

# Uso de quinolonas y resistencia

Jesús Oteo y José Campos

Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. España.

Si bien la relación entre el consumo de antibióticos en humanos y la aparición de bacterias resistentes a estos fármacos es compleja, no siempre directa y, en ocasiones, difícil de establecer, parece claro que el tratamiento con un antibiótico destruye la población de bacterias sensibles y selecciona una nueva población capaz de resistir la acción del antibiótico. Son múltiples los factores que condicionan la expresión y el grado de la asociación consumo-resistencia; entre ellos, la coselección de resistencia, la diseminación epidémica de clonas, las características propias de cada clase de antibiótico y de cada especie bacteriana, y el uso de antibióticos en veterinaria como tratamiento o como promotores de crecimiento en animales de granja.

Las quinolonas son la tercera familia de antibióticos más consumidos en España después de las penicilinas y los macrólidos. Desde 1997 a 2002 se ha producido un incremento constante de su consumo extrahospitalario del 20%, mientras que el consumo total extrahospitalario de antibióticos ha descendido un 9% en el mismo período (ESAC-España, [www.esac.ua.ac.be](http://www.esac.ua.ac.be)). Este incremento se debe sobre todo a la comercialización de nuevas quinolonas indicadas en el tratamiento de infecciones respiratorias (levofloxacino y moxifloxacino). Por otra parte, España tiene una de las tasas más altas de resistencia a quinolonas de Europa en determinados patógenos; por ejemplo, la resistencia a ciprofloxacino en aislados de sangre de *Escherichia coli* alcanzó el 19% en 2002, sólo superada por Portugal (EARSS-España, [www.earss.rivm.nl](http://www.earss.rivm.nl)).

Existen múltiples evidencias en la bibliografía que demuestran la asociación entre la resistencia y el consumo de fluoroquinolonas en bacterias grampositivas y gramnegativas. Así, un estudio de casos y controles realizado en Estados Unidos con *Pseudomonas aeruginosa* mostró que el único factor de riesgo significativo relacionado con la aparición de resistencia a fluoroquinolonas era el consumo previo de estos antibióticos<sup>1</sup>. El aumento de la prescripción de fluoroquinolonas para infecciones del tracto urinario en Holanda se asoció de manera significativa con el aumento de la resistencia a norfloxacino en *E. coli*, independientemente de otros factores como la edad, el sexo o el origen del aislado<sup>2</sup>. Igualmente, el porcentaje de cepas de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino pasó del 3,6 al 9,2% en un período de 3 años en Eslovenia mientras que el consumo de fluoroquinolonas aumentó de 0,59 a 1,5 dosis diaria definida (DDD)/1.000 hab./día<sup>3</sup>. En Canadá, la disminución de sensibilidad a fluoroquinolonas en neumococos aumentó

del 0% en 1993 al 1,7% en 1998, mientras que se incrementaba el número de prescripciones de estos antibióticos de 0,8 a 5,5/100 personas/año entre 1988 y 1998<sup>4</sup>.

El consumo de fluoroquinolonas en la comunidad en España aumentó de 1,26 DDD/1.000 hab./día en 1987 a 2,4 DDD/1.000 hab./día en 2000<sup>5,6</sup>. En este contexto, la resistencia a fluoroquinolonas en *Streptococcus pneumoniae* ha pasado del 0,9% en 1991/1992 al 3% en 1997/1998<sup>7</sup>; mientras que en *E. coli* pasó del 8,3 al 18% entre 1992 y 1996 en cepas aisladas de sangre en un hospital de Barcelona<sup>8</sup>.

Este aumento de las resistencias a fluoroquinolonas ha ocasionado fracasos terapéuticos con estos antibióticos. Se han documentado fallos del tratamiento con ciprofloxacino en infecciones invasoras producidas por *Salmonella enterica* con sensibilidad disminuida ( $1 > \text{CIM} > 0,12 \text{ mg/l}$ ) a ciprofloxacino<sup>9,10</sup>, esta concentración inhibitoria mínima (CIM) está catalogada como sensible por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). También se han descrito fracasos terapéuticos con las nuevas fluoroquinolonas en patógenos respiratorios. Davidson et al<sup>11</sup> describieron 4 casos de fallos de tratamiento con levofloxacino en neumonía neumocócica, en 2 casos la cepa implicada era resistente de inicio pero en los otros dos la resistencia se adquirió durante el tratamiento por la aparición de mutaciones en las dianas<sup>11</sup>. Se ha publicado recientemente en España el fracaso del tratamiento con levofloxacino de una neumonía causada por *Haemophilus influenzae* resistente a fluoroquinolonas<sup>12</sup>; la cepa causal presentaba un total de cuatro mutaciones en *gyrA*, *parC* y *parE*.

La resistencia a fluoroquinolonas se produce principalmente por mutaciones secuenciales en las dianas de estos antibióticos, topoisomerasas IV y ADN girasas. Una primera mutación en una de estas dianas produce un aumento discreto de la CIM que se va incrementando progresivamente con la adición de mutaciones sucesivas en la misma diana o en otras. Esta forma de adquirir resistencia en distintas fases se diferencia de la aparición de resistencia mediante la adquisición de material genético exógeno (plásmidos, transposones, etc.) en que este último suele generar un incremento brusco de la CIM.

En este número, Miró et al<sup>13</sup> describen la evolución fenotípica y genotípica de dos cepas de *S. enterica* aisladas repetidamente en 2 pacientes no relacionados sometidos a tratamiento prolongado con fluoroquinolonas. En ambos casos se observó el aumento progresivo de las CIM a distintas quinolonas. Al analizar los mecanismos moleculares implicados se pudo observar como a una primera mutación en *gyrA*, principal diana en bacterias gramnegativas, se fueron sumando secuencialmente una segunda mutación en *gyrA* y una tercera en *parC* (en uno de los pacientes), o una segunda mutación en *gyrB* (en el

Correspondencia: Dr. Jesús Oteo.  
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.  
Ctra. Majadahonda a Pozuelo, s/n. 28220 Majadahonda. Madrid. España.  
Correo electrónico: jesus.oteo@isciii.es

Manuscrito recibido el 14-1-2004; aceptado el 19-1-2004.

otro); mutaciones que se correlacionaban con el aumento de las CIM observado<sup>13</sup>. En uno de los casos se estudiaron 10 aislados de una misma cepa en un período de 2 años y 4 meses, cabe destacar que el primer aislado totalmente sensible tardó un año y un mes en desarrollar la primera mutación mientras que esa primera mutante sólo tardó 3 meses en desarrollar la segunda. La presencia de sistemas de expulsión activa, estudiada mediante el aumento de la acumulación de norfloxacino en presencia de un inhibidor de bombas, sólo se detectó en los últimos aislados estudiados de cada paciente, en los cuales previamente ya se habían producido al menos dos mutaciones en las topoisomerasas<sup>13</sup>. Así, la resistencia de alto nivel probablemente requiere de la adición de sucesivos mecanismos de resistencia.

La pérdida progresiva de sensibilidad a quinolonas debida a la adquisición de mutaciones aditivas tiene importantes consecuencias de tipo epidemiológico. El tratamiento con fluoroquinolonas de infecciones producidas por microorganismos con alguna mutación inicial en sus topoisomerasas tiene un riesgo elevado de seleccionar resistencia de más alto nivel (aparición de nuevas mutaciones que se suman a la preexistente). Las propuestas de puntos de corte para cada especie y para cada fluoroquinolona deberían permitir la detección no sólo de los aislados que pueden ser tratados con ellas, sino también aquellos que presentan un riesgo elevado de seleccionar resistencia de alto nivel. En un futuro próximo es posible que se propongan puntos de corte epidemiológicos con la finalidad de detectar poblaciones bacterianas portadoras de mutaciones iniciales pero todavía no resistentes desde un punto de vista clínico.

Se ha definido la concentración preventiva de mutaciones (CPM) como la concentración mínima de antibiótico necesaria para destruir todas las mutantes que presenten una primera mutación (en las ADN girasas en gramnegativos o en las topoisomerasas IV en grampositivos) que se generan con un inóculo bacteriano de  $10^{10}$  células<sup>14</sup>. Con concentraciones superiores a la CPM la probabilidad de que se seleccionen cepas resistentes se reduce a la aparición de dos o más mutaciones simultáneas en una misma cepa, hecho muy infrecuente que sólo ocurre con inóculos extremadamente altos ( $> 10^{14}$  células)<sup>15</sup>.

Otros factores relacionados con la capacidad de seleccionar resistencia de las fluoroquinolonas son los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos<sup>16,17</sup>. Las fluoroquinolonas presentan un efecto "dependiente de la concentración", por lo que la cantidad total de fármaco administrado es el principal factor determinante de su eficacia tanto clínica como microbiológica<sup>17</sup>. El cociente inhibitorio expresado como la concentración sérica libre máxima/CIM, y el área bajo la curva concentración sérica-tiempo (AUC)/CIM son los parámetros que mejor se correlacionan con la eficacia de estos antibióticos. Cifras elevadas de ambos se asocian a una menor probabilidad de seleccionar mutantes resistentes.

En este número de la revista, Álvarez Lerma et al<sup>18</sup> analizan la prescripción de levofloxacino en un estudio multicéntrico realizado en 35 unidades de cuidados intensivos (UCI) en España. Entre los 543 pacientes tratados, el 87,1% de los tratamientos fueron prescritos de forma empírica, y sólo en el 55,6% de los casos se llegó al diagnóstico etiológico. La mayoría de los tratamientos con levofloxacino se administraron en infecciones adquiridas en

la comunidad (67,8%) y en infecciones del tracto respiratorio (88,1%). En el 15,1% de los pacientes se precisó la sustitución de levofloxacino por otro antibiótico, ya sea por fracaso clínico del tratamiento o por fracaso microbiológico<sup>18</sup>. Según datos de la red española de hospitales de la Sociedad Española de Farmacéuticos Hospitalarios, el consumo intrahospitalario de levofloxacino en 2002 fue de 6,6 DDD/100 estancias, inferior a las 7,2 DDD/100 estancias de ciprofloxacino. Sin embargo, mientras que el uso de ciprofloxacino experimentó un discreto aumento del 9,1% de 1997 a 2002, el consumo de levofloxacino pasó de 2,8 a 6,6 DDD/100 estancias entre 2000 y 2002, lo que supone un aumento del 232% (Mercedes Sora, comunicación personal).

Existen grandes diferencias en el consumo comunitario de quinolonas entre los distintos países europeos. España está entre los cinco países más consumidores; Italia y Portugal están a la cabeza con más de 3,5 DDD/1.000 hab./día mientras que en Suecia, Holanda y Reino Unido no superan 1 DDD/1.000 hab./día. En relación con el principio activo utilizado también se observan importantes variaciones, así más del 50% del consumo de quinolonas en Italia se debe al uso de levofloxacino mientras que en Portugal el ciprofloxacino es de largo la quinolona más utilizada. Además se observan importantes variaciones estacionales, sobre todo en los países del sur de Europa ya que las nuevas quinolonas (levofloxacino y moxifloxacino) por sus indicaciones en enfermedad respiratoria se consumen sobre todo en los meses fríos del año. En España se ha producido en 2002 una variación estacional en el consumo de quinolonas de casi el 40%, oscilando entre las 3,14 DDD/1.000 hab./día de enero y las 2,28 DDD/1.000 hab./día de agosto (datos de ESAC-España). También en 2002 se ha observado un rapidísimo incremento del consumo de levofloxacino y moxifloxacino en Bélgica, hecho paradójico en un país que ha realizado sucesivas campañas educativas para controlar el abuso de antibióticos.

Finalmente, las quinolonas, al igual que otros antibióticos, no sólo ejercen su capacidad selectora de resistencias en el ser humano; su uso de antibióticos en animales, con fines terapéuticos o como promotores de crecimiento, selecciona igualmente resistencias que posteriormente pueden diseminarse al ser humano. Por ejemplo, el uso de enrofloxacino en pollos y otros animales de granja puede explicar el hecho de que se encuentren cepas de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas en niños que no consumen este grupo de antibióticos<sup>8</sup>. En un estudio reciente<sup>19</sup>, el 11% de las cepas españolas de *E. coli* aisladas de sangre de niños menores de 14 años fueron resistentes a ciprofloxacino.

### Agradecimientos

Los autores desean agradecer a los Dres. Edurne Lázaro y Francisco de Abajo, de la Agencia Española del Medicamento, Ministerio de Sanidad y Consumo, su contribución a los datos citados sobre el consumo de antibióticos en España.

### Bibliografía

- Baddour LM, Hicks DV, Tayidi MM, Roberts SK, Walker E, Smith RJ, et al. Risks factor assessment for the acquisition of fluoroquinolone-resistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a community-based hospital. *Microb Drug Resistant* 1995;1:219-22.

2. Goettsch W, Van Pelt W, Nagelkerke N, Hendrix MGR, Buiting AGM, Petit PL, et al. Increasing resistance to fluoroquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2000; 46:223-8.
3. Cizman M, Orazem M, Krizan-Hergouth V, Kolman J. Correlations between increased consumption of fluoroquinolones in outpatients and resistance of *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:502.
4. Chen DK, McGeer A, De Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluorquinolones in Canada. *N Engl J Med* 1999;341:233-9.
5. Ruiz-Bremon A, Ruiz-Tovar M, Pérez-Gorracho B, Diaz de Torres P, López-Rodríguez R. Non-hospital consumption of antibiotics in Spain: 1987-1997. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:395-400.
6. Lázaro E, Madurga M, De Abajo FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)* 2002;118:561-8.
7. Liñares J, De la Campa AG, Pollarés R. Fluorquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1999;341:1546-7.
8. Garau J, Xercavins M, Rodríguez-Carballera M, Gómez-Vera JR, Coll I, Vidal D, et al. Emergence and dissemination of quinolone-resistant *Escherichia coli* in the community. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2736-41.
9. Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT, Angulo FJ. Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype typhi and for non-typhi salmonellae. *Clin Infect Dis* 2003;37:75-81.
10. Butt T, Nadeem Ahmat R, Mahmood A, Zaidi S. Ciprofloxacin treatment failure in typhoid fever case, Pakistan. *Emer Infect Dis* 2003;9:1621-2.
11. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, De Azavedo JC, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747-50.
12. Bastida T, Pérez-Vázquez M, Campos J, Cortés-Lletget MC, Román F, Tubau F, et al. Therapeutic failure in a case of pneumonia due to levofloxacin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Emerg Infect Dis* 2003;9: 1475-8.
13. Miró E, Vergés C, García I, Mirelis B, Navarro F, Coll P, et al. Resistencia a betalactámicos y a quinolonas en *Salmonella enterica* y su relación con mutaciones en las topoisomerasas, alteraciones en la permeabilidad celular y expresión de un mecanismo de expulsión activa. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2004;22(4):200-7.
14. Dong Y, Zhao X, Domagala J, Drlica K. Effect of fluorquinolone concentration on selection of resistant mutants of *Mycobacterium bovis* BCG and *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1756-8.
15. Soriano F. Selección de bacterias resistentes a los antibióticos: factores microbiológicos y farmacológicos. *Med Clin (Barc)* 2001;117:632-6.
16. Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother* 1997;9:38-44.
17. Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-10.
18. Álvarez Lerma F, Palomar M, Olavechea P, León C, Sánchez M, Bermejo B, y Grupo de Estudio de Levofloxacino en UCI. Estudio observacional sobre el uso de levofloxacino en pacientes ingresados en UCI. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2004;22(4):216-22.
19. Oteo J, Campos J, Baquero F, and the Spanish members of "European Antimicrobial Resistance Surveillance System." Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *J Antimicrob Chemother* 2002;50:945-52.