



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado
Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

Resistencia a ácido nalidíxico de *Shigella* aislada en coprocultivos en el Instituto Especializado de Salud del Niño en el período de enero del 2003 a marzo del 2007, Lima-Perú.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Pediatría

AUTOR

Miguel Eduardo DÍAZ VILCAPOMA

ASESOR

Rito ZERPA LARRAURI

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Díaz M. Resistencia a ácido nalidíxico de *Shigella* aislada en coprocultivos en el Instituto Especializado de Salud del Niño en el período de enero del 2003 a marzo del 2007, Lima-Perú. [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

RESUMEN

Shigella constituye la principal causa de diarrea disintérica mundialmente. Aunque la shigellosis se autolimita espontáneamente, el tratamiento antimicrobiano permite acortar la duración de la enfermedad, disminuir su severidad y el riesgo de complicaciones. De manera alarmante, mundialmente hay una tendencia creciente de la resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico.

Para conocer la tendencia de la resistencia a ácido nalidíxico de *Shigella* en el Instituto Especializado de Salud del Niño (IESN), se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y descriptivo, considerando los coprocultivos positivos a *Shigella*, pertenecientes a niños atendidos en el IESN de enero del 2003 a marzo del 2007.

Se observó que la sensibilidad de *Shigella* a ácido nalidíxico fue de 88.4%. Dentro de las especies aisladas, mostraron mayor porcentaje de resistencia: *S.boydii* y *S.sonnei*.

El ácido nalidíxico constituye aún una alternativa para el tratamiento de la shigellosis de la población infantil de la provincia de Lima.

Autores:

1. Katia Giuliana Henostroza Antúnez.*
2. Miguel Eduardo Díaz Vilcapoma.*

* Médicos-Cirujanos, Residentes de Tercer Año de Pediatría del Instituto Especializado de Salud del Niño (IESN).

Asesor:

Dr. Rito Zerpa Larrauri: Jefe del Departamento de Patología del IESN.

Palabras Clave: Shigellosis, resistencia, ácido nalidíxico.

INTRODUCCION

La disentería bacilar explica aproximadamente el 10% de casos de enfermedad diarreica, con *Shigella* como el agente etiológico más común a nivel mundial.⁽¹⁾ La mayoría de infecciones clínicas por *Shigella* se autolimitan en 48 – 72 horas y no requieren tratamiento antimicrobiano; sin embargo, éste es efectivo para acortar su excreción en las heces y, por consiguiente, prevenir la diseminación de la enfermedad, además de acortar la duración de la misma.⁽²⁾

Actualmente, frente a la alta resistencia de *Shigella* a cotrimoxazol y a ampicilina (antimicrobianos que fueron considerados de primera línea para el tratamiento de la shigellosis en la década de los '80), el uso de ácido nalidíxico constituye una alternativa terapéutica.⁽³⁾ Sin embargo, diversos estudios a nivel mundial muestran una tendencia creciente en la resistencia de esta bacteria hacia dicho fármaco, principalmente a partir de finales de la década de los '90.⁽³⁾ Dentro de las especies que pertenecen al género *Shigella*, *S.dysenteriae* tipo 1 y *S.sonnei* son las que presentan las mayores tasas de resistencia, llegando incluso al 100% en el caso de la primera.^(4, 5, 6)

El conocimiento de la tendencia de la resistencia a ácido nalidíxico de *Shigella* en el IESN, permitirá a los pediatras de la provincia de Lima reconsiderar a dicho agente antimicrobiano como alternativa eficaz o no en el tratamiento de la shigellosis.

METODOS

El presente estudio es de tipo observacional, longitudinal, retrospectivo y descriptivo.

La población de estudio estuvo conformada por coprocultivos positivos a *Shigella*, pertenecientes a niños atendidos en el IESN en el período de enero del 2003 a marzo del 2007, tanto ambulatoriamente como en hospitalización, y a los cuales se les realizó antibiograma que incluyó ácido nalidíxico. Se excluyeron los coprocultivos positivos a *Shigella*, pertenecientes a pacientes cuyas órdenes de microbiología (donde se solicita el coprocultivo) no contaron con la información necesaria para el llenado de la ficha de recolección de datos. En dicha ficha se consignaron los siguientes datos: Fecha de recepción de muestra de heces para coprocultivo, edad del paciente, sexo del paciente, historia clínica del paciente, lugar de procedencia del paciente, lugar de atención hospitalaria del paciente (emergencia, consultorio externo, hospitalización, clínica), especie de *Shigella* aislada y sensibilidad de la cepa de *Shigella* aislada a ácido nalidíxico.

Los datos obtenidos fueron ingresados a una base de datos creada en el programa Excel de Windows '98. Posteriormente, fueron procesados en el software estadístico SPSS 12.0. Se realizó un análisis descriptivo de las variables para su posterior presentación en frecuencias y porcentajes. Se elaboraron tablas y gráficos de tendencia de la resistencia a ácido nalidíxico de *Shigella*.

La elaboración del informe final del estudio se efectuó en el programa Word de Windows '98.

RESULTADOS

Durante el período de estudio de este trabajo, se obtuvieron 827 coprocultivos positivos a *Shigella* en el laboratorio de microbiología del IESN; todos cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. El 51.8% de coprocultivos pertenecieron a pacientes de sexo masculino y el 47.2% de coprocultivos fueron obtenidos de pacientes atendidos en emergencia, seguido de consultorio externo (29.1%), hospitalización (14.3%) y clínica del IESN (9.4%). En cuanto a las edades de los pacientes a quienes pertenecieron los coprocultivos, el 33.3% fueron menores de 1 año, el 39.1% tuvieron de 1 a 5 años, el 16% tuvieron de 6 a 10 años y el 11.7% restante tuvieron de 11 a 17 años. Con respecto al lugar de procedencia, la mayor parte de pacientes fueron procedentes del distrito de San Juan de Lurigancho, seguido de San Martín de Porres y de Comas. Por otro lado, el mayor número de casos de shigellosis se registró en los meses de verano.

Las principales especies de *Shigella* aisladas fueron *S.flexneri* (55.7%) y *S.sonnei* (26.8%).

Shigella fue sensible a ácido nalidíxico en el 88.4% de coprocultivos realizados en el IESN durante el período de enero del 2003 a marzo del 2007 (ver figura N° 1).

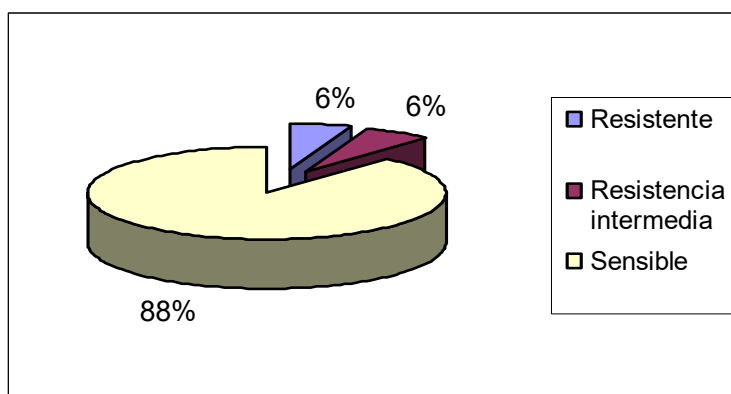


Figura N° 1: Resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico en el IESN (enero del 2003 – marzo del 2007).

El mayor número de casos de resistencia se encontró en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 11 y 17 años (ver tabla N° 1).

Resistencia	Edad							
	< 1 año		1 - 5 años		6 - 10 años		11 - 17 años	
	N° de casos	%	N° de casos	%	N° de casos	%	N° de casos	%
Resistente	10	3.6	17	5.3	8	6.1	11	11.3
Resistencia intermedia	18	6.6	20	6.2	7	5.3	5	5.2
Sensible	247	89.8	286	88.5	117	88.6	81	83.5
Total	275	100	323	100	132	100	97	100

Tabla N° 1: Resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico por grupo etáreo en el IESN (enero del 2003 – marzo del 2007).

Considerando el lugar de procedencia de los pacientes, se observó una resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico mayor al 5% en los distritos de Callao, Comas, Chaclacayo, Chorrillos, El Agustino, La Molina, La Victoria, Lima Cercado, Los Olivos, Lurigancho,

Magdalena, Pucusana, Rímac, San Juan de Lurigancho, San Martín de Porres, San Miguel, Santa Anita y Villa María del Triunfo (ver tabla N° 2). La resistencia fue menor al 5% en los distritos de Breña y San Juan de Miraflores (ver tabla N° 2).

Distritos	Resistencia						Total	
	Resistente		Resistencia intermedia		Sensible			
	N° de casos	%	N° de casos	%	N° de casos	%	N° de casos	%
Ancón	0	0	1	33.3	2	66.7	3	100
Ate	0	0	1	3.3	29	96.7	30	100
Barranco	0	0	0	0	6	100	6	100
Breña	1	3.4	0	0	28	96.6	29	100
Carabayllo	0	0	3	11.5	23	88.5	26	100
Cieneguilla	0	0	0	0	1	100	1	100
Comas	3	5.9	4	7.8	44	86.3	51	100
Chaclacayo	2	9.5	3	14.3	16	76.2	21	100
Chorrillos	1	7.7	0	0	12	92.3	13	100
El Agustino	1	5.9	3	17.6	13	76.5	17	100
Independencia	0	0	2	8	23	92	25	100
Jesús María	0	0	1	7.1	13	92.9	14	100
La Molina	1	5.9	1	5.9	15	88.2	17	100
La Victoria	3	10.7	2	7.1	23	82.1	28	100
Lima Cercado	3	7.3	1	2.4	37	90.2	41	100
Lince	0	0	1	16.7	5	83.3	6	100
Los Olivos	3	9.7	2	6.5	26	83.9	31	100
Lurigancho	1	25	0	0	3	75	4	100
Lurín	0	0	0	0	8	100	8	100
Magdalena	1	20	0	0	4	80	5	100
Miraflores	0	0	0	0	7	100	7	100
Pachacámac	0	0	0	0	1	100	1	100
Pucusana	1	14.3	1	14.3	5	71.4	7	100
Pueblo Libre	0	0	0	0	9	100	9	100
Puente Piedra	0	0	0	0	11	100	11	100
Punta Negra	0	0	0	0	2	100	2	100
Rímac	1	5.3	1	5.3	17	89.5	19	100
San Bartolo	0	0	1	33.3	2	66.7	3	100
San Isidro	0	0	0	0	1	100	1	100
San Borja	0	0	0	0	14	100	14	100
San Juan de Lurigancho	7	9.3	2	2.7	66	88	75	100
San Juan de Miraflores	1	4.3	0	0	22	95.7	23	100
San Luis	0	0	0	0	10	100	10	100
San Martín de Porres	8	11.1	6	8.3	58	80.6	72	100
San Miguel	1	6.7	2	13.3	12	80	15	100
Santa Anita	2	11.1	1	5.6	15	83.3	18	100

Santa Rosa	0	0	0	0	2	100	2	100
Santiago de Surco	0	0	1	8.3	11	91.7	12	100
Surquillo	0	0	0	0	9	100	9	100
Villa El Salvador	0	0	3	16.7	15	83.3	18	100
Villa María del Triunfo	3	12	1	4	21	84	25	100
Bellavista	0	0	0	0	3	100	3	100
Callao	2	7.1	1	3.6	25	89.3	28	100
Carmen de La Legua	0	0	1	50	1	50	2	100
La Perla	0	0	2	25	6	75	8	100
Ventanilla	0	0	0	0	9	100	9	100
Otros departamentos	0	0	2	4.2	46	95.8	48	100

Tabla N° 2: Resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico en el IESN según el lugar de procedencia de los pacientes (enero del 2003 – marzo del 2007).

De acuerdo al lugar de atención hospitalaria, el mayor número de casos de resistencia se encontró en el grupo de coprocultivos de pacientes atendidos en emergencia (ver tabla N° 3).

Resistencia	Lugar de atención hospitalaria							
	Emergencia		Consultorio externo		Hospitalización		Clínica	
	N° de casos	%	N° de casos	%	N° de casos	%	N° de casos	%
Resistente	26	6.7	13	5.4	5	4.2	2	2.6
Resistencia intermedia	28	7.2	18	7.5	2	1.7	2	2.6
Sensible	336	86.1	210	87.1	111	94.1	74	94.8
Total	390	100	241	100	118	100	78	100

Tabla N° 3: Resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico en el IESN según el lugar de atención hospitalaria (enero del 2003 – marzo del 2007).

Por otro lado, el mayor número de casos de resistencia y de resistencia intermedia se encontró en los meses de verano (ver tabla N° 4).

Resistencia	Estaciones							
	Verano		Otoño		Invierno		Primavera	
	Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%	Nº de casos	%
Resistente	28	8.8	5	2.9	8	6.6	5	2.3
Resistencia intermedia	21	6.6	10	5.9	6	5	13	6
Sensible	269	84.6	156	91.2	107	88.4	199	91.7
Total	318	100	171	100	121	100	217	100

Tabla N° 4: Resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico en el IESN según las estaciones del año (enero del 2003 – marzo del 2007).

Dentro de las especies de *Shigella* aisladas, las que mostraron mayor porcentaje de resistencia fueron: *S.boydii*, *S.boydii* serotipo 1 y *S.sonnei* (ver tabla N° 5).

Resistencia	Especie de <i>Shigella</i>													
	S.boydii		S.boydii 1		S.dysenteriae		S.flexneri		S.flexneri 1b		S.sonnei		Shigella sp.	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Resistente	4	6	1	50	1	4.5	16	3.5	0	0	12	5.4	12	23.1
Resistencia intermedia	6	9	1	50	1	4.5	23	5	0	0	13	5.9	6	11.5
Sensible	57	85	0	0	20	91	422	91.5	1	100	197	88.7	34	65.4
Total	67	100	2	100	22	100	461	100	1	100	222	100	52	100

Tabla N° 5: Resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico en el IESN según la especie aislada (enero del 2003 – marzo del 2007).

Finalmente, se muestra la tendencia de la resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico en el período 2003 – 2006, observándose una tendencia ondulante, a diferencia de la tendencia descendente que muestra la resistencia intermedia (ver figura N° 2).

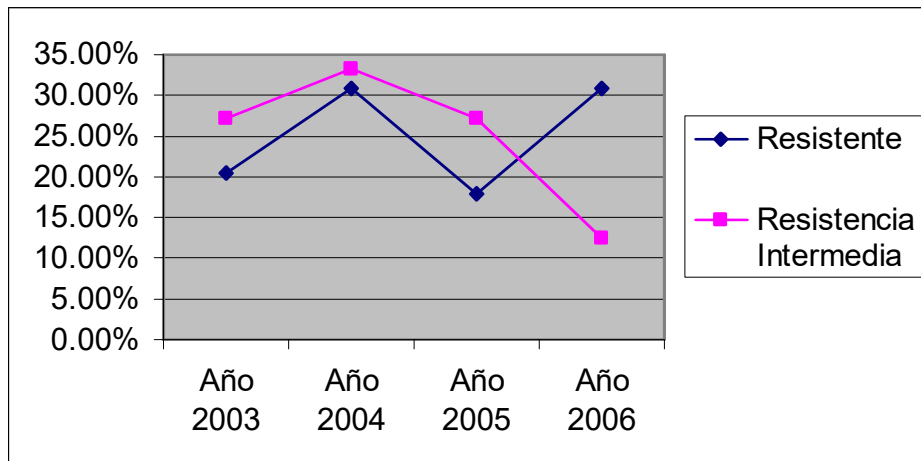


Figura N° 2: Tendencia de la resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico en el IESN (2003 – 2006).

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En el presente estudio se evidenció una resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico de 6%, la cual es ligeramente mayor a la reportada por estudios previos realizados en nuestro continente.^(7, 8, 9)

Por otro lado, la resistencia hallada en este estudio es menor a la hallada por Cheasty y colaboradores en Inglaterra y Gales en el 2002 (10 y 13% por parte de *Shigella dysenteriae*, *S.flexneri* y *S.boydii*, y de *S.sonnei*, respectivamente).⁽¹⁰⁾ También es menor a la resistencia encontrada en diversos estudios realizados en Asia, como por ejemplo en Yemen,⁽¹¹⁾ en Arabia Saudita,⁽¹²⁾ en Bangladesh, donde alcanza hasta un 100%⁽⁶⁾ y en la India,^(13, 14, 15, 16, 17, 4, 5) en donde alcanza incluso un 40% en la ciudad de Kolkata⁽¹⁴⁾ y hasta un 94% en la ciudad de Vellore;⁽¹⁵⁾ asimismo, es menor a la resistencia encontrada en estudios coreanos, en los cuales llega a alcanzar un 100%.^(18, 19) No obstante, la resistencia hallada en estudios en Israel no sobrepasa el 7%, estando muy cercana a la encontrada en nuestro estudio;^(20, 21) y en Irán, un estudio muestra una resistencia incluso menor a la nuestra.⁽²²⁾ Finalmente, en un estudio realizado en Nigeria, la resistencia fue algo mayor a la hallada en nuestro estudio.⁽²³⁾

En cuanto a las especies de *Shigella* aisladas, *S.boydii* y *S.sonnei* mostraron los mayores porcentajes de resistencia y de resistencia intermedia. La resistencia de *S.sonnei* encontrada en nuestro estudio es ligeramente mayor a la reportada por Merino y colaboradores en las provincias del Chaco y Corrientes en Argentina;⁽⁹⁾ por el contrario, la resistencia de *S.sonnei* y *S.boydii* encontrada por nosotros es 50% menor a la encontrada por Cheasty y colaboradores en Inglaterra y Gales⁽¹⁰⁾ y la resistencia de *S.sonnei* reportada por Jesudason y colaboradores en la India es 17 veces mayor a la encontrada por nosotros.⁽¹⁵⁾ Otros estudios realizados en Asia también reportan resistencias elevadas por parte de *S.sonnei*,⁽¹²⁾

llegando incluso al 100% en estudios realizados en Corea.^(18,19) Por otra parte, a diferencia de lo encontrado en varios estudios realizados en la India y Bangladesh,^(4,5,6,13) *S.dysenteriae* no mostró los mayores índices de resistencia en nuestro estudio.

Con respecto a la resistencia de *Shigella* por grupos etéreos, en nuestro estudio el mayor número de casos de resistencia se observó en el grupo de pacientes de 11 a 17 años; sin embargo, Vasilev y colaboradores no encontraron una influencia significativa de la edad de los sujetos de estudio en la resistencia.⁽²¹⁾

Frente al panorama mundial del incremento de la resistencia de *Shigella* a ampicilina, cotrimoxazol y ácido nalidíxico, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ya no considera a éstos como alternativas terapéuticas recomendadas para el manejo de la shigellosis; sin embargo, la OMS también recomienda que el tratamiento antimicrobiano de la shigellosis, siempre que sea posible, debe basarse en información local reciente acerca de la susceptibilidad de las cepas de *Shigella*.⁽²⁴⁾ De esta manera y basándonos en los hallazgos de nuestro estudio, podemos señalar que el ácido nalidíxico constituye aún una alternativa terapéutica para el tratamiento de la shigellosis de la población infantil de la jurisdicción de la provincia de Lima.

No obstante, si bien el IESN constituye un ente de referencia en cuanto al manejo de las patologías pediátricas en el Perú, no podemos generalizar las conclusiones del estudio a nivel nacional. Sería interesante realizar estudios similares en los hospitales de referencia de todo los departamentos del Perú, así como en hospitales de referencia de la seguridad social, de las fuerzas armadas y policiales, y en otros hospitales de referencia del Ministerio de Salud a nivel de Lima, con la finalidad de contrastar los resultados obtenidos en este estudio y de tener un mayor y mejor conocimiento de la resistencia de *Shigella* a ácido nalidíxico a nivel nacional.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Carlos Gonzales Saravia, residente de Pediatría de tercer año del IESN, por su invaluable ayuda en la tabulación y el procesamiento de los datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mandell G., Bennett J., Dolin R., editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
2. Pickering L., editor. Red Book: Report of the committee of infectious diseases. 26th ed. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2003.
3. World Health Organization. Antibiotics in the management of shigellosis. WER 2004; 79: 273.
4. Dutta S., Dutta D., Dutta P., Matsushita S., Kumar S., Yoshida S. Shigella dysenteriae serotype 1, Kolkata, India. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1471 – 4.
5. Perumal G., Sarkar B., Ramamurthy T., Bhattacharya S., Takeda Y., Niyogi S. Clonal multidrug resistant Shigella dysenteriae type 1 strains associated with epidemic and sporadic dysenteries in Eastern India. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 681 – 4.
6. Talukder K., Aminul M., Khajanchi B., Dutta D., Islam Z., Safa A., et al. Temporal shifts in the dominance of serotypes of Shigella dysenteriae from 1999 to 2002 in Dhaka, Bangladesh. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 5053 – 8.
7. Sandra L., Martínez A., Valero K., Avila Y. Prevalencia y resistencia antimicrobiana de especies de Shigella aisladas de niños con diarrea en Maracaibo, Venezuela. *Kasmera* 2002; 30: 7 – 16.
8. Ramírez M., Bravo L., Llop A., Cabrera R., García B., Fernández A. Caracterización de un brote de Shigella boydii por primera vez en Cuba. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 1999; 37: 90 – 3.
9. Merino L., Hreñuk G., Ronconi M., Alonso J. Resistencia a antibióticos y epidemiología molecular de Shigella spp. en el nordeste argentino. *Rev Panam Salud Pública* 2004; 15: 219 – 24.
10. Cheasty T., Day M., Threlfall J. Increasing incidence of resistance to nalidixic acid in Shigellas from humans in England and Wales: Implications for therapy. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1033 – 5.
11. Banajeh S., Ba-oum N., Al-Sanabani R. Bacterial aetiology and antimicrobial resistance of childhood diarrhoea in Yemen. *J Trop Ped* 2001; 47: 301 – 3.
12. Raj B., Kumar A., Al-Mulhim K. Emergence of nalidixic acid resistance in Shigella sonnei isolated from patients having acute diarrheal disease: Report from eastern province of Saudi Arabia. *Jpn J Infect Dis* 2004; 57: 116 – 8.
13. Gupta V., Ray P., Sharma M. Antimicrobial resistance pattern of Shigella & non-typhi Salmonella isolated from patients with diarrhoea. *Indian J Med Res* 1999; 109: 43 – 5.
14. Dutta S., Rajendran K., Roy S., Chatterjee A., Dutta P., Nair G., Bhattacharya S., Yoshida S. Shifting serotypes, plasmid profile analysis and antimicrobial resistance pattern of shigellae strains isolated from Kolkata, India, during 1995 – 2000. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 235 – 43.
15. Jesudason M. Shigella isolation in Vellore, south India (1997 – 2001). *Indian J Med Res* 2002; 115: 11 – 3.
16. Kumar S., Mitra U., Dutta P. Changing patterns of serotypes and antimicrobial susceptibilities of Shigella species isolated from children in Calcutta, India. *Jpn J Infect Dis* 2001; 54: 121 - 2.

17. Taneja N., Mohan B., Khurana S., Sharma M. Antimicrobial resistance in selected bacterial enteropathogens in north India. *Indian J Med Res* 2004; 120: 39 – 43.
18. Chul J., Young J., Sung K., Wook Y., We J., Chun J. et al. Antimicrobial resistance of *Shigella sonnei* in Korea during the last two decades. *APMIS* 2001; 109: 228 – 34.
19. Sook Y., Chul J., Young H., Sun H., Young E., Hee C. et al. Epidemiology of nalidixic acid resistance and TEM-1 and TEM-52- mediated ampicillin resistance of *Shigella sonnei* isolates obtained in Korea between 1980 and 2000. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 47: 3719 – 23.
20. Ashkenazi S., Levy I., Kazaronovski V., Samra Z. Growing antimicrobial resistance of *Shigella* isolates. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 427 – 9.
21. Vasilev V., Japheth R., Yishai R., Andorn R. Antimicrobial resistance of *Shigella flexneri* serotypes in Israel during a period of three years: 2000 – 2002. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 1049 – 54.
22. Moez K., Reza M., Mehdi M., Rezaei M., Salmanzadeh S. Prevalence and pattern of antimicrobial resistance of *Shigella* species among patients with acute diarrhoea in Karaj, Tehran, Iran. *J Health Popul Nutr* 2003; 21: 96 – 102.
23. Iwalokun B., Gbenle G., Smith S., Ogunledun A., Akinsinde K., Omonigbehin E. Epidemiology of shigellosis in Lagos, Nigeria: Trends in antimicrobial resistance. *J Health Popul Nutr* 2001; 19: 183 – 90.
24. World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. Switzerland: The Organization; 2005.