



Enrique Rodríguez-Guerrero¹
Silvia Herrera-León²
Esther Gómez-Vicente¹
José María Navarro-Mari¹
José Gutiérrez-Fernández^{1,3}

Shigelosis atendidas en el servicio de urgencias de un hospital regional del sudeste de España: Desde su presencia a la multiresistencia

¹Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves-Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada, España.

²Centro Nacional de Microbiología. Majadahonda. Madrid.

³Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada-Instituto de Investigación Biosanitaria, Granada, España

Article history

Received: 27 October 2022; Revision Requested: 14 December 2022; Revision Received: 2 January 2023;
Accepted: 26 January 2023; Published: 21 March 2023

RESUMEN

Introducción. En la etiología bacteriana de la diarrea infecciosa aguda grave, exceptuando la causada por *Clostridioides difficile*, la mayor parte presentan un carácter invasor y el tratamiento antibiótico será preciso en situaciones concretas. *Shigella* es un patógeno clásico, en el que es crucial conocer la sensibilidad a distintos antimicrobianos clásicos y alternativos. El objetivo de este trabajo fue analizar la presencia de shigelosis y la tasa de resistencia a los antibióticos.

Métodos. Se realizó un estudio descriptivo-retrospectivo de los informes de shigelosis de los coprocultivos emitidos entre enero de 2016 y abril de 2022.

Resultados. Se observó un total de 34 episodios (16 -47,1%- por *Shigella sonnei*), a partir del 2018. Sólo hubo 2 casos pediátricos. La tasa de resistencia global a azitromicina, trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacino fue de 52,9%, 64,7% y 44,1%, respectivamente. El 26,5% fueron resistentes a los 3 grupos de antibióticos. Hubo mayor tasa de resistencia por *S. sonnei*. Destaca la aparición de resistencia a cefalosporinas en los últimos años. Los episodios de shigelosis multiresistente se detectaron entre 2020 (1 por *S. flexneri*) y 2022 (4 por *S. sonnei*).

Conclusiones. Los episodios de shigelosis importada están emergiendo en nuestro medio con una mayor tasa de multiresistencia. En este contexto, los tratamientos empíricos actuales para las enteritis agudas enteroinvasivas corren el riesgo de fracasar, en caso de ser necesarios.

Palabras clave: enteritis, epidemiología, antibióticos, shigelosis.

Correspondencia:
José Gutiérrez-Fernández.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2. E-18012 Granada, España.
E-mail: josegf@go.ugr.es

Shigellosis attended in the emergency department of a regional hospital in southeastern Spain: from their presence to multiresistance

ABSTRACT

Introduction. In the bacterial etiology of severe acute infectious diarrhea, except that caused by *Clostridioides difficile*, most of them have an invasive character and antibiotic treatment will be necessary in specific situations. *Shigella* is a classic pathogen, in which it is crucial to know the sensitivity to different classic and alternative antimicrobials. The objective of this work was to analyze the presence of shigellosis and the rate of antibiotic resistance.

Methods. A descriptive-retrospective study of the reports of shigellosis of stool cultures issued between January 2016 and April 2022 was conducted.

Results. A total of 34 episodes (16 -47.1%- by *Shigella sonnei*) were observed, as of 2018. There were only 2 pediatric cases. The overall resistance rate to azithromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole and ciprofloxacin was 52.9%, 64.7% and 44.1%, respectively. 26.5% were resistant to the 3 groups of antibiotics. There was a higher rate of resistance for *S. sonnei*. The emergence of resistance to cephalosporins in recent years stands out. Episodes of multidrug-resistant shigellosis were detected between 2020 (1 by *S. flexneri*) and 2022 (4 by *S. sonnei*).

Conclusions. The episodes of shigellosis are emerging in our environment with a higher rate of multi-resistance. In this context, current empirical treatments for acute enteroinvasive enteritis are at risk of failure, if necessary.

Keywords: enteritis, epidemiology, antibiotics, shigellosis.

INTRODUCCIÓN

La diarrea infecciosa constituye un grave problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en la población infantil. Los casos de diarrea grave son mayoritariamente causados por bacterias [1]. En el caso de *Clostridioides difficile*, aproximadamente el 5% de adultos y hasta el 70% de los lactantes están colonizados por éste, pero únicamente el 25-30% desarrollan enfermedad y, además, las pruebas de diagnóstico no diferencian entre portador e infección [2]. Todo lo contrario, ocurre con el resto de patógenos bacterianos, donde la mayor parte de ellos presenta un carácter invasor intestinal, considerándose primordial conocer su presencia para la orientación diagnóstica y el tratamiento. En especial, para los cuadros de enteritis causados por bacterias multirresistentes, que lamentablemente son cada vez más frecuentes en nuestro medio [3,4].

La shigelosis es una patología infecciosa intestinal aguda, producida por el género *Shigella*. Se trata de una bacilo Gram negativo que comprende cuatro especies: *S. dysenteriae*, *S. boydii*, *S. sonnei* y *S. flexneri*, siendo estas dos últimas las más frecuentes [5]. El género *Shigella* es altamente contagioso [6] y se transmite principalmente por vía feco-oral a través de contacto directo persona-persona o por alimentos o agua contaminada [7]. La presencia de un plásmido de gran virulencia (pINV) que codifica un sistema de secreción de tipo III respalda la invasión de *Shigella* a las células epiteliales del colon, la generación de inflamación y necrosis localizadas, que combinadas con la expresión de ciertos genes genera síntomas característicos como calambres abdominales y diarrea mucoide [8,9].

Respecto al tratamiento de la diarrea, tanto dirigido como empírico, solo será preciso en casos concretos con el fin de acortar la duración de la enfermedad, disminuir la transmisión y evitar, en la medida de lo posible, las complicaciones. Por lo tanto, es crucial estudiar el comportamiento frente a distintos antimicrobianos para un mejor tratamiento de los cuadros infecciosos que producen [10-12].

El aumento de la resistencia a fármacos previos de primera línea [13,14] han convertido al ciprofloxacino, la azitromicina y la ceftriaxona en los fármacos de elección para el tratamiento empírico, pero ahora están surgiendo resistencias a estos nuevos fármacos. Un solo clado de *S. sonnei* extendido en el sur de Asia parece estar impulsando la diseminación internacional de organismos resistentes a ciprofloxacino [15], causando importaciones y estableciendo la transmisión en lugares con baja endemicidad, incluidos Australia, Europa y EE. UU. [16]. La resistencia a la azitromicina apareció hace más de una década [17] y se está propagando globalmente, particularmente entre hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y poblaciones VIH seropositivas [18]. El aumento de la resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en Asia podría dejar pocas opciones para una terapia eficaz [19], por lo que se ha declarado que la *Shigella* resistente a los antibióticos es una amenaza grave que requiere nuevas intervenciones.

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión anualizada de los episodios de shigelosis en los últimos 4 años, analizando su perfil de resistencia a los antibióticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo-retrospectivo de los resultados registrados en nuestro SIL de los coprocultivos de episodios de shigelosis entre el 1 de enero de 2016 y el 30 abril del 2022. El ámbito geográfico fue la provincia de Granada y el ámbito poblacional fue el área de referencia del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, con una población de referencia básica de 330.486 habitantes, pero que tiene una actividad asistencial de tercer nivel. En nuestro trabajo se definió como caso todo paciente procedente exclusivamente del servicio de urgencias con clínica de diarrea aguda y coprocultivo positivo para *Shigella*, excluyéndose el resto de los casos con enterobacterias productoras de enteritis invasiva. Para la obtención del diagnóstico etiológico de *Shigella*, las muestras fueron procesadas inicialmente siguiendo un protocolo estricto de trabajo establecido por el laboratorio para las heces. Para el transporte se empleó la refrigeración en frío si fue necesario. No se empleó ningún método de cribado previo a la siembra, por lo que todas las heces no sólidas fueron cultivadas. No se calculó tamaño muestral, pues se seleccionaron todos los registros de los cuatro años que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

Para el coprocultivo se siguieron procedimientos previamente descritos [20]. Brevemente, los medios de cultivo fueron agar Campy-BAP, Hektoen, XLD, CIN y MacConkey sorbitol (BD, Madrid, España) con detección de la toxina siga (SHIGA TOXIN QUIK CHEK™, TechLab, Blacksburg, VA, EEUU). Todos los medios se incubaron a 37°C en aerobiosis, a excepción del medio Campy-BAP en microaerofilia, a 42°C y el agar CIN a 30°C. El crecimiento de las bacterias se evaluó a las 18 horas y a las 48 horas. Una vez realizada la identificación presuntiva mediante los medios de cultivo, se procedió a realizar una identificación definitiva mediante MALDI-TOF Biotyper (Becton Dickinson, Madrid, España), para la mayoría de las enterobacterias enteroinvasivas, apoyándose además en el sistema MicroScan (Beckman Coulter, Barcelona, España). Este último se utilizó para el diagnóstico definitivo de *Shigella*, cuando la identificación por MALDI-TOF fue *E. coli*, debido a las similitudes genéticas con *Shigella* [21], donde mediante pruebas bioquímicas, se identificó *S. sonnei* y *Shigella* spp. para el resto de las especies. Para el análisis de las tasas de resistencia se analizaron los antibióticos recomendados para el tratamiento de la shigelosis, según la Guía para el tratamiento de la Shigelosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [22], ciprofloxacino, azitromicina, cefotaxima, trimetoprim-sulfametoxazol, ampicilina y gentamicina. Todos ellos fueron testados mediante el sistema de microdilución en caldo MicroScan (Beckman Coulter, Barcelona, España); con excepción de azitromicina, donde la concentración mínima inhibitoria fue determinada mediante gradiente de difusión (MIC Test Strip, Liofilchem®, Italia) según instrucciones del fabricante. Los resultados se interpretaron siguiendo las guías del Comité Europeo de Pruebas de Sensibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST, 2022) [23].

Aquellos aislados que presentaron resistencia a cefalosporinas de 3ª generación fueron incluidos para el estudio genotípico, que consistió en la secuenciación de alto rendimiento del genoma completo mediante la preparación de librerías pair-end, usando el kit comercial Nextera™ DNA Flex Library Preparation Kit (Illumina Inc, San Diego, CA, EE. UU.) y secuenciación en el equipo NextSeq (Illumina). El ADN se extrajo con el sistema automatizado Maxwell RSC (Promega, Madison, Wisconsin, EE. UU.). El ensamblado de las secuencias obtenidas se realizó utilizando SPAdes 3.15.4 y PROKKA v1.12. Para el análisis de las relaciones filogenéticas se empleó el software Ridom SeqSphere+ vs. 6.0.2 usando el esquema definido para *Escherichia coli* (2.528 alelos) y estableciendo un punto de corte de 10 alelos para la detección de agrupamientos.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, en el que se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para las variables categóricas, y las medidas de tendencia central y dispersión para las numéricas. Los datos se analizaron con el programa IBM® SPSS® Statistics. El protocolo del estudio se realizó con arreglo a la Declaración de Helsinki y la Comisión de Ética e Investigación Sanitaria de los Centros Sanitarios Hospitalarios y Distritos de Atención Sanitaria. Se trató de un estudio no intervencionista. Se realizaron los análisis de datos utilizando una base de datos anónima. La Unidad de Gestión Clínica de Microbiología Clínica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada, España) fue la entidad que concedió permiso para acceder y utilizar los datos.

RESULTADOS

Shigelosis en nuestro medio durante los años 2016-2022: tasas de resistencia global, combinada y anualizada. El número de episodios de shigelosis atendidos en el servicio de urgencias de nuestro hospital, entre enero del 2016 y abril del 2022, alcanzaron un total de 34 casos. Entre el año 2016 y 2017 no se registraron episodios de shigelosis, siendo todos ellos a partir del 2018. De todos los sujetos incluidos, 28 (82%) fueron varones y 6 (18%) mujeres. Solo hubo 2 casos pediátricos, siendo el resto adultos, con una media de edad de 36,2 años. En cuanto a la especie productora de la shigelosis, 16 (47,1%) se debieron a la especie *S. sonnei*, mientras que los 18 casos restantes (52,9%) correspondieron a otras especies de *Shigella*.

En la Tabla 1 se presenta la tasa de resistencia global a los grupos de antibióticos más representativos para el tratamiento de la shigelosis. La tasa de resistencia global para azitromicina, trimetoprim-sulfametoxazol y ciprofloxacino fue de 52,9%, 64,7% y 44,1% respectivamente. Mientras que el 26,5% fueron resistentes a los tres antibióticos. La CMI de azitromicina en los cuatro aislados de *S. sonnei* del brote fue superior a 256 mg/L. En cuanto a la diferenciación de especies, cabe destacar la mayor tasa de resistencia en todos los grupos antibióticos presentada por *S. sonnei* respecto al resto de especies de *Shigella* spp. Mientras que la menor tasa de resistencia fue para gentamicina en ambos grupos.

Clínica de los episodios de shigelosis multirresistente.

Los episodios de shigelosis multirresistente no importada registrados en nuestro hospital, se detectaron entre el año 2020 y 2022. El primer caso se debió a un caso de *S. flexneri*, en el año 2020. Mientras que durante los años 2021 y 2022 se dieron cuatro casos más de shigelosis multirresistente, causados por *S. sonnei*. A continuación, se detallan por separado los cinco casos clínicos descritos. En la Tabla 2 se resumen las características clínicas de los cuadros de shigelosis multirresistente presentados. Los resultados del análisis de genomas completos se reflejan en la Figura 1. Únicamente se incluyeron las secuencias de *S. sonnei* al disponer de un único aislado de *S. flexneri*. Como se observa en la figura, los cuatro aislados se agrupaban en un único *cluster* definido con un punto de corte de siete alelos. Tomando como referencia el aislado 20212666 (varón 25 años) el aislado más distante genéticamente (siete alelos) sería el 20220157 (varón 21 años) seguido del 20212667 (varón 36 años) con cuatro alelos de diferencia y del 20220582 (varón 26 años) con un alelo de diferencia. En la figura se muestran los determinantes genéticos de resistencia observando una correlación del 100% entre el perfil fenotípico y el perfil genotípico.

i) Shigelosis por *S. flexneri* multirresistente

Caso 1

Se trató de un varón de 29 años, procedente de Honduras, con última visita a su país hacía 12 meses y sin viajes al extranjero desde entonces. Acudió a Urgencias porque, estando previamente sano y tras la ingesta de pollo, en mal estado según reconoció, comenzó con un cuadro de menos de 24 horas de evolución de deposiciones líquidas, sanguinolentas, de hasta más de siete al día, dolor abdominal mesogástrico continuo, que no cedía a analgésicos convencionales, y sensación distérmica, con escalofríos y malestar general, con regular estado general. La temperatura corporal fue 37,3 °C. El abdomen era doloroso a la palpación en mesogastrio, hipocondrio derecho y fosa iliaca izquierda, con aumento de ruidos intestinales. En la analítica de Urgencias destacó una proteína C reactiva de 133 mg/l, con hiponatremia (131 mEq/l) e hipopotasemia (3,1 meq/l) leves. Ante la situación de estabilidad clínica y buena tolerancia por vía oral, fue dado de alta con tratamiento antibiótico empírico (metronidazol 500 mg/8 h durante siete días y azitromicina 500 mg/24 h durante seis días). La sintomatología se resolvió en pocos días y en la revisión a las tres semanas se constató mejoría clínica y normalización de iones y PCR. El estudio microbiológico puso de manifiesto que era productora de CTX-M-15 y resistente *in vitro* a cefalosporinas de hasta cuarta generación, ciprofloxacino y cotrimoxazol.

ii) Shigelosis por *S. sonnei* multirresistente

Caso 2

Varón de 25 años, con antecedentes personales de hepatitis A pasada y condilomas acuminados por VPH tanto en pene como en la región perianal, por conductas sexuales de riesgo. Acudió a urgencias por aparición de dolor abdominal tipo cóli-

Tabla 1 Resistencia general a los diferentes antibióticos recomendados para el tratamiento de la shigelosis

	n	AMP	CTX	CEP	CIP	AZI	SXT	GEN
<i>S. sonnei</i>	16	10/16 (62,5%)	11/16 (68,7%)	4/16 (25%)	11/16 (68,7%)	7/10 (70%)	13/16 (81,2%)	1/16 (6,2%)
Otras <i>Shigella</i> spp.	18	5/18 (27,8%)	2/18 (11,1%)	1/18 (5,5%)	5/18 (27,8%)	2/7 (28,6%)	9/18 (50%)	0/18 (0%)

AMP: ampicilina; CTX: cefotaxima; CEP: cefepime; CIP: ciprofloxacino; SXT: trimetoprim-sulfametoxazol; GEN: gentamicina.

co en los 4 días previos con sensación distérmica, acompañado de numerosas deposiciones diarreas de consistencia líquida sin productos patológicos, así como sensación de náuseas y vómitos de aspecto bilioso vómitos, y fiebre de 39°C. En la exploración se apreció un importante empeoramiento del estado general, con sequedad de mucosas, hipotensión, dolor abdominal persistente a la palpación generalizada. En el control analítico destacó el aumento de reactivos de fase aguda (PCR y procalcitonina) con hemograma normal. Se le realizó una ecografía abdominal de urgencia cuya conclusión fue de "marcada hepatoesplenomegalia, con hallazgos de colitis de etiología inespecífica, sin presentar signos de colecistitis aguda". Debido a la no mejoría del paciente tras 24 horas en el área de observación, a pesar de tratamiento de soporte, se decidió ingresar en planta de Digestivo. Tras 3 días de ingreso, el paciente mejoró siendo dado de alta con recomendaciones dietéticas, tratamiento sintomático, y antibioticoterapia con ciprofloxacino 500mg/12 horas durante 4 días y metronidazol 500mg/8 horas. Desde el punto de vista microbiológico, las heces dieron negativo a la toxina de *Clostridium difficile*, hemocultivos negativos y en el coprocultivo se aisló *S. sonnei*. El paciente mejoró del cuadro clínico no volviendo a consultar por dicho motivo.

Caso 3

Varón de 36 años, sin antecedentes personales de interés. Acudió a urgencias por referir aparición de dolor abdominal tipo cólico, desde hace 2 días, acompañado de náuseas, vómitos de tipo alimenticio y deposiciones diarreas de consistencia acuosa el mismo día de la consulta, así como aparición de fiebre de 38,5°C. Su pareja sexual (varón) tuvo síntomas similares 2 semanas antes de este evento. A la exploración física el paciente se encontró hemodinámicamente estable con dolor abdominal a la palpación en mesogastrio e hipocondrio derecho. En la analítica el paciente presentó una hiperbilirrubinemia discreta a expensas de bilirrubina indirecta, mientras que el hemograma mostró una leucocitosis con neutrofilia. Dado el buen estado general, el paciente fue dado de alta con recomendaciones dietéticas, ciprofloxacino 500 mg /12 horas 5 días, tratamiento sintomático y control por su médico de atención primaria para conocer los resultados del coprocultivo. Una semana después, su médico informó al paciente del crecimiento de *S. sonnei* en el coprocultivo, sin ofrecer cambio de pauta antibiótica, dada la resolución del cuadro clínico.

Caso 4

Varón de 21 años, sin antecedentes personales ni epide-

miológicos de interés, salvo conductas sexuales de riesgo con hombres. Acudió a urgencias por un cuadro de diarrea de 5 días de evolución de unas 5-6 deposiciones diarias, algunas de ellas con trazas de restos hemáticos, acompañadas de dolor abdominal difuso y fiebre de 38,2°C, con empeoramiento del estado general en los últimos días. A la exploración física presentó dolor abdominal a la palpación en hipogastrio, sin más hallazgos de interés. La analítica presentó una discreta hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta, con resto de analítica y hemograma normal. Tras unas horas de observación con tratamiento de soporte se decidió el alta domiciliaria, con ciprofloxacino 500 mg/12 horas durante cinco días, tratamiento sintomático y control por su médico de atención primaria para conocer resultados del coprocultivo. Tras cinco días de tratamiento, el paciente acudió a su médico de atención primaria, por no mejoría de la clínica, que, sin poder acceder a los resultados del coprocultivo, cambió a amoxicilina/clavulánico 1 comprimido /8 horas durante cinco días. A la semana siguiente, el paciente acudió de nuevo a las urgencias por presentar persistencia de la diarrea de aspecto verdoso y maloliente, así como fiebre de 38,5°C con dolor abdominal asociado. En la exploración presentó dolor abdominal a la palpación en fosa ilíaca y flanco derecho, presentando una analítica con bioquímica y hemograma normal. Finalmente, fue dado de alta y derivado a consultas externas de la unidad de Enfermedades Infecciosas donde se le cambió el tratamiento a azitromicina 500 mg /24 horas durante 3 días. A la semana, en cita de revisión, el paciente refirió encontrarse mucho mejor y sin diarrea.

Caso 5

Varón 26 años, sin antecedentes personales ni epidemiológicos de interés, que acudió a urgencias por un cuadro de dolor abdominal difuso desde hace 4 días, con fiebre asociada de 38°C y diarrea de unas 4-5 deposiciones al día, de consistencia líquida sin sangre ni otros productos patológicos, sin náuseas ni vómitos. A la exploración física el paciente se encontró con buen estado general, exploración física normal, salvo dolor abdominal a la palpación profunda de manera difusa. Analíticamente el paciente no presentó alteraciones llamativas, con hemograma normal. El paciente no precisó de analgesia ni tratamiento sintomático, por lo que se dio de alta domiciliaria con recomendaciones dietéticas y tratamiento sintomático si lo precisara. Además, se le remitió a su médico de atención primaria para consultar los resultados del coprocultivo. Los resultados fueron positivos para *S. sonnei*, pero el paciente no precisó de antibioticoterapia para resolver el cuadro clínico.

Tabla 2 Características clínicas de shigelosis multirresistente en nuestra serie de casos.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5
Especie	<i>S. flexneri</i>	<i>S. sonnei</i>	<i>S. sonnei</i>	<i>S. sonnei</i>	<i>S. sonnei</i>
Año	2020	2021	2021	2022	2022
Sexo	Varón	Varón	Varón	Varón	Varón
Edad	29 años	25 años	36 años	21 años	26 años
Factores de riesgo	No conocidos	HSH	HSH	HSH	No conocidos
Fiebre/febrícula	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Diarrea sanguinolenta	Sí	No	No	Sí	No
Dolor abdominal	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Inestabilidad hemodinámica	No	Sí	No	No	No
PCR elevada	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Leucocitosis	No	No	Sí	No	No
Hiperbilirrubinemia	No	No	Sí	Sí	No
Hospitalización	No	Sí	No	No	No
Tratamiento/curación	Autorresolutiva	Autorresolutiva	Autorresolutiva	Autorresolutiva	Autorresolutiva

HSH: Hombres que tienen sexo con hombres; PCR: proteína C reactiva

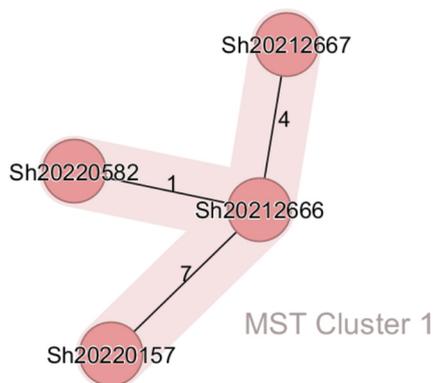
DISCUSIÓN

Según la OMS [24], la diarrea es la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años y representa un problema de mayor entidad en países en vías de desarrollo. En los países en vías de desarrollo se han aislado con más frecuencia distintas cepas de *E. coli* [25]. Mientras que otro patógeno relevante en estos países es *Shigella* spp., fundamentalmente *S. flexneri*, tanto en diarrea con sangre, como en diarrea acuosa y, especialmente, en casos de disentería. Los casos diagnosticados a lo largo de los años permanecen estables, como se puede observar al comparar los datos de distintos estudios [26,27]. Además, *Shigella* spp. se ha notificado como causa más frecuente de diarrea con sangre en estudios de países industrializados [28]. A diferencia de los países en vías de desarrollo, en los países desarrollados se ha aislado fundamentalmente *S. sonnei*, según la revisión de Humphries et al [10]. En dicho trabajo, únicamente aparecieron 5 artículos en la revisión que hacen referencia a nuestra área geográfica, uno de ellos (año 1998) hace alusión a la diarrea del viajero [29], con lo cual disponemos únicamente de 4 trabajos para sacar conclusiones.

S. sonnei representa hasta el 80% de todas las infecciones por *Shigella* en el mundo desarrollado, particularmente en América del Norte y Europa [30]. También ha contribuido significativamente a brotes de origen alimentario, en diversos países como Estados Unidos [31,32], Canadá [33], España [34], Japón [35], Dinamarca [36], entre otros países. Sin embargo, la tendencia mundial de las infecciones por *S. sonnei* ha cambiado debido a elementos multifactoriales basados en la geografía, el clima, las relaciones huésped-patógeno y las

estrategias de control correspondientes. En España hay publicado un caso autóctono, en 2011, correspondiente a *S. sonnei* [37]; otros casos por *S. sonnei* y *S. flexneri* entre el año 2015 y 2019, y más recientemente un caso de *S. flexneri*, en nuestro medio, en el año 2020 [38]. Cabe destacar que en 2016 y 2017 no se detectaron casos de shigelosis en nuestro medio, aunque nuestro laboratorio no ha cambiado los procedimientos de detección de este microorganismo a lo largo del tiempo. Sólo hay que destacar que el Área de Salud de Granada estudiada en nuestro laboratorio ha cambiado desde 2016 hasta hoy, en el sentido de un aumento de los episodios más graves estudiados en el Servicio de Urgencias de nuestro hospital.

En cuanto a la resistencia a antibióticos, recientemente se han identificado tres linajes principales de *S. sonnei* (I, II, III). *S. sonnei* evolucionó rápidamente desde Europa y se propagó como linaje único resistente a múltiples fármacos (MDR) a otros continentes predominantemente [39]. El número de episodios de enteritis por patógenos multirresistentes están aumentando en nuestro medio [38]. Los aislamientos de *Shigella* en muchos países han adquirido rasgos de resistencia que conducen a la ineficacia de las cefalosporinas para el tratamiento de algunos pacientes [40-42]. Dentro de este fenómeno de multirresistencia, destaca el grupo de HSH, donde ya se han descrito otras series de shigelosis multirresistente en Australia [43], Francia [44], Reino Unido [45] y España [46]. Además, el grupo HSH tienen más posibilidades de ser hospitalizado y recibir antibióticos, lo que indica que sus infecciones son potencialmente más graves [45], tal y como sucedió en nuestro Caso 2, donde el paciente requirió de ingreso hospitalario por la inestabilidad hemodinámica sufrida. Así mismo, después de la fase aguda de



Ridom SeqSphere+ MST for 4 Samples based on 2528 columns, pairwise ignoring missing values. Distance based on columns from *E. coli* MLST Warwick (7), *E. coli* MLST Pasteur (8), *E. coli* cgMLST (2513)

MST Cluster distance threshold: 10

Nodes colored by column: ST Warwick (ST-152)

E. coli cgMLST Complex Type / Clustering Distance: 10

Sample ID	ST Warwick	Streptomycin	Cephalosporin	Erythromycin	Telithromycin	Tylosin
Sh20212666	152	aadA5	blaCTX-M-27 (ESBL)	erm(B) / mph(A)	erm(B) / mph(A)	erm(B) / mph(A)
Sh20212667	152	aadA5 / aph(3'')-Ib / aph(6)-Id	blaCTX-M-27 (ESBL)	erm(B) / mph(A)	erm(B) / mph(A)	erm(B) / mph(A)
Sh20220157	152	aadA5 / aph(3'')-Ib / aph(6)-Id	blaCTX-M-27 (ESBL)	erm(B) / mph(A)	erm(B) / mph(A)	erm(B) / mph(A)
Sh20220582	152	aadA5	blaCTX-M-27 (ESBL)	erm(B) / mph(A)	erm(B) / mph(A)	erm(B) / mph(A)

Sample ID	Quinolone/fluoroquinolone	Streptothricin	Sulfonamide	Tetracycline	Trimethoprim
Sh20212666	gyrA_D87G / gyrA_S83L / parC_S80I / qnrB19	sat2	sul1		dfrA1 / dfrA17
Sh20212667	gyrA_D87G / gyrA_S83L / parC_S80I / qnrB19	sat2	sul1 / sul2	tet(A)	dfrA1 / dfrA17
Sh20220157	gyrA_D87G / gyrA_S83L / parC_S80I / qnrB19 / qnrS13	sat2	sul1 / sul2	tet(A)	dfrA1 / dfrA17 / dfrA5
Sh20220582	gyrA_D87G / gyrA_S83L / parC_S80I / qnrB19	sat2	sul1		dfrA1 / dfrA17

Figura 1 Análisis de genomas completos de los 4 aislados clínicos de *Shigella sonnei*.

la infección, el estado de portador puede persistir durante meses y la infección puede reaparecer en meses, incluso con cepas que pertenecen a la misma especie y al mismo serotipo. Por lo que es probable que una combinación de múltiples parejas sexuales, el estado de portador persistente después de la fase aguda de la infección y la evidencia de reinfección recurrente contribuyan a la transmisión sostenida en esta población [47].

El tratamiento de primera línea actualmente recomendado para la shigelosis son las fluoroquinolonas, como el ciprofloxacino; pero debido a su uso común, la resistencia al ciprofloxacino está muy extendida entre las especies de *Shigella* recuperadas en todo el mundo desde principios del siglo XXI, siendo Asia un reservorio probable para el aumento y la propagación de organismos resistentes [48]. Tal resistencia se debe a la acumulación gradual de mutaciones en la girasa y la topoisomerasa, codificadas por los genes cromosómicos *gyrA* y *parC*, respectivamente. Además, los elementos móviles podrían ayudar a dar forma y establecer clones resistentes emergentes [49]. En los últimos años se ha observado un marcado aumento de *S. flexneri* a resistente a azitromicina en las comunidades de HSH de todo el mundo, causado por la propagación de un único sublinaje de esta especie desde 1998 [18]. La resistencia a la azitromicina es inducida por el plásmido móvil pKSR100, que

recientemente se demostró que se adquiere en *S. sonnei* [50]. Esto facilitó en gran medida la aparición de nuevas cadenas de transmisión, creando diversos brotes epidémicos de *Shigella* multirresistente circulando en la comunidad HSH. De hecho, de los 5 casos de *Shigella* multirresistente encontrados en nuestro trabajo, 3 sujetos declararon pertenecer al grupo HSH.

Las tasas de resistencia globales descritas en nuestro trabajo, coinciden con las ya publicadas en otra serie española. En Moreno-Mingorance et al. [51] se estudiaron casos de shigelosis por *S. flexneri* y *S. sonnei* (n=70) en hombres del grupo HSH, y se obtuvieron unas tasas de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol (65,7%) y ciprofloxacino (32,8%) similares a las de nuestro entorno. Sin embargo, la resistencia a azitromicina fue mayor (80%) con respecto a la obtenida en nuestra serie (52,9%). Lo que podría explicarse por la falta de datos de azitromicina en nuestro estudio para todos los aislados. No obstante, el vínculo de una mayor resistencia a azitromicina en las shigelosis de pacientes HSH ya era previamente conocido [18]. Con respecto a gentamicina, sin bien presentó buena actividad *in vitro* en nuestra serie, los antibióticos no absorbibles como gentamicina y rifaximina oral, han mostrado resultados variables en la práctica clínica, por lo que su recomendación sería controvertida [52,53].

En cuanto a la evolución de la enfermedad, la shigelosis es una enfermedad autolimitada, y los pacientes suelen recuperarse por completo en 7 a 10 días. Sin embargo, se sabe que la infección causa posibles complicaciones, siendo la más grave la encefalopatía [54]. Por lo tanto, se recomienda el tratamiento antimicrobiano para prevenir complicaciones adicionales, reducir la producción de diarrea y limitar la excreción fecal post-sintomática [55]. En los casos descritos de shigelosis multirresistente en este trabajo, todos ellos tuvieron una buena evolución clínica, siendo finalmente cuadros autorresolutivos. Esto coincide con un estudio recientemente publicado sobre diarrea en población pediátrica, donde se encontró que la duración de la hospitalización de los pacientes infectados por *Shigella* fue similar, independientemente del perfil de multirresistencia [56].

La multirresistencia probablemente suponga una amenaza más significativa para ciertos grupos de alto riesgo, incluidos los pacientes desnutridos, ancianos e inmunodeprimidos. Este último grupo, supone una preocupación cada vez mayor para la shigelosis multirresistente, ya que están aumentando los casos de HSH en pacientes VIH positivos, donde los cuadros clínicos son de mayor gravedad [57]. Finalmente, hay que destacar que nuestros aislados multirresistentes son del mismo clon que la alerta sanitaria notificada por el sistema de vigilancia epidemiológica del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla, España) [46]. Esta alerta a su vez estaba relacionada con la alerta emitida por el Centro Europeo de Prevención y Control de las Enfermedades (ECDC) en enero de 2022 en la que se informaba de un aumento de los casos de shigelosis causada por *S. sonnei* multirresistente principalmente en HSH. La comparación de los cinco genomas de este estudio con los genomas de referencia puestos a disposición por el ECDC (datos no mostrados) pone de manifiesto la inclusión de estos casos en el mismo *cluster* genético con una diferencia de un máximo de cuatro alelos, así como la presencia del mismo plásmido IncFII portados del gen *bla*_{CTX-M-27} lo que pone de manifiesto la dispersión de este clon.

Entre las limitaciones más importantes de nuestro trabajo tenemos el hecho de no haber dispuesto de la CMI para azitromicina en un gran número de aislados. En cuanto a la identificación de especie, tan solo se tuvo identificada la especie *S. sonnei*, para la mayoría de los casos, englobando al resto de aislados en el grupo de otras especies de *Shigella*.

CONCLUSIONES

Nuestros datos actuales ponen de manifiesto que los casos de shigelosis están emergiendo en nuestro medio, con una mayor tasa de multirresistencia, en especial en el grupo HSH. En este contexto, los tratamientos empíricos actuales para las enteritis agudas enteroinvasivas corren el riesgo de fracasar, entre los que se incluyen ciprofloxacino, azitromicina y las cefalosporinas de tercera generación, destacando en pacientes inmunocomprometidos, especialmente porque las opciones de tratamiento estarán limitadas por el plásmido IncFII multirresistente. Esto supone una continua amenaza para la salud

pública tanto en España como en el resto del mundo. Por lo que se requieren medidas multidisciplinarias urgentes de salud pública centradas en la detección precoz de la infección y prevención de la transmisión, con objeto de paliar la crisis de resistencia a los antimicrobianos. Esto plantea preocupaciones sobre la capacidad de controlar la propagación de la infección por *Shigella* resistente y destaca la necesidad de intensificar la vigilancia de la shigelosis, para minimizar el riesgo de infección a través de la exposición oral fecal durante las actividades sexuales, entre otras.

FINANCIACION

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017;65(12):1963–73. doi: 10.1093/cid/cix959.
2. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(7):1211–21. doi: 10.1007/s10096-019-03539-6.
3. Guzmán-Martín JL, Navarro-Marí JM, Expósito-Ruiz M, Gutiérrez-Fernández J. Nalidixic acid surrogate test for susceptibility to ciprofloxacin in Salmonella. Revisiting the question. *J Med Microbiol*. 2018;67(7):965–7. doi: 10.1099/jmm.0.000755.
4. Aparicio-Gómez JA, Herrera-López S, Gutiérrez-Fernández J. The first description of the extended-spectrum beta-lactamase blaSHV-12 gene in a Salmonella monophasic Typhimurium strain isolated from acute gastroenteritis in a kidney transplant recipient in Southeast Spain. *Rev Espanola Enfermedades Dig*. 2017;109(5):391–2. doi: 10.17235/reed.2017.4617/2016.
5. Chiou CS, Izumiya H, Kawamura M, Liao YS, Su YS, Wu HH, et al. The worldwide spread of ciprofloxacin-resistant *Shigella sonnei* among HIV-infected men who have sex with men, Taiwan. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(4):383.e11–383.e16. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.021.
6. DuPont HL, Levine MM, Hornick RB, Formal SB. Inoculum size in shigellosis and implications for expected mode of transmission. *J Infect Dis*. 1989;159(6):1126–8. doi: 10.1093/infdis/159.6.1126.
7. Murray K, Reddy V, Kornblum JS, Waechter H, Chicaiza LF, Rubinstein I, et al. Increasing Antibiotic Resistance in *Shigella* spp. from Infected New York City Residents, New York, USA. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(2):332–5. doi: 10.3201/eid2302.161203.
8. Schroeder GN, Hilbi H. Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(1):134–56. doi: 10.1128/

- CMR.00032-07.
9. Yang F, Yang J, Zhang X, Chen L, Jiang Y, Yan Y, et al. Genome dynamics and diversity of *Shigella* species, the etiologic agents of bacillary dysentery. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(19):6445-58. doi: 10.1093/nar/gki954.
 10. Humphries RM, Linscott AJ. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Diagnosis of Bacterial Gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(1):3-31. doi: 10.1128/CMR.00073-14.
 11. DuPont HL. Approach to the patient with infectious colitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012;28(1):39-46. doi: 10.1097/MOG.0b013e32834d3208.
 12. DuPont HL. Persistent Diarrhea: A Clinical Review. *JAMA.* 2016;315(24):2712-23. doi: 10.1001/jama.2016.7833.
 13. Kahsay AG, Muthupandian S. A review on Sero diversity and antimicrobial resistance patterns of *Shigella* species in Africa, Asia and South America, 2001-2014. *BMC Res Notes.* 2016;9(1):422. doi: 10.1186/s13104-016-2236-7.
 14. Sivapalasingam S, Nelson JM, Joyce K, Hoekstra M, Angulo FJ, Mintz ED. High prevalence of antimicrobial resistance among *Shigella* isolates in the United States tested by the National Antimicrobial Resistance Monitoring System from 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(1):49-54. doi: 10.1128/AAC.50.1.49-54.2006.
 15. Chung The H, Rabaa MA, Pham Thanh D, De Lappe N, Cormican M, Valcanis M, et al. South Asia as a Reservoir for the Global Spread of Ciprofloxacin-Resistant *Shigella sonnei*: A Cross-Sectional Study. *PLoS Med.* 2016;13(8):e1002055. doi: 10.1371/journal.pmed.1002055.
 16. Bowen A, Hurd J, Hoover C, Khachadourian Y, Traphagen E, Harvey E, et al. Importation and domestic transmission of *Shigella sonnei* resistant to ciprofloxacin - United States, May 2014-February 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(12):318-20. PMID: 25837241
 17. Boumghar-Bourtchai L, Mariani-Kurkdjian P, Bingen E, Filliol I, Dhalluin A, Ifrane SA, et al. Macrolide-resistant *Shigella sonnei*. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(8):1297-9. doi: 10.3201/eid1408.080147.
 18. Baker KS, Dallman TJ, Ashton PM, Day M, Hughes G, Crook PD, et al. Intercontinental dissemination of azithromycin-resistant shigellosis through sexual transmission: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(8):913-21. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00002-X.
 19. Chang Z, Zhang J, Ran L, Sun J, Liu F, Luo L, et al. The changing epidemiology of bacillary dysentery and characteristics of antimicrobial resistance of *Shigella* isolated in China from 2004-2014. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):685. doi: 10.1186/s12879-016-1977-1.
 20. Del Valle de Toro A, Santos-Pérez JL, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Epidemiological data description of pediatric patients with diarrhea by *Aeromonas* spp. and the antibiotic susceptibility of this agent. *Rev Argent Microbiol.* 2020;52(1):22-6. doi: 10.1016/j.ram.2019.03.003.
 21. He Y, Li H, Lu X, Stratton CW, Tang YW. Mass spectrometry biotyper system identifies enteric bacterial pathogens directly from colonies grown on selective stool culture media. *J Clin Microbiol.* 2010;48(11):3888-92. doi: 10.1128/JCM.01290-10.
 22. WHO: The selection and use of essential medicines [cited 2022 May 18]. Available from: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>
 23. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics [cited 2022 Jul 17]. Available from: https://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
 24. Enfermedades diarreicas [cited 2022 Jul 14]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>
 25. Fagundes-Neto U, Scaletsky IC. The gut at war: the consequences of enteropathogenic *Escherichia coli* infection as a factor of diarrhea and malnutrition. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med.* 2000;118(1):21-9. doi: 10.1590/s1516-3180200000100006.
 26. Suárez-Hoíl GJ, Flores-Abuxapqui JJ, Heredia-Navarrete MR, Puc-Franco MA, Franco-Monsreal J. [Prevalence of enteropathogenic bacteria in children with acute bloody diarrhea]. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1993;50(3):151-6. PMID: 8442878
 27. Niyogi SK. Shigellosis. *J Microbiol Seoul Korea.* 2005;43(2):133-43.
 28. Talan D, Moran GJ, Newdow M, Ong S, Mower WR, Nakase JY, et al. Etiology of bloody diarrhea among patients presenting to United States emergency departments: prevalence of *Escherichia coli* O157:H7 and other enteropathogens. *Clin Infect Dis.* 2001;32(4):573-80. doi: 10.1086/318718.
 29. Gallardo F, Gascón J, Ruiz J, Corachan M, Jimenez de Anta M, Vila J. *Campylobacter jejuni* as a cause of traveler's diarrhea: clinical features and antimicrobial susceptibility. *J Travel Med.* 1998;5(1):23-6. doi: 10.1111/j.1708-8305.1998.tb00451.x.
 30. Gu B, Cao Y, Pan S, Zhuang L, Yu R, Peng Z, et al. Comparison of the prevalence and changing resistance to nalidixic acid and ciprofloxacin of *Shigella* between Europe-America and Asia-Africa from 1998 to 2009. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(1):9-17. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.02.005.
 31. Lee LA, Ostroff SM, McGee HB, Johnson DR, Downes FP, Cameron DN, et al. An outbreak of shigellosis at an outdoor music festival. *Am J Epidemiol.* 1991;133(6):608-15. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115933.
 32. Kimura AC, Johnson K, Palumbo MS, Hopkins J, Boase JC, Reporter R, et al. Multistate shigellosis outbreak and commercially prepared food, United States. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(6):1147-9. doi: 10.3201/eid1006.030599.
 33. Naimi TS, Wicklund JH, Olsen SJ, Krause G, Wells JG, Bartkus JM, et al. Concurrent outbreaks of *Shigella sonnei* and enterotoxigenic *Escherichia coli* infections associated with parsley: implications for surveillance and control of foodborne illness. *J Food Prot.* 2003;66(4):535-41. doi: 10.4315/0362-028x-66.4.535.
 34. Garcia-Fulgueiras A, Sánchez S, Guillén JJ, Marsilla B, Aladueña A, Navarro C. A large outbreak of *Shigella sonnei* gastroenteritis associated with consumption of fresh pasteurised milk cheese. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(6):533-8. doi: 10.1023/a:1014504305666.
 35. Gaynor K, Park SY, Kanenaka R, Colindres R, Mintz E, Ram PK, et al. International foodborne outbreak of *Shigella sonnei* infection in airline passengers. *Epidemiol Infect.* 2009;137(3):335-41. doi: 10.1017/S0950268807000064.

36. Muller L, Jensen T, Petersen RF, Mølbak K, Ethelberg S. Imported fresh sugar peas as suspected source of an outbreak of *Shigella sonnei* in Denmark, April–May 2009. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2009;14(24):19241. doi: 10.2807/ese.14.24.19241-en.
37. Seral C, Gude MJ, Castillo FJ. Emergence of plasmid mediated AmpC β -lactamasas: Origin, importance, detection and therapeutical options. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* 2012;25(2):89–99. PMID: **22707098**
38. Rosales-Castillo A, Pedrosa-Corral I, Gutiérrez-Fernández J. A proposal of a new case of shigellosis by a non-imported multiresistant strain. *Rev Espanola Enfermedades Dig.* 2020;112(3):244. doi: 10.17235/reed.2020.6399/2019.
39. Holt KE, Baker S, Weill FX, Holmes EC, Kitchen A, Yu J, et al. *Shigella sonnei* genome sequencing and phylogenetic analysis indicate recent global dissemination from Europe. *Nat Genet.* 2012;44(9):1056–9. doi: 10.1038/ng.2369.
40. Albert MJ, Purohit P, Poirel L, Carter G, Bulach D. Diarrhea in an infant due to *Shigella flexneri* 1 carrying multiple cephalosporinase-encoding genes. *Gut Pathog.* 2021;13:18. doi: 10.1186/s13099-021-00413-9.
41. Liu G, Qian H, Tang B, Chen Y, Kang H, Jiang F, et al. Prevalence and characterisation of third-generation cephalosporin-resistant *Shigella flexneri* isolates from Jiangsu Province, China, 2013–2015. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;15:283–7. doi: 10.1016/j.jgar.2018.08.012.
42. Rahman M, Shoma S, Rashid H, Siddique AK, Nair GB, Sack DA. Extended-spectrum beta-lactamase-mediated third-generation cephalosporin resistance in *Shigella* isolates in Bangladesh. *J Antimicrob Chemother.* 2004;54(4):846–7. doi: 10.1093/jac/dkh413.
43. Ingle DJ, Easton M, Valcanis M, Seemann T, Kwong JC, Stephens N, et al. Co-circulation of Multidrug-resistant *Shigella* Among Men Who Have Sex With Men in Australia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;69(9):1535–44. doi: 10.1093/cid/ciz005.
44. Zayet S, Klopfenstein T, Pierron A, Royer PY, Toko L, Garnier P, et al. *Shigella sonnei*, an emerging multidrug-resistant sexually transmitted pathogen in Franche-Comté, France. *Emerg Microbes Infect.* 2021;10(1):1702–5. doi: 10.1080/22221751.2021.1969289.
45. Mitchell HD, Thomson NR, Jenkins C, Dallman TJ, Painset A, Kirwan P, et al. Linkage of Whole Genome Sequencing, Epidemiological, and Clinical Data to Understand the Genetic Diversity and Clinical Outcomes of *Shigella flexneri* among Men Who Have Sex with Men in England. *Microbiol Spectr.* 2021;9(3):e0121321. doi: 10.1128/Spectrum.01213-21
46. Ortiz de la Rosa JM, Rodríguez-Villodres Á, Casimiro-Soriguer CS, Ruiz-Pérez De Pipaón M, Briones E, Aznar Fernández M, et al. MDR *Shigella sonnei* in Spain: an ever-evolving emerging threat? *JAC-Antimicrob Resist.* 2022;4(5):dlac090. doi: 10.1093/jacamr/dlac090.
47. Allen H, Mitchell HD, Simms I, Baker KS, Foster K, Hughes G, et al. Evidence for re-infection and persistent carriage of *Shigella* species in adult males reporting domestically acquired infection in England. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;27(1):126.e7–126.e13. doi: 10.1016/j.cmi.2020.03.036.
48. Chung The H, Baker S. Out of Asia: the independent rise and global spread of fluoroquinolone-resistant *Shigella*. *Microb Genomics.* 2018;4(4). doi: 10.1099/mgen.0.000171.
49. Baker S, The HC. Recent insights into *Shigella*: a major contributor to the global diarrhoeal disease burden. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(5):449–54. doi: 10.1097/QCO.0000000000000475.
50. Baker KS, Dallman TJ, Field N, Childs T, Mitchell H, Day M, et al. Horizontal antimicrobial resistance transfer drives epidemics of multiple *Shigella* species. *Nat Commun.* 2018;9(1):1462. doi: 10.1038/s41467-018-03949-8.
51. Moreno-Mingorance A, Espinal P, Rodríguez V, Goterris L, Fàbrega A, Serra-Pladevall J, et al. Circulation of multi-drug-resistant *Shigella sonnei* and *Shigella flexneri* among men who have sex with men in Barcelona, Spain, 2015–2019. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;58(3):106378. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106378.
52. Islam MR, Alam AN, Hossain MS, Mahalanabis D, Hye HK. Double-blind comparison of oral gentamicin and nalidixic acid in the treatment of acute shigellosis in children. *J Trop Pediatr.* 1994;40(6):320–5. doi: 10.1093/tropej/40.6.320.
53. Taylor DN, McKenzie R, Durbin A, Carpenter C, Haake R, Bourgeois AL. Systemic pharmacokinetics of rifaximin in volunteers with shigellosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(3):1179–81. doi: 10.1128/AAC.01108-07.
54. Afroze F, Ahmed T, Sarmin M, Smsb Shahid A, Shahunja KM, Shahrin L, et al. Risk factors and outcome of *Shigella* encephalopathy in Bangladeshi children. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(4):e0005561. doi: 10.1371/journal.pntd.0005561.
55. Vinh H, Wain J, Chinh MT, Tam CT, Trang PT, Nga D, et al. Treatment of bacillary dysentery in Vietnamese children: two doses of ofloxacin versus 5-days nalidixic acid. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000;94(3):323–6. doi: 10.1016/s0035-9203(00)90343-2.
56. Duong VT, Tuyen HT, Van Minh P, Campbell JI, Phuc HL, Nhu TDH, et al. No Clinical Benefit of Empirical Antimicrobial Therapy for Pediatric Diarrhea in a High-Usage, High-Resistance Setting. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2018;66(4):504–11. doi: 10.1093/cid/cix844.
57. Mohan K, Hibbert M, Rooney G, Canvin M, Childs T, Jenkins C, et al. What is the overlap between HIV and shigellosis epidemics in England: further evidence of MSM transmission? *Sex Transm Infect.* 2018;94(1):67–71. doi: 10.1136/sextrans-2016-052962.