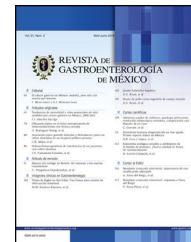




REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Susceptibilidad a la rifaximina y otros antimicrobianos de bacterias aisladas en pacientes con infecciones gastrointestinales agudas en el sureste de México



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

^a División de Microbiología Clínica, Unidad de Diagnóstico Microbiológico UDMSC, Ciudad de México, México

^b Departamento de Medicina Interna, Hospital Médica Sur, Ciudad de México, México

^c Alliance for the prudent use of antibiotics (APUA), Chapter México, Ciudad de México, México

Recibido el 27 de junio de 2016; aceptado el 25 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 12 de marzo de 2017

PALABRAS CLAVE

Rifaximina;
Resistencia
bacteriana;
Susceptibilidad
bacteriana;
Sureste mexicano;
Gastroenteritis;
Diarrea aguda

Resumen

Antecedentes: Bacterias enteropatógenas aisladas en la Ciudad de México han mostrado una alta tasa de resistencia a diversos antibióticos, con excepción de la rifaximina (RIF). La RIF es un antibiótico no absorbible que alcanza altas concentraciones fecales ($\approx 8,000 \mu\text{g/g}$). La susceptibilidad a los antimicrobianos puede variar en distintas regiones geográficas.

Objetivo: Investigar la susceptibilidad a rifaximina y otros antimicrobianos de bacterias enteropatógenas aisladas de pacientes con diarrea aguda en el sureste de México.

Material y métodos: Se analizaron 614 cepas de bacterias aisladas de pacientes con diarrea aguda de 4 ciudades del sureste del México. Se realizó antibiograma con: ampicilina (AMP), trimetoprim/sulfametoxazol (T-S), neomicina (NEO), furazolidona (FUR), ciprofloxacino (CIP), cloranfenicol (CLO) y fosfomicina (FOS) por difusión en agar a las concentraciones estándar recomendadas por CLSI y ASM y RIF en 4 concentraciones por microdilución.

Resultados: La mayoría de las bacterias fueron *Escherichia coli* (55%) en todas sus variantes patógenas, *Shigella* (16.8%), *Salmonella* (15.3%), *Aeromonas* (7.8%) y menos de 5% *Campylobacter*, *Yersinia*, *Vibrio* y *Plesiomonas*. La susceptibilidad global acumulada a RIF fue del 69.1, el 90.8, el 98.9 y el 100% a las concentraciones de 100, 200, 400 y 800 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. La susceptibilidad global a los otros antibióticos fue: FOS 82.8%, CLO 76.8%, CIP 73.9%, FUR 64%, T-S 58.7%, NEO 55.8% y AMP 23.8%. La susceptibilidad a RIF 400 y 800 μg fue significativamente mayor que con los otros antimicrobianos ($p < 0.001$).

* Autor para correspondencia. Alfa Wasserman S.A. de C.V., Av. Insurgentes Sur 2453-803, Col. Tizapán San Ángel, Del. Álvaro Obregón, Ciudad de México, México. Teléfono: 54814707.

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

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.10.006>

0375-0906/© 2017 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/>).

Conclusiones: Se encontraron datos similares a los de un estudio previo realizado en la Ciudad de México: susceptibilidad a RIF en > 98% de las cepas bacterianas y alta frecuencia de resistencia a varios antimicrobianos comunes.

© 2017 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/>).

KEYWORDS

Rifaximin;
Bacterial resistance;
Bacterial
susceptibility;
Southeast Mexico;
Gastroenteritis;
Acute diarrhea

Susceptibility to rifaximin and other antimicrobials of bacteria isolated in patients with acute gastrointestinal infections in Southeast Mexico

Abstract

Introduction: Enteropathogenic bacteria isolated in Mexico City have shown a high rate of resistance to different antibiotics, with the exception of rifaximin (RIF). RIF is a nonabsorbable antibiotic that reaches high fecal concentrations ($\approx 8,000 \mu\text{g/g}$). Susceptibility to antimicrobials can vary in different geographic regions.

Aim: To study the susceptibility to rifaximin and other antimicrobials of enteropathogenic bacteria isolated in patients with acute diarrhea in the southeastern region of Mexico.

Material and methods: A total of 614 strains of bacteria isolated from patients with acute diarrhea from 4 cities in Southeast Mexico were analyzed. An antibiogram with the following antibiotics was created: ampicillin (AMP), trimethoprim/sulfamethoxazole (T-S), neomycin (NEO), furazolidone (FUR), ciprofloxacin (CIP), chloramphenicol (CHL), and fosfomicin (FOS), assessed through the agar diffusion method at the standard concentrations recommended by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and the American Society for Microbiology (ASM), and RIF, assessed through microdilution at 4 concentrations.

Results: The bacteria were *Escherichia coli* (55%), as the majority, in all its pathogenic variants, *Shigella* (16.8%), *Salmonella* (15.3%), *Aeromonas* (7.8%), and less than 5% *Campylobacter*, *Yersinia*, *Vibrio*, and *Plesiomonas*. The accumulated overall susceptibility to RIF was 69.1, 90.8, 98.9, and 100% at concentrations of 100, 200, 400, and 800 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Overall susceptibility to other antibiotics was FOS 82.8%, CHL 76.8%, CIP 73.9%, FUR 64%, T-S 58.7%, NEO 55.8%, and AMP 23.8%. Susceptibility to RIF at 400 and 800 μg was significantly greater than with the other antimicrobials ($P < .001$).

Conclusions: The data of the present study were similar to those of a previous study carried out in Mexico City: susceptibility to RIF in > 98% of the bacterial strains and a high frequency of resistance to several common antimicrobials.

© 2017 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

En el mundo se calcula que cada año hay 2 billones de casos de enfermedad diarreica aguda. Esta es la segunda causa de mortalidad infantil, solo precedida por la neumonía. En las últimas décadas la utilización extendida de las soluciones de rehidratación oral, así como la mejoría de las condiciones sanitarias, han derivado en un notable descenso en la mortalidad por esta causa. Sin embargo, en los niños sigue siendo una de las principales causas de enfermedad y de mortalidad en los países en desarrollo. En estos, los niños menores de 5 años presentan en promedio 3 episodios diarreicos anuales¹. Las infecciones contribuyen a la malnutrición infantil, ya que cada episodio reduce los nutrientes necesarios para el crecimiento y desarrollo; en nuestro país, existen evidencias de que hasta el 17.8% de los niños con cuadros diarreicos frecuentes muestran datos clínicos de malnutrición².

La etiología de la enfermedad diarreica es múltiple, en los países en desarrollo es fundamentalmente de origen infeccioso por bacterias y parásitos, como consecuencia de

la exposición a alimentos y agua contaminados. En México, la enfermedad diarreica aguda ocupa el quinto lugar como causa de muerte en niños de 1 a 4 años y en algunas zonas geográficas del país, principalmente del sureste (Chiapas, Tabasco y Yucatán), la frecuencia es hasta del 16% mayor que la de los estados del norte del país^{3,4}.

Determinar la etiología basándose exclusivamente en datos clínicos es difícil, pero en los menores de 5 años de edad frecuentemente se debe a una infección viral, mientras que en los niños mayores y en los adultos la infección bacteriana es frecuente⁵. Establecer el diagnóstico etiológico permite proporcionar un tratamiento que ayude a disminuir la sintomatología, acorte la enfermedad, evite complicaciones y reduzca la diseminación de agentes patógenos en la población. Sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos la terapia antimicrobiana es empírica, por lo que es necesario realizar estudios de vigilancia epidemiológica de los organismos causales y de susceptibilidad antimicrobiana que tomen en cuenta los patrones locales o regionales. En un estudio previo⁶ reportamos los patrones de

susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos causantes de diarrea aguda en 1,000 pacientes, niños y adultos, de la Ciudad de México. En esa investigación se demostró una alta frecuencia de resistencia bacteriana a los antimicrobianos comunes, mientras que se observó una excelente actividad antibacteriana de la rifaximina (RIF). Este es un antibiótico no absorbible, bactericida de amplio espectro, que alcanza elevadas concentraciones en la luz intestinal⁷. Una de las limitaciones de ese estudio fue que solamente abarcó la Ciudad de México. Dada la elevada prevalencia de síndromes diarreicos reportada en otras zonas del país, como el sureste, se decidió realizar un estudio similar al anterior en las bacterias aisladas de pacientes con síndrome diarreico agudo en 4 ciudades del sureste de México.

Material y métodos

Aislamientos bacterianos

Se analizaron 614 cepas bacterianas aisladas en la materia fecal del mismo número de pacientes de ambos sexos y todas las edades con diagnóstico clínico de síndrome diarreico agudo, de muestras provenientes de 4 laboratorios privados de las ciudades de Veracruz, Veracruz (153 casos), Villahermosa, Tabasco (160 casos), Mérida, Yucatán (151 casos) y Tuxtla Gutiérrez, Chiapas (150 casos). Las cepas fueron conservadas en caldo leche y caldo soya glicerol, congeladas a -70°C antes de la identificación bioquímica, serológica y de susceptibilidad antimicrobiana. En los aislamientos iniciales de las muestras que se realizaron en cada laboratorio particular se utilizaron los medios de cultivo: agar MacConkey, agar MacConkey-sorbitol, agar Shigella-Salmonella, agar XLD, agar Campylobacter, agar Yersinia, agar TCBS, agar verde brillante y caldo tetrionato.

Los aislamientos fueron identificados bioquímicamente en cada laboratorio utilizando procesos y sistemas manuales y automatizados; Autoscan 4, Walkaway/ (Micros Scan) o VITEK 2, con una probabilidad de aceptación mayor al 95% en su identificación. La tipificación y la identificación serológica en los casos en que procedió en determinadas especies bacterianas, como *Escherichia coli* (*E. coli*), *Salmonella* y *Shigella*, esta se llevó a cabo utilizando antisueros y reactivos de aglutinación o conglutinación específicos de diferentes marcas comerciales.

Pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos

Para las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana se utilizaron difusión en agar y dilución en placa siguiendo los procedimientos establecidos por la Sociedad Americana de Microbiología y el Instituto de Estándares para Laboratorios Clínicos de los Estados Unidos de América (CLSI)^{8,9}, con las siguientes concentraciones de antibióticos: ampicilina (AMP) $10\ \mu\text{g/ml}$, cloranfenicol (CLO) $30\ \mu\text{g/ml}$, ciprofloxacino (CIP) $50\ \mu\text{g/ml}$, fosfomicina (FOS) $50\ \mu\text{g/ml}$, furazolidona (FUR) $100\ \mu\text{g/ml}$, trimetoprim/sulfametoxazol (T-S) $1.25/23.75\ \mu\text{g/ml}$ y neomicina (NEO) $30\ \mu\text{g/ml}$. La RIF se probó con 4 diferentes concentraciones: 100, 200, 400 y $800\ \mu\text{g/ml}$. Las cepas que no fueron susceptibles con una concentración menor fueron probadas sucesivamente con las concentraciones mayores. La concentración inhibitoria

mínima a la cual se inhibe el 90% de las cepas (MIC90) se consideró con respecto a todos los antibióticos, pero se consideró la MIC100 en relación a RIF.

Análisis estadístico

La susceptibilidad de las bacterias a RIF se comparó con la de los otros antimicrobianos con la prueba Z, se consideró significativa $p < 0.05$. La misma prueba se utilizó para comparar estos resultados con los de la Ciudad de México previamente publicados. El software estadístico empleado fue Estadística 8.0 y Stata 11.

Resultados

Se analizaron 614 aislamientos bacterianos provenientes de coprocultivos de 308 individuos del sexo masculino (50.1%) y 306 del femenino (49.9%), la mayoría fueron adolescentes y adultos jóvenes (65.9%), el 0.9% fueron menores de 10 años y el 3.7% mayores de 70 años, el 91% eran muestras de pacientes ambulatorios y el 9% de sujetos hospitalizados.

Bacterias. Más de la mitad de los aislamientos se identificó como algún serotipo de *E. coli* «diarreagénica», un tercio fueron especies de los géneros *Shigella* y *Salmonella*, seguidas por *Aeromonas*, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Vibrio* y *Plesiomonas*, en ese orden (fig. 1).

Tres cuartas partes de las *E. coli* (77%) correspondieron a serotipos de *E. coli* enteropatógena (EPEC), muy pocas fueron *E. coli* enterohemorrágica O:157. La mayoría de *Shigella* fueron *dysenteriae* y *flexneri*, mientras que *Salmonella paratyphi* fue la especie más frecuente de ese género. El número y proporción de otros géneros, especies y serotipos se anotan en la tabla 1.

Susceptibilidad a los antimicrobianos. En forma global, el 69.1% de las bacterias fueron susceptibles a RIF a concentración de $100\ \mu\text{g/ml}$; el 90.8% fueron susceptibles a $200\ \mu\text{g/ml}$ y casi todas a concentraciones mayores (fig. 2). Las especies bacterianas que requirieron más frecuentemente mayores concentraciones de RIF fueron *E. coli* y *Salmonella* (tabla 2).

La susceptibilidad de las distintas bacterias a los antibióticos probados se anota en la tabla 3. Las bacterias que fueron susceptibles en $\geq 75\%$ de las veces fueron: EPEC solo a RIF y FOS, *E. coli* enterotoxigénica a RIF y CLO, *E. coli* enterohemorrágica a RIF, CIP y CLO, *Shigella* a RIF, CIP y FOS, *Salmonella* a RIF, CIP, FOS y muy cerca CLO, *Aeromonas* a la mayoría, excepto AMP, FUR y FOS. Las siguientes fueron susceptibles a casi todos los antimicrobianos: *Yersinia* excepto NEO y AMP, *Campylobacter* excepto CIP y T-S, *Vibrio* excepto NEO y AMP, *Plesiomonas* excepto AMP. AMP solo mostró buena actividad contra *Campylobacter*.

En forma global, la susceptibilidad de las 614 cepas bacterianas a los antibióticos probados (fig. 3) muestra que más de 3 cuartas partes de los casos fueron resistentes a AMP y casi la mitad a T-S y NEO. La resistencia a FUR ocurrió en el 36% y a CIP en el 26%, mientras que la mayoría de las bacterias fueron susceptibles a CLO (77%), FOS (83%) y RIF a $400\ \mu\text{g/ml}$ (98.9%). La proporción acumulada de cepas susceptibles a RIF < 400 y < 800 fue significativamente mayor que a los otros antimicrobianos ($p < 0.001$).

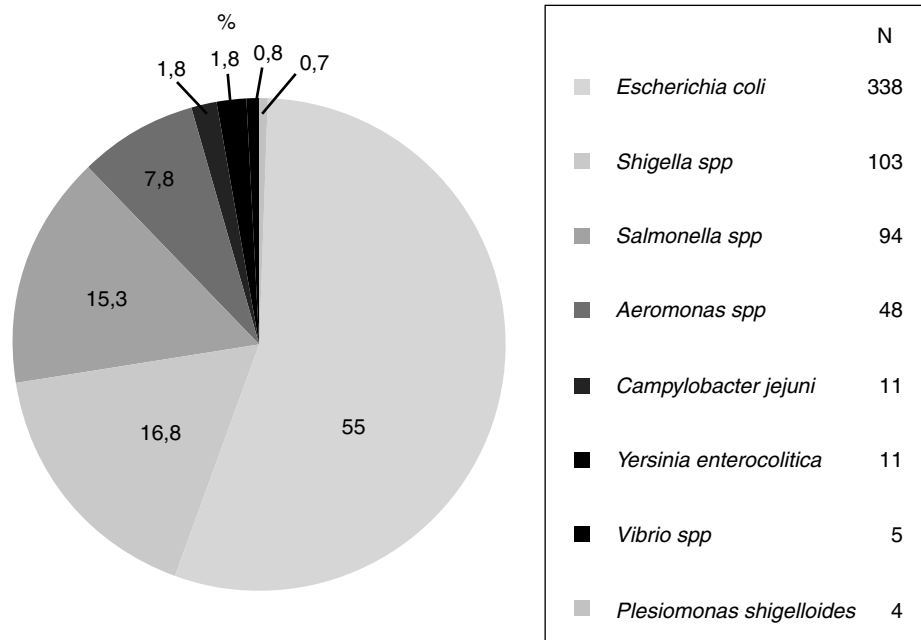


Figura 1 Frecuencia de bacterias aisladas en 614 pacientes con gastroenteritis aguda de 4 ciudades del sureste de México.

Discusión

La susceptibilidad significa que el crecimiento de una determinada bacteria es inhibido a la concentración del antibiótico que se alcanza en el sitio de la infección con la dosis recomendada; frecuentemente son las concentraciones séricas. Las concentraciones para decidir si una bacteria es susceptible o resistente se han definido y publicado⁹; estas son las que se emplearon en este estudio, con excepción de la RIF. No se ha establecido la concentración de

RIF para definir la susceptibilidad, sin embargo, en otras investigaciones se han utilizado como puntos de corte 32, 128 y 256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ¹⁰⁻¹². La RIF es un antibiótico que por ser no absorbible alcanza muy altas concentraciones en la luz intestinal. Con la dosis de RIF recomendada para el tratamiento de infecciones gastrointestinales agudas (800 mg diarios durante 3 días) se han informado concentraciones fecales del antibiótico de hasta 8,000 $\mu\text{g}/\text{g}$ en promedio¹³. Por tal motivo, en este estudio utilizamos concentraciones mayores a las informadas por otros autores, hasta de 400 y

Tabla 1 Bacterias aisladas en 614 pacientes con gastroenteritis aguda y sus serotipos

Bacteria	N	Serotipos
<i>Escherichia coli</i> enteropatógena grupos A, B y C	261	0127:B8, 0111:B4, 055:B5, 026:B6, 0119:B4, 0128:B12:B17, 086:B7, 0126:B16, 0142:B86, 0119:B90, 0129:B17, 086:B7, 0126:B16
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica	67	Solo productores de toxina termolábil
<i>Escherichia coli</i> enterohemorrágica	10	O:157
<i>Shigella dysenteriae</i>	63	Serotipos aglutinables con antisueros específicos
<i>Shigella flexneri</i>	24	Serotipos aglutinables con antisueros específicos
<i>Shigella boydii</i>	10	Serotipos aglutinables con antisueros específicos
<i>Shigella sonnei</i>	2	Serotipos aglutinables con antisueros específicos
<i>Shigella spp.</i>	4	
<i>Salmonella</i> grupo A	43	<i>Salmonella paratyphi</i>
<i>Salmonella</i> grupo B	16	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Salmonella</i> grupo C1	7	<i>Salmonella choleraesuis</i>
<i>Salmonella</i> grupo C2	12	<i>Salmonella newport</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>	7	<i>Salmonella enteritidis</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>	11	
<i>Campylobacter jejuni</i>	11	
<i>Vibrio vulnificus</i>	5	
<i>Aeromonas spp.</i>	48	
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	4	

Tabla 2 Susceptibilidad bacteriana a diferentes concentraciones de rifaximina

Bacteria	N	100 $\mu\text{g/ml}$	200 $\mu\text{g/ml}$	400 $\mu\text{g/ml}$	800 $\mu\text{g/ml}$
EPEC	261	48.7	26.4	23.7	1.1
ETEC	67	79.1	9.0	5.9	5.9
EHEC	10	80.0	20.0	-	-
<i>Shigella</i>	103	97.1	2.9	-	-
<i>Salmonella</i>	94	67.0	31.9	1.1	-
<i>Yersinia</i>	11	81.8	18.2	-	-
<i>Campylobacter</i>	11	81.8	18.2	-	-
<i>Vibrio</i>	5	100.0	-	-	-
<i>Plesiomonas</i>	4	100.0	-	-	-
<i>Aeromonas</i>	48	95.8	4.2	-	-
Total	614	69.1	18.9	10.9	1.1

Resultados expresados en porcentaje de las bacterias susceptibles.

EPEC: *Escherichia coli* enteropatógena; EHEC: *Escherichia coli* enterohemorrágica; ETEC: *Escherichia coli* enterotoxigénica.

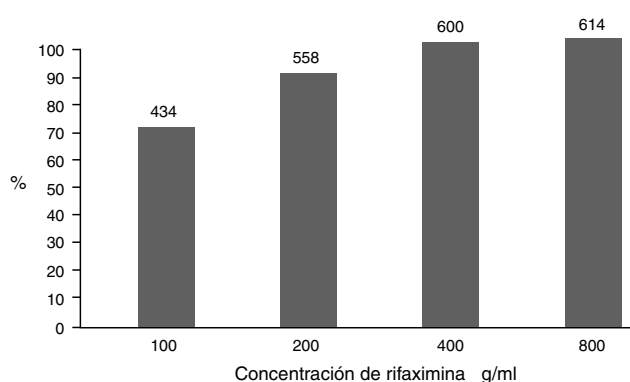


Figura 2 La susceptibilidad global de las 614 bacterias a las concentraciones de rifaximina de 100, 200, 400 y 800 $\mu\text{g/ml}$ fue, en forma acumulada, del 69.1, el 90.8, el 98.9 y el 100%, respectivamente. Las bacterias que no fueron susceptibles a 100 $\mu\text{g/ml}$ se probaron sucesivamente a las concentraciones mayores; el número de bacterias se anota encima de las columnas.

800 $\mu\text{g/ml}$, que tienen más significado clínico, aun siendo 10 a 20 veces menores que las concentraciones medias encontradas en las heces.

Los hallazgos de este estudio realizado en cultivos de heces de pacientes con cuadros de diarrea aguda en 4

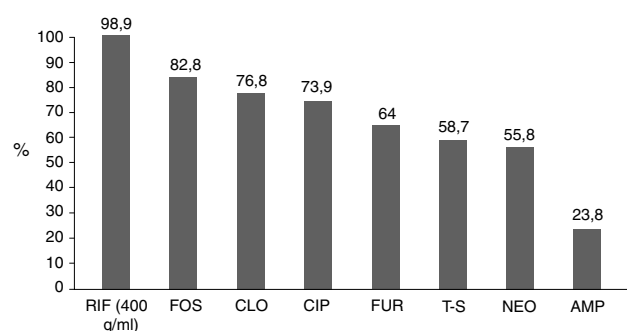


Figura 3 Susceptibilidad global de las bacterias a los antibióticos probados. Sobre las columnas se anota el porcentaje de cada antimicrobiano. AMP: ampicilina; CIP: ciprofloxacino; CLO; cloranfenicol; FOS: fosfomicina; FUR: furazolidona; NEO: neomicina; RIF: rifaximina (concentración 400 $\mu\text{g/ml}$); T-S: trimetoprim/sulfametoxazol.

ciudades del sureste de la República Mexicana confirman los datos del estudio previo llevado a cabo con la misma metodología en coprocultivos de 1,000 pacientes con gastroenteritis aguda de la Ciudad de México⁶. Los géneros y las especies de las bacterias aisladas fueron similares en los 2 estudios, solo con mayor proporción de *Shigella* en la muestra

Tabla 3 Susceptibilidad de las bacterias aisladas a los antimicrobianos probados

Bacterias	RIF (400 $\mu\text{g/ml}$)	FOS	CLO	CIP	FUR	T-S	NEO	AMP
EPEC	98.9	89.6	72.6	57.6	67.3	55.3	47.6	31.3
ETEC	94.1	70	79	43	70	46	54	28
EHEC	100	60	80	100	60	20	60	40
<i>Shigella</i>	100	87.8	71.1	90.2	73.1	75.0	74.1	57.7
<i>Salmonella</i>	100	87	74.2	99.6	42	32	54.4	41.4
<i>Yersinia</i>	100	100	82	100	100	100	27	18
<i>Campylobacter</i>	100	100	100	55	100	100	0	0
<i>Vibrio</i>	100	100	100	100	100	100	0	0
<i>Plesiomonas</i>	100	100	100	75	75	75	75	50
<i>Aeromonas</i>	100	63	79	100	52	92	83	20
Total	98.9	82.8	76.8	73.9	64	58.7	55.8	23.8

Resultados expresados como porcentaje de bacterias susceptibles.

actual (16.1 vs. 12.0% del estudio previo), diferencia que fue estadísticamente significativa ($Z = 2.27$, $p < 0.05$). En ambas investigaciones se observó una baja frecuencia de bacterias patógenas gastrointestinales susceptibles a AMP, NEO, T-S y FUR, susceptibilidad más frecuente a CIP y CLO, y elevados porcentajes de susceptibilidad a FOS y RIF.

El tratamiento con antimicrobianos de las infecciones bacterianas es útil para reducir los síntomas, acortar la enfermedad y disminuir la transmisión de la bacteria patógena, pero el uso diseminado de los antimicrobianos favorece la aparición de cepas resistentes y la transmisión de la resistencia a otras bacterias¹⁴. La aparición de cepas de *E. coli* y otras enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido se ha convertido en un problema terapéutico que puede transmitirse de un país a otro¹⁵. Es más, en muchos casos los antimicrobianos no están indicados, como en las infecciones virales respiratorias o gastrointestinales, o se utilizan en dosis o duración insuficientes, como en la automedicación. La creciente resistencia bacteriana es un problema de salud, especialmente en los casos severos. En otras regiones del mundo también se ha demostrado un aumento en la resistencia bacteriana en muchas infecciones, incluyendo las gastrointestinales¹⁶.

Este estudio y el de la Ciudad de México coinciden en señalar una alta frecuencia de resistencia bacteriana a los antimicrobianos que en nuestro país se han utilizado frecuentemente para diversas infecciones, como AMP y T-S, y también las que se han utilizado libremente en los casos de diarrea aguda, como NEO y FUR. La resistencia a CIP, un antibiótico que «solo» tiene poco más de 30 años de uso es creciente. El CLO es un viejo antibiótico que se utilizó ampliamente durante años; sin embargo, debido a la toxicidad sobre la médula ósea, desde hace algunas décadas se prescribe casi exclusivamente en algunos casos de fiebre tifoidea; la frecuencia de bacterias susceptibles a CLO rebasó un 75% en este estudio. FOS es un antibiótico de amplio espectro que se indica principalmente para infecciones urinarias¹⁷. En cambio, casi todas las cepas bacterianas fueron susceptibles a la RIF. La poca frecuencia de resistencia bacteriana a la RIF también se ha documentado en las bacterias asociadas con diarrea del viajero provenientes de Latinoamérica y de Asia^{10-12,18}.

Hay varias razones que apoyan o explican la baja resistencia de las bacterias enteropatógenas a la RIF: a) las bacterias que desarrollan resistencia a RIF desaparecen espontáneamente de las heces en pocas semanas¹⁹; b) en una investigación los niveles de MIC₉₀ para RIF para bacterias patógenas intestinales no variaron en respecto a las bacterias aisladas 10 años antes¹¹; c) experimentos muestran que la resistencia a RIF no se induce fácilmente²⁰; d) cuando aparece resistencia, es por cambios cromosómicos más que mediada por plásmidos, por lo que no se transmite fácilmente a otras bacterias⁷; e) cuando se inducen plásmidos resistentes por concentraciones subinhibitorias, la RIF «cura» los plásmidos e inhibe la transmisión de plásmidos resistentes, disminuye la viabilidad de las bacterias y su virulencia aun cuando hayan desarrollado resistencia²¹, y f) en México se encuentra disponible hace menos de 20 años, aunque en países europeos se usa hace aproximadamente 40 años, sin informes de resistencia importante.

Tabla 4 Acciones de rifaximina, adicionales al efecto bactericida

↑ Población de <i>Lactobacilli</i>
↓ Adherencia bacteriana a células epiteliales, ↓ internalización
↓ Translocación bacteriana
Activación de receptor pregnano X (↓ de NF-kB)
↓ Expresión intestinal de citocinas proinflamatorias
↓ Endotoxemia en pacientes cirróticos
↓ Producción de ureasa por enterobacterias y ↓ exotoxinas y factores de virulencia en concentraciones subinhibitorias

La RIF se ha utilizado exitosamente en la gastroenteritis aguda en niños y adultos, incluyendo ancianos^{22,23}, en la diarrea del viajero^{24,25} y asociada a otros antimicrobianos en la diarrea recurrente asociada a *Clostridium difficile*²⁶. Es interesante que en un estudio en niños con diarrea aguda en los que la RIF acortó significativamente la duración de la diarrea, en la mitad de los casos no se demostrara la etiología en los exámenes de las heces²². En forma similar, en 2 investigaciones de pacientes con diarrea del viajero, tampoco se demostró la etiología en aproximadamente la tercera parte de los casos. Estos pacientes con diarrea «patógeno-negativa» fueron analizados en forma separada y se demostró que la RIF acortó a la mitad la duración de la diarrea también en ellos²⁷. Aunque podría invocarse la imperfección de los métodos diagnósticos, también pueden estar involucradas otras acciones de RIF que se enlistan en la [tabla 4](#)²⁸⁻³².

Cuando el tratamiento es empírico, la resistencia bacteriana a los antibióticos dificulta escoger el antibiótico útil y obtener la adecuada respuesta terapéutica. Según los datos de este estudio, si el médico considera indicar un tratamiento empírico con un antibiótico no absorbible, RIF estaría mejor indicada que NEO. En caso de sospechar una infección gastrointestinal con una bacteria invasora (con fiebre elevada o diarrea con sangre), CIP estaría mejor indicada que FUR. AMP y T-S no serían una buena elección en ningún caso. Además, T-S es el antimicrobiano con mayor frecuencia de efectos adversos³³.

En esta investigación no se separaron los datos de la frecuencia de bacterias según los grupos de edad, ni la resistencia bacteriana en muestras de adultos y niños, ya que solo una pequeña proporción de las muestras provenían de menores de 10 años de edad. Sin embargo, en forma conjunta con el estudio previo, este aspecto será sujeto de un subanálisis en la población pediátrica.

Las guías mexicanas de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la diarrea aguda en pediatría, con un espíritu eminentemente epidemiológico para prevenir resistencias bacterianas, sugieren no utilizar inicialmente antimicrobianos, a menos que existan datos clínicos que indiquen sepsis, que se demuestre una bacteria patógena en coprocultivo o con objeto de evitar la diseminación si la diarrea ocurre en una guardería. Esta guía toma en cuenta la alta frecuencia de diarrea de origen viral en los lactantes y preescolares y que, en caso de etiología bacteriana, la diarrea cura en 7 o 14 días aún sin antimicrobianos³⁴. En los adultos, se recomienda el uso de antimicrobianos si la diarrea persiste después de 24 a 48 h, si es grave o si el agente patógeno se ha

identificado³⁵. Otras medidas pueden contribuir a prevenir resistencias bacterianas a los antibióticos, como reforzar la educación médica en terapia antimicrobiana, evitar la libre venta de antibióticos, suprimir la utilización indiscriminada de antibióticos en el ganado y determinar periódicamente estudios de susceptibilidad a los antimicrobianos, la vigilancia epidemiológica es clave^{36,37}.

El tratamiento con antimicrobianos puede ser una valiosa herramienta en el control de las infecciones gastrointestinales, reduce la duración e intensidad de la enfermedad, previene complicaciones que pueden ser graves y puede disminuir su transmisión. La determinación periódica de los patrones locales, nacionales y mundiales de susceptibilidad antimicrobiana puede contribuir a un uso más racional de la terapia antimicrobiana. La situación epidemiológica puede diferir de una región a otra, sobre todo en un país de grandes dimensiones, como es México. Por ejemplo, la frecuencia de *Shigella* fue mayor en el sureste que en la ciudad de México. Por lo tanto, puede ser interesante evaluar otras regiones, distantes del centro del país.

En conclusión, en este estudio se encontraron datos similares a los del estudio previo realizado en pacientes con gastroenteritis aguda de la Ciudad de México: susceptibilidad a RIF en más del 98% de las cepas de bacterias enteropatógenas y una alta frecuencia de resistencia en los antimicrobianos más comúnmente utilizados, como AMP, T-S, NEO y FUR.

Limitaciones del estudio. Este no es un estudio epidemiológico de las causas de gastroenteritis aguda, de modo que no puede determinarse con estos datos la frecuencia de diarrea bacteriana en el total de causas de diarrea aguda. Aunque no está diseñado para investigar la prevalencia de las distintas bacterias causantes de gastroenteritis aguda, las bacterias incluidas en este estudio dependen de la frecuencia con la que los laboratorios de estas ciudades las detectan y, en cierta forma, reflejan la prevalencia local.

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.

Financiación

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

Conflicto de intereses

Alberto C. Frati es actualmente director médico de Alfa Wassermann S.A. de C.V., distribuidor de rifaximina en México; 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. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, et al., WGO Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: A global perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:12–20.
2. Cabrera- Gaytán DA, Maldonado-Burgos MA, Rojas-Mendoza T, et al. Enfermedad diarreica aguda en niños menores de cinco años de edad: aportación de los núcleos trazadores de vigilancia epidemiológica. 2012-2013. *Arch Invest Mat Infant.* 2013;5:118–25.
3. Ferreira GE, Munguía RN, Díaz OI, et al. Diarreas agudas y prácticas de alimentación en niños menores de cinco años en México. *Salud Pub Mex.* 2013;55 Supl. 2:314–22.
4. Secretaría de Salud. Enfermedades diarreicas agudas. Prevención, control y tratamiento. México: Secretaría de Salud; 2010.
5. Hernández Cortez C, Aguilera Arreola MG, Castro Escarpulli G. Situación de las enfermedades gastrointestinales en México. *Enf Inf Microbiol.* 2011;31:137–51.
6. Novoa-Faría O, Frati-Munari AC, Peredo MA, et al. Susceptibilidad de las bacterias aisladas de infecciones gastrointestinales agudas a la rifaximina y otros agentes antimicrobianos en México. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016;81:3–10.
7. Scarpignato C, Pelosini I. Experimental and clinical pharmacology of rifaximin, a gastrointestinal selective antibiotic. *Digestion.* 2006;73 Suppl 1:13–27.
8. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. *Diagnostic microbiology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott; 2000. p. 131–6.
9. Clinical Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 22 information supplement. M-100-522,2013.32(3).
10. Gomi H, Jiang Z, 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.
11. Ouyang-Latimer J, Jafri S, Van Tassel 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.
12. Hopkins KL, Mushtak 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.
13. 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.
14. Vrints M, Mairiaux E, van Meervenne 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.
15. Cantele A, Lääveri T, Mero S, et al. Antimicrobial increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis.* 2015;60:837–46.
16. Sack RB, Rahman M, Yunus M, et al. Antimicrobial resistance in organisms causing diarrheal disease. *Clin Infect Dis.* 1997;24 Suppl 1:S102–5.
17. Garau M, Latorre A, Alamo-Sanz M. Fosfomicina. Un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *E. coli*. *Enf Inf MicrobiolClin.* 2001;19:462–6.
18. Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: In vitro and in vivo antibacterial activity-A review. *Chemotherapy.* 2005;51 Suppl 1:67–72.

19. De Leo, Eftimiadi C, Schito GC. Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin. *Drugs Exptl Clin Res*. 1986;12:979–81.
20. 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.
21. Debbia EA, Maioli E, Roveta S, et al. Effect of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supr and sub-inhibitory concentration. *J Chemother*. 2008;29:61–9.
22. 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.
23. Della Marchina M, Renzi G, Palazzini E. Infectious diarrhea in the aged: Controlled clinical trial of rifaximin. *Chemother*. 1988;7:336–40.
24. Taylor D, Bourgeois AL, Ericsson CD, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of traveler diarrhea. *Am J Trop Med Hyg*. 2006;74:1060–6.
25. 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.
26. Johnson S, Schriever C, Galang M, et al. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis*. 2007;44:846–8.
27. DuPont HL, Haake R, Taylor DN. Rifaximin treatment of pathogen-negative travelers' diarrhea. *J Travel Med*. 2007;14:16–9.
28. Xue D, Gao J, Gilliland M 3rd, et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevent stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology*. 2014;146:484–96.
29. Brown EL, Xue Q, Jiang ZD, et al. Pretreatment of epithelial cells with rifaximin alters bacterial attachment and internalization profiles. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:388–96.
30. Fiorucci S, Distrutti E, Mencarelli A, et al. Inhibition of intestinal bacterial translocation with rifaximin modulates lamina propria monocytic cells reactivity and protects against inflammation in a rodent model of colitis. *Digestion*. 2002;66:246–56.
31. Cheng J, Shah YM, Ma X, et al. Therapeutic role of rifaximin in inflammatory bowel disease: Clinical implication of human pregnane X receptor activation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010;335:32–41.
32. Bajaj JS, Heuman DM, Sanyal AJ, et al. Modulation of the metabiome by rifaximin in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2013;8:e60042.
33. Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, et al. Emergency department visits for antibiotic associated adverse events. *Clin Infect Dis*. 2008;47:735–43.
34. Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea aguda en niños de dos meses a cinco años en el primero y segundo nivel de atención. Catálogo maestro de guías de práctica clínica. SSA-156-08 [consultado 23 Oct 2015]. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx.
35. Guía de práctica clínica. Atención, diagnóstico y tratamiento de la diarrea aguda en adultos en el primer nivel de atención. Catálogo maestro de práctica clínica SSA 106-08 [consultado 28 Oct 2015]. Disponible en: www.cenetec.salud.gob.mx.
36. Remes Troche JM. Reflexiones sobre la resistencia a antibióticos y que hacer al respecto. *Rev Gastroenterol Mex*. 2016;81:1–2.
37. Dar OA, Hasan R, Schlundt J, et al. Exploring the evidence base for national and regional policy intervention to combat resistance. *Lancet*. 2016;387:285–95.