



ARTÍCULO ORIGINAL

Susceptibilidad de las bacterias aisladas de infecciones gastrointestinales agudas a la rifaximina y otros agentes antimicrobianos en México[☆]



O. Novoa-Farías^a, A.C. Frati-Munari^{b,*}, M.A. Peredo^c, S. Flores-Juárez^a,
O. Novoa-García^a, J. Galicia-Tapia^a y C.E. Romero-Carpio^a

^a División de Microbiología Clínica, Unidad de Diagnóstico Microbiológico UDMSC, México, D.F., México

^b Departamento de Medicina Interna, Hospital Médica Sur, México, D.F., México

^c Alliance for the prudent use of antibiotics (APUA), Chapter Mexico. México, D.F. México

Recibido el 23 de abril de 2015; aceptado el 14 de julio de 2015

Disponible en Internet el 30 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Rifaximina;
Resistencia
bacteriana;
Susceptibilidad
bacteriana;
Antibióticos;
Gastroenteritis;
Sobrepoblación
bacteriana intestinal

Resumen

Antecedentes: La resistencia bacteriana puede dificultar el tratamiento antimicrobiano de las gastroenteritis agudas. La susceptibilidad bacteriana de los enteropatógenos a la rifaximina, un antibiótico que alcanza altas concentraciones fecales (hasta 8,000 µg/g) no se ha evaluado en México.

Objetivos: Determinar la susceptibilidad a rifaximina y a otros antimicrobianos de bacterias enteropatógenas aisladas de pacientes con gastroenteritis aguda en México.

Material y métodos: Se analizaron las cepas bacterianas en las heces de 1,000 pacientes con diagnóstico de gastroenteritis aguda. Se probó la susceptibilidad a la rifaximina (RIF) con microdilución (< 100, < 200, < 400 y < 800 µg/ml), la susceptibilidad a cloranfenicol (CLO), trimetoprim-sulfametoxazol (T-S), neomicina (NEO), furazolidona (FUR), fosfomicina (FOS), ampicilina (AMP) y ciprofloxacino (CIP) se probó por difusión-agar a las concentraciones recomendadas por CLSI y ASM.

Resultados: Las bacterias aisladas fueron: *Escherichia coli* (*E. coli*) enteropatógena (EPEC) 531, *Shigella* 120, *Salmonella no-typhi* 117, *Aeromonas* spp. 80, *E. coli* enterotoxigénica 54, *Yersinia enterocolitica* 20, *Campylobacter jejuni* 20, *Vibrio* spp. 20, *Pleisiomonas shigelloides* 20 y *E. coli* enterohemorrágica (EHEC 0:157) 18. La susceptibilidad global acumulada a RIF < 100, < 200, < 400, < 800 µg/ml fue del 70.6, el 90.8, el 99.3 y el 100%, respectivamente. La susceptibilidad global a cada antibiótico fue: AMP 32.2%, T-S 53.6%, NEO 54.1%, FUR 64.7%, CIP 67.3%, CLO 73%, FOS 81.3%. La susceptibilidad a RIF < 400 y < 800 µg/ml fue significativamente mayor que con los otros antimicrobianos (p < 0.001).

[☆] Véase contenido relacionado en DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.01.001>, Remes Troche JM. Reflexiones sobre la resistencia a antibióticos y qué hacer al respecto. Rev Gastroenterol Méx. 2016;81(1):1-2.

* Autor para correspondencia. Alfa Wassermann S.A. de C.V., Av. Insurgentes Sur 2453-501, Col. Tizapán San Ángel. Del Álvaro Obregón, México D.F., CP 01090. México. Teléfono: +5481 4707.

Correos electrónicos: AFrati@alfawassermann.com, afratim@hotmail.com (A.C. Frati-Munari).

KEYWORDS

Rifaximin;
Bacterial resistance;
Bacterial
susceptibility;
Antibiotics;
Gastroenteritis;
Small intestinal
bacterial overgrowth

Conclusiones: La resistencia de las bacterias enteropatógenas a antimicrobianos utilizados en gastroenteritis es alta. La rifaximina fue activa contra el 99-100% de las bacterias en concentraciones alcanzables en el contenido intestinal con las dosis recomendadas.

© 2015 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Susceptibility of bacteria isolated from acute gastrointestinal infections to rifaximin and other antimicrobial agents in Mexico

Abstract

Background: Bacterial resistance may hamper the antimicrobial management of acute gastroenteritis. Bacterial susceptibility to rifaximin, an antibiotic that achieves high fecal concentrations (up to 8,000 µg/g), has not been evaluated in Mexico.

Objective: To determine the susceptibility to rifaximin and other antimicrobial agents of enteropathogenic bacteria isolated from patients with acute gastroenteritis in Mexico.

Material and methods: Bacterial strains were analyzed in stool samples from 1,000 patients with diagnosis of acute gastroenteritis. The susceptibility to rifaximin (RIF) was tested by microdilution (<100, <200, <400 and <800 µg/ml) and susceptibility to chloramphenicol (CHL), trimethoprim-sulfamethoxazole (T-S), neomycin (NEO), furazolidone (FUR), fosfomicin (FOS), ampicillin (AMP) and ciprofloxacin (CIP) was tested by agar diffusion at the concentrations recommended by the Clinical & Laboratory Standards Institute and the American Society for Microbiology.

Results: Isolated bacteria were: enteropathogenic *Escherichia coli* (*E. coli*) (EPEC) 531, *Shigella* 120, non-Typhi *Salmonella* 117, *Aeromonas* spp. 80, enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) 54, *Yersinia enterocolitica* 20, *Campylobacter jejuni* 20, *Vibrio* spp. 20, *Plesiomonas shigelloides* 20, and enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC 0:157) 18. The overall cumulative susceptibility to RIF at <100, <200, <400, and <800 µg/ml was 70.6, 90.8, 99.3, and 100%, respectively. The overall susceptibility to each antibiotic was: AMP 32.2%, T-S 53.6%, NEO 54.1%, FUR 64.7%, CIP 67.3%, CLO 73%, and FOS 81.3%. The susceptibility to RIF <400 and RIF <800 µg/ml was significantly greater than with the other antibiotics ($p < 0.001$).

Conclusions: Resistance of enteropathogenic bacteria to various antibiotics used in gastrointestinal infections is high. Rifaximin was active against 99-100% of these enteropathogens at reachable concentrations in the intestine with the recommended dose.

© 2015 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La diarrea aguda constituye un problema importante de salud, principalmente en los países en desarrollo. A pesar de la disminución de las tasas de mortalidad por esta enfermedad en la última década en varios países, entre ellos México¹⁻³, la gastroenteritis aguda sigue siendo un problema de salud debido a una alta morbilidad. En México es la segunda enfermedad infecciosa, solo precedida por enfermedades respiratorias, con más de 5 millones de nuevos casos en el año⁴.

A pesar de contar con ciertos indicios clínicos, determinar el agente causal de la diarrea aguda en un paciente basándose solamente en los hallazgos clínicos es difícil. A menudo, la gastroenteritis aguda se debe a una infección viral, especialmente en los niños menores de 5 años de edad¹, mientras que la infección bacteriana es más frecuente en los niños mayores y adultos. Las bacterias

enteropatógenas detectadas con mayor frecuencia en pacientes con gastroenteritis endémica son *Escherichia coli* (*E. coli*) (EPEC, EIEC, EHEC, ETEC), *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*), *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Yersinia enterocolitica* (*Y. enterocolitica*)⁵⁻⁸, con menor frecuencia *Aeromonas* spp., *Vibrios* spp.⁹⁻¹² y *Plesiomonas shigelloides* (*P. shigelloides*)¹³⁻¹⁵. El número de casos varía en función de la región geográfica, la edad de los pacientes y la época del año en que fue realizado el estudio.

Los objetivos del manejo terapéutico de los pacientes afectados de gastroenteritis son preservar la vida, aliviar los síntomas, evitar las complicaciones, acortar la enfermedad y evitar la diseminación de los agentes patógenos a la población. En la gastroenteritis aguda la terapia de rehidratación oral es el tratamiento estándar y se indican agentes antimicrobianos en casos severos o prolongados, con sospecha de shigelosis, cólera o cuando el patógeno es conocido para evitar el contagio¹⁶. Sin embargo, en la

práctica clínica diaria cuando se reporta el resultado del cultivo en heces del paciente ya se está recuperando o el tratamiento es tardío. Conocer la susceptibilidad a los antimicrobianos de las bacterias causantes de un síndrome tiene importancia en 2 aspectos: uno es el abordaje terapéutico temprano, por necesidad empírico, y el otro es la vigilancia epidemiológica de la resistencia bacteriana que es útil para dirigir medidas para prevenirla.

El uso empírico de antimicrobianos puede ser ineficaz por la emergencia de resistencia bacteriana, por lo tanto, los posibles esquemas terapéuticos deben ser actualizados frecuentemente tomando en cuenta los patrones de resistencia regionales¹⁷⁻²⁰. Algunos estudios clínicos indican que las quinolonas son superiores a otros antibióticos o al placebo en el tratamiento empírico de pacientes adultos con diarrea^{17,20-22}. En los niños, en quienes no están indicadas las quinolonas y también en adultos se han utilizado otros antimicrobianos, como ampicilina (AMP), trimetoprim-sulfametoxazol (T-S), cloranfenicol (CLO), furazolidona (FUR), y antibióticos no absorbibles, como neomicina y recientemente rifaximina (RIF)^{17,23-25}. Sin embargo, no se tienen datos recientes de la susceptibilidad bacteriana a estos antimicrobianos en México. La RIF es un antibiótico semisintético derivado de la rifamicina S de amplio espectro que actúa inhibiendo la síntesis del RNA bacteriano, no absorbible por vía oral y que alcanza una concentración muy alta en la luz intestinal (~8,000 µg/g de heces), posee una excelente actividad bactericida sobre microorganismos enteropatógenos y no provoca alteraciones importantes en la flora intestinal²⁶.

El objetivo de este estudio es investigar la susceptibilidad de las bacterias causantes de gastroenteritis aguda a la RIF y a los antibióticos más utilizados en México en el tratamiento de infecciones gastrointestinales.

Material y métodos

Aislamientos bacterianos

Se analizaron las cepas bacterianas en las heces de 1,000 pacientes con diagnóstico de gastroenteritis o diarrea aguda en 10 laboratorios de hospitales de la ciudad de México que atienden a pacientes externos e internados. Las cepas fueron conservadas y congeladas antes de la identificación bioquímica, serológica y de la prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos en caldo leche y caldo soya glicerol a -70 °C²⁷; en los primoaislamientos iniciales de las muestras de heces que se realizaron de cada laboratorio en particular se utilizaron los siguientes medios de cultivo: agar MacConkey, agar de MacConkey-Sorbitol, agar *Salmonella-Shigella*, agar XLD, agar *Campylobacter*, agar *Yersinia*, agar TCBS, agar verde brillante y caldo tetratonato²⁸.

Los aislamientos fueron identificados bioquímicamente en cada laboratorio utilizando procesos y sistemas manuales y automatizados AutoScan 4, Walkaway (MicroScan) o el Vitek 2 (Biomeriux)²⁹⁻³¹ con una probabilidad de aceptación > 95% en la identificación; la tipificación e identificación serológica que procedía en determinadas especies bacterianas como *E. coli*, *Salmonella* y *Shigella* se realizó utilizando antisueros y reactivos de aglutinación o coagulación específicos marca Biorad³², Phadebact³³, Oxoid³⁴, Sanofi-Pasteur³⁵, «O» Beli³⁶ y Probac³⁷. Los serogrupos y serotipos detectados se mencionan en la [tabla 1](#).

Antimicrobianos y pruebas de susceptibilidad

Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos (PSA) se realizaron por el método de difusión en agar (CLO, T-S,

Tabla 1 Bacterias aisladas de 1,000 pacientes con diagnóstico de gastroenteritis aguda y sus serotipos

Bacteria	Número	Serotipos involucrados
<i>E. coli</i> enteropatógena grupo A, B y C	531	O127:B8, O111:B4, O55:B5, O26:B6 y otros serotipos O119:B4, O128:B12, O124:B17, O86:B7, O126:b16 y otros serotipos O142:B86, O119:K90, O124:B17, O86:B7, O126:B16 y otros serotipos que deben corresponder a: O128:K73, O44:K74, O18:K77, O20:K61 y O20:K84
<i>E. coli</i> enterotoxigénica (LT)	54	Solo serotipos productores de toxina termolábil (LT)
<i>E. coli</i> enterohemorrágica	18	Solo serotipo O:157
<i>Shigella dysenteriae</i>	54	Todos los serotipos aglutinables con el antisuero específico
<i>Shigella flexneri</i>	24	Todos los serotipos aglutinables con el antisuero específico
<i>Shigella boydii</i>	27	Todos los serotipos aglutinables con el antisuero específico
<i>Shigella sonnei</i>	15	Todos los serotipos aglutinables con el antisuero específico
<i>Salmonella</i> grupo A	24	Especie más probable: <i>S. paratyphi</i>
<i>Salmonella</i> grupo B	21	Especie más probable: <i>S. typhimurium</i>
<i>Salmonella</i> grupo C1	24	Especie más probable: <i>S. choleraesuis</i>
<i>Salmonella</i> grupo C2	24	Especie más probable: <i>S. newport</i>
<i>Salmonella</i> grupo D	24	Especie más probable: <i>S. enteritidis</i>
<i>Vibrio</i> spp.	20	-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	20	-
<i>Campylobacter jejuni</i>	20	-
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	20	-
<i>Aeromonas</i>	80	-

neomicina [NEO], FUR, fosfomicina [FOS], AMP, ciprofloxacino [CIP] y por microdilución (RIF) siguiendo la normatividad recomendada por Clinical Laboratory Standards Institute³⁸, así como las recomendaciones de la American Society for Microbiology³⁹. Las concentraciones de los antibióticos ensayados y las condiciones de las PSA fueron las siguientes AMP 10 µg/ml, T-S 1.25/23.75 µg/ml, CLO 30 µg/ml, CIP 5 µg/ml, FUR 100 µg/ml, NEO 30 µg/ml, FOS 50 µg/ml. RIF se probó con 100 µg/ml; las cepas que no fueron susceptibles a esta concentración se sometieron sucesivamente a 200 µg/ml, 400 µg/ml y 800 µg/ml. Para susceptibilidad a RIF se consideró MIC₁₀₀, mientras para los otros antibióticos se fue MIC₉₀.

Análisis estadístico

La susceptibilidad de las bacterias a RIF se comparó con la de los otros antimicrobianos con la prueba Z y se consideró significativa con una $p < 0.05$. El software estadístico empleado fue Statistica 8.0 y Stata 11.

Resultados

Se analizaron los coprocultivos de 511 hombres y 489 mujeres, 65% mayores de 20 años de edad. Las bacterias aisladas fueron *E. coli* 603 (EPEC 531, ETEC 54, EHEC 18), *Shigella* 120 (*dysenteriae*, *flexneri*, *boydii*, *sonnei*), *Salmonella* 117 (*paratyphi*, *typhimurium*, *cholerasuis*, *newport*, *enteritidis*), *Vibrio* spp. 20, *Y. enterocolitica* 20, *C. jejuni* 20, *P. shigelloides* 20 y *Aeromonas* spp. 80.

La susceptibilidad global de las bacterias a las diferentes concentraciones de RIF (MIC₁₀₀) se muestra en la figura 1; los resultados de patrones de susceptibilidad acumulada en todas las cepas ensayadas fueron a < 100 µg/ml: 70.6%; a < 200 µg/ml: 90.8%; a < 400 µg/ml: 99.3% y a < 800 µg/ml: 100.0%. La susceptibilidad de cada grupo de bacterias a las diferentes concentraciones de RIF se anota en la tabla 2. Más del 99% de las cepas de *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Vibrio*, *Plesiomonas* y *Aeromonas* fueron susceptibles a concentraciones < 100 o < 200 µg/ml, mientras que el 11-15% de las *E. coli* requirieron < 400 o incluso < 800 µg/ml.

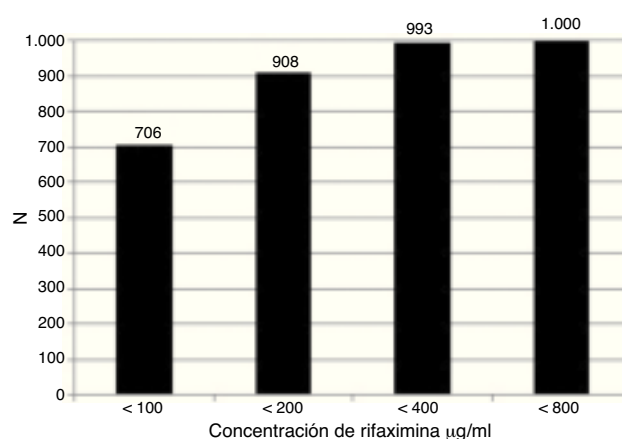


Figura 1 Susceptibilidad acumulada de las bacterias aisladas en forma global a la rifaximina. En las 1000 cepas RIF se probó con una concentración de 100 µg/ml, las que no fueron susceptibles a esta concentración se sometieron sucesivamente a 200 µg/ml, 400 µg/ml y 800 µg/ml. Las cepas susceptibles acumuladas fueron 706 (< 100), 908 (< 200), 993 (< 400) y 1,000 (< 800).

La susceptibilidad global a cada antibiótico de todas las especies bacterianas fue: RIF (< 400 µg/ml) 99.3% y (< 800 µg/ml) 100%, FOS 81.3%, CLO 73.0%, CIP 67.3%, FUR 64.7%, NEO 54.1%, T-S 53.6%, AMP 32.2%. La susceptibilidad global a RIF con < 400 y con < 800 µg/ml fue superior ($p < 0.001$) a la susceptibilidad global a cada uno de los 8 fármacos estudiados (fig. 2) y en la mayoría de los casos también en cada grupo bacteriano por separado.

La susceptibilidad de cada grupo bacteriano a los antibióticos probados se menciona en la tabla 3.

Como se puede notar, un gran número de cepas muestran una proporción muy alta de resistencia bacteriana a NEO, T-S y AMP. Sin embargo, *Yersinia* sigue siendo muy susceptible a AMP (100%), *Vibrio* a T-S (90%) y *Campylobacter* a NEO.

Discusión

La prevalencia y la incidencia de las bacterias causantes de gastroenteritis a nivel mundial varían de acuerdo con el

Tabla 2 Susceptibilidad de las bacterias a diferentes concentraciones de rifaximina

Bacteria	Número	< 100 µg/ml	< 200 µg/ml	< 400 µg/ml	< 800 µg/ml
EPEC	531	58.95	25.61	14.69	0.75
ETEC	54	79.63	7.41	7.41	5.56
EHEC	18	72.22	16.67	11.11	–
<i>Shigella</i>	120	90.00	10.00	–	–
<i>Salmonella</i>	117	67.52	31.62	0.85	–
<i>Yersinia</i>	20	80.00	20.00	–	–
<i>Campylobacter</i>	20	70.00	30.00	–	–
<i>Vibrio</i>	20	100.00	–	–	–
<i>Plesiomonas</i>	20	100.00	–	–	–
<i>Aeromonas</i>	80	100.00	–	–	–
Todas	1000	70.6	20.2	8.5	0.7

Resultados expresados en % de cepas susceptibles.

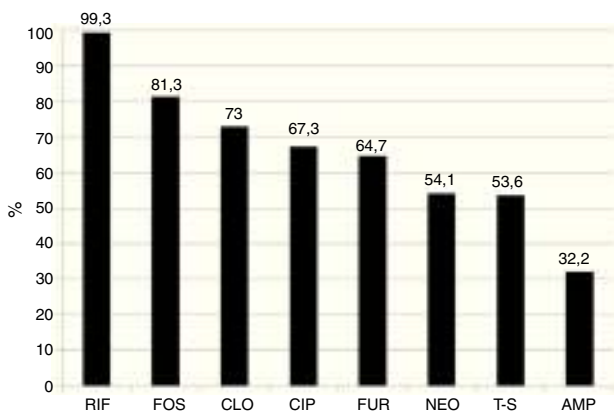


Figura 2 Susceptibilidad global de las 1,000 cepas bacterianas aisladas a los distintos antibióticos.

Rifaximina vs. los otros antimicrobianos $p < 0.0001$.

AMP: ampicilina; CIP: ciprofloxacino; CLO: cloranfenicol; FOS: fosfomicina; FUR: furazolidona; NEO: neomicina; RIF: rifaximina ($< 400 \mu\text{g/ml}$); T-S: trimetoprim-sulfametoxazol.

tipo de población estudiada, el lugar geográfico donde se realiza el estudio, la época del año en la cual se hace el diagnóstico microbiológico y otras características clínicas y socio-demográficas de los pacientes estudiados^{6,40-42}. Aunque esta no es una investigación de prevalencia, las cepas se recolectaron durante todo el año 2013, por lo que no influyeron las variaciones estacionales y refleja la frecuencia con que se recibieron las cepas en los laboratorios de análisis clínicos, dominando *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella* y *Aeromonas*. Estos datos concuerdan con otros reportes en México^{23,43,44}.

Se han publicado estándares para definir la susceptibilidad o la resistencia bacteriana para la mayoría de los antibióticos³⁸. Sin embargo, no hay puntos de corte clínicos para rifamicinas contra enteropatógenos, aunque un valor de $\leq 32 \mu\text{g/ml}$ de RIF fue aplicado por algunos investigadores en diarrea del viajero⁴⁵⁻⁴⁷. La susceptibilidad de las bacterias a un antibiótico implica que los aislamientos son inhibidos por la concentración generalmente alcanzable del agente antimicrobiano en el sitio de la infección cuando se utiliza la dosis recomendada. Se han reportado concentraciones fecales de RIF hasta $8,000 \mu\text{g/g}$ (media $7,961 \mu\text{g/g}$)

después de 3 días de tratamiento en la dosis recomendada de 800mg/día y 3 días después de terminada la terapia aún permanecen en las heces concentraciones medias de $3,266 \mu\text{g/g}$ ⁴⁸. En este estudio se evaluó la susceptibilidad a RIF en 4 concentraciones: < 100 , < 200 , < 400 y $< 800 \mu\text{g/ml}$. La susceptibilidad general observada a estas concentraciones implica una cierta resistencia bacteriana a la RIF a concentraciones de $< 100 \mu\text{g/ml}$ que se supera en las concentraciones más altas, siempre muy por debajo de los valores alcanzables en la luz intestinal. Los puntos de corte para considerar las bacterias resistentes a RIF se han establecido en 32, 128 o incluso $256 \mu\text{g/ml}$ ⁴⁶⁻⁴⁹, pero como se observó en este estudio, las bacterias resistentes a concentraciones menores de RIF no lo son si se incrementa la concentración del antibiótico *in vitro*; finalmente, el 99.3% fue susceptible a $< 400 \mu\text{g/ml}$ y el 100% a $< 800 \mu\text{g/ml}$, que son 10-20 veces menores a la concentración media que se alcanza *in vivo* con el tratamiento recomendado.

Se ignoran las concentraciones en la luz intestinal, o fecales, de los otros antimicrobianos probados en este estudio, de modo que para el análisis de susceptibilidad se utilizaron las concentraciones recomendadas internacionalmente. En general, la susceptibilidad bacteriana a RIF fue superior a los demás antimicrobianos probados en este estudio. En investigaciones recientes con enteropatógenos aislados de viajeros provenientes de Latinoamérica y de Asia también se encontró que la proporción de bacterias susceptibles a RIF fue mayor que a otros antimicrobianos; llamó la atención que las cepas de *C. jejuni* provenientes de Asia mostraron una resistencia variable a RIF, mientras las provenientes de México y Guatemala fueron 100% susceptibles^{46,47}. En el presente estudio, las cepas de *C. jejuni* fueron 100% susceptibles con $< 100\text{-}200 \mu\text{g/ml}$. Varias cepas de *E. coli* requirieron concentraciones de RIF mayores de $100 \mu\text{g/ml}$, lo que concuerda con otras observaciones de bacterias provenientes de México⁵⁰.

La RIF tiene un amplio espectro de susceptibilidad que incluye bacterias anaerobias^{26,49}. La resistencia bacteriana es muy baja y no se induce fácilmente⁵¹. Además, Ouyang-Latimer et al. compararon la susceptibilidad de bacterias enteropatógenas obtenidas en 2006-2008 con las obtenidas 10 años antes y no encontraron un incremento de los niveles de MIC₉₀ para RIF en ninguno de los organismos analizados⁴⁶. Es más, las bacterias intestinales normales que se vuelven

Tabla 3 Susceptibilidad de cada grupo de bacterias a los antimicrobianos probados

Grupo de bacterias	FOS	CLO	CIP	FUR	NEO	T-S	AMP
EPEC	7.1	66.6	51.9	66.4	48.5	49.1	27.6
ETEC	75.9	88.8	50.0	77.7	53.7	50.0	29.6
EHEC	55.5	83.3	100	50.0	61.1	16.6	16.6
<i>Shigella</i>	68.3	82.5	97.5	47.5	46.6	27.5	48.3
<i>Salmonella</i>	77.8	64.1	89.7	64.1	52.1	74.4	50.4
<i>Yersinia</i>	90.0	80.0	90.0	80.0	30.0	2.5	100
<i>Campylobacter</i>	80.0	95.0	30.0	100	100	30.0	45.0
<i>Vibrio</i>	90.0	80.0	100	90.0	70.0	90.0	55.0
<i>Plesiomonas</i>	100	95.0	80.0	85.0	90.0	90.0	20.0
<i>Aeromonas</i>	67.5	86.0	87.5	50.0	80.0	78.7	20.0
Todas	81.3	73.0	67.3	64.7	54.1	53.6	32.2

Resultados expresados en % de cepas susceptibles.

resistentes a 100 µg/ml de RIF después de 5 días de tratamiento desaparecen de las heces espontáneamente en pocas semanas⁵².

La baja proporción de bacterias susceptibles a AMP, T-S, neomicina, FUR y CIP, del 32.2 al 67.3% en ese orden, concuerda con estudios realizados en otras regiones del mundo⁵³⁻⁵⁶ y puede ser explicada por la inducción de resistencia bacteriana debida al amplio uso o abuso de estos antimicrobianos. A este respecto llama la atención el CLO, que conserva una aceptable susceptibilidad general del 73%, ya que después de ser utilizado ampliamente en México, en los últimos 30 años se ha restringido su uso a la fiebre tifoidea. Además, a modo de comparación, en este estudio se introdujo la prueba de susceptibilidad a FOS. Este es un antibiótico que se utiliza poco en México, principalmente para infecciones urinarias. La susceptibilidad general de la FOS fue mayor que con los otros antimicrobianos, solo por debajo de RIF.

En México se utiliza ampliamente sin necesidad de receta médica un antibiótico poco absorbible, la neomicina. Según nuestros datos es claro que AMP, T-S, neomicina y FUR no serían buenas opciones terapéuticas. La RIF se ha utilizado con éxito en pacientes con diarrea infecciosa aguda en niños y en adultos, así como en diarrea del viajero, con excelente tolerancia⁵⁷⁻⁶⁰. La RIF parecería ser la mejor opción, ya que posee un alto índice terapéutico puesto que reúne una alta eficacia con baja frecuencia de efectos adversos²⁶. Los efectos adversos atribuibles a otros antibióticos son frecuentes, especialmente por betalactámicos y T-S principalmente por alergia y también neurotoxicidad por sulfonamidas y CIP⁶¹.

El tratamiento con antimicrobianos es una herramienta valiosa en el control de varias infecciones gastrointestinales, ya que reduce la duración y la intensidad de la enfermedad, previene complicaciones que eventualmente pueden ser graves y puede disminuir la transmisibilidad. Desafortunadamente, desde hace varias décadas se han seleccionado cepas de bacterias enteropatógenas resistentes a los antimicrobianos de uso común y aquellos que en algún momento fueron considerados de primera elección⁶². La selección y la diseminación de la resistencia antimicrobiana entre las diferentes especies bacterianas causantes de gastroenteritis es un problema creciente de salud pública que complica el manejo terapéutico de los casos graves. Estudios realizados en muchas partes del mundo han revelado un aumento importante de bacterias resistentes a los antimicrobianos en muchas enfermedades infecciosas incluidas las gastroenteritis^{63,64}. Para reducir la aparición de cepas bacterianas resistentes a los antimicrobianos parecería prudente evitar el uso indiscriminado de antibióticos en el ganado, determinar periódicamente los patrones locales de resistencia bacteriana, reducir la facilidad del acceso a los antimicrobianos (p. ej., evitar la automedicación de antimicrobianos) y reforzar la educación médica en este tema.

Limitaciones del estudio. Los coprocultivos se obtuvieron de 10 laboratorios que enviaron coprocultivos positivos con bacterias enteropatógenas provenientes de pacientes con diagnóstico de gastroenteritis aguda o diarrea aguda. Por lo tanto, no fue posible la obtención de los datos clínicos, como el tiempo de evolución de los síntomas, las características de las evacuaciones, los síntomas

acompañantes de la diarrea y la intensidad o gravedad del cuadro clínico, que permitieran su correlación con el género y especie de la bacteria aislada. Los coprocultivos vinieron de la ciudad de México y no reflejan necesariamente el resto del país.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

La investigación fue financiada por Alfa Wassermann S.A. de C.V.

Conflicto de intereses

Alberto Frati es actualmente director médico de Alfa Wassermann S.A. de C.V. productor de RIF, participó en la planeación del proyecto y en la revisión del manuscrito, pero no intervino en ninguna fase de la realización del estudio, de la enumeración de resultados ni en el análisis estadístico. Los demás autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Velázquez FR, García-Lozano H, Rodríguez E, et al. Diarrhea morbidity and mortality in Mexican children: Impact of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23 10 Supl:S149-55.
2. Farthing M, Lindberg G, Dite P, et al. Acute diarrhea. World Gastroenterology Organization. 2008. WGO Practice Guidelines. p. 1-31.
3. Esparza Aguilar M, Bautista- Márquez A, González-Andrade MD, et al. Mortalidad por enfermedad diarreica en menores, antes y después de la introducción de la vacuna contra el rotavirus. *Salud Pub Mex.* 2009;51:285-90.
4. SUIVE/DGE/SALUD/información epidemiológica de morbilidad. Anuario 2011.
5. Gallegos M, Morales A, Álvarez G, et al. Caracterización de aislados de *Escherichia coli* O157: H7 en canales de bovinos y porcinos mediante PCR. Marzo 2009. *Rev Científica (Maracaibo).* 2009;10:1-15.
6. Sánchez MLG, González LL. Yersinia enterocolitica: prevalencia en niños con diarrea atendidos en el Hospital Municipal de Córdoba durante 2010-2011 [consultado 10 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.cobico.com.ar/wp-content/archivos/2013/02/PUBLICACION-DRA-SANCHEZ.pdf>.
7. Mirón D, Schotnick I, Yardeni D, et al. Surgical complications of Shigellosis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:898-900.
8. Campos G, Alarcón T, Domingo D, et al. Sensibilidad de *Campylobacter jejuni* a ocho antibióticos en cepas aisladas de muestras clínicas de niños. *Rev Esp Quimioterap.* 2003;16:216-20.
9. Cabrera RL, Bravo FL, Ramírez AMM, et al. Susceptibilidad a los antimicrobianos y factores de virulencia en cepas de *Vibrio*

- cholerae* no-01 aisladas de pacientes con enfermedad diarreica aguda. Rev Biomed. 2008;19:138-44.
10. Evaluación de riesgos de *Vibrio* spp. en pescados y mariscos. Ginebra: WHO/FAO 2004 [consultado 20 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.fao.org/docrep/008/y8145s/y8145s08.htm#TopOfPage>
 11. Muñoz D, Castañeda de F, Grau de M, et al. Prevalencia y susceptibilidad a los antibióticos de cepas móviles de *Aeromonas* aisladas del ostión de mangle (*Crassostrea rhizophorae*). Rev Científica. 2012;22:565-73.
 12. Bravo L, Fernández A, González D, et al. Caracterización fenotípica de cepas de *Aeromonas* aisladas de pacientes con enfermedad diarreica aguda en Cuba. Rev Chil Infect. 2011;28:159-65.
 13. Cravioto A, Tello A, Navarro A, et al. Association of *Escherichia coli* Hep-2-adherence patterns with the type and duration of diarrhea. Lancet. 1991;337:262-4.
 14. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev. 1998;11:142-201.
 15. Torrey S, Fleisher G, Jaffe D, et al. Incidence of bacteremia in infants with *Salmonella enteritidis*. J Pediatr. 1986;108:718-21.
 16. Farthing M, Lindberg G, Dite P, et al. World Gastroenterology Organization practice guideline: Acute diarrhea. WGO Practice Guidelines. 2008:1-29.
 17. Solórzano F, Miranda N. Resistencia de bacterias respiratorias y entéricas a los antibióticos. Salud Pub México. 1998;40:510-6.
 18. Dryden MS, Gabb RJ, Wright SK. Empirical treatment of severe acute community-acquired gastroenteritis with ciprofloxacin. Clin Infect Dis. 1996;22:1019-25.
 19. Goodman LJ, Trenholme GM, Kaplan RL, et al. Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. Arch Intern Med. 1990;150:541-6.
 20. Prado V, Pidal P, Arellano C, et al. Multirresistencia antimicrobiana en cepas de *Shigella* spp. en una comuna semirural del área norte de Santiago. Rev Med Chil. 1998;126:1464-71.
 21. Sánchez C, García-Restoy E, Garau J, et al. Ciprofloxacin and trimetoprim-sulfametoxazol versus placebo in acute uncomplicated *Salmonella enteritidis*: A double-blind trial. J Infect Dis. 1998;168:1304-7.
 22. Dupont L, Dong Jiang Z, Ericsson C, et al. Rifaximin versus ciprofloxacin for the treatment of traveler's diarrhea: A randomized, double-blind clinical Trial. Clin Infect Dis. 2001;33:1807-15.
 23. Patrick Basu P, Dinami R, Rayapudi K. Rifaximin therapy for metronidazole-unresponsive *Clostridium difficile* infection: A prospective pilot trial. Ther Adv Gastroenterol. 2010;3:221-5.
 24. Gobernado M, Ponce J. Rifaximina. Rev Esp Quimioterap. 2004;17:141-53.
 25. Pimentel M, Lembo A, Chey W, et al. Rifaximin therapy for patients with Irritable Bowel syndrome without constipation. N Engl J Med. 2011;364:22-32.
 26. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. Digestion. 2006;73 Suppl 1:13-27.
 27. Sánchez-Leal LC, Corrales Ramírez LC. Evaluación de la congelación para la conservación de especies bacterianas. Nova-Pub Cient. 2005;3:1-116.
 28. Zimbro MJ, Power DA, Miller SM, et al., eds. Difco & BBL Manual. Manual of microbiological culture media. 2nd ed. Sparks: BD Diagnostics-Diagnostic Systems; 2009.
 29. Instructivo Panel Gram Positivo. MicroScan. Siemens Healthcare Diagnostic, México, 2013.
 30. Instructivo Panel ID-GNB. Vitek 2 Biomerieux Inc. México, 2013.
 31. Instructivo Panel Gram Negativo. MicroScan. Siemens Healthcare Diagnostics. México, 2013.
 32. Instructivos Bio-rad Laboratories. Antisueros bacterianos. México, 2013.
 33. Instructivos Phadebact Monoclonal GC Test. Suecia, 2012.
 34. Instructivos Oxoid Limited. Dryspot *E. coli* O 157. United Kingdom, 2013.
 35. Instructivos Sanofi-Pasteur. Antisueros bacterianos. 2012. México. France.
 36. Instructivos Laboratorios «O» Beli. Antisueros bacterianos. 2012. México DF.
 37. Instructivos Probac do Brazil. Antisueros bacterianos. 2012. Sao Paulo, Brazil.
 38. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-second informational supplement. M100-S22 2012; 32 (3).
 39. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Diagnostic Microbiology. 5th ed. Lippincott: Philadelphia; 2000. p. 131-6.
 40. Bravo L, Fernández A, González D, et al. Caracterización fenotípica de cepas de *Aeromonas* aisladas de pacientes con enfermedad diarreica aguda en Cuba. Rev Chil Infect. 2011;28:159-65.
 41. Njuguna HL, Cosmas L, Williamson J, et al. Use of population-based surveillance to define the high incidence of shigellosis in an urban slum in Nairobi, Kenya. PLoS ONE. 2014;9:e105031.
 42. Amisano G, Fornasero S, Migliaretti G, et al. Diarrheagenic *Escherichia coli* in acute gastroenteritis in infants in North-West Italy. New Microbiol. 2011;34:45-51.
 43. Duncan B, Fulginiti VA, Sieber OF, et al. Shigella sepsis. Am J Dis Child. 1981;135:151-4.
 44. Rodríguez Ángeles G. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. Salud Pub Mex. 2002;44:464-75.
 45. Gomi H, Jiang ZD, Aldachi JA, et al. *In vitro* antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:212-6.
 46. Ouyang-Latimer J, Jafri S, VanTassel A, et al. *In vitro* Antimicrobial susceptibility of bacterial enteropathogens isolated from international travelers to Mexico, Guatemala, and India from 2006 to 2008. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:874-8.
 47. Hopkins KL, Mushtaq S, Richardson JF, et al. *In vitro* activity of rifaximin against clinical isolates of *Escherichia coli* and other enteropathogenic bacteria isolated from travelers returning to the UK. Int J Antimicrob Agents. 2014;43:431-7.
 48. Jiang ZD, Ke S, Palazzini E, et al. *In vitro* activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:2205-6.
 49. Wang FD, Liao CH, Lin YT, et al. Trends in the susceptibility of commonly encountered clinically significant anaerobes and susceptibilities of blood isolates of anaerobes to 16 antimicrobial agents, including fidaxomicin and rifaximin, 2008-2012, northern Taiwan. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2014;33:2041-52.
 50. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity —A review. Chemotherapy. 2005;51 Suppl 1:67-72.
 51. DuPont HL, Jiang ZD. Influence of rifaximin treatment on the susceptibility of intestinal Gram-negative flora and enterococci. Clin Microbiol Infect. 2004;10:1009-11.
 52. De Leo C, Eftimiadi C, Schito GC. Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin. Drugs Exptl Clin Res. 1986;12:979-81.
 53. Barati S, Boniadian M, Habibian R, et al. Antibiotics resistance of enterotoxigenic and enteroaggregative *Escherichia coli* isolated from gastroenteritis cases. Asian J Biomed Pharm Sci. 2012;2:54-8.
 54. Yang H, Chen G, Zhu Y, et al. Surveillance of Antimicrobial susceptibility patterns among *Shigella* species isolated in China during the 7-year period of 2005-2011. Ann Lab Med. 2013;33:111-5.

55. Li Y, Xie X, Xu X, et al. Non typhoidal *Salmonella* infection in children with acute gastroenteritis: Prevalence, serotypes and antimicrobial resistance in Shanghai, China. *Foodborne Pathog Dis.* 2014;11:200–6.
56. Marcoleta A, Toro C, Prado V, et al. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Shigella sonnei* aisladas durante tres periodos diferentes en la región metropolitana. Chile. *Rev Chil Infect.* 2013;30:616–21.
57. Macías Parra M, González Saldaña N, Ramírez Sandoval P, et al. Eficacia y seguridad de rifaximina en el tratamiento del episodio diarreico agudo en niños de seis meses a cinco años. *Rev Enf Inf Pediat.* 2002;16:23–8.
58. Della Marchina M, Renzi G, Palazzini E. Infectious diarrhea in the aged: Controlled clinical trial of rifaximin. *Chemiother.* 1988;7:336–40.
59. Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. *Am J Trop Med Hyg.* 2006;74:1060–6.
60. DuPont HL, Jiang ZD, Belkin-Gerson J, et al. Treatment of travelers' diarrhea: A randomized trial comparing rifaximin, rifaximin plus loperamide and loperamide alone. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:451–6.
61. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, et al. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis.* 2008;47:735–43.
62. Vrints M, Mairiaux E, van Meerven E, et al. Surveillance of antibiotic susceptibility patterns among *Shigella sonnei* strains isolated in Belgium during the 18-year period 1990 to 2007. *J Clin Microbiol.* 2009;47:1379–85.
63. Fullá N, Prado V, Durán C, et al. Surveillance for antimicrobial resistance profiles among *Shigella* species isolated from a semirural community in the northern administrative area of Santiago, Chile. *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72:851–4.
64. Sack RB, Rahman M, Yunus M, et al. Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease. *Clin Infect Dis.* 1997;24 Suppl 1:S102–5.