

AZITROMICINA EN DIARREA AGUDA, NECESIDAD DE ENFOQUE ONE HEALTH

RODOLFO NOTARIO^{1*}, NOEMÍ BORDA¹, JULIETA FREIJE¹, ESTEBAN PEYRONEL¹, LUCIANO VALLECILLO¹, TELMA GAMBANDÉ²

1) Hospital Español de Rosario, Servicio de Microbiología

2) Cátedra de Microbiología Virología y Parasitología, Facultad de Ciencias Médicas, UNR

Resumen

El uso de antimicrobianos (ATM) en diarrea tiene indicaciones precisas, tanto para los casos de diarrea aguda como para la relacionada con viajes. Un estudio in vitro del siglo pasado encontró que algunos antibióticos podían inducir la liberación de toxina Shiga por una de las especies de *Escherichia coli*, lo cual podría aumentar el riesgo de síndrome urémico hemolítico (SUH). Estudios posteriores demostraron que algunos inducen la producción de Stx2, como los que actúan a nivel del ADN o de la pared, pero otros que actúan inhibiendo la síntesis proteica, particularmente la azitromicina, no solo no lo hacen sino que tienen un efecto protector, disminuyendo el porcentaje de SUH, la sobrevida y el tiempo de excreción de la bacteria en heces. Las especies de bacterias enterovirulentas varía en las distintas regiones. En nuestro hospital, en los últimos años (2020 a 2024), se aisló *Campylobacter jejuni* en 45 pacientes, *Salmonella entérica* en 29 y *Shigella* spp en 15, todas ellas productoras de diarreas inflamatorias que podrían requerir ATM. Ninguna de los 89 aislamientos fue resistente a azitromicina. La epidemiología cambió a través del tiempo. En Rosario *Salmonella entérica* serovar Typhimurium era el más comúnmente aislado. Los criaderos de aves ponedoras se colonizaron con *S. entérica* serovar Enteritidis, se produjeron brotes por consumo de mayonesa en todo el mundo y ese serovar fue resistente a los nitrofuranos por el empleo de ese ATM en la industria. *Campylobacter jejuni* que era sensible a quinolonas, que eran los ATB de elección para los casos que requirieran tratamiento antibacteriano, se volvió resistente y los mismo aislados en casos de diarrea en seres humanos se hallaron también en pollos, probablemente por el uso de enrofloxacin en los planteles de pollos. Por esa razón, las fluoroquinolonas no están indicadas actualmente en el tratamiento empírico. Sugerimos el empleo de azitromicina para los casos de diarrea aguda que requieran tratamiento empírico y para los casos de diarrea del viajero en que esté indicado. El hallazgo de bacterias resistentes en seres humanos, en el resistoma de los animales, cuyos desechos van al ambiente, se requiere el enfoque con una perspectiva One Health coordinada entre sectores de medicina humana, veterinaria, industria y recursos naturales al que adhieran los países, coordinados a través de la OMS

Palabras Clave: Diarrea, enteritis, colitis, antibióticos, diarrea del viajero, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, azitromicina, Una Salud

* Dirección postal: Uriburu 918.

Correo electrónico: rodolfonotario@gmail.com

AZITHROMYCIN IN ACUTE DIARRHEA, A ONE HEALTH APPROACH IS NEEDED

Abstract

The use of antimicrobials agents (ATM) in diarrhea has specific indications for both acute and travel-related diarrhea. An *in vitro* study from the last century found that some antibiotics could induce the release of Shiga toxin by one of the *Escherichia coli* species, which could increase the risk of hemolytic uremic syndrome (HUS). Subsequent studies showed that some ATM induce the production of Stx2, such as those that act at the DNA or wall cell level, but others that act by inhibiting protein synthesis, particularly azithromycin, not only do not do so but actually have a protective effect, decreasing the percentage of HUS, excretion time of the bacteria in feces, and increase survival. The species of enterovirulent bacteria vary in different regions. In our hospital, in recent years (2020 to 2024), *Campylobacter jejuni* was isolated in 45 patients, *Salmonella enterica* in 29, and *Shigella* spp in 15, all of them causing inflammatory diarrhea that could require ATM. None of the 89 isolates were resistant to azithromycin. The epidemiology changed over time. In Rosario, *Salmonella enterica* serovar Typhimurium was the most commonly isolated. Currently, in laying hen farms, *S. enterica* serovar Enteritidis colonized the chicken farm. Outbreaks due to mayonnaise consumption occurred worldwide, and this serovar was resistant to nitrofurans due to the use of this ATM in the industry. *Campylobacter jejuni*, which was previously sensitive to quinolones, the antibiotic of choice for cases requiring antibacterial treatment, became resistant. The same isolates from cases of diarrhea in humans were also found in chickens, probably due to the use of enrofloxacin in chicken flocks. For this reason, fluoroquinolones are not currently indicated for empirical treatment. We suggest the use of azithromycin for cases of acute diarrhea requiring empirical treatment and for cases of traveler's diarrhea where it is indicated. The discovery of resistant bacteria in humans, in the resistome of animals, whose waste is released into the environment, requires a One Health approach coordinated by the human medicine, veterinary, industrial, and natural resources sectors, to which countries adhere, coordinated through the WHO.

Key words: Diarrhea, enteritis, colitis, antibiotics, traveler's diarrhea, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, azithromycin, One Health

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con antimicrobianos en pacientes con diarrea aguda es controvertido. Hay que distinguir dos situaciones diferentes, la diarrea adquirida en la comunidad y la diarrea del viajero, ambas transmitidas mediante el agua, los alimentos, las manos o en hombres que tienen sexo con hombres (HSH).^{1,2}

La diarrea aguda, frecuente en niños, pero con un aumento en adultos en los últimos años, suele ser autolimitada, pero hay casos que requieren tratamiento empírico: en pacientes con fiebre, moco, pus o sangre en heces, prolongación de los síntomas, posibilidad de diarrea con bacteriemia o en pacientes inmunosuprimidos.^{3,4} La demostración de que sulfametoxazol-trimetoprima (TMS) podía aumentar la producción de toxina de Shiga por *Escherichia coli* enterohemorrágico (ECEH) y, por ende, el riesgo de síndrome urémico hemolítico (SUH), abonó la postura de quienes sugieren no emplear antimicrobianos (ATM) en niños con diarrea.⁵

A partir de allí, numerosos trabajos encontraron que

otros ATM carecen de ese efecto y pueden contribuir a disminuir los casos de SUH, disminuir la mortalidad, reducir la duración del cuadro diarreico y el tiempo de excreción de la bacteria en heces.

En diarrea del viajero, se ha puntualizado en qué situaciones puede ser útil el empleo de tratamiento empírico.

La frecuencia de cada uno de los agentes enterovirulentos varía de una región a otra y también en el tiempo.

El empleo de ATM como factores de engorde en los criaderos de animales para consumo, ha ocasionado que las bacterias adquieran resistencia frente a los ATM que antes eran eficaces para todos los microorganismos incriminados y sus desechos pasan al ambiente y a los ríos lo que exige un trabajo coordinado.

El objetivo de este trabajo fue analizar las bacterias predominantes en nuestro medio, sus porcentajes de resistencia a los antibióticos (ATB) y determinar qué ATB es de elección para un probable tratamiento empírico tanto en diarrea aguda como en diarrea del viajero.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se tomaron los aislamientos más recientes obtenidos de casos de diarrea en el Servicio de Microbiología del Hospital Español de Rosario entre 2020 y 2024. Las muestras fueron obtenidas antes de tratamiento ATM en frasco estéril, se eligieron moco, pus o sangre si los hubiere, se sembraron como fue descrito anteriormente,⁶ se identificaron por métodos manuales y serológicos y confirmados por métodos automatizados (Vitek, MALDI-TOF), la sensibilidad a los ATM se efectuó según las recomendaciones y puntos de corte de CLSI. Consideramos las especies de *Salmonella*, *Shigella*, y *Campylobacter*. Las serovariedades se determinaron en Inei Anlis C. Malbrán

RESULTADOS

Entre 2020 y marzo de 2024 analizamos los aislamientos de bacterias enterovirulentas de adultos y niños, 45 de *Campylobacter*, 29 de *Salmonella entérica*, 15 de *Shigella* spp (7 de *Shigella flexnerii* y 6 de *Shigella sonnei*). No consideramos las categorías enterovirulentas de *E. coli* porque su aislamiento actual fue casi nulo en el período analizado (tres aislados).

En la Tabla 1 pueden verse los porcentajes de resistencia a los ATB, de los aislados de especies de *Salmonella enterica* y de *Shigella* spp.

En la Tabla 2 se presentan los porcentajes de resistencia de especies termofílicas de *Campylobacter*.

Las serovariedades de *Salmonella entérica* (no tifoidea) fueron: Infantis, Give, Poona/Farmsen, Stanley, Typhimurium y Paratyphi B. Los serotipos de *Shigella flexneri* fueron: 3b y 1.

Tabla 1. porcentajes de resistencia de aislamientos de *Salmonella enterica* y *Shigella* spp, en heces entre 2020 y 2024.

	% de resistencia	
	<i>Salmonella</i>	<i>Shigella</i>
Ampicilina	23	100
Cefotaxima	4	0
Ciprofloxacina	0	0
Trimetoprima sulfametoxazol	3,7	0
Fosfomicina	4,3	0
Azitromicina	0	0

DISCUSIÓN

La epidemiología de la diarrea aguda por *Salmonella entérica* cambió en la década de los 90. Se aislaba en niños menores de 5 años, especialmente en aquellas áreas con necesidades básicas insatisfechas. En Rosario se aislaron numerosas serovariedades, la más frecuente era *Salmonella entérica*, serovar Typhimurium.^{6,7} En el año 2003 se produjo en Rosario un brote alimentario por mayonesa contaminada debido a *Salmonella enterica* serovar Enteritidis, seguida de numerosos brotes en todo el país.⁸ A partir de 2004 los criaderos de aves de la mayor parte de los países en el mundo se colonizaron con ese serovar que se encontraba en el interior de los huevos. A partir de 1985 comenzamos a diagnosticar casos de diarrea en niños y adultos debidas a *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli*, ambas especies microaerofílicas y termo resistentes.⁹ Estas bacterias son colonizantes habituales de las aves de corral y migratorias debido a su elevada temperatura corporal. Estudiamos criaderos de Rosario, su entorno, Córdoba, Santa Fe y Entre Ríos y demostramos que se obtuvieron *Campylobacter* spp del intestino de casi la totalidad de los pollos de criadero. El cambio en la epidemiología de las especies y serovariedades de las bacterias enterovirulentas⁷ también se produjo en la sensibilidad a los antibacterianos (ATB). En 1996 se había producido no sólo el cambio de las serovariedades, aumentando los casos debidos a la serovariedad Enteritidis, sino que este serovar adquirió resistencia a los nitrofuranos,^{8,10} probablemente por el uso de ese ATB en planteles de animales de consumo y gallinas ponedoras.¹¹ Los aislados de *C. jejuni* eran uniformemente sensibles a las fluoroquinolonas, al igual que las especies

Tabla 2. porcentajes de resistencia de aislamientos de *Campylobacter jejuni*, de heces entra 2020 y 2024.

	% de resistencia
	<i>Campylobacter</i>
Gentamicina	0
Ciprofloxacina	68,2
Clindamicina	0
Eritromicina	0
Tetraciclina	41,5
Azitromicina	0

de *Salmonella* y de *Shigella*, por lo cual la ciprofloxacina era la droga de elección para tratamiento empírico, especialmente en casos de diarrea del viajero.¹² El uso de enrofloxacin, una quinolona empleada en animales para engorde, provocó las mutaciones necesarias en la ADN girasa para generar resistencia a quinolonas.¹³ En 2011 pudimos demostrar por biología molecular que las mismas cepas de *C. jejuni* resistentes a quinolonas se encontraron tanto en los pollos como en seres humanos con enfermedad diarreica aguda invasiva.¹⁴ Como se sabe, los casos de diarrea aguda bacteriana son más frecuentes en niños menores de dos años.⁶ En los últimos años, los cuadros diarreicos han aumentado en adultos por el consumo o la manipulación de carne y de pollos de consumo.

Respecto del posible tratamiento empírico con ATB, cuando esté indicado, consideraremos separadamente la diarrea aguda de la comunidad y la diarrea del viajero.

En casos de diarrea aguda, dado que la mayoría de los casos de diarrea son autolimitados, Hinés en 1996 proponía limitar el uso del diagnóstico microbiológico costoso, cuando no cambiaría el criterio de tratamiento antimicrobiano.¹⁵ En Europa no consideran necesario el empleo de antimicrobianos ya que la mayoría de los casos son debidos a virus.¹⁷ Muy distinto es el caso de nuestro país, en que más del 50 % de los niños viven en situación de pobreza, muchos de ellos con necesidades básicas insatisfechas, especialmente la carencia de agua y de deposición de excretas y la etiología bacteriana es frecuente. El tratamiento antimicrobiano empírico en casos de diarrea aguda, está indicado en enfermedad diarreica febril, heces con sangre, moco, pus, o leucocitos en materia fecal, niños inmunosuprimidos, cuadro que se prolonga más de una semana o en menores de 3 meses de edad.³ También cuando en heces se obtiene desarrollo de especies de *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*.o se demuestre *Entamoeba histolytica*. La diarrea inflamatoria con cólicos es frecuentemente debida a *Shigella* spp, *C. jejuni* o *C. coli*, Solo un 40 a 60 % de los casos debidos a *Salmonella* tienen leucocitos en materia fecal, probablemente debido a que su acción patógena se desarrolla predominantemente en intestino delgado (http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932008000100001. Consultado 01/03/2005). No se recomienda el uso de ATB en casos debidos a *Salmonella* no tifoideas, excepto que haya riesgo de bacteriemia o localizaciones extra intestina-

les.^{4,17} La detección rápida de Rotavirus, Adenovirus y Norovirus, permite, en minutos, saber que no se trata de diarrea bacteriana que pueda requerir ATB. En niños, se recomienda seguir las guías y algoritmos de los consensos de la Sociedad Argentina de Pediatría.

El reparo de indicar ATB en diarrea aguda reside en trabajos que observaron que dosis sub inhibitoria de algunos ATM podía inducir la liberación de toxina siga por *E. coli* y, por consiguiente, aumentar el riesgo de SUH. En 1998, un estudio *in-vitro* empleando tres cepas de *E. coli* O157, uno de los serogrupos conocidos como (ECEH) por producir diarrea con sangre en algunos pacientes, concluyó que dosis sub inhibitorias de algunos ATM podían inducir *inVitro* la liberación de stx1 o stx2, aunque no en todas las cepas.⁵ Ello llevó a la comunidad médica a desaconsejar el uso de ATM en diarrea aguda, dado el riesgo de aumentar los casos de la temida complicación de síndrome urémico hemolítico (SUH), a pesar de que ese efecto variaba entre las tres cepas. Al año siguiente se vio que, empleando dosis sub inhibitorias en *E coli* O157:H7, las quinolonas estimulaban fuertemente la producción de verotoxina 1 y 2 (Stx1 y Stx2) mientras que azitromicina, eritromicina y claritromicina no estimulaban su producción.¹⁸ En un modelo experimental *inVivo* en ratones, azitromicina inhibió fuertemente la liberación de Stx2c, mejoró la sobrevivencia y redujo la excreción de la bacteria en heces.¹⁹ Cerdos gnotobióticos infectados con *E. coli* O157:H7, tratados con ciprofloxacina tuvieron diarrea y graves síntomas neurológicos asociados a intoxicación con Stx2, mientras que los tratados con azitromicina sobrevivieron a la infección.²⁰ En 2012, durante un gran brote epidémico en seres humanos debido a otro serotipo de ECEH, O104:H4, en que el tratamiento de algunos de los pacientes con ATB fue inevitable, encontraron que dosis sub inhibitorias de meropenem, azitromicina y rifaximina (un ATB no absorbible en intestino), no indujeron la portación de fagos portadores del gen stx2, ni la transcripción de stx2 ni la producción de toxina stx2 en la cepa aislada de los enfermos, mientras que ciprofloxacina incrementó la producción de esa toxina *in vitro*.²¹ La terapéutica con azitromicina de los pacientes con *E. coli* O104:4 durante la epidemia ya mencionada, significó una frecuencia menor de portación prolongada de la bacteria.²² Kakoullis et al efectuaron una revisión global en 2019 concluyendo que TMS y antibióticos beta lactámicos se asociaron con el desarrollo de SUH, mientras que el tratamiento con fosfomicina se asoció

con evolución favorable, especialmente cuando se administró dentro de los primeros 3 días del comienzo de los síntomas.^{23,24} Un estudio de cohorte retrospectivo, analizando 3.323 casos sintomáticos en seres humanos debidos a *E coli* productores de toxina Shiga (STEC), de los cuales 5,18 % desarrollaron SUH, concluyeron que deben evitarse los ATB beta lactámicos.²⁵ Agger M y col efectuaron un meta análisis, evaluaron 4 estudios con ATB que incrementaron el riesgo de SUH, 4 con ATB que no alteraron el riesgo y 2 estudios con ATB que tuvieron efecto protector, concluyendo que deben evitarse los inhibidores de la síntesis de DNA, mientras que los inhibidores de la síntesis proteica disminuyeron la liberación de las toxinas y redujeron la incidencia de SUH.²⁶ Azitromicina, rifaximina y tigeclina no indujeron la producción de Stx2.

Es decir que no todos los ATM inducen la liberación de toxina Shiga (Verotoxina o Stx2) por ECEH, sino que otros, por el contrario, no solo no estimulan la producción o liberación de toxina Shiga, sino que ejercen un efecto protector, disminuyen el número de casos de SUH y el tiempo de excreción de la bacteria en heces.

Respecto a la sensibilidad a los ATB de las bacterias más frecuentemente causantes de diarrea aguda a tener en cuenta cuando esté indicado el tratamiento con antibacterianos, ninguno de los aislados de *Shigella* spp, *Salmonella entérica* ni *Campylobacter* termofílicos aislados en nuestro hospital entre 2020 y 2024, presentó resistencia a azitromicina. En un ensayo controlado aleatorio doble ciego en tratamiento de shigelosis con ciprofloxacina versus azitromicina ya se había comprobado que la azitromicina fue efectiva para el tratamiento de los casos moderados a graves.²⁷ En España, Martín Pozo et al analizaron la sensibilidad de *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*, entre 2010 y 2012 y 138 de 139 aislados clínicos presentaron concentración inhibitoria mínima ≤ 16 mg/litro de azitromicina.²⁸ En 2015 Lluque et al en Perú, en *Shigella flexneri*, la especie más frecuente, *Shigella sonnei*, *Shigella boydii* y *Shigella dysenteriae*, hubo elevada resistencia a TMS, tetraciclina, ampicilina y cloranfenicol; 6 de 83 aislados mostraron sensibilidad disminuida a azitromicina y ningún aislado resistente a ciprofloxacina, nitrofurantoína y ceftriaxona. La diseminación intercontinental de un linaje de *S. flexneri* serotipo 3-a resistente a azitromicina, facilitado por actividad sexual de hombres que tienen sexo con hombres (HSH), determinó que, en menos de 20 años, apareciera en regiones tradicionalmente libres de shigelosis.²

Para la administración de ATB en casos de diarrea inflamatoria debidas a *C. jejuni* o shigelosis, debe efectuarse un diagnóstico precoz.¹⁷

Se ha mencionado más arriba la adquisición de resistencia de *Salmonella entérica* a los nitrofuranos, lo que le permitió la colonización en aves de granja¹⁰ y planteles de ponedoras, lo cual originó brotes propagados por mayonesa en todo el mundo, debido al uso de ese ATM en animales de consumo y gallinas ponedoras.¹¹ Mutaciones cromosómicas en la región de genes que codifican la ADN girasa y topoisomerasa IV y también mediada por plásmidos determinó primero una sensibilidad disminuida, y luego resistencia, de *Salmonella* no tifoideas a la ciprofloxacina en 2015, mientras que azitromicina fue efectiva.²⁹ Los ATB con buena penetración intracelular, como las fluoroquinolonas, cefalosporinas de 3ª generación y la azitromicina son importantes para las bacterias intracelulares como *Salmonella* no tifoidea.⁴ Los genes de resistencia, tales como *blaCTX*, *mph*, *ermB*, *qnr* and *mcr*, que pueden causar resistencia a ciprofloxacina, cefalosporina, azitromicina e incluso a colistin se han diseminado por la transmisión de los plásmidos IncFII, IncI1, IncI2 and IncB/O/K/Z, en especies de *Shigella* y salmonella no tifoideas, por lo que se recomienda efectuar estudios de sensibilidad.^{1,31}

Con respecto a *C. jejuni* y *C. coli*, ya hemos mencionado la adquisición de resistencia a quinolonas^{12, 13} y cómo ello estuvo relacionado con el uso en aves de corral o de pollos de consumo^{13,30} y en patos.³² Las cepas resistentes aisladas en seres humanos en Rosario se aislaron también en criaderos de pollos y en pollos para consumo.¹³ Hemos diagnosticado en Rosario casos de bacteriemia debida a *C. jejuni*.³³ El uso de fluorquinolonas estaría desaconsejado en pediatría, en especial en bacteriemia debida a *C. jejuni*.³⁴ La resistencia a macrólidos observada en seres humanos y animales debida al gen *ermB* de *C. coli* no confiere por ahora resistencia en la especie *C. jejuni*, la más aislada en nuestro medio.³⁵

En cuanto a la diarrea del viajero, es sabido que es conveniente consultar para conocimiento pre viaje, en el lugar de destino, los patógenos más frecuentes. Se recomienda ingerir alimentos cocidos servidos calientes, en lugares higiénicos, no ingerir cremas ni mayonesas que se encuentren a temperatura ambiente y no beber agua de fuentes no seguras. Se pueden beber bebidas gaseosas, por su bajo pH, también vino, pero cuidado con el agregado de hielo hecho con agua no segura, entre otras. En caso de viajar para una misión importante, por

ejemplo, a un congreso, la prevención se puede efectuar con rifaximina o una sola dosis de quinolonas o azitromicina según el patógeno predominante en la región, especialmente *E coli* enterotoxigénico. El viaje a áreas en que predominan especies de *Shigella* o *C. jejuni*, donde se supone que la etiología podrían ser esas bacterias invasivas, dado el aumento de resistencia frente a fluorquinolonas ya mencionado, el tratamiento recomendado es azitromicina (el médico considerará agregar rifaximina, loperamida o subsalicilato de bismuto), el tratamiento es eficaz y frecuentemente limita la duración de los síntomas a un día.^{12,36} Ya se ha mencionado la diseminación intercontinental de cepas resistentes en HSH, muchas veces relacionado al turismo sexual.²

La aparición de resistencia de las bacterias enterovirulentas, relacionadas con el uso preventivo y terapéutico de nitrofuranos, fluorquinolonas y otros ATB, en animales domésticos y criaderos de animales para consumo, la presencia de ATB en los desechos de esos establecimientos y su hallazgo en ríos, ha llevado la resistencia a los ATM más allá del alcance del médico, es un problema humano, veterinario, ambiental y ecológico. En la microbiota humana, existe un conjunto de genes de resistencia de bacterias, patógenas o no, que constituyen el Resistoma humano. Los animales tienen su propio resistoma y en el ambiente, el resistoma in-

cluye genes de resistencia y determinantes de resistencia producido por plantas, hongos y bacterias, incluso un mismo organismo produce un ATB y también tiene el gen de resistencia a ese mismo ATB. Ya que la medicina humana no puede resolver ni detener el avance de la resistencia, se ha creado el concepto One Health o Una Salud, que debe considerar cada una de las naciones coordinadas por la OMS.³⁷⁻³⁹

Conclusiones: en los casos de diarrea aguda en que esté indicado el tratamiento con ATB, azitromicina es efectiva frente a especies de *Shigella*, *Campylobacter* y *Salmonella*, predominantes en nuestro medio. Aún ante la posibilidad de hallarse presente *E. coli* productor de Stx2, fosfomicina y azitromicina tienen efecto protector, inhibiendo la expresión de fagos portadores del gen de stx2, la transcripción de stx2 y la producción de stx2, disminuyendo la frecuencia de SUH, aumentando la sobrevida y acortando la presencia de ECEH en heces. Ante el avance de la multiresistencia, resistencia extrema y panresistencia, la portación de genes de resistencia y determinantes de resistencia en el resistoma humano, animal, fluvial y ecosistemas ambientales, las medidas de prevención y uso de ATM en seres humanos y animales deben ser consideradas por las naciones bajo el concepto de Una Salud, coordinados por la OMS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang C, Xiang Y, Qiu S. *Resistance in Enteric Shigella and nontyphoidal Salmonella: emerging concepts*. Curr Opin Infect Dis. 36(5):360-365, 2023.
2. Baker KS, Dallman TJ, Ashton PM y col. *Intercontinental dissemination of azithromycin-resistant shigelosis through sexual transmission: a cross-selectional study*. Lancet Infect Dis. 15(8):913-921, 2015.
3. Zollner-Schewetz I, Krause R. *Therapy of acute gastroenteritis: role of antibiotics*. Clin Microbiol Infect. 21(8):744-749, 2015.
4. Wen S, Best E, Nourse C. *Non-typhoidal Salmonella infections in children: Review of literature and recommendations for management*. J Paediatr Child Health. 53(10):936-941, 2017.
5. Grif K, Dierich MP, Karch H y col. *Strain-specific differences on the amount of Shiga toxin released from enterohemorrhagic Escherichia coli O157 following exposure to subinhibitory concentrations of antimicrobial agents*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 17:761-766, 1998.
6. Notario R, Morales E, Carmelengo E y col. *Enteropathogenic microorganisms in children with acute diarrhea in 2 hospitals of Rosario, Argentina*. Medicina (Buenos Aires). 53(4):289-299, 1993.
7. Notario R, Borda N, Gambandé T, Sutich E. *Species and serovars of enteropathogenic agents associated with acute diarrheal disease in Rosario, Argentina*. Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo. 38(1): 5-7, 1996.
8. Notario R, Sutich E, Borda N, Gambandé T. *Brotes alimentarios debidos a Salmonella y resistencia a nitrofuranos*. Rev Médica de Rosario. 70:61-62, 2004.

9. Notario R, Borda N, Deserti S, Gambandé T. *Infecciones entéricas por Campylobacter jejuni en Rosario. Medicina (Buenos Aires)* 45:654-658, 1985.
10. Cox JM, Brook MD, Woolcock JB. *Sensitivity of Australian isolates of Salmonella Enteritidis to nitrofurantoin and furazolidone. Vet Microbiol.* 49(3-4):305-308, 1996.
11. Antunez P, Machado J, Peixe L. *Illegal use of nitrofurans in food animals: contribution to human salmonellosis? Clin Microbiol infect.* 12(11):1047-1049, 2006.
12. Yates J. *Traveler's diarrhea. Am Fam Physician.* 71(11):2095-2100, 2005.
13. Notario R, Borda N, Gajardo T y col. *Infección intestinal por Campylobacter jejuni resistente al ácido nalidíxico. Infectol & Microbiol Clin.* 7:38-41, 1995.
14. Notario R, Borda N, Gambandé T y col. *Quinolone resistant Campylobacter jejuni strains isolated from humans and from poultry. Medicina (B Aires).* 71(4):331-335, 2011.
15. Hines J, Nachamkin I. *Effective use of the clinical microbiology laboratory for diagnosing diarrheal diseases. Clin Infect Dis* 23:1292-1301, 1996.
16. Bartolomé Porro JM, Vecino López R, Rubio Murillo M. *Diarrea aguda. Protoc diagn ter pediatr.* 1:99-108, 2023.
17. Gendrel D, Cohen R; *European Society for Pediatric Infectious Diseases; European Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Bacterial diarrheas and antibiotics: European recommendations. Arch Pediatr.* 15(2):S93-S96, 2008.
18. Yoh M, Frimpong EK, Voravuthikunchai SP y col. *Effects of subinhibitory concentrations of antimicrobial agents (quinolones and macrolide) on the production of verotoxin by enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7. Can J Microbiol* 54:732-739, 1999.
19. Amran M, Fujii J, Kolling G y col. *Proposal for effective treatment of Shiga toxin-producing Escherichia coli infection in mice. Microb Pathog* 65:57-62, 2013.
20. Zhang Q, Donohue-Rolfé A, Krautz-Peterson G y col. *Gnotobiotic piglet infection model for evaluating the safe use of antibiotics against Escherichia coli O157:H7 infection. Journal Infect Dis.* 199:486-493, 2009.
21. Bielaszewska M, Idelevich EA, Zhang W y col. *Effects of antibiotics on Shiga toxin2 production and bacteriophage induction by epidemic Escherichia coli O104:H4 strain. Antimic Agents Chemother.* 56:3277-3282, 2012.
22. Nitschke M, Sayk F, Härtel C y col. *Association between azithromycin therapy and duration of bacterial shedding among patients with Shiga toxin-producing enteroaggregative Escherichia coli O104:H4. JAMA* 307: 1046-1052, 2012.
23. Kakoullis L, Papachristodoulou E, Chra P, Panos G. *Shiga toxin-induced haemolytic uraemic syndrome and the role of antibiotics: a global overview. J Infect* 79:75-94, 2019.
24. Tajiri H, Nishi J, Ushijima K y col. *A role for fosfomicin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing Escherichia coli infection. Int J Antimicrob Agents.* 46:586-589, 2015.
25. *Launders N, Byrne L, Jenkins C y col. Disease severity of Shiga toxin-producing E. coli O157 and factors influencing the development of typical haemolytic uraemic syndrome: a retrospective cohort study, 2009-2012. BMJ Open.* 6:e009933, 2016.
26. Agger M, Scheutz F, Villumsen S y col. *Antibiotic treatment of verocytotoxin-producing Escherichia coli (VTEC) infection: a systematic review AND proposal. J Antimicrob Chemother.* 70:2440-2446, 2015.
27. Kahn WA, Seas C, Dhar U y col. *Treatment of shigellosis: Comparison of azithromycin and ciprofloxacin. A double blind, randomized, controlled trial. Ann Intern Med.* 126:697-703, 1997.
28. Martín-Pozo A, Arana D, Fuentes M, Alós JI. *Sensibilidad a azitromicina y otros antibióticos en aislados recientes de Salmonela, Shigella y Yersinia. Enferm Infecc Microbiol Clin.* 32(6):369-371, 2014.
29. Crump J, Sjölund-Karlsson M, Gordon M, Parry C. *Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella infections. Clin Microbiol Rev.* 28(4):901-937, 2015.
30. Smith KE, Besser JM, Hedberg CW y col. *Quinolone-resistant Campylobacter jejuni infections in Minnesota, 1992-1998. Investigation Team. N Engl J Med.* 340(20):1525-1532, 1999.
31. Jost C, Bidet P, Carrère T y col. *Susceptibility of enterohaemorrhagic Escherichia coli to azithromycin in France and analysis of resistance mechanisms. J Antimicrob Chemother.* 71(5):1183-1187, 2016.
32. Wei B, Cha SY, Kang M y col. *Antimicrobial profiles and molecular typing of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli isolates from ducks in South Korea. Appl Environ Microbiol.* 80(24):7604-7610, 2014.
33. Borda N, Gambandé T, Notario R. *Dos casos de enteritis con bacteriemia por Campylobacter jejuni. Medicina (Buenos Aires)* 66:450-452, 2006.
34. González-Abad MJ, Alonso-Sanz M. *Incidencia y sensibilidad de Campylobacter jejuni en pacientes pediátricos: implicación en bacteriemia. Rev Esp Quimioter* 26:92-96, 2013.

35. Bolinger H, Kathariou S. *The Current State of Macrolide Resistance in Campylobacter spp.: Trends and Impacts of Resistance Mechanisms*. Appl Environ Microbiol 83:e00416-17, 2017.
36. Taylor D, Hamer D, Shlim D. *Medications for the prevention and treatment of travellers' diarrhea*. J Travel Med 24:S17-S22, 2017.
37. Robinson TP, Bu DP, Carrique-Mas J y col. *Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue*. Trans R Soc Trop Med Hyg 110:377-380, 2016.
38. Hernando-Amado S, Coque TM, Baquero F y col. *Defining and combating antibiotic resistance from One Health and global health perspective*. Nature Microbiology. 4:1432-1442, 2019.
39. World Health Organization. *A guide to implementing the One Health Joint Plan of Action at national level*. 6 December 2023. Guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240082069> (Consultado el 01/03/25).