



Actividad antibacteriana de la rifaximina y otros siete antimicrobianos contra bacterias enteropatógenas aisladas de niños con diarrea aguda

Fortino Solórzano-Santos,¹ Laura I Piña-Flores,² Guillermo Priego-Hernández,³
Araceli Sierra-Amor,⁴ Mussaret Zaidi-Jacobson,⁵ Alberto Carlo Frati-Munari,^{6,*}
Octavio Novoa-Farías⁷

¹ Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México; ² Laboratorio de Diagnóstico Clínico S.A. de C.V., Tuxtla Gutiérrez; ³ UNILAB. Villahermosa, Tabasco; ⁴ LAQUIMS, Veracruz; ⁵ Laboratorio Clínico del Hospital O'Hara, Mérida, Yucatán; ⁶ Departamento de Medicina Interna, Hospital Médica Sur. México, CDMX; ⁷ Unidad de Diagnóstico Microbiológico, Ciudad de México.

RESUMEN

La diarrea aguda de etiología infecciosa es causa frecuente de morbilidad y mortalidad en muchos países del mundo. *Shigella* sp., *Salmonella* sp. y *Escherichia coli* diarréogénica son los agentes bacterianos más comunes. **Objetivo:** Evaluar la actividad *in vitro* de la rifaximina y otros siete antimicrobianos que se prescriben contra bacterias reconocidas como patógenos intestinales, aislados en niños con diarrea aguda en cinco estados en México. **Material y métodos:** Se analizaron los aislamientos de coprocultivos obtenidos de pacientes menores de 18 años de edad que cursaran con diarrea aguda. Muestra por conveniencia de pacientes durante un periodo de 24 meses (de enero de 2014 a diciembre de 2015). Los aislamientos, identificación y susceptibilidad a antimicrobianos se realizaron siguiendo las normas internacionales. Se evaluaron ocho antimicrobianos en los que se incluyó rifaximina. **Resultados:** Se incluyeron 503 pacientes,

ABSTRACT

Infectious acute diarrhea is a frequent cause of morbidity and mortality in many countries of the world. *Shigella* sp., *Salmonella* sp. and diarrheogenic *Escherichia coli* are the most common bacterial agents. **Objective:** To evaluate *in vitro* activity of Rifaximin and other seven antimicrobials prescribed against intestinal pathogens bacteria, isolated in children with acute diarrhea in five states in Mexico. **Material and methods:** Isolates of fecal samples obtained from patients younger than 18 years old with acute diarrhea were analyzed. Patients were included during a 24 months period (January 2014 to December 2015). Isolates, identification and antimicrobial susceptibility were carried out according to international standards. Eight antimicrobials including rifaximin were evaluated. **Results:** Five hundred and three patients were included, 270 females (54%), with ages ranging from two to 18 years (mean \pm SD: 12.2 \pm 4), 7% were younger

* Correspondencia: ACFM, AFrati@alfawassermann.com
afratim@hotmail.com

Conflict of interests: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Solórzano-Santos F, Piña-Flores LI, Priego-Hernández G, Sierra-Amor A, Zaidi-Jacobson M, Frati-Munari AC et al. Actividad antibacteriana de la rifaximina y otros siete antimicrobianos contra bacterias enteropatógenas aisladas de niños con diarrea aguda. Rev Mex Pediatr 2018; 85(2):45-52.

[Antibacterial activity of rifaximin and other 7 antimicrobials against isolated enteropathogenic bacteria in children with acute diarrhea]

270 de sexo femenino (54%), con edades de 2 a 18 años (media ± DE: 12.2 ± 4), 7% eran menores de cinco años, con predominio de escolares (36%) y adolescentes (57%). Se obtuvo una mayor proporción de muestras de la Ciudad de México (61%). Se identificaron ocho géneros bacterianos, predominando *Escherichia coli*, en segundo lugar *Salmonella* sp. y en tercer lugar *Shigella* sp. La susceptibilidad a los antimicrobianos fue muy variable, considerando el global de enteropatógenos 100% fue susceptible a la rifaximina y sólo tuvieron una sensibilidad mayor de 70% a la ciprofloxacina y fosfomicina y menor de 60% a la neomicina, TMP/SMXZ y ampicilina con menor susceptibilidad a la ampicilina. En *E. coli* se observó una susceptibilidad de 19% a la ampicilina, 44% a la neomicina, 36% al TMP/SMXZ, 57% a la ciprofloxacina, 68% a la furazolidona y al cloranfenicol y 89% a la fosfomicina. **Conclusiones:** Las bacterias causantes de diarrea que predominaron en este estudio fueron *E. coli*, *Salmonella* sp. y *Shigella* sp. Es evidente la elevada resistencia existente en nuestro país a los antibióticos de uso común. Hubo una buena susceptibilidad *in vitro* a la rifaximina.

Palabras clave: Diarrea aguda, enteropatógenos, *E. coli*, *Shigella* sp., susceptibilidad antimicrobiana.

INTRODUCCIÓN

La diarrea aguda de etiología infecciosa continúa siendo causa frecuente de morbilidad y mortalidad en muchos países del mundo, aun en la actualidad. Se ha identificado una amplia gama de microorganismos causantes de la diarrea infecciosa aguda, siendo el rotavirus el agente más común, los norovirus son responsables de la mayoría de los brotes de gastroenteritis no bacteriana, y otros virus como los sapovirus, astrovirus y adenovirus han sido identificados como causantes de diarrea aguda. Dentro de los agentes bacterianos *Shigella* sp., *V. parahaemolyticus*, *Salmonella* sp. y *Escherichia coli* diarréogénica son los más comunes y *Campylobacter jejuni* tiene mayor prevalencia en los países desarrollados.¹⁻³

Independientemente del agente infeccioso causante de la diarrea aguda, el tratamiento está basado en esencia en la terapia de rehidratación oral y en casos graves en la terapia de rehidratación intravenosa, así como en mantener la alimentación o su reinicio lo más pronto posible. Como terapia adyuvante se han evaluado diversos medicamentos además de la terapia de rehidratación, pero hasta ahora ningún medicamento ha demostrado su eficacia basándose en criterios de la OMS (reducción de más de 30% de la producción de heces). Algunos estudios apoyan la utilidad del racecadotril y la loperamida (contraindicada en niños menores de 2 años), algunos probióticos logran disminuir la duración de la diarrea o

than five years, predominantly schoolchildren (36%) and adolescents (57%). A greater proportion of samples from Mexico City (61%) were obtained. Eight bacterial genera were identified, predominantly *Escherichia coli* (EC), secondly *Salmonella* sp. and thirdly *Shigella* sp. The susceptibility to antimicrobial agents was variable, considering the global enteropathogens, 100% were susceptible to rifaximin, with sensitivity greater than 70% for ciprofloxacin and fosfomycin and less than 60% neomycin, TMP/SMXZ and ampicillin. Lesser susceptibility to ampicillin was found. For *E. coli*, 19% susceptibility for ampicillin, 44% for neomycin, 36% for TMP/SMXZ, 57% for ciprofloxacin, 68% for furazolidone and chloramphenicol and 89% for fosfomycin was found. **Conclusions:** Most frequent bacteria causing diarrhea in this study were *E. coli*, *Salmonella* sp. and *Shigella* sp. The high resistance in our country to commonly used antibiotics is evident. There was a good *in vitro* susceptibility to rifaximin.

Key words: Acute diarrhea, enteropathogens, *E. coli*, *Shigella* sp., antimicrobial susceptibility.

la consistencia de las heces, pero no su volumen. El uso de antibióticos ha sido ampliamente discutido a través de los años, hay algunas indicaciones formales como en el caso de sospecha de infección sistémica asociada a diarrea aguda, shigelosis, cólera y en la diarrea invasiva (diarrea con sangre), esta última condición en especial en pacientes con enfermedades debilitantes o en lactantes menores de seis meses.^{4,5} Existen algunos estudios que revelan que el uso de antibióticos en el manejo de la diarrea del viajero puede resultar benéfico como tratamiento o como profilaxis;⁶ sin embargo, se requieren más evidencias para su recomendación.

Desafortunadamente, el amplio uso de antibióticos, ya sea por prescripción médica y con mayor frecuencia por automedicación, ha condicionado una elevada resistencia a los antimicrobianos de varias de las especies de enteropatógenos bacterianos asociados a diarrea aguda.^{7,8} La rifaximina es un antimicrobiano que alcanza altas concentraciones en la luz intestinal, lo que sugiere que puede ser potencialmente útil en casos de diarrea;⁹ no obstante, en México no se tiene información respecto a la susceptibilidad de cepas de bacterias enteropatógenas aisladas en niños. En este trabajo se evaluó la actividad *in vitro* de rifaximina, comparando su actividad con otros siete antimicrobianos de prescripción frecuente en nuestro medio contra agentes bacterianos reconocidos como patógenos intestinales, aislados en niños con diarrea aguda en cinco estados del país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron muestras para coprocultivo obtenidas de pacientes menores de 18 años de edad que cursaran con diarrea aguda (menos de una semana de evolución), tomadas en los siguientes centros: laboratorios LDC (Laboratorio de Diagnóstico Clínico, Tuxtla Gutiérrez); UNILAB Villahermosa, Tabasco; LAQUIMS, Veracruz, Veracruz; Laboratorio Clínico del Hospital O'Hara, Mérida, Yucatán y Unidad de Diagnóstico Microbiológico UDMSC, Ciudad de México. Se obtuvo una muestra por conveniencia de pacientes durante un periodo de 24 meses (de enero de 2014 a diciembre de 2015). Las muestras se tomaron por hisopado rectal y se colocaron en caldo de tetracionato, luego fueron analizadas en el laboratorio clínico de cada hospital. Las muestras fueron inoculadas en agar MacConkey, agar MacConkey-Sorbitol, agar Salmonella-Shigella, agar XLD, agar Campylobacter, agar Yersinia, agar TCBS y agar verde brillante. Se identificaron los aislamientos de manera bioquímica en cada laboratorio utilizando procesos y sistemas manuales y automatizados autoSCAN 4, WalkAway (MicroScan) o Vitek 2 (bioMérieux) con una probabilidad de aceptación > 95% en la identificación; la tipificación e identificación serológica que procedía en determinadas especies bacterianas (*E. coli*, *Salmonella* y *Shigella*) se realizó utilizando antisueros y reactivos de aglutinación o coaglutinación específicos marca Biorad32, Phadebact33, Oxoid34, Sanofi-Pasteur35, "O" Beli36 y Probac37. Las cepas fueron identificadas en cada laboratorio y enviadas a la Unidad de Diagnóstico Microbiológico UDMSC, CDMX para la realización estandarizada de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. Las cepas fueron conservadas y congeladas en caldo leche y caldo soya glicerol a -70° C. Se reidentificaron todas las cepas antes de realizar las pruebas de susceptibilidad a antimicrobianos. De cada paciente se seleccionó la cepa predominante que fuera potencialmente patógena.

Antimicrobianos y pruebas de susceptibilidad. Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos se realizaron con el método de difusión en agar para los siguientes antimicrobianos y concentraciones: cloranfenicol 30 µg/mL, neomicina 30 µg/mL, trimetoprim/sulfametoxazol 1.25/23.75 µg/mL (TMP/SMXZ), furazolidona 100 µg/mL, fosfomicina 50 µg/mL, ampicilina 10 µg/mL y ciprofloxacina 5 µg/mL. Para la rifaximina se hicieron pruebas de susceptibilidad con el método de microdilución. Debido a las concentraciones que alcanza la rifaximina en heces y

ante la ausencia de un valor de corte aceptado para definir sensibilidad o resistencia, se probaron las cepas a cuatro concentraciones de antimicrobiano 100 µg/mL, 200 µg/mL, 400 µg/mL y 800 µg/mL. Las cepas se consideraron susceptibles a una concentración ≤ 200 µg/mL, con sensibilidad intermedia a una concentración entre 400 y 800 µg/mL y resistentes a una concentración ≥ 800 µg/mL, tomando en consideración las observaciones de Dupont y cols.¹⁰ Las pruebas de susceptibilidad se hicieron de acuerdo con las guías internacionales Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).¹¹

Aspectos éticos: en virtud de que las muestras de coprocultivo se tomaron como parte del proceso de atención y el ensayo de susceptibilidad a antimicrobianos se realizó con los aislamientos bacterianos, no se obtuvo carta de consentimiento por parte del paciente.

Análisis estadístico

Para fines de análisis estadístico, los datos se concentraron en hojas electrónicas. Las variables de interés fueron: especie o fenotipo, género, edad, grupos etarios, tipo de infección fuente del aislamiento, sensibilidad y resistencia a diversas dosis de los antibióticos: rifaximina, neomicina, fosfomicina, ampicilina, TMP/SMXZ, ciprofloxacina, furazolidona y cloranfenicol. Se aplicaron métodos de estadística descriptiva para conocer el desempeño de estas variables, estos métodos cubrieron tablas de frecuencia absoluta y porcentual, tablas de contingencia, histogramas y medidas de resumen estadístico (media y desviación estándar).

RESULTADOS

Se incluyeron 503 pacientes, 270 de sexo femenino (54%) y 233 de sexo masculino (46%), con edades de 2 a 18 años (media ± DE: 12.2 ± 4), 7% eran menores de cinco años, predominando los escolares (36%) y adolescentes (57%). Se obtuvo una mayor proporción de muestras de la Ciudad de México (61%), siguiendo en orden de frecuencia Tabasco (12.7%), Chiapas y Yucatán (9.3% cada uno) y Veracruz (7.4%).

Se identificaron ocho géneros bacterianos con predominio de *Escherichia coli* (EC), principalmente EC enteropatógena (ECEP) y de ellas ECEP A, en segundo lugar *Salmonella* sp. y en tercer lugar *Shigella* sp.; en menor proporción se aislaron *Aeromonas* sp., *Plesiomonas* sp., *Campylobacter* sp., *Yersinia* sp. y *Vibrio* sp. (Cuadro 1). No hubo diferencia en la frecuencia

de enteropatógenos en relación con el estado del país donde fueron tomadas las muestras.

La susceptibilidad a los antimicrobianos fue muy variable, considerando el global de enteropatógenos 100% fue susceptible a la rifaximina y sólo tuvieron una sensibilidad mayor de 70% a la ciprofloxacina y fosfomicina y menor de 60% a la neomicina, TMP/SMXZ y ampicilina, con tendencia a menor susceptibilidad a la ampicilina (Figura 1).

De acuerdo con los géneros bacterianos y fenotipos, para *E. coli* se detectó una susceptibilidad de 19% a la ampicilina, 44% a la neomicina, 36% al TMP/SMXZ, 57% a la ciprofloxacina, 68% a la furazolidona y al cloranfenicol, y 89% a la fosfomicina. Las cepas de *Shigella* sp. tuvieron una muy baja sensibilidad a la ampicilina (19%), a la furazolidona (22%) y a la neomicina (40%), baja al TMP/SMXZ (63%), a la fosfomicina (71%) y al cloranfenicol (75%) y sólo a la ciprofloxacina 100%. Del género *Salmonella* las cepas tuvieron muy baja susceptibilidad a la ampicilina (49%), a la neomicina (54%), al cloranfenicol (57%) y a la furazolidona (67%), baja al TMP/SMXZ (71%) y a la fosfomicina (86%) y sólo mayor

de 90% a la ciprofloxacina (94%). En cuanto a las *Aeromonas* se observó prácticamente nula susceptibilidad a la ampicilina (12%) y muy baja a la furazolidona (57%) y a la neomicina y al cloranfenicol (91%) (Cuadro 2).

En el análisis global de susceptibilidad a la rifaximina 92% de las cepas pueden considerarse sensibles y 8% medianamente sensibles, no hubo cepas resistentes (Cuadro 3). De acuerdo con el género bacteriano fueron sensibles a < 200 µg/mL de rifaximina 100% de *Aeromonas*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Plesiomonas*, *Yersinia* y *Campylobacter*, 85% de las *E. coli* fueron sensibles y el restante 15% medianamente sensibles, sólo 4/13 cepas de ETEC requirieron > 400 µg/mL y < 800 µg/mL (Cuadro 4).

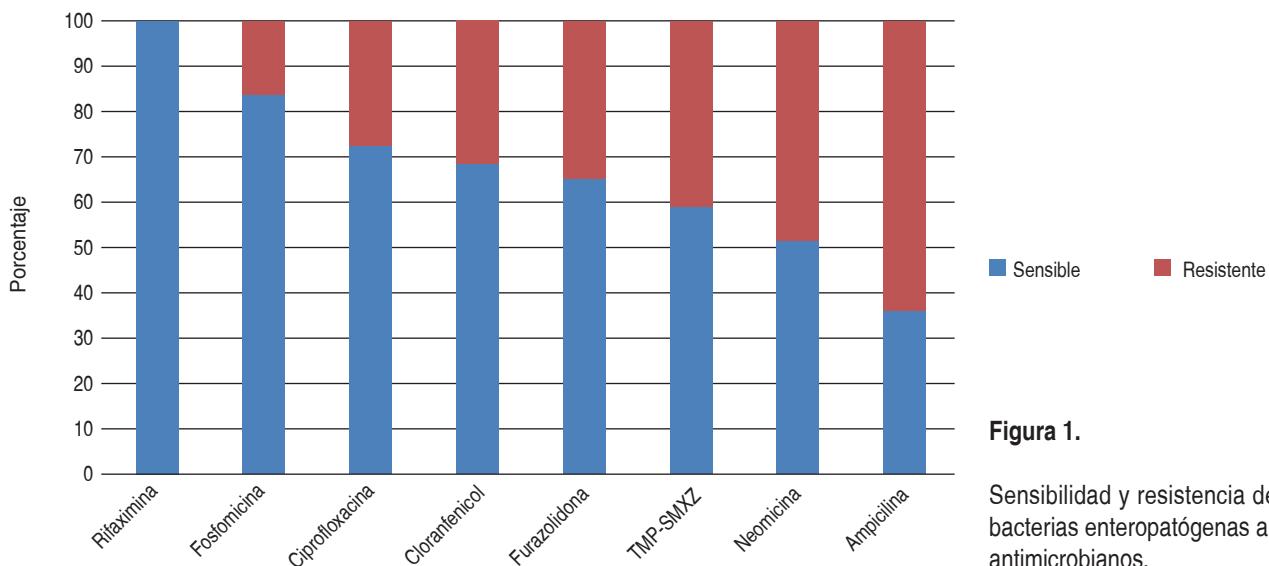
DISCUSIÓN

Gracias a las diferentes campañas de salud, los cambios en las condiciones sanitarias, la utilización de agua potable entubada, el mayor consumo de agua hervida o embotellada han disminuido los casos de diarrea aguda en el país. Las madres son más cuidadosas con los lactantes, lo que sumado a la vacunación contra rotavirus ha favorecido una menor morbilidad por diarrea en los niños.

En este estudio se realizó un seguimiento de dos años de los casos de niños con diarrea aguda en cinco estados de la República Mexicana, seleccionándose aquellos en los que se aisló algún enteropatógeno conocido. En esta muestra hubo un predominio de escolares y adolescentes y una baja frecuencia de menores de cinco años, probablemente por ser mayor el número de casos ambulatorios. Se obtuvo una muestra más grande de niños de la Ciudad de México. De las muestras obtenidas en los estados estudiados del país la distribución de enteropatógenos mostró un franco predominio de *Escherichia coli* (principalmente enteropatógena), en segundo lugar *Salmonella* sp. y en tercer lugar *Shigella* sp., que es semejante a lo observado en países en vías de desarrollo como la India.¹² Con menor frecuencia se aislaron *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Campylobacter*, *Yersinia* y *Vibrio*, que tienen semejanzas con otros reportes a nivel internacional y nacional, refiriéndose en algunos predominio de *Shigella* o *Campylobacter*, relacionado con el nivel socioeconómico de cada país.^{1-3,8,13,14} En esta muestra en 6.6% de los casos hubo aislamiento de *Aeromonas* sp., cuya forma más común de infección en humanos es la diarrea, con un cuadro clínico que varía de diarrea simple a disentería invasiva masiva y se considera que es un patógeno que debe investigarse en los casos de diarrea aguda en niños.¹⁵

Cuadro 1. Bacterias identificadas en 503 niños con diarrea aguda.

Especies bacterianas	N	%
<i>Escherichia coli</i> enteropatógena A (ECEP A)	133	26.4
<i>Escherichia coli</i> enteropatógena B (ECEP B)	12	02.4
<i>Escherichia coli</i> enteropatógena C (ECEP C)	97	19.3
<i>Escherichia coli</i> enterotoxigénica (ECET)	13	02.6
<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa hemorrágica (ECEH)	4	00.7
<i>Salmonella</i> A	54	10.7
<i>Salmonella</i> B	33	6.5
<i>Salmonella</i> C1	19	3.8
<i>Salmonella</i> C2	17	3.4
<i>Salmonella</i> D	16	3.2
<i>Salmonella</i>	1	0.2
<i>Shigella</i> A	22	4.3
<i>Shigella</i> B	9	1.8
<i>Shigella</i> C	4	0.8
<i>Shigella</i> D	3	0.6
<i>Shigella</i> sp.	3	0.6
<i>Shigella</i> sonnei	1	0.1
<i>Aeromonas</i>	33	6.6
<i>Campylobacter jejuni</i>	9	1.8
<i>Yersinia enterocolitica</i>	8	1.6
<i>Plesiomonas</i>	6	1.2
<i>Vibrio</i> sp.	6	1.2

**Figura 1.**

Sensibilidad y resistencia de 503 bacterias enteropatógenas a ocho antimicrobianos.

Es preocupante la elevada resistencia a los antimicrobianos evaluados, pero especialmente a la ampicilina, neomicina, TMP/SMXZ y furazolidona, lo cual es resultado del abuso en su empleo en cualquier caso de diarrea aguda, algunas formulaciones de estos antimicrobianos siguen siendo de prescripción libre o autoprescripción. Sólo alrededor de 30% de las cepas evaluadas fueron sensibles a la ampicilina, lo cual permite sugerir que este antimicrobiano debe dejar de prescribirse en pacientes con diarrea, ya que por un lado tendrá nula o baja posibilidad de éxito y por otra, sigue contribuyendo a la aparición de múltiples mecanismos de resistencia. En Kenia varios de los enteropatógenos alcanzan más de 90% de resistencia, con multirresistencia elevada al TMP/SMXZ, a los macrólidos y a algunos aminoglucósidos.¹⁶ Dentro de los antimicrobianos evaluados se observó mejor susceptibilidad antimicrobiana a la ciprofloxacina; sin embargo, este antimicrobiano debe utilizarse con reserva en población pediátrica.

La rifaximina es un antibiótico semisintético derivado de la rifamicina, con un anillo piridoimidazol adicional que hace que la rifaximina sea prácticamente no absorbible y que no se vea afectada por los ácidos gástricos. Al ser ingerida menos de 1% de la dosis administrada (unos cuantos nanogramos/mL) puede detectarse en la sangre tanto en voluntarios sanos como en pacientes con lesiones de mucosas, el compuesto es recuperado sin cambios en las heces después de ingerir

800 mg dos veces al día. Pueden alcanzarse hasta 8,000 µg por gramo de heces, detectándose concentraciones menores incluso seis días después de la ingestión. Este antibiótico fue comercializado en 1987 en Italia y a principios de esta década se comercializó en Europa y Estados Unidos de Norteamérica.¹⁷

En nuestro país recientemente se realizaron dos estudios en cepas aisladas de pacientes adolescentes y adultos,^{18,19} en los cuales la frecuencia de enteropatógenos fue diferente a la que se encontró en niños en esta investigación. En los estudios *in vitro* realizados en este trabajo fue posible observar que 100% de las cepas probadas fueron susceptibles a la rifaximina, lo cual sugiere que puede ser un antimicrobiano útil en el manejo de algunos casos de diarrea aguda de expresión moderada a grave, en los que está aceptado el uso de antibióticos. No existen ensayos clínicos que hayan demostrado la superioridad de la rifaximina en el manejo de la diarrea aguda, por lo que ciertos grupos de investigadores están en proceso de su realización. Algunos reportes sugieren su utilidad en casos de diarrea aguda en adultos y niños.²⁰⁻²²

CONCLUSIONES

Se ha demostrado que la rifaximina es eficaz en el tratamiento de la diarrea del viajero, en el síndrome de intestino irritable, en el sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado y en la prevención de la encefalopatía

Cuadro 2. Sensibilidad de 503 cepas de enteropatógenos de acuerdo con especie o fenotipo a ocho antimicrobianos.

Especie o fenotipo	Rifaximina		Neomicina		Fosfomicina		Ampicilina		TMP/SMXZ*		Ciprofloxacina		Furazolidona		Cloranfenicol		
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N
ECEPB	12	100.0	4	33.3	12	100.0	4	33.3	7	58.3	5	41.7	6	50.0	4	33.3	
ECEPC	97	100.0	43	44.3	88	90.7	21	21.6	31	32.0	38	39.2	79	81.4	65	67.0	
ECEPA	133	100.0	63	47.4	112	84.2	45	33.8	72	54.1	81	60.9	68	51.1	82	61.7	
<i>E. coli</i> (ETEC)	13	100.0	3	23.1	9	69.2	1	7.7	5	38.5	6	46.2	8	61.5	10	76.9	
<i>E. coli</i> (ECEH)	4	100.0	3	75.0	4	100.0	0	0.0	0	0.0	4	100.0	4	100.0	4	100.0	
<i>Shigella A</i>	22	100.0	8	36.4	14	63.6	8	36.4	17	77.3	22	100.0	12	54.5	22	100.0	
<i>Shigella B</i>	9	100.0	5	55.6	9	100.0	2	22.2	1	11.1	9	100.0	1	11.1	9	100.0	
<i>Shigella C</i>	4	100.0	1	25.0	2	50.0	0	0.0	4	100.0	4	100.0	0	0.0	1	25	
<i>Shigella D</i>	3	100.0	0	0.0	1	33.3	2	66.7	3	100.0	3	100.0	1	33.3	1	33.3	
<i>Shigella sonnei</i>	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0	
<i>Shigella</i> sp.	3	100.0	3	100.0	3	100.0	0	0.0	1	33.3	3	100.0	3	100.0	1	33.3	
<i>Salmonella B</i>	33	100.0	22	66.7	30	90.9	27	81.8	24	72.7	33	100.0	23	69.7	19	57.6	
<i>Salmonella A</i>	54	100.0	26	48.1	38	70.4	29	53.7	45	83.3	54	100.0	39	72.2	37	68.5	
<i>Salmonella D</i>	16	100.0	7	43.8	14	87.5	7	43.8	6	37.5	16	100.0	13	81.3	8	50.0	
<i>Salmonella C1</i>	19	100.0	10	52.6	17	89.5	4	21.1	12	63.2	19	100.0	18	94.7	12	63.2	
<i>Salmonella C2</i>	17	100.0	10	58.8	16	94.1	8	47.1	17	100.0	12	70.6	3	17.6	8	47.1	
<i>Salmonella</i>	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	
<i>Vibrio</i> spp.	6	100.0	4	66.7	5	83.3	3	50.0	5	83.3	6	100.0	5	83.3	5	83.3	
<i>Yersinia enterocolitica</i>	8	100.0	1	12.5	8	100.0	2	25.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0	8	100.0	
<i>Campylobacter jejuni</i>	9	100.0	9	100.0	9	100.0	8	88.9	5	55.6	5	55.6	9	100.0	9	100.0	
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	6	100.0	4	66.7	6	100.0	4	66.7	4	66.7	6	100.0	6	100.0	6	100.0	
<i>Aeromonas</i> sp.	33	100.0	30	90.9	22	66.7	4	12.1	27	81.8	28	84.8	19	57.6	30	90.9	

* TMP/SMXZ = Trimetoprim/sulfametoxyzol.

hepática. Existe un posible efecto benéfico en el tratamiento de la enfermedad diverticular no complicada y en la prevención de la diverticulitis recurrente.²³ Los agentes causales de diarrea del viajero incluyen las diferentes especies o fenotipos de *E. coli*, *Campylobacter* sp., *Shigella* sp., *Salmonella* sp., contra los cuales existe

actividad antimicrobiana de rifaximina, lo que ha originado que se proponga como una buena alternativa para el tratamiento y profilaxis en esta entidad.^{24,25} En los casos de sobrecrecimiento bacteriano intestinal en niños con síndrome de intestino irritable se ha logrado un buen resultado con la rifaximina y no se han observado efectos colaterales a la ingestión del antibiótico.^{26,27}

Aunque este estudio tiene un sesgo de selección de las cepas, pues se analizaron sólo las consideradas enteropatógenas, los resultados reflejan la frecuencia con la que participan los diferentes géneros y fenotipos de los microorganismos asociados a la producción de diarrea aguda. Al no contar con la información clínica de los pacientes, ya que sólo se recolectaron las muestras de laboratorio, no es posible precisar cuántos de los casos correspondieron a diarrea complicada. Este trabajo presenta el análisis más reciente de los enteropatógenos asociados a diarrea en niños con perfil de susceptibilidad antimicrobiana, en el que se hace evidente la elevada resistencia que existe en nuestro país a los antibióticos de uso común. Estos hallazgos

Cuadro 3. Concentraciones requeridas de rifaximina en 503 aislamientos de bacterias entéricas en niños con diarrea aguda.

Concentración	Rifaximina		
	N	%	% Acumulado
< 100 µg/mL	365	72.56	72.56
< 200 µg/mL	98	19.48	92.05
< 400 µg/mL	36	7.16	99.2
< 800 µg/mL	4	0.8	100
Total	503	100	

Cuadro 4. Sensibilidad de 503 cepas de bacterias enteropatógenas a diferentes concentraciones de rifaximina.

Especie o fenotipo	Concentraciones requeridas de rifaximina				Total
	< 100 µg/mL	< 200 µg/mL	< 400 µg/mL	< 800 µg/mL	
<i>ECEP B</i>	3	2	7	0	12
<i>ECEP C</i>	79	6	11	0	96
<i>ECEP A</i>	71	44	18	0	133
<i>Shigella A</i>	22	0	0	0	22
<i>Shigella B</i>	9	0	0	0	9
<i>Shigella C</i>	4	0	0	0	4
<i>Shigella D</i>	2	1	0	0	3
<i>E. coli</i> (ETEC)	9	0	0	4	13
<i>E. coli</i> (ECEH)	4	0	0	0	4
<i>Salmonella B</i>	20	13	0	0	33
<i>Salmonella A</i>	39	15	0	0	54
<i>Salmonella D</i>	10	6	0	0	16
<i>Salmonella C1</i>	16	3	0	0	19
<i>Salmonella C2</i>	15	2	0	0	17
<i>Vibrio</i> spp.	6	0	0	0	6
<i>Yersinia enterocolitica</i>	4	4	0	0	8
<i>Campylobacter jejuni</i>	7	2	0	0	9
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	6	0	0	0	6
<i>Aeromonas</i> sp.	33	0	0	0	33
<i>E. coli</i> (ECEP) C	1	0	0	0	1
<i>Shigella</i> sp.	3	0	0	0	3
<i>Salmonella</i>	1	0	0	0	1
<i>Shigella sonnei</i>	1	0	0	0	1
Total	365	98	36	4	503

obligan a reflexionar en el mejoramiento del control en la prescripción de antibióticos.

Agradecimientos

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

REFERENCIAS

1. Patzi-Vargas S, Zaidi MB, Perez-Martinez I, León-Cen M, Michel-Ayala A, Chauvabel D et al. Diarrheagenic *Escherichia coli* carrying supplementary virulence genes are an important cause of moderate to severe diarrhoeal disease in Mexico. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015; 9(3): e0003510.
2. Njuguna C, Njeru I, Mgamb E, Langat D, Makokha A, Ongore D et al. Enteric pathogens and factors associated with acute bloody diarrhoea, Kenya. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 477.
3. Shen H, Zhang J, Li Y, Xie S, Jiang Y, Wu Y et al. The 12 gastrointestinal pathogens spectrum of acute infectious diarrhea in a Sentinel Hospital, Shenzhen, China. *Front Microbiol.* 2016; 7: 1926.
4. Kang G, Thuppal SV, Srinivasan R, Sarkar R, Subashini B, Venugopal S et al. Racecadotril in the management of rotavirus and non-rotavirus diarrhea in under-five children: two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Indian Pediatr.* 2016; 53(7): 595-600.
5. http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/156_GPC_ENFERMEDAD_DIARREICA_AGUDA_EN_NINOS/RER_Diarrea_Aguda.pdf
6. Lalani T, Maguire JD, Grant EM, Fraser J, Ganesan A, Johnson MD et al. Epidemiology and self-treatment of travelers' diarrhea in a large, prospective cohort of department of defense beneficiaries. *J Travel Med.* 2015; 22(3): 152-160.
7. Ochoa TJ, Ruiz J, Molina M, Del Valle LJ, Vargas M, Gil AI et al. High frequency of antimicrobial drug resistance of diarrheagenic *Escherichia coli* in infants in Peru. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 81(2): 296-301.
8. Langendorf C, Le Hello S, Moumouni A, Gouali M, Mamaty AA, Grais RF et al. Enteric bacterial pathogens in children with diarrhea in Niger: diversity and antimicrobial resistance. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0120275.
9. Cellai L, Colosimo M, Marchi E, Venturini AP, Zanol G. Rifaximin (L/105), a new topical intestinal antibiotic: pharmacokinetic study after single oral administration of 3H-rifaximin to rats. *Chemioterapia.* 1984; 3(6): 373-377.
10. DuPont HL, Jiang ZD. Influence of rifaximin treatment on the susceptibility of intestinal Gram-negative flora and enterococci. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(11): 1009-1011.
11. Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), editor. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-second informational supplement. M100-S22. CLSI, Wayne, PA, USA. 2012.
12. Rathaur VK, Pathania M, Jayara A, Yadav N. Clinical study of acute childhood diarrhoea caused by bacterial enteropathogens. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(5): PC01-PC05.
13. Estrada-Garcia T, Lopez-Saucedo C, Thompson-Bonilla R, Abonce M, Lopez-Hernandez D, Santos JI et al. Association of diarrheagenic *Escherichia coli* pathotypes with infection and diarrhea among Mexican children and association of atypical enteropathogenic *E. coli* with acute diarrhea. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(1): 93-98.
14. Tobias J, Kassem E, Rubinstein U, Bialik A, Vutukuru SR, Navaro A et al. Involvement of main diarrheagenic *Escherichia coli*, with emphasis on enteroaggregative *E. coli*, in severe non-epidemic pediatric diarrhea in a high-income country. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 79.
15. Soltan-Dallal MM, Mazaheri-Nezhad Fard R, Kavan-Talkhabi M, Aghaiyan L, Salehipour Z. Prevalence, virulence and antimicrobial resistance patterns of *Aeromonas* spp. isolated from children with diarrhea. *Germs.* 2016; 6(3): 91-96.
16. Shah M, Kathiiko C, Wada A, Odoyo E, Bundi M, Miringu G et al. Prevalence, seasonal variation, and antibiotic resistance pattern of enteric bacterial pathogens among hospitalized diarrheic children in suburban regions of central Kenya. *Trop Med Health.* 2016; 44: 39.
17. Gobernado M, Ponce J. Rifaximin. *Rev Esp Quimioter.* 2004; 17(2): 141-53.
18. Novoa-Farias O, Frati-Munari AC, Peredo MA, Flores-Juárez S, Novoa-García O, Galicia-Tapia J et al. Susceptibility of bacteria isolated from acute gastrointestinal infections to rifaximin and other antimicrobial agents in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2016; 81(1): 3-10.
19. Novoa-Farias O, Frati-Munari AC, Peredo MA, Flores-Juárez S, Novoa-García O, Galicia-Tapia J et al. Susceptibility to rifaximin and other antimicrobials of bacteria isolated in patients with acute gastrointestinal infections in Southeast Mexico. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017; 82(3): 226-233.
20. Macías-Parra M, Ramírez-Sandoval P, Rodríguez-Weber MA, González-Saldaña N, Arzate-Barbosa P, Navarrete-Delgadillo N et al. Eficacia y seguridad de rifaxamina en el tratamiento del episodio diarreico agudo en niños de seis meses a cinco años. *Rev Enf Inf Pediatr.* 2002; 15(61): 23-28.
21. Hong KS, Kim JS. Rifaximin for the treatment of acute infectious diarrhea. *Therap Adv Gastroenterol.* 2011; 4(4): 227-235.
22. Frisari L, Viggiano V, Pelagalli M. An open, controlled study of two non-absorbable antibiotics for the oral treatment of paediatric infectious diarrhoea. *Curr Med Res Opin.* 1997; 14(1): 39-45.
23. Shayto RH, Abou-Mrad R, Sharara AI. Use of rifaximin in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(29): 6638-6651.
24. Layer P, Andresen V. Review article: rifaximin, a minimally absorbed oral antibacterial, for the treatment of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31(11): 1155-1164.
25. Alajbegovic S, Sanders JW, Atherty DE, Riddle MS. Effectiveness of rifaximin and fluoroquinolones in preventing travelers' diarrhea (TD): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2012; 1: 39.
26. Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Filoni S, Vitale G, Tortora A et al. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(10): 1314-1320.
27. Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, Hupertz V. Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49(4): 400-404.