

11237

2ej
152



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE S. TYPHI, S. ENTERITIDIS Y
SHIGELLA EN UN HOSPITAL PEDIATRICO DE 1982 A 1985

TESIS DE POSTGRADO

Curso de Especialización en Pediatría Médica

P r e s e n t a

DR. FORTINO SOLORZANO SANTOS



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTORDUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	1
RESULTADOS	3
DISCUSION	5
RECOMENDACIONES TERAPEUTICAS.....	10
RESUMEN	11
BIBLIOGRAFIA	12

INTRODUCCION:

Las infecciones por Salmonella typhi, Salmonella enteritidis y Shigella sp., continúan siendo un problema de salud pública, dada su incidencia; paralelamente el empleo de antimicrobianos en las infecciones por estos gérmenes, en la mayoría de las veces prescritos en forma injustificada, ha condicionado la emergencia de cepas resistentes a uno o varios antimicrobianos (1,2). Estas cepas pueden causar brotes epidémicos aislados o verdaderas epidemias de gran magnitud, como las sufridas en nuestro país en 1969-1970 por Shigella dysenteriae tipo 1 (1) y en 1972- por Salmonella typhi (3). Por lo anterior es importante conocer en forma periódica el porcentaje de resistencia antimicrobiana de éstos gérmenes, como es recomendado por los comités de control de antimicrobianos (4).

La finalidad de este trabajo es la de comunicar la experiencia del Hospital de Pediatría en cuanto a la resistencia de S. typhi, S. enteritidis y Shigella sp., durante los últimos cuatro años y en base a los resultados proponer recomendaciones terapéuticas para el empleo racional de los antimicrobianos en las infecciones causadas por éstos gérmenes.

MATERIAL Y METODOS:

Durante el período de 1982 a 1985, se determinó la sensibilidad antibacteriana de 850 cepas obtenidas de aislamientos clínicos de niños internados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, correspondiendo 305 cepas a Salmonella typhi, 358 a Salmonella enteritidis y 187 a Shigella sp., aisladas de hemocultivos, líquido cefalorraquídeo, mielocultivo, coprocultivo, material purulento (articulár, abscesos, etc.) y secreción vaginal; a los aislamien

tos de Salmonella enteritidis obtenidos de coprocultivo no se les realizó antibiograma.

El antibiograma fué realizado por el método de dilución en placa (5). Los antibióticos probados se limitaron a aquellos que tienen utilidad clínica demostrada. Durante el período de 1982 se utilizaron sales puras proporcionadas por los laboratorios comerciales, de ampicilina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) y furazolidona; para los primeros tres a concentraciones dobles seriadas de 0.5 a 256 ug/ml y para furazolidona a concentraciones de 0.5 a 8 ug/ml.

Durante este período se determinó la concentración mínima inhibitoria (CMI) de los antibióticos probados, para las diferentes cepas en estudio. En los años de 1983, 1984 y 1985 únicamente se incluyeron las concentraciones correspondientes al valor de corte para considerar sensibilidad o resistencia y dos diluciones menores a éste. En el período de 1985 además se realizó sensibilidad a cefotaxima a concentraciones de 4 y 16 ug/ml. El haber determinado la sensibilidad a furazolidona y cefotaxima fué con la intención de ofrecer nuevas alternativas terapéuticas.

Para realizar los antibiogramas se emplearon cajas de Petri con agar de Mueller-Hinton a pH de 7.3 con las diluciones de antibiótico correspondiente ya mencionadas y sin antibiótico como control de crecimiento bacteriano. En todos los ensayos se incluyeron como cepas control a la E. coli, ATCC 25922 y Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853. La siembra en las cajas se efectuó con las cepas a probar, previamente incubadas en caldo BHI (10ml) durante tres horas a 37°C; se depositó el inóculo mediante un replicador de Steers (6) (cada varilla inoculadora deposita en la superficie del medio de agar Muller-Hinton 0.001 ml, que corres-

ponde al orden de 10^4 unidades formadoras de colonias) prohibiéndose en cada placa treinta cepas diferentes. Se incubó durante 18 horas a 37°C , efectuándose posteriormente la lectura, determinando de acuerdo al crecimiento la concentración mínima inhibitoria (CMI).

El valor de corte medido en $\mu\text{g/ml}$, se consideró la concentración máxima que alcanza el antibiótico en suero y fué de 32 $\mu\text{g/ml}$ para ampicilina y TMP/SMX, de 16 $\mu\text{g/ml}$ para cloranfenicol y cefotaxima y de 2 $\mu\text{g/ml}$ para furazolidona. Las cepas que crecieron a la concentración del antibiótico establecida como valor de corte, se consideraron resistentes.

Con los datos obtenidos se calculó la CMI 50 y la CMI 90 que corresponde a la concentración mínima del antibiótico capaz de inhibir al 50 por ciento o 90 por ciento de las cepas probadas, respectivamente.

RESULTADOS:

Los resultados de las cepas de *S. typhi*, *S. enteritidis* y *Shigella sp.*, aisladas en el Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, I.M.S.S., durante 1982 a 1985, se pueden observar en los cuadros 1 y 2 y las figuras 1, 2 y 3. En el cuadro 1, se muestran los porcentajes anuales de resistencia a los antimicrobianos probados, señalando el valor de corte en $\mu\text{g/ml}$ que se utilizó. En el cuadro 2, se puede observar la CMI 50 y la CMI 90 de las cepas aisladas durante 1981 y en las figuras 1, 2 y 3 se muestra el porcentaje promedio de la CMI de estas mismas cepas; en estas figuras se debe considerar que la actividad antimicrobiana "in vitro" es mejor mientras la pendiente se observe más hacia arriba y hacia la izquierda.

Respecto a la resistencia enterobacteriana concentrada para *S. typhi*, observamos que para cloranfenicol continúa siendo bajo,

CUADRO 1.

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE Salmonella typhi,
Salmonella enteritidis y Shigella sp

1982 a 1985

ANTIMICROBIANO	VALOR DE CORTE ug/ml	<u>PORCENTAJE DE RESISTENCIA ANUAL</u>			
		1982	1983	1983	1985
		<u>Salmonella typhi</u>			
		(39)	(141)	(79)	(46)
AMPICILINA	32	15.7	6.7	5.06	10.8
CLORANFENICOL	16	5.2	3.9	5.06	4.3
TMP / SMX	32	15.7	23.7	17.72	8.6
CEFOTAXIMA	16	-	-	-	2.1
FURAZOLIDONA	2	2.6	-	-	-
		<u>Salmonella enteritidis</u>			
		(133)	(104)	(101)	(20)
AMPICILINA	32	43.9	41.1	50.49	20.0
CLORANFENICOL	16	27.2	48.6	32.67	15.0
TMP / SMX	32	44.6	51.3	25.74	5.0
CEFOTAXIMA	16	-	-	-	5.0
FURAZOLIDONA	2	22.7	-	-	-
		<u>Shigella sp</u>			
		(40)	(69)	(51)	(27)
AMPICILINA	32	30.0	37.4	31.37	33.3
CLORANFENICOL	16	30.0	17.8	25.49	22.2
TMP / SMX	32	15.0	32.0	31.37	33.3
CEFOTAXIMA	16	-	-	-	3.7
FURAZOLIDONA	2	20.0	-	-	-

() Número de cepas probadas cada año al germen señalado.

- No se practicó.

CUADRO 2.

CONCENTRACION MINIMA INHIBITORIA (CMI)* DEL 50 Y 90 PORCIENTO DE LAS CEPAS DE:

Salmonella typhi, Salmonella enteritidis y Shigella sp

ANTIMICROBIANO	<u>S. typhi (39)</u>		<u>S. enteritidis (133)</u>		<u>Shigella sp (40)</u>	
	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀	CMI ₅₀	CMI ₉₀
AMPICILINA	1	256	16	> 256	1	256
CLORANFENICOL	4	16	8	> 256	4	128
TMP / SMX	4	64	16	> 256	16	128
FURAZOLIDONA	0.5	1	1	8	0.5	8

() Número de cepas probadas.

* ug/ml

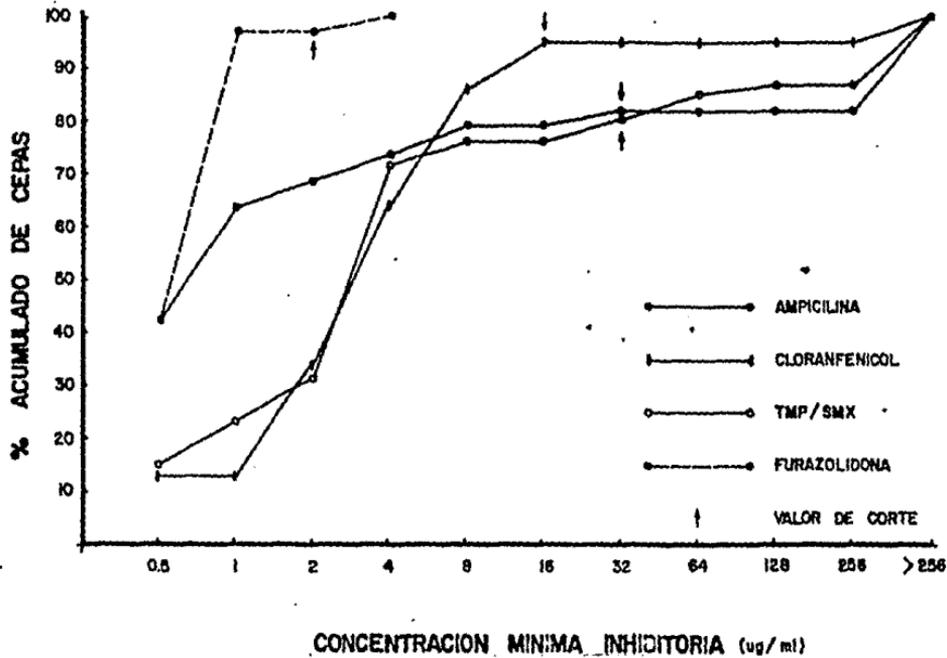


FIG. 1 Susceptibilidad in vitro de 39 cepas de *Salmonella typhi* a cuatro antimicrobianos. Porcentaje acumulado de cepas de acuerdo a su CMI. Se señala el valor de corte para considerar a las bacterias sensibles (a la izq.) ó resistentes (a la der.).

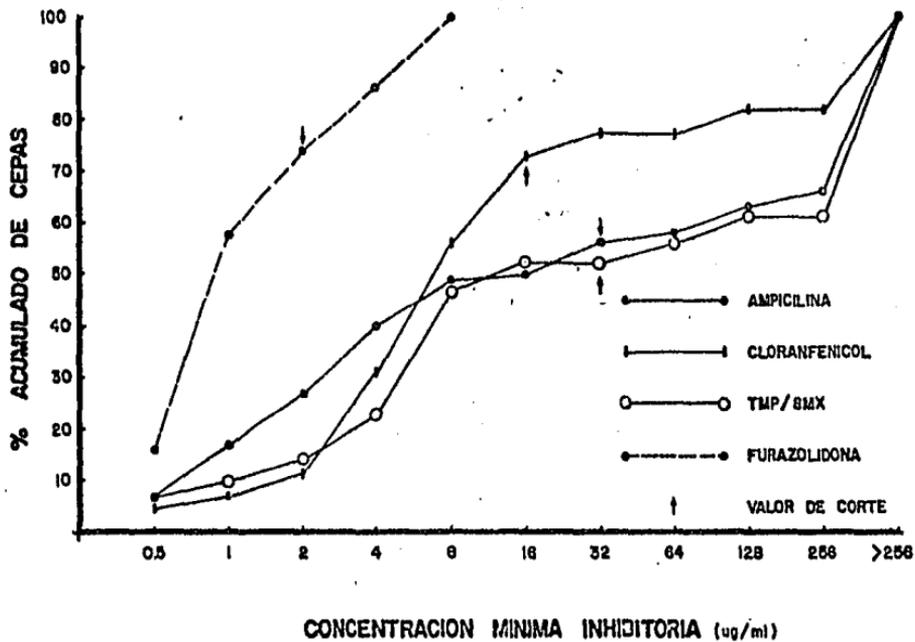


FIG.2 Susceptibilidad in vitro de 133 cepas de *Salmonella enteritidis* a cuatro antimicrobianos. Porcentaje acumulado de cepas de acuerdo a su CMi. Se señala el valor de corte para considerar a las bacterias sensibles e resistentes.

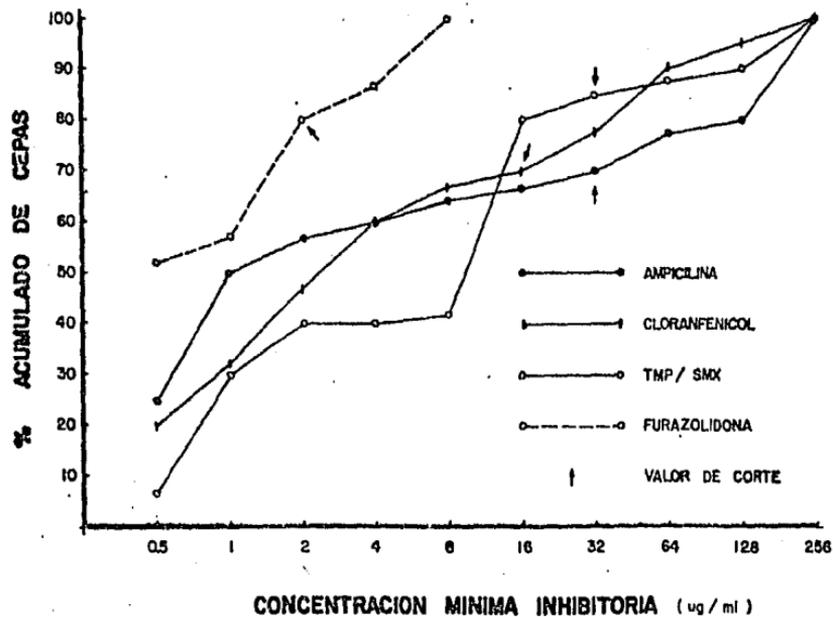


FIG.3 Susceptibilidad in vitro de 40 cepas de *Shigella* sp. a cuatro antimicrobianos. Porcentaje acumulado de cepas de acuerdo a su CMI. Se señala el valor de corte para considerar a las bacterias sensibles e resistentes.

CMi₅₀ de 16 ug/ml (cuadro 2). En general la resistencia a TMP/SMX como a la ampicilina está por debajo del 20 por ciento y es de hacerse notar que sólo se encontró una cepa resistente a furazolidona y otra resistente a cefotaxima (cuadro 1). La CMi₅₀ para ampicilina fué mayor que para TMP/SMX, la CMi₅₀ para furazolidona fué tan sólo de 1ug/ml (cuadro 2).

En la figura 1 se puede observar como la furazolidona inhibe un mayor porcentaje de las cepas a una CMi menor.

El fenómeno de resistencia es totalmente diferente para S. enteritidis, ya que los resultados encontrados muestran que está por arriba del 20 por ciento para ampicilina, cloranfenicol, TMP/SMX e incluyendo a furazolidona, oscilando los primeros tres entre 25 y 50 por ciento (cuadro 1) con una CMi₅₀ mayor de 256 ug/ml (cuadro 2); la CMi₅₀ para furazolidona fué de 8 ug/ml, muy por arriba de la que se encontró para S. typhi. Resalta que sólo se identificó una cepa resistente a cefotaxima (cuadro 1). Cabe mencionar que los porcentajes de resistencia de 1985 son menores que en los tres años previos. En la figura 2 puede observarse la menor sensibilidad a los antibióticos de esta bacteria en comparación con S. typhi.

Para Shigella existen mínimas variaciones de resistencia durante los cuatro años estudiados, manteniéndose entre el 15 y 30 por ciento para ampicilina, cloranfenicol, TMP/SMX y furazolidona; para cefotaxima sólo se encontró una cepa resistente (cuadro 1). Como puede verse en el cuadro 2, la CMi₅₀ para los cuatro antibióticos está muy por arriba del valor de corte, la CMi₅₀ para ampicilina fué de sólo 1ug/ml y de 0.5 ug/ml para furazolidona. En la figura 3, se aprecia que los cuatro antibióticos probados son similares en cuanto a su pendiente, con la salvedad de que furazolidona es el antimicrobiano más activo "in vitro" para este género.

DISCUSION:

Conociendo las variaciones continuas en cuanto a resistencia, así como por su frecuencia como agentes etiológicos de patología intestinal y extraintestinal, se consideró necesario conocer la sensibilidad antibacteriana que presentaron las cepas de S. typhi, S. enteritidis y Shigella sp., aisladas de los niños internados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período de 1982 a 1985, para tratar de establecer normas terapéuticas en el Hospital.

A todos los aislamientos obtenidos de hemocultivo, coprocultivo, líquido cefalorraquídeo, mielocultivo, material purulento (articular, abscesos, etc.) y secreción vaginal se les realizó antibiograma. Se decidió no efectuarlo en los aislamientos de S. enteritidis en coprocultivo, ya que de acuerdo a las recomendaciones terapéuticas (cuadro 3) los resultados no modifican el tratamiento, norma establecida por el Comité de Antimicrobianos del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional desde noviembre de 1980 (4) para la realización de antibiogramas.

El método empleado para efectuar los antibiogramas fué el de dilución en placa (5) que ofrece las ventajas de: a) probar hasta 30 cepas al mismo tiempo, b) obtener la concentración mínima inhibitoria (CMI), c) tener una mayor confiabilidad que el método de difusión en disco (7) sobretodo cuando los discos comerciales usados no tienen un buen control de calidad o la técnica clásica de Kirby-Bauer no se lleva al pie de la letra, lo que desgraciadamente sucede en la mayoría de los laboratorios en México, d) ser más sencilla su realización que otros métodos de dilución (8), aunque tiene la desventaja de no poder obtener la concentración mínima bactericida (CMB).

La resistencia encontrada de S. typhi para cloranfenicol --

fué menor de 5.5 por ciento con mínimas variaciones en los cuatro años estudiados, teniéndose un porcentaje similar al reportado - en el Centro Médico "La Raza" (9) en estudios posteriores al brote epidémico de 1972 (3) y siendo menor al encontrado en el Hospital Infantil de México (10). Considerando este porcentaje de resistencia, el cloranfenicol continúa siendo el antibiótico de primera elección en el tratamiento de la fiebre tifoidea. Queremos resaltar que para furazolidona la resistencia encontrada es mínima y como puede observarse en la figura 1, la CMI para el 97 por ciento de las cepas es de sólo 1 ug/ml, valor que es fácilmente alcanzable en los líquidos corporales (Valadez A. comunicación personal). La furazolidona ha demostrado ser un excelente antibiótico en el tratamiento de fiebre tifoidea en estudios realizados en países de alta endemicidad (11, 12). Por todo lo anterior consideramos este antimicrobiano como el de segunda elección en casos de resistencia al cloranfenicol, en pacientes que toleren la vía oral. A pesar del uso extensivo de la ampicilina, ésta continúa siendo una buena alternativa en fiebre tifoidea, ya que la resistencia observada durante los últimos tres años está alrededor del 10 por ciento, porcentaje similar al reportado por Filloy (10). Para TMP/SMX observamos un descenso en la resistencia en el último año, prácticamente a la mitad, aunque en otras publicaciones (10) los resultados son similares a los que obtuvimos en los primeros tres años, oscilando alrededor del 20 por ciento. Al igual que ampicilina, TMP/SMX puede considerarse como otra opción en el tratamiento de pacientes con S. typhi resistente a cloranfenicol.

Para S. enteritidis puede observarse que en los tres primeros años de este trabajo hay un incremento progresivo en su resistencia hacia ampicilina, alcanzando en 1984 algo más del 50 por ciento, porcentaje encontrado ya en 1967 (1) y en 1982 (13) -

en el Hospital Infantil de México, y que es semejante al reportado por Kupersztoch (14). Entre 1982 a 1984 la resistencia para cloranfenicol y TMP/SMX osciló entre el 25 y 50 por ciento, que no varía en forma considerable de lo encontrado en estudios previos (1, 3, 10, 13). En este grupo la resistencia hacia furazolidona fué superior al 20 por ciento, por lo que no ofrece superioridad terapéutica comparada con los antimicrobianos anteriormente descritos. Son evidentes los porcentajes de resistencia más bajos encontrados en el año de 1985, lo cual obedece al hecho de que en este año no se registraron brotes intrahospitalarios por Salmonella enteritidis multirresistente como sucedió en los años previos (15).

En vista de los altos porcentajes de resistencia a todos -- los antibióticos que pueden ser útiles, para S. enteritidis hasta el momento no se cuenta con un antimicrobiano que pueda considerarse de primera elección para el tratamiento de las infecciones causadas por este gérmen, por lo que es conveniente contar con el antibiograma para decidir el antibiótico en cada caso, e incluso en infecciones graves y de sistema nervioso central es recomendable asociar dos antimicrobianos. De igual manera se insiste en no prescribir antimicrobianos en los casos de gastroenteritis en los que se aisle S. enteritidis, pues está plenamente demostrada su nula utilidad en cuanto a modificación del cuadro clínico (16, 17, 18) ya que su uso puede prolongar el estado de portador convalesciente y se favorece la adquisición in vivo de resistencia bacteriana (19, 20).

En los pacientes recién nacidos o en aquellos inmunocomprometidos, se puede justificar el tratamiento antimicrobiano para la gastroenteritis por S. enteritidis, ya que se ha demostrado un riesgo mucho mayor de padecer infecciones extraintestinales secundarias a la misma (21, 22, 23).

Alrededor de una tercera parte de las cepas de Shigella sp. estudiadas mostraron resistencia al cloranfenicol, a la ampicilina y al TMP/SMX. Esta elevada resistencia se ha observado en los diferentes años de otros estudios realizados en México (1, - 13, 14) habiéndose determinado en algunos de ellos la presencia de resistencia múltiple (1, 2, 14). Aunque se encontró un 20 por ciento de resistencia a furazolidona, ésta no ofrece alguna ventaja terapéutica como ya ha sido demostrado (24).

Consideramos que en aquellos casos de shigelosis moderada o grave en pacientes pediátricos, deberá administrarse ampicilina como antibiótico de primera elección, tomando en cuenta su eficacia clínica, su menor toxicidad y la alta concentración antimicrobiana que alcanza en la pared intestinal. En los casos graves ésta decisión puede modificarse de acuerdo al antibiograma, teniendo como segunda opción al TMP/SMX. En los casos de shigelosis leve, es aconsejable no administrar antibióticos ya que el cuadro es autolimitable, sin embargo, si las condiciones ambientales incrementan el riesgo de diseminación, se recomienda el tratamiento antimicrobiano con la finalidad de acortar el período de excreción de Shigella.

La sensibilidad in vitro para cefotaxima fué excelente tanto para S. typhi, S. enteritidis como Shigella sp. con solo una cepa resistente de cada germen. Esta superioridad in vitro ya ha sido demostrada (25) por lo que este fármaco prometiera ser una buena perspectiva para el tratamiento de las infecciones por estos microorganismos. Sin embargo, para S. typhi en la poca experiencia clínica existente, no se ha demostrado su efectividad (26), probablemente relacionado con su poca capacidad de penetración intracelular, como también se ha observado con los aminogluucósidos (21). Esta divergencia entre actividad in vitro y efectividad clínica también se ha encontrado con otros antimicro

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

bianos como mecillinam en infecciones por S. enteritidis con resultados contradictorios y con ácido nalidixico (24) neomicina (29) y kanamicina (30) en las infecciones por Shigella. Es necesario por lo tanto la realización de varios estudios clínicos para demostrar la posible superioridad terapéutica de cefotaxima.

En el cuadro 3 se resumen las recomendaciones terapéuticas en infecciones por S. typhi, S. enteritidis y Shigella sp., las cuales ya hemos comentado. Puede agregarse que en aquellos pacientes portadores crónicos de S. typhi deberá de investigarse - patología de vías biliares, ya que es frecuente la presencia de litiasis vesicular o algunas otras alteraciones anatómicas en cuyo caso deben ser corregidas quirúrgicamente; en los casos en que no se demuestre alteración en vesícula y vías biliares se aconseja dar dosis altas de ampicilina por tres a cuatro semanas, con lo cual puede eliminarse el estado de portador (31, 32).

Finalmente es conveniente recalcar la importancia de conocer en forma periódica la sensibilidad antibacteriana de los gérmenes tanto hospitalarios como extrahospitalarios, ya que de acuerdo a estos informes: a) puede dárseles una mejor utilidad a los antibióticos, b) hacer modificaciones específicas en la terapia antimicrobiana, c) limitar o disminuir la emergencia de bacterias resistentes y d) mediante la difusión adecuada -- brindar guías terapéuticas a la comunidad médica intra y extrahospitalaria. Para satisfacer estos objetivos es recomendable que los Comités de Control de Antimicrobianos de cada hospital analicen sus resultados y puedan establecerse las medidas ya mencionadas.

RECOMENDACIONES TERAPEUTICAS EN INFECCIONES POR
S. typhi, S. enteritidis y Shigella sp.

GERMEN	SITUACION CLINICA	TRATAMIENTO	
		PRIMERA ELECCION	ALTERNATIVAS
<u>S. typhi</u>	Fiebre tifoidea	Cloranfenicol	Furazolidona Ampicilina TMP/SMX
	Portador crónico. (> 1 año).	Investigar y corregir patología de vías biliares.	Ampicilina
<u>S. enteritidis</u>	Infección intestinal no complicada huésped normal.	No dar anti-bióticos.	
	Portador asintomático.	No dar anti-bióticos	
	Infección intestinal en huésped inmunocomprometido.	TMP/SMX *	Cloranfenicol Ampicilina Cefotaxima ?
	Infección extra intestinal.	TMP/SMX	Cloranfenicol Ampicilina Cefotaxima ?
<u>Shigella sp.</u>	Gastroenteritis leve	No dar anti-bióticos.	
	Gastroenteritis moderada.	Ampicilina	TMP/SMX
	Vulvovaginitis.	Ampicilina	TMP/SMX.

* En vista del alto porcentaje de resistencia, lo ideal es contar con antibiograma para hacer la elección correcta.

RESUMEN.

Con el objeto de conocer la sensibilidad antimicrobiana de Salmonella typhi, Salmonella enteritidis y Shigella sp., fueron probadas 850 cepas (305 de S. typhi, 358 de S. enteritidis y 157 de Shigella) obtenidas de aislamientos clínicos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, de 1982 a 1985.

Para determinar la sensibilidad antimicrobiana se empleó el método de dilución en placa, probándose cinco antimicrobianos: ampicilina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol, furazolidona y cefotaxima.

La resistencia de S. typhi fue de alrededor del 5% para cloranfenicol y del 2% para furazolidona, para ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol fue entre 8% y 23%. La resistencia encontrada para S. enteritidis fue muy elevada oscilando entre 30% y 50% para ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol, 22% para furazolidona. Aproximadamente un 30% de las cepas de Shigella fueron resistentes a la ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol y del 20% para furazolidona. Solo se encontró una cepa de cada género resistente a cefotaxima.

Con base en la resistencia antimicrobiana encontrada se recomienda: para fiebre tifoidea como antibiótico de primera elección al cloranfenicol y como alternativa furazolidona; en infecciones extraintestinales por S. enteritidis puede iniciarse con trimetoprim-sulfametoxazol, debe contarse siempre con antibiograma y hacer las modificaciones de acuerdo a éste, en infecciones graves y de sistema nervioso central es recomendable iniciar con dos antimicrobianos. En infecciones por Shigella puede iniciarse tratamiento con ampicilina y en caso necesario modificar el tratamiento de acuerdo al resultado del antibiograma.

Aun cuando la sensibilidad "in vitro" para cefotaxima fue muy buena ,deben realizarse varios estudios clínicos para demostrar su superioridad terapéutica .

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Olarte J. Quimioterapia de las infecciones y resistencia bacteriana. Bol Med Hosp Infant Mex. 1978; 35: 295-309.
- 2.- Olarte J, Galindo E. Naturaleza e importancia de la resistencia a múltiples antibióticos (factores R) encontrados en cepas epidémicas de Shigella y Salmonella typhi aisladas en México. Gac Med Mex 1973; 105: 123-33.
- 3.- Olarte J, Galindo E. Salmonella typhi resistant to chloramfenicol, ampicillin and other antimicrobial agents: strain isolated during an extensive typhoid fever epidemic in México.- Antimicrob Agents Chemother 1973; 4: 597-601.
- 4.- Boletín del Comité de Control de Antimicrobianos. Modificación de la técnica de antibiograma. Hosp Ped CMN IMSS. 1980- (4) nov.
- 5.- Washington J A, Barry A L. Dilution test procedures. En: Lennette H E, Ballows A, Hauster J W, Truant P J. Manual of Clinical Microbiology. Washington D C. American Society for microbiology. 1975: 410-17.
- 6.- Steers E, Folts E L, Graves B S, Riden J. An inoculation replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. Antibiot Chemoter 1959; 9: 307-11.
- 7.- Guiscafré G H, García P M, Trejo P J A y cols. Resistencia de enterobacterias y Pseudomonas. Recomendaciones terapéuticas. Rev Med IMSS 1982; 20: 485-92.
- 8.- Finegold S M, Martin W J, Scott E G. Determination of susceptibility of bacteria to antimicrobial agents; assay of antimicrobial agents En: Barley R, Scott E G. Diagnostic microbiology. The C V Mosby Company 1978: 385-404.

- 9.- Perodo L V M A , Barriga A G, Alfaro G, Wartuschelli Q J. Estado actual de la resistencia de Salmonella typhi al cloranfenicol en la Ciudad de México . Rev Med IMSS 1983;21:391-396.
- 10.- Filloy L, Barjas E , Sierra A . Susceptibilidad a los antimicrobianos de 2060 cepas de diferentes bacterias aisladas en procesos infecciosos en niños . Bol Med Hosp Infant Méx 1981;38: 13-21.
- 11.- Chakrabarty G. Furazolidona in typhoid fever . J Ind Med Ass 1963;41:10-12.
- 12.- Gutierrez G , Serafin F , Sanchez R, Muñoz O, Kumeto J. Evaluación de cuatro antimicrobianos en el tratamiento de tifoidea por Salmonella typhi resistente a cloranfenicol . Bol Med Hosp Infant Mex 1974;31:924-929.
- 13.- Pérez B , Hernández A. Susceptibilidad de Salmonella y Shigella a los antimicrobianos en el Hospital Infantil de México 1979 - 1980 . Bol Med Hosp Infant Mex 1985 ; 42: 488-493.
- 14.- Kupersztoch J . Resistencia a antibióticos en cepas de Salmonella y Shigella. Primer reporte . Departamento de Genética y Biología Molecular . CIEA del IPN 1978, octubre.
- 15.- Comité de Infecciones Intrahospitalarias, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional IMSS 1982-1983 .
- 16.- Rosenstein B J, Salmonellosis in infants and children. J Pediatr 1967;70:1-7.
- 17.- Kozemi M , Cumpert G , Marks I . A controlled trial comparing sulfamethoxazole-trimetroprim, ampicillin and no therapy in the treatment of Salmonella gastroenteritis in children. J Pediatr 1973; 83: 646-650.
- 18.- Nelson J D, Kusmiesz H , Hinton L, Woodman E . Treatment of Salmonella gastroenteritis with ampicillin , amoxicillin or placebo. Pediatrics 1980 ; 65: 1125-1130.

- 19.- Dixon J M S. Effect of antibiotic treatment on duration of -
excretion of Salmonella typhimurium by children. Br Med J --
1965; 2: 1343-45.
- 20.- Aserkoff B, Benett J V. Effect of antibiotic therapy in acu-
te salmonellosis on the fecal excretion of salmonellae. New-
Eng J Med. 1969; 281: 636-40.
- 21.- McGraken G H, Eichenwold H F. Antimicrobial therapy in in -
fants and children. Part II. Therapy of infectious conditio-
ns. J Pediatr 1978; 93: 357-77.
- 22.- Nelson J D. Antibiotic therapy for Salmonella syndromes. Am-
J Dis Child 1981; 135: 1093-94.
- 23.- Craig D R. Salmonella sepsis in infancy. Am J Dis Child. ---
1981; 135: 1096-99.
- 24.- Haltalin K C, Nelson J D, Kusmiesz H T. Comparative efficacy
of nalidixic acid and ampicillin for severe shigellosis. --
Arch Dis Child 1973; 48: 305-12.
- 25.- Smith S, Palumbo P, Edelson P. Salmonella strains resistant-
to multiple antibiotics. Therapeutic implications. Pediatr.-
Infect Dis 1984; 3: 455-60.
- 26.- McKendrick M W, Clinical use of cefotaxime with particular -
reference to septicemia. En: Antibacterial treatment of in -
fection in the hospital. Introduction of a new cephalosporin:
cefotaxime. Excerpta Medica 1981: 115-22.
- 27.- Clarke P D, Goddes A M, McGhie D, Wall J C. Mecillinam: a -
new antibiotic for enteric fever. Br Med J 1976; 2: 14-15.
- 28.- Mandal B K, Ironside A G, Bremand J. Mecillinam in enteric -
fever. Br Med J 1979; 1: 586-87.
- 29.- Tong M J, Martin D G, Cunningham J J, Gunning J J. Clinical-
and bacteriological evaluation of antibiotic treatment in -

shigellosis. JAMA 1970; 214: 1841-44.

- 30.- Haltalin K C, Nelson J D, Hinton L V, Kusmiesz H T, Sladoje-
M. Comparison of orally absorbable and nonabsorbable antibi-
otics in shigellosis. J Pediatr 1968; 72: 708-20.
- 31.- Simon H J, Miller R C. Ampicillin in the treatment of chro-
nic typhoid carriers. New Eng J Med 1966; 274: 808.
- 32.- Rosenthal S L. Exacerbation of salmonella enteritis due to -
ampicillin. New Eng J Med 1969; 280: 147-48.