elevados en Mar del Plata. Es preocupante el aumento de resistencia a GEN en algunos centros como Tucumán, Mar del Plata y Buenos Aires.

En *Shigella* spp. los patrones de resistencia en nuestro país fueron similares en los distintos centros y mostraron prevalencia de la resistencia a AMN, TMS y SUL. Sin embargo en Córdoba se halló una menor proporción de cepas de *Shigella* spp resistentes a AMN. La múltiple resistencia de este grupo de bacterias apareció en distintas partes del mundo.^{4,8,13,28,29,30} La epidemia de *S. dysenteriae* tipo I en México en la década del 60 se inició con microorganismos sensibles, pero al prolongarse dio lugar a la adquisición de un factor que mediaba la resistencia a SUL, estreptomocina, tetraciclina y CMP.²⁴ Esta epidemia causó muchas muertes producidas por el error de no reconocer que la cepa original había adquirido resistencia a determinados antimicrobianos.

Al comienzo de los 80 TMS apareció como alternativa en el tratamiento de las diarreas causadas por *Shigella* pero 10 años más tarde la resistencia había alcanzado entre el 50%^{4,8} y el 95%²⁴ en algunas partes del mundo. En nuestro país los datos obtenidos mostraron que la resistencia fue superior al 60%. Las sulfamidas, quimioterápicos comercializados de uso intensivo en Japón en 1940, fueron las primeras drogas efectivas en el tratamiento de la disentería, pero el éxito para *Shigella* spp. duró poco y ya en 1950 su valor era prácticamente nulo.^{12,31} En estos momentos en nuestro país SUL es casi inútil en muchas regiones con altos porcentajes de resistencia. Para CMP, la cuarta alternativa oral, los valores de resistencia estuvieron comprendidos entre el 7.9 % en Rosario y el 51.3 % en Posadas. En otros países también se observaron valores altos de resistencia, especialmente cuando son altos a AMN y TMS.^{8,13}

Respecto de *E. coli*, lo mismo que *Shigella* spp., las cepas resistentes a AMN, TMS y SUL fueron numerosas en todos los centros a pesar de observarse variaciones y prácticamente no son útiles para el tratamiento de las diarreas por este microorganismo. Es también alta la resistencia a CMP para ECEP en algunos centros como Posadas y Tucumán, que contrasta con la resistencia observada para *E. coli* aislada en infecciones urinarias.²⁷ Para GEN la proporción de resistencia fue en general baja, particularmente en Buenos Aires, Córdoba y Rosario, pero mayor en Tucumán y Mar del Plata.

Las más devastadoras consecuencias de la diarrea aguda por microorganismos toxigénicos, como *Vibrio cholerae* y en menor grado ECET, es la deshidratación. El tratamiento de elección es el reemplazo de agua y electrolitos. Desde hace

años la rehidratación oral ha resultado práctica y efectiva en los países en desarrollo, tanto en la diarrea moderada en niños y adultos como en la diarrea severa después de la hidratación parenteral.³² Mientras que en los casos debidos a *V. cholerae*, *Shigella* spp. y *Clostridium difficile* el tratamiento con antimicrobianos acorta el cuadro y la eliminación de microorganismos, no sucede lo mismo en los casos por *E. coli* en los que el tratamiento específico sólo se emplea en casos con deshidratación o desnutrición grave, recién nacidos, diarrea asociada a otra enfermedad o diarrea prolongada. En general el paciente ambulatorio con buen estado nutricional que padece diarrea debida a ECET no se trata con antimicrobianos.^{11,16,17} Por el contrario, los pacientes con diarrea del viajero se benefician con el tratamiento temprano.⁹

Con respecto a *Aeromonas* spp., si bien se probó un número reducido de cepas (n=19), se observó su sensibilidad a la mayoría de las drogas probadas, excepto SUL.

El análisis de las variaciones regionales, además de la ya destacada resistencia a AMN y TMS en todos los centros, permite remarcar algunas particularidades. CMP, considerado de elección para salmonelosis, no resultó efectivo en Tucumán. En esta región del país se observaron porcentajes de resistencia muy elevados frente a CMP y GEN. Posadas tuvo altos porcentajes de resistencia de *Shigella* spp, ECEP y ECET ST frente a CMP. También se observó elevada resistencia a GEN en Tucumán, Mar del Plata y Buenos Aires. Fosfomicina resultó eficaz en alta proporción de casos frente a todos los agentes enteropatógenos ensayados. Sin embargo en Tucumán se hallaron niveles relativamente elevados para *Shigella* spp. y *Salmonella* spp. En Córdoba, Rosario, Tucumán y Posadas resultaron elevados para ECEP y en La Plata para ECET.

No se han probado en este trabajo quinolonas, que han demostrado ser muy eficaces frente a estos géneros, por sus limitaciones en el uso pediátrico.

La presencia de porcentaje elevados de resistencia frente a ciertos antimicrobianos en algunos centros puede deberse a la difusión local epidémica de cepas resistentes o, más probablemente, al uso indebido de ese antimicrobiano en la región geográfica, con la consiguiente selección y transferencia de factores de resistencia.¹⁸ Se deben encarar estudios locales tendientes a conocer las causas de la resistencia y tomar medidas que disminuyan el impacto. Los valores de resistencia son superiores en todos los centros a lo observado en países más desarrollados. Es probable que esto se deba, por un lado a que numerosos casos de diarrea reciben antimicrobianos cuando es sabido que la mayoría son de curso autolimitado, y por otro lado al uso indiscriminado en infecciones en general que indirectamente actúan sobre la flora endógena intestinal.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo efectuado con subsidio de la Secretaría de Estado de Ciencia y Tecnología (SECYT), Programa de enfermedades endémicas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Binsztein, N., A. De Petris, D. Maurel, O. Nader, R. Notario, A. M. Picandet, M. Rivas, M. Szefner y M. Vergara. 1988. Enteropatógenos asociados a diarrea aguda infantil en Argentina V Congreso Argentino de Microbiología, A 16. Mar del Plata.
2. Binsztein, N., T. Eigner y M. D'Ampaire. 1982. Epidemia de salmonellosis en Buenos Aires y sus alrededores. *Medicina (BsAs)* 42:161-167.
3. Bradley Sack R., M. Rahman, M. Yunus y E. H. Khan. 1997. Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease. *Clin. Infect. Dis.* 24:s102-s105.
4. Cavallo J. D., R. Bercion, J. M. Baudet, T. Samson, M. France y M. Meyran. 1993. Antibiotic sensitivity of 140 strains of *Shigella* isolated in Djibouti. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 86:35-40.
5. Cisse M. F., A. Gaye-Diallo, C. S. Boye, Y. Boubekari, A. I. Sow, S. Mboup y A. Samb. 1991. Salmonellosis evaluation of 606 strains isolated in Dakar. *Dakar Med.* 36:71-75.
6. Cherubin C. E. 1981. Antibiotic resistance of *Salmonella* in Europe and United States. *Rev. Infect. Dis.* 3:1105-1126.
7. De Zoysa Y. y R. G. Feachen. 1985. Interventions for the control of diarrhoeal diseases among young children: chemoprophylaxis. *Bulletin of WHO* 63:295-315.
8. Eissa Y., F. Zamil, M. Kharashi, A. Kambal, M. Chowdhury y I. Ayed. 1992. The relative importance of *Shigella* in the etiology of childhood gastroenteritis in Saudi Arabia. *Scand. J. Infect. Dis.* 24:347-351.
9. Erisson C. D. y H. L. Dupont. 1993. Traveler's diarrhea approaches to prevention and treatment. *Clin. Infect. Dis.* 16:616-624.
10. Fantasia, M. y E. Filetici. 1994. *Salmonella enteritidis* in Italy. *Int. J. Food Microbiol.* 21:7-13.
11. Gorbach, S. 1987. Infection today. Bacterial diarrhea and its treatment. *The Lancet* i:1378-1382.
12. Gross, R. J., B. Rowe, T. Cheasty y L.V. Thumas. 1981. Increase in drug resistance among *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri* and *Shigella boydii*. *Br. Med. J.* 283:575-576.
13. Harnett, N. 1992. High level resistance to trimethoprim, cotrimoxazole and other antimicrobial agents among clinical isolates of *Shigella* species in Ontario-Canada. *Epidemiol Infect* 109:463-472.
14. Kazemi, M., T. G. Gumpert y M. I. Marks. 1973. A controlled trial comparing sulphamethoxazole-trimethoprim, ampicillin and no therapy in the treatment of *Salmonella* gastroenteritis in children. *J. Pediatr* 83:616-650.
15. Lee, L. A., N. D. Puhr, K. Maloney, N. H. Bean y R. V. Tauxe. 1994. Increase in antimicrobial-resistant *Salmonella* infections in the United States 1989-1990. *J. Infect. Dis.* 170:128-134.
16. Levine, M. M. 1982. Antimicrobial therapy. p. 633-634. *En: W. A. Sodeman (ed). Intestinal Infections. The Medical Clinics of North America.*
17. Levine, M. 1986. Antimicrobial therapy for Infectious diarrhea. *Rev. Infect. Dis.* 8, Suppl. 2:s207- s216.
18. Mitsuhashi, S. 1977. Drug resistance in bacteria, p 3-48. *En: S. Mitsuhashi (ed)., R-factor: drug resistance plasmid. University Park Press, Baltimore.*
19. Muñoz P., M. D. Diaz, M. Rodríguez Creixems, E. Cercenado, T. Pelaez y E. Bouza. 1993. Antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates in a Spanish hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 37:1200-1202.
20. Murray, B. 1986. Resistance of *Shigella*, *Salmonella* and other selected enteric pathogens to antimicrobial agents. *Rev. Infect. Dis.* 8:s172-s180.
21. Murray, P. R. (ed). 1995. *Manual of Clinical Microbiology.* 6th edition. ASM Press. Washington, DC.
22. National Committee for Clinical Laboratory Standards. 1994. M 100 S5 14:9.
23. Nelson J. D., H. Kusmiesz y L. H. Jackson. 1980. Treatment of *Salmonella* gastroenteritis with ampicillin, amoxicillin or placebo. *Pediatrics* 65:1125-1130.
24. Olarte J., L. Filloy y E. Galindo. 1976. Resistance of *Shigella dysenteriae* type 1 to ampicillin and other antimicrobial agents: strains isolate during a dysentery outbreak in a hospital in Mexico city. *J. Infect. Dis.* 133:572-575.
25. Organización Mundial de la Salud. 1983. OMS Control of antibiotic-resistant bacteria. Memorandum from a WHO Meeting. *Bulletin of WHO.* 6193:423-433.
26. Organización Mundial de la Salud, 1978. OMS La surveillance, moyen de prevenir et reduire les risques pour la santé associés aux enterobactérie antibiorésistentes. *Séries de Rapports techniques N 624.*
27. Rossi, M. A., M. Tokumoto, E. Couto, A. Di Bella, N. Gomez, M. Altschuler, F. Dujovney, L. Galanternik, M. Woloj, N. Hardie, J. Stellin, M. Schlipak y T. O'Brien. 1995. Survey of de level of antimicrobial resistance in Argentina: WHONET program -1991 to 1994. *Int. J. Antimicrob. Agents* 6:103-110.
28. Shaid N. S., M. Rahman, K. Haider, H. Banu y N. Rahman. 1985. Changing pattern of resistant Shiga bacillus *Shigella dysenteriae* type 1 and *Shigella flexneri* in Bangladesh. *J. Infect. Dis.* 6:114-1119.
29. Shumacher H., M. Nir, B. Mansa y A. Grassy. 1992. Beta lactamase in *Shigella*. *APMIS* 100:954-956.
30. Tanaka, T., M. Tsunoda y S. Mitsuhashi. 1975. Drug resistance in *Shigella* isolated in Japan from 1965 to 1973, P. 187-199. In: S. Mitsuhashi, H. Hashimoto (eds). *Microbial Drug Resistance.* Baltimore University Park Press. Baltimore.
31. Then R. L. 1989. Resistance to sulfonamides, p 291-312 In: L.E. Bryan (ed) *Microbial Resistance to Drugs.* Springer-Verlag, Berlin.
32. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1980. *A Manual for the treatment of acute diarrhea .WHO/CDD/SER/80.2* Geneva.