

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN NIÑOS CON SÍNDROME DIARREICO AGUDO BACTERIANO EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE RIOBAMBA, ECUADOR

¹Norma-Cecilia Toaquiza-Aguagallo, ¹Jacinto Mera-Balseca,
²Rosa-María Toasa-López, ^{1,3}Manuel Morales-Yuste.

¹Escuela de Bioquímica y Farmacia. Facultad de Ciencias.
Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Chimborazo, Ecuador.

²Hospital Pediátrico Alfonso Villagómez de Riobamba. Laboratorio clínico.
Chimborazo, Ecuador.

³Departamento de Parasitología. Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.
Granada, España.

e-mail: cecytoaquiza@gmail.com

Resumen

Entre las principales causas de morbimortalidad infantil se encuentra el síndrome diarreico agudo (SDA) de origen bacteriano, lo que, asociado al importante incremento de bacterias resistentes a los tratamientos antibióticos, constituye un problema de salud pública que afecta a países desarrollados y en vías de desarrollo. En el presente estudio, se ha determinado la resistencia de *Escherichia (E.) Coli* y otras bacterias enteropatógenas frente a antibióticos en niños con SDA de origen bacteriano atendidos en el Hospital Pediátrico Alfonso Villagómez Román del cantón Riobamba, Ecuador. Se examinaron 1924 muestras de heces diarreicas y, sobre la base del diagnóstico médico inicial, fueron seleccionadas para coprocultivo 106 muestras. El trabajo ha permitido identificar un alto porcentaje de niños infectados con *E. coli* potencialmente patógena (95,1%), y se han verificado diversas resistencias antibióticas frente a dicho agente bacteriano. Estos ensayos han evidenciado la existencia de un elevado porcentaje de cepas de *E. coli* multirresistentes y productoras de SDA en los niños, con las consecuentes implicaciones sobre la consecución de los objetivos terapéuticos e integridad física de los pacientes.

Palabras claves: multirresistencia, síndrome diarreico agudo, *Escherichia coli*, pediatría

Abstract

Acute Diarrheal Syndrome of bacterial origin is one of the main causes of infant morbi-mortality, which along with the significant increase of bacteria resistant to the antibiotic treatments, represent a public health issue affecting both developed and developing countries. In the present work, the resistance levels of *Escherichia (E.) coli* and other enteropathogenic bacteria have been assessed against antibiotics on children with ADS of bacterial origin, who were treated in the Pediatric Hospital Alfonso Villagómez Román, at Riobamba (Ecuador). 1924 samples of diarrheal feces have been examined, 106 of which were selected according to the initial medical diagnosis. The study has allowed identifying a high percentage of children infected with potentially pathogenic *E. coli* (95,1%), and several antibiotic resistances against this bacterial agent have been proved. Thus, the tests have revealed the existence of a large proportion of multiresistant *E. coli* strains, which cause ADS in children and make a negative effect on the achievement of their therapeutic goals and physical integrity.

Keywords: multidrug resistance, acute diarrheic syndrome, *Escherichia coli*, pediatrics

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana a los antibióticos es un fenómeno que se da desde que se iniciaron los primeros tratamientos con penicilina (1). De forma general, las resistencias siempre están relacionadas con el material genético, y existen dos tipos: aquellas mediadas por mecanismos intrínsecos o presentes de forma natural en el genoma bacteriano —AmpC o β -lactamasa—, y las mediadas por procesos adquiridos o mutaciones en genes y que pueden transmitirse a través de elementos móviles del genoma tales como plásmidos, transposones, bacteriófagos, etc. (2). Este segundo tipo de resistencias se debe, por tanto, a la presión selectiva que ejercen ciertos grupos de antibióticos sobre las bacterias. En la actualidad, se conocen más de 1000 resistencias mediadas por β -lactamasas en bacterias gramnegativas, enzimas capaces de romper los anillos β -lactámicos, evadiendo así la acción de diversos grupos de antibióticos (3). En un principio, se estableció que la principal causa de aparición de resistencias bacterianas era el uso inapropiado de medicamentos antimicrobianos destinados a humanos, en especial por la disminución de los tiempos de tratamiento y el empleo de concentraciones subterapéuticas. Actualmente sabemos que además del factor humano existen otros relacionados con la medicina veterinaria o la promoción del crecimiento y la medicina preventiva en agricultura, acuicultura y horticultura que están disparando la aparición de resistencias. Se ha estimado que solo para estas tres últimas ramas productivas son generadas entre 100.000 y 200.000 toneladas/año de antibióticos (4). A estos elementos causantes de resistencias adquiridas hay que sumar el efecto de la propia polución ambiental sobre los microorganismos, fenómeno que, en los últimos años, ha adquirido especial importancia (5). La presencia de cepas bacterianas patógenas resistentes a los tratamientos convencionales es un problema que en las últimas décadas se ha visto incrementado a nivel mundial, con especial impacto en los países tanto desarrollados como en vías de desarrollo, y con el consecuente incremento de la morbimortalidad de la población expuesta (6).

La diarrea es una alteración del movimiento intestinal con consecuencias sobre el número de deposiciones —aumento—, la consistencia de estas —semisólida o líquida— y su volumen por incremento del contenido en agua de las heces. Se presenta como un mecanismo de protección y defensa contra las anomalías, infecciosas o no, que pueden afectar a la microbiota intestinal. En el caso de la diarrea de etiología infecciosa, el organismo trata de expulsar al agente patógeno con el objeto de res-

tablecer el equilibrio del entorno gástrico. Sin embargo, cuando este mecanismo de defensa natural adquiere carácter crónico o se presenta de forma aguda, puede resultar incluso más nocivo que el propio microorganismo causal, en especial por la deshidratación que puede provocar en el individuo afectado (7, 8). La clasificación de las diarreas como agudas o crónicas/persistentes depende de la forma de aparición, duración y etiología de las deposiciones. Mientras que las diarreas agudas aparecen de forma abrupta, se resuelven en las primeras cuatro semanas y se asocian a infecciones, la forma persistente presenta una evolución de más de cuatro semanas, puede resultar en secundarias a infecciones complicadas con otras alteraciones, como malnutrición, o son debidas a defectos congénitos ligados a la digestión y/o absorción (9). La diarrea agua o SDA constituye la principal causa de muerte infantil en países en vías de desarrollo, con una media de 1 a 3 episodios anuales y una mortalidad que varía entre el 20% y el 25% (10, 11).

Existen diferentes mecanismos fisiopatológicos que pueden dar origen al SDA; los más comunes son los de carácter osmótico y secretor. La forma más eficiente de diferenciar ambos tipos de diarrea es mediante diagnóstico de exclusión de las causas de la diarrea osmótica, que suele deberse a la ingestión de sales —fosfato o sulfato de magnesio—, polisacáridos de difícil absorción —manitol o sorbitol— o por déficit de enzimas presentes en la mucosa intestinal —lactasa—. Sin embargo, la diarrea secretora se debe a desequilibrios en la absorción-secreción de electrolitos u otras anomalías que afectan a la motilidad intestinal de origen neuro-endocrino o metabólico (12).

Entre las principales causas de los estados diarreicos se encuentran los procesos infecciosos originados por virus, parásitos y bacterias (13). Las infecciones virales suelen ser especialmente agresivas, mientras que un elevado

porcentaje de las de carácter bacteriano son autolimitantes y no es necesario recurrir a tratamiento farmacológico, siendo suficiente la restitución de líquidos y electrolitos que permita contrarrestar los efectos de la propia diarrea. No obstante, existen grupos de riesgo en los cuales la posibilidad de complicaciones por sepsis es elevado, destacándose los neonatos y niños de corta edad. En estas situaciones, el diagnóstico preliminar de laboratorio es necesario, ya que la instauración de una terapia antimicrobiana apropiada puede suponer la diferencia entre la consecución de los objetivos terapéuticos o la pérdida del paciente (14). Tampoco podemos descartar que el diagnóstico basado en la simple evidencia clínica podría llevar a errores por las múltiples patologías no infecciosas que pueden derivar en diarrea —síndrome de colon irritable, neoplasias colónicas, inflamación intestinal, síndrome de mala absorción o insuficiencia pancreática, entre otras— (15).

Dentro del grupo de las bacterias productoras de infecciones intestinales, la familia *Enterobacteriaceae* (enterobacterias) adquiere especial importancia por su ubiquidad, encontrándose en agua, suelo y plantas, así como en la propia flora intestinal de animales y del hombre. Algunos de estos bacilos gramnegativos —*E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Morganella morganii*, *Proteus spp.*, *Providencia spp.*, *Serratia spp.*, etc.— presentes en la microbiota intestinal, en determinadas circunstancias, pueden comportarse como patógenos oportunistas (16). La bacteria *E. coli* se ha convertido en los últimos años en un agente especialmente problemático a nivel mundial por el amplio espectro de resistencias que es capaz de generar, mostrando múltiples patrones de expresión génica de la ya referida β -lactamasa, capaz de conferirle multiresistencia antibiótica (17, 18).

En función del síndrome que originan, son conocidos seis grandes grupos de

E. coli productora de diarrea: enteropatógenas, enterotoxigénicas, enteroinvasoras, enterohemorrágicas, difusamente adherentes y enteroagregativas (19). Las variantes enteroagregativas y enteropatógenas de *E. coli* producen diarrea secretora mediante activación de diversos mecanismos celulares. Estos bacilos colonizan el tracto gastrointestinal y activan la respuesta inflamatoria, incluyendo la respuesta mediada por enterotoxinas que afectan a las funciones de absorción (20). Los mediadores inflamatorios implicados son prostaglandinas, leucotrienos, bradiquininas y óxido nítrico (21).

Tomando como premisa inicial todos los aspectos referidos, en el presente trabajo se establecieron como objetivos la determinación de la etiología infecciosa de los SDA en niños que acudían a una unidad pediátrica de Riobamba; la prevalencia de *E. coli* en dichos síndromes y los porcentajes de resistencia bacteriana frente a los principales antibióticos utilizados en la zona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar y recolección de muestras

La investigación se llevó a cabo en el Hospital Pediátrico Alfonso Villagómez Román (HPAVR) del cantón Riobamba, Ecuador. La población total fueron los niños atendidos entre junio y noviembre de 2014, que acudieron a los servicios médicos mostrando síndrome diarreico agudo de tipo infeccioso. Para el diagnóstico coprológico inicial, se utilizaron 1924 muestras de heces, de las cuales 106 fueron seleccionadas para la realización de los coprocultivos en función de una serie de criterios preestablecidos como la presencia de polimorfonucleares, mucus, sangre y el propio criterio del profesional médico a cargo.

Análisis coprológico inicial

Las heces de los niños fueron receptadas en el laboratorio de análisis inmediatamente después de su recolección. Como criterios de inclusión/exclusión iniciales se estableció que los niños no debían haber sido tratados con antibióticos, al menos 72 horas antes de la toma de muestras, y la garantía de ausencia de contaminación por orina en las heces. Todos los recipientes fueron debidamente identificados mediante una codificación específica.

Aislamiento e identificación microbiana

En la fase de cultivo, se utilizó el procedimiento de siembra en caldo de enriquecimiento selectivo de tetratonato; a continuación, los microorganismos fueron aislados en medio Agar Sangre y Agar MacConkey. Cada incubación se efectuó durante 24 horas.

A los microorganismos grampositivos se les realizaron las siguientes pruebas: catalasa, coagulasa, observación del halo de hemólisis y sensibilidad a la bacitracina. Los bacilos gramnegativos fueron seleccionados y sometidos a una batería de pruebas bioquímicas: TSI o Triple Sugar Iron; SIM o Sulfuro, Indol, movilidad; Citrato y Ureasa.

Ensayos de resistencia o antibiograma

Se determinó la susceptibilidad antibiótica mediante difusión en agar con discos de papel impregnados en antibiótico, con base en el diámetro del halo de inhibición.

Durante la determinación de la resistencia bacteriana de *E. coli*, se consideraron los siguientes grupos según lo establecido por De la Rosa-Fraile y Prieto-Prieto (2006) (22): resistencia a los antibióticos de un grupo o familia de antibióticos, resistencia a tres o más agentes antimicrobianos de diferentes grupos.

Los antibióticos incluidos en el ensayo fueron: β -lactámicos —penicilinas: ampicilina + sulbactam (10/10 mcg), amoxicilina + ácido clavulánico (20/10 mcg)—; cefalosporinas: ceftriaxona (30 mcg), cefuroxima (30 mcg). aminoglucósidos —gentamicina (10 mcg), amikacina (30 mcg), kanamicina (30 mcg)—, sulfonamidas —sulfametoxazol combinado con trimetoprim o sulfatrimetoprim (23,75/1,25 mcg)—. fosfónico —fosfomicina (50 mcg)—.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los valores obtenidos, se recurrió al software informático SPSS versión 20.0 para Windows. La relación existente entre la multirresistencia de *E. coli* y la edad de los niños se determinó mediante la prueba Chi cuadrado (χ^2), con una significación estadística del 5%.

Resultados y discusión

De las 1924 muestras de heces, el 57% (1097) de los niños con SDA son de sexo masculino y el 43% (827) de sexo femenino. Estos porcentajes son similares a los obtenidos por Jafari *et al.* (2008) (19) en una población con edades comprendidas entre 5 y más de 60 años, lo cual

parece indicar que la distribución por edades de los casos de SDA se mantiene similar en edades superiores a las de los niños incluidos en nuestro ensayo. Miranda Candelario *et al.* (2011) (23) han registrado esta misma distribución en niños de entre 0-6 meses y más de 5 años. Aunque, según las fuentes consultadas, no existe una clara justificación para tal diferencia de porcentajes, los resultados obtenidos por Molbak *et al.* (1997) (24) indican que el riesgo de padecer procesos diarreicos en niños de corta edad es superior en el sexo masculino. Son necesarios nuevos estudios que permitan determinar cuál es la causa de estas diferencias, en especial si los hábitos de comportamiento de los niños pueden incrementar el riesgo de contagio respecto a las niñas o si, por el contrario, existe dimorfismo sexual en la susceptibilidad a la infección por este tipo de patógenos (25).

El 29% de las muestras diarreicas contenían polimorfonucleares, mientras que, como era de esperar, el 51% presentaron rotavirus (cuadro 1). La presencia de leucocitos polimorfonucleares se asocia principalmente a infecciones de tipo invasivo. DeWitt *et al.* (1985) (26) observaron que el mejor predictor para diarreas producidas por patógenos bacterianos en niños son los polimorfonucleares, con una sensibilidad diagnóstica del 85% y una especificidad del 88%; aunque otros autores consideran que la ausencia de leucocitos polimorfonucleares en heces no es necesariamente indicativo de diagnóstico negativo a estos agentes infecciosos (27).

Del total de heces que mostraron polimorfonucleares, el 88% presentaron *mucus* y el 4%, sangre. La sangre en heces de individuos con diarrea agua es indicativo de formas infecciosas invasivas, siendo atribuible en el caso concreto de *E. coli* a las variantes enteroinvasoras de la bacteria (28). Aunque la presencia de *mucus* en las heces de individuos con SDA ha sido con frecuencia referida en

Etiología	Frecuencia (casos)	Porcentaje (%)
Polimorfonucleares	552	29
Rotavirus	987	51
Mixtas (polimorfonucleares + rotavirus)	162	8
Otras causas	223	12
Total	1924	100

Cuadro 1. Frecuencia del SDA según diagnóstico

infecciones bacterianas, también puede ocurrir en infecciones parasitológicas por *Cryptosporidium parvum* o *Giardia lamblia*, entre otros, y por rotavirus (29), lo cual justificaría los elevados porcentajes de heces con *mucus* detectados en nuestro estudio; en especial por el alto número de individuos que presentaron rotavirus.

La mayor prevalencia de SDA de tipo infeccioso se detectó en niños menores de 2 años, observándose una tendencia inversamente proporcional entre el incremento de la edad y los porcentajes de infecciones bacterianas (cuadro 2). Un grupo de expertos en epidemiología de la salud infantil pertenecientes a la Organización Mundial de la Salud ha realizado un metaanálisis sobre la mortalidad mundial por diarrea en niños menores de 5 años, describiendo pautas de distribución de las muertes por diarrea crecientes en función de los grupos de edad: 0 a 6 días, 7 a 27 días, 28 a 364 días, 1 a 4 años, a excepción del grupo de 1 a 4 años, en el cual se registró un ligero descenso del número de casos respecto al grupo anterior (30). Carpenter *et al.* (2008) (31) observaron que una práctica muy frecuente en el ámbito clínico es realizar diagnóstico coprológico a edades tempranas o en pacientes con pocas recidivas, reduciéndose dicho procedimiento a favor del tratamiento antimicrobiano sin diagnóstico previo conforme aumenta la edad del paciente o el número de episodios. Tal práctica puede conducir, sin duda, a la aparición de resistencias por aplicación de tratamientos sin conocer la base etiológica de las infecciones y, por tanto, a la morbimortalidad asociada.

El 76% de los coprocultivos desarrollaron crecimiento bacteriano, mientras que el 24% no presentaron bacterias. Existen varias causas que podrían explicar dicha ausencia de crecimiento microbiano. Como es sabido, la etiología de los SDA es muy diversa, pudiendo deberse este porcentaje a individuos con procesos

Edad	Frecuencia (casos)	Porcentaje (%)
< 24 meses	38	36
25-47 meses	29	27
48-71 meses	19	18
72-95 meses	13	12
> 96 meses	7	7
Total	106	100

Cuadro 2. Edad de niños a los que se les realizó coprocultivo

diarreicos de etiología no infecciosa; uso de ciertos medicamentos, síndrome de colon irritable, neoplasia o inflamación a nivel del colon, síndrome de malabsorción, insuficiencia pancreática, o desórdenes en la motilidad intestinal, entre otros (15). Por otra parte, existe la posibilidad de que, aunque se estableció el criterio de que los pacientes no hubiesen sido tratados previamente con agentes antibióticos, en algunos casos, estos niños podrían haber recibido terapia antibiótica en otras instituciones privadas o públicas o, como se viene observando cada vez con mayor frecuencia, hayan sido medicados por personas cercanas no profesionales de la sanidad (32, 33).

En lo relativo a las especies implicadas, el 95,1% de las infecciones intestinales en los niños con SDA del HPAVR estaban causadas por *E. coli*. Estos porcentajes mayoritarios han sido descritos en diversos estudios, donde *E. coli* fue referida como la causa más común de diarrea infecciosa (27, 34). El reducido 4% de pacientes que mostraron sangre en heces hace pensar que la mayor parte de estas bacterias no son enteroinvasoras o enterohemorrágicas, aunque no debemos descartar que la variante enterotoxigénica también ha sido asociada a heces sanguinolentas

Antibiótico	Enterobacterias		<i>E. coli</i>	
	Sensibilidad (%)	Resistencia (%)	Sensibilidad (%)	Resistencia (%)
Ceftriaxona	67,9	32,1	70,1	29,9
Cefuroxina	67,9	32,1	70,1	29,9
Gentamicina	77,8	22,2	55,8	44,2
Amikacina	82,7	17,3	83,1	16,9
Sulfatrimetroprim	34,6	65,4	35,1	64,9
Fosfomicina	72,8	27,2	72,7	27,3
Amoxicilina + Ác. clavulánico	65,4	34,6	62,3	37,7
Ampicilina + Silbatam	59,3	40,7	59,7	40,3
Kanamicina	58,0	42,0	59,7	40,3

Cuadro 3. Resistencia y sensibilidad bacteriana frente a los antibióticos ensayados

(7). En función del país o la zona geográfica, otros patógenos como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.*, o *Shigella spp.* pueden alcanzar igual o superior prevalencia a la obtenida por nosotros con *E. coli* (12, 29, 35).

En lo que respecta a la respuesta frente a antibióticos (cuadro 3), las enterobacterias presentan un alto porcentaje de resistencia frente al sulfatrimetoprim (Sulfametoxazol/Trimetoprim) (65,4%). La resistencia frente a estos antibióticos es conocida desde hace décadas, aunque se ha visto especialmente intensificada en los últimos años. Ya desde los años cincuenta se describieron fenómenos de transferencia de resistencias a las sulfonamidas entre *E. coli* y *Shigella*, dos especies que, como se ha mencionado, son comunes en los coprocultivos. Aunque algunos autores como Huovinen (2001) (38) han indicado que dicha combinación de antibióticos está contraindicada en el tratamiento de los procesos infecciosos gastrointestinales por los elevados porcentajes de resistencia, el sulfatrimetoprim continúa siendo, en muchos lugares, el tratamiento de primera elección en pacientes pediátricos.

Al igual que ocurre de forma general con las enterobacterias, en los casos de SDA por *E. coli* se observa un alto porcentaje de resistencia frente al sulfatrimetoprim (64,9%), mientras que la mayor sensibilidad se ha registrado en los tratamientos con amikacina (83,1%). Resultados similares obtuvieron Paniagua-Contreras *et al.* (2007) (37) en México con niños de entre 2 y 12 años, aunque la resistencia frente a la amikacina obtenida por estos autores ha sido muy inferior (6%) con la cepas de *E. coli* enterotoxigénicas, equivalente a lo ocurrido con la ceftriaxona (5% frente al 29,9% obtenido por nosotros).

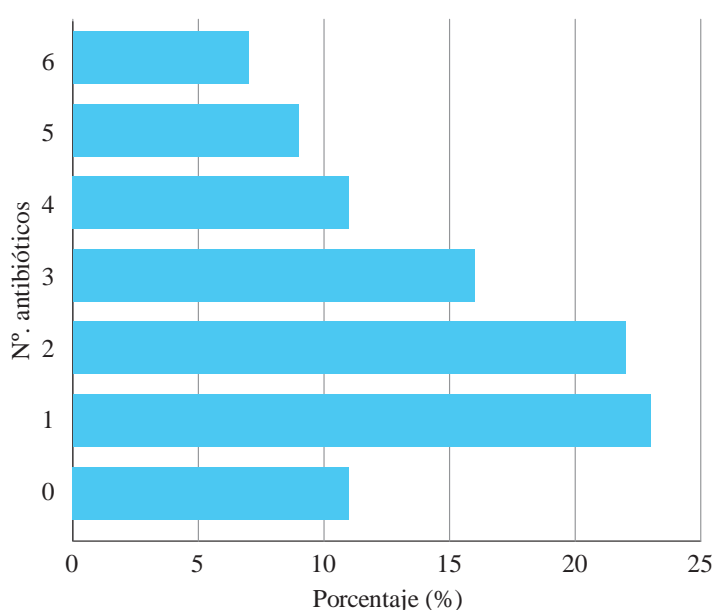


Figura 1. Distribución porcentual del total de bacterias estudiadas en función del número de antibióticos frente a los que son resistentes.

Salles *et al.* (2013) (38) han realizado un trabajo de revisión científica donde se aportan datos sobre infecciones resistentes a tratamientos antibióticos producidas por gramnegativos. Según el citado estudio, Ecuador es el segundo país de América Latina en porcentaje de cepas de *E. coli* con β -lactamasas de amplio espectro aisladas a partir de infecciones gastrointestinales. Además, al igual que nosotros, estos autores encontraron que la amikacina es uno de los antibióticos más efectivos frente a *E. coli*, solo superado por dos fármacos pertenecientes al subgrupo de los carbapenem —ertapenem y imipenem—.

Del total de bacterias aisladas, un 27% presentaron multiresistencia, entendida como resistencia a más de tres antibióticos (figura 1). Los fenómenos de multiresistencia bacteriana son ampliamente conocidos, habiendo adquirido tal importancia y dimensión que, en la actualidad, ya podemos hablar de enterobacterias multiresistentes y extremadamente resistentes (39). La problemática asociada a estas resistencias acumuladas radica en la variedad de mecanismos causantes, como pueden ser inactivaciones mediadas por enzimas o modificaciones que inhiben o afectan a las interacciones antibiótico-diana bacteriana (40). La compleja etiología de las multiresistencias hace que los tratamientos simples a menudo resulten inefectivos, por lo que cada vez se hace más necesaria la administración combinada de estos agentes y el diseño de nuevas moléculas. Como se ha indicado, las mutaciones se deben a acumulación de polimorfismos en diversas regiones del genoma bacteriano que confieren a estos organismos la capacidad de resistir a la acción de uno o varios antibióticos (41). Si se pretende caracterizar genéticamente una determinada cepa con el objeto de establecer la terapia más efectiva, estas mutaciones asociadas complican sobremanera dicha tipificación y la selección de posteriores tratamientos.

Estas alteraciones del genoma bacteriano explicarían que el 32,5% de cepas de *E. coli* aisladas en los coprocultivos resultaron multirresistentes o resistentes a antibióticos pertenecientes a tres o más grupos farmacológicos distintos (figura 2). Otros autores como Bustos *et al.* (1995) (42) han obtenido porcentajes en *E. coli* muy superiores, con 21 de 38 cepas multirresistentes (55%).

Mediante la prueba estadística de Chi cuadrado (χ^2 tabulado 9,49; χ^2 calculado 3,28) se determinó que la aparición de resistencias frente a *E. coli* no guardaba relación con la edad de los niños (cuadro 4), pudiendo deberse tal falta de correlación al uso previo de antibióticos, o a la infección con cepas que ya portaban resistencia para uno o varios de estos fármacos.

Conclusiones

Del total de casos pediátricos de SDA de origen bacteriano analizados, el mayor número de casos (95,1%) se ha debido a infecciones por *E. coli*, por lo que cualquier estrategia sanitaria enfocada sobre dicha especie tendría un especial impacto sobre el control de este tipo de síndromes en la región de estudio. Los bajos porcentajes de sangre en las muestras (4%) podrían indicar reducida presencia de cepas enteroinvasoras de *E. coli*, aunque son necesarios nuevos estudios de caracterización molecular que avalen estos resultados. Mientras que la edad de los niños es inversamente proporcional a la infección por enterobacterias, con mayor número de casos a menores edades, no se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre las *E. coli* resistentes y la variable edad. Este dato resulta importante ya que podría explicar, al menos parcialmente, la transferencia de cepas de *E. coli* portadoras de resistencias o multirresistencias a la población infantil; o incluso un mal empleo de las terapias antibióticas a cortas edades. Los considerables porcentajes de resistencia registrados, tanto por parte de enterobacterias como de *E. coli* en concreto, de

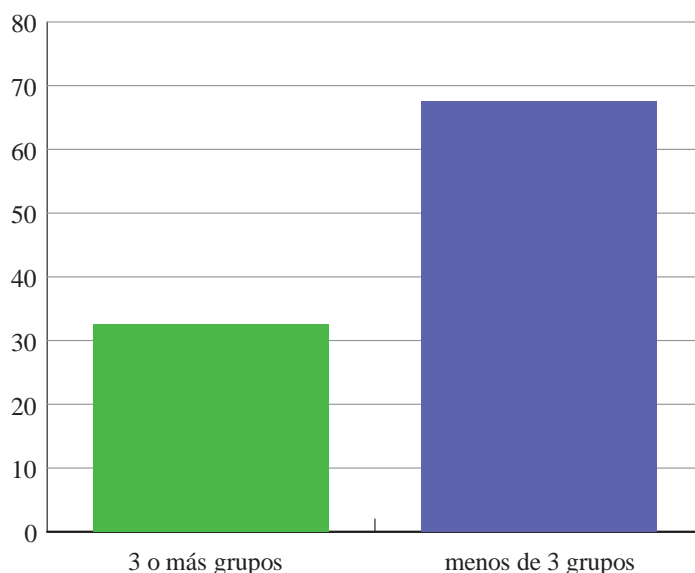


Figura 2. Resistencia de *E. coli* a los distintos grupos de antibióticos

Edad	Resistentes	No resistentes	Total
< 24 meses	9	22	31
25-47 meses	9	10	19
48-71 meses	4	10	14
72-95 meses	3	8	11
> 96 meses	0	2	2
Total	25	52	77

Cuadro 4. Edad de los niños que mostraron *E. Coli* resistente

nuevo justificarían las teorías mencionadas. La amikacina se muestra como la terapia más efectiva en todos los casos, mientras que el sulfatrimetoprim ha manifestado tales porcentajes de resistencia que debería ser considerado como tratamiento contraindicado para el tratamiento del SDA de origen bacteriano en las poblaciones seleccionadas. Por último, los valores porcentuales de resistencia microbiana obtenidos para enterobacterias (entre 17,3% y 65,4%) y el caso concreto de *E. coli* (entre 16,9% y 64,9%) son indicadores del actual problema terapéutico al que nos enfrentamos, y de un futuro poco prometedor en caso de que la tendencia de aparición e incremento en las resistencias se mantenga en los próximos años.

Agradecimientos

Los autores del presente artículo agradecen al Hospital Pediátrico Alfonso Villagómez Román del cantón Riobamba (Chimborazo, Ecuador) por el apoyo material y humano para la ejecución del proyecto.

R eferencias

1. Abraham EP, Chain E. 1988. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. 1940. *Rev Infect Dis.* 10: 677–678.
2. Alekshun MN, Levy SB. 2007. Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. *Cell.* 128: 1037–1050.
3. Davies J, Davies D. 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 74: 417–433.
4. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. 2013. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 13 (12): 1057–98.
5. Wellington EM, Boxall AB, Cross P, Feil EJ, Gaze WH, Hawkey PM et al. 2013. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in gram-negative bacteria. *Lancet Infect Dis.* 13 (2): 155-65.
6. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014; 2014.
7. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. 2001. Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis.* 32: 331–350.
8. Enríquez-Blanco H, Rodríguez JT, Schneider R. Síndrome de intestino irritable y otros trastornos relacionados. México: Editorial Médica Panamericana; 2010.
9. Thapar N, Sanderson IR. 2004. Diarrhoea in children: an interface between developing and developed countries. *Lancet.* 363: 641–653.
10. Koletzko S, Osterrieder S. 2009. Acute Infectious Diarrhea in Children. *Dtsch Arztebl Int.* 106 (33): 539–548.
11. Bern C. Diarrhoeal diseases. En: Murray CJL, Lopez AD, Mathers CD (editors). *The global epidemiology of infectious diseases.* Genova, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2004.
12. Baldi F, Bianco MA, Nardone G, Pilotto A, Zamparo E. 2009. Focus on acute diarrhoeal Disease. *World J Gastroenterol.* 15 (27): 3341-3348.
13. Vargas M, Gascon J, Casls C, Schellenberg D, Urassa H, Kahigwa E, et al. 2004. Etiology of diarrhea in children less than five years of age in Ifakara, Tanzania. *Am J Med Hyg.* 70 (5): 536-539.
14. Diniz-Santos DR, Silva LR, Silva N. 2006. Antibiotics for the empirical treatment of acute infectious diarrhea in children. *Braz J Infect Dis.* 10 (3): 217-27.
15. Thomas PD, Forbes A, Green J, Howdle P, Long R, Playford R, et al. 2003. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea, 2nd edition. *Gut.* 52 (Suppl V): v1–v15.
16. Fariñas MC, Martínez-Martínez L. 2013. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 31 (6): 402–409.
17. Díaz MA, Hernández-Bello JR, Rodríguez-Baño J, Martínez-Martínez L, Calvo J, Blanco J, et al. 2010. Diversity of *Escherichia coli* Strains Producing Extended-Spectrum β -Lactamases in Spain: Second Nationwide Study. *J Clin Microbiol.* 48 (8): 2840–2845.
18. García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. 2011. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter.* 24 (2): 57-66.
19. Jafari F, Shokrzadeh L, Hamidian M, Salmanzadeh-Ahrabi S, Zali MR. 2008. Acute diarrhea due to Enteropathogenic bacteria in patients at hospitals in Tehran *Jpn J Infect Dis.* 61: 269-273.
20. Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. 2009. Diagnosis and Treatment of Acute or Persistent Diarrhea. *Gastroenterology.* 136 (6): 1874–1886.
21. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, et al. 2001. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 32: 331-351.
22. De la Rosa-Fraile M, Prieto-Prieto J. *Microbiología en ciencias de la salud: conceptos y aplicaciones.* Tercera edición. Madrid: Editorial Elsevier España; 2006.

23. Miranda-Candelario J, Huamaní-Egocheaga R, Ordóñez-Tanchiva K, Campos-Luyo M, Campos-Noriega C. 2011. Manejo de la enfermedad diarreica aguda en niños hospitalizados en el hospital III Grau EsSalud. *Acta Med Per.* 28 (2): 146-149.
24. Molbak K, Jensen H, Ingholt L, Aaby P. 1997. Risk Factors for Diarrheal Disease Incidence in Early Childhood: A Community Cohort Study from Guinea-Bissau. *Am J Epidemiol.* 146 (3): 273-282.
25. Giefing-Kröll C, Berger P, Lepperdinger G, Grubeck-Loebenstein B. 2015. How sex and age affect immune responses, susceptibility to infections, and response to vaccination. *Aging Cell.* 14: 309-321.
26. DeWitt TG, Humphrey KF, McCarthy P. 1985. Clinical Predictors of Acute Bacterial Diarrhea in Young Children. *Pediatrics.* 76 (4): 551 -556.
27. Klein EJ, Boster DR, Stapp JR, Wells JG, Qin X, Clausen CR, et al. 2006. Diarrhea Etiology in a Children's Hospital Emergency Department: A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 43: 807-813.
28. Díaz-Mora JJ, Madera M, Pérez Y, García M, León K, Torres M. 2009. Segundo consenso sobre enfermedad diarreica aguda en pediatría (parte 1). Generalidades en diarrea aguda. *Arch Venez Puer Ped.* 72 (4): 139-145.
29. Larrosa-Haro A, Ruiz-Pérez M, Aguilar-Benavides S. 2002. Utilidad del estudio de las heces para el diagnóstico y manejo de lactantes y preescolares con diarrea aguda. *Sal Púb Méx.* 44 (4): 328-334.
30. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. 2013. Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children <5 Years of Age: A Systematic Review. *PLOS ONE.* 8 (9): 1-11.
31. Carpenter LR, Pont SJ, Cooper WO, Griffin MR, Dudley JA, Arbogast P, et al. 2008 Stool cultures and antimicrobial prescriptions related to infectious diarrhea. *J Infect Dis.* 197: 1709-1712.
32. Yoginder K, Chitkara MD. 2005. Limited Value of Routine Stool Cultures in Patients Receiving Antibiotic Therapy. *Am J Clin Pathol.* 123: 92-95.
33. Fajardo-Zapata AL, Méndez-Casallas FJ, Hernández-Niño JF, Molina LH, Tarazona AM, Nossa C, et al. 2013. La automedicación de antibióticos: un problema de salud pública. *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.).* 29 (2): 226-235.
34. Notario R, Morales E, Carmelengo E, Borda N, Binsztein N, Depetris A, et al. 1993. Microorganismos enteropatógenos en niños con diarrea aguda en dos hospitales de Rosario, Argentina. *Rev Med.* 53 (4): 289-299.
35. Miljković-Selimović B, Babić T, Stojanović P. 2010. Bacterial Etiology of Diarrheal Syndrome. *Scientific J Fac Med Niš.* 27(2): 55-62.
36. Huovinen P. 2001. Resistance to Trimethoprim-Sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis.* 32: 1608-1614.
37. Paniagua-Contreras GL, Monroy-Pérez E, Vaca-Pacheco S. 2007. Fenotipos de resistencia a antibióticos en cepas de *Escherichia coli* diarreogénicas detectadas en infantes mediante reacción en cadena de la polimerasa multiplex. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 70 (4): 158-167.
38. Salles MJC, Zurita J, Mejía C, Villegas MV. 2013. Resistant Gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. Review Article. *Epidemiol Infect.* 141: 2459-2472.
39. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Guadiol C, et al. 2015. Diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 33 (5): 337.e1-337.e21.
40. Daza-Pérez RM. 1998. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.* 22 (3): 57-67.
41. Nikaido H. 2009. Multidrug Resistance in Bacteria. *Annu Rev Biochem.* 78: 119-146.
42. Bustos E (editor). 1995. Transferencia plasmidial de multirresistencia en cepas enteropatógenas de *Escherichia coli* serotipo 0111. *Revista Chilena de Pediatría:* 445-449.