

A propósito de un paciente con infección por *Salmonella enterica* serotipo Typhi resistente al ácido nalidixico. Indicación terapéutica

Sr. Editor: *Salmonella enterica* serotipo Typhi (*Salmonella* Typhi) es un bioserotipo de salmonela adaptado estrictamente al hombre, que causa la fiebre tifoidea¹. Aunque esta infección ha disminuido en los países desarrollados, es muy frecuente en los países con bajo nivel sanitario (100-900 casos/100.000 habitantes). En España, en el año 2004 su incidencia fue de 0,26/10⁵ h, pero los viajes y la inmigración pueden incrementar de nuevo estas cifras.

En el tratamiento de esta infección, y de las fiebres paratifoideas, se han obtenido excelentes resultados con el cloranfenicol, la ampicilina o amoxicilina, el cotrimoxazol, la azitromicina, la cefotaxima y ceftriaxona y las fluoroquinolonas como ciprofloxacina y ofloxacina¹. Las quinolonas no fluoradas, como el ácido nalidixico, aunque son activas *in vitro*, no son eficaces en la fiebre tifoidea por sus características farmacocinéticas.

En 1972 se detectó la resistencia de *S. Typhi* al cloranfenicol y en 1987 se describieron cepas multirresistentes al cloranfenicol, la ampicilina y el cotrimoxazol en la India, el sureste asiático, Oriente Medio, África y otros países como España, donde la mayoría de los casos eran importados. Las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de tercera generación son el tratamiento de elección para las infecciones causadas por estas cepas. Posteriormente, en 1990 se detectaron cepas de *S. Typhi* resistentes al ácido nalidixico en la India, Vietnam, Japón, Pakistán y otras zonas; alrededor de la mitad de estas cepas eran multirresistentes¹⁻².

En las cepas de *S. Typhi* resistentes al ácido nalidixico, las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de la ciprofloxacina están discretamente elevadas, aunque se sitúan dentro del criterio de sensibles establecido por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, antes NCCLS) ($\leq 1 \mu\text{g/ml}$ susceptible; $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ resistente).

Presentamos el caso de un paciente varón de 18 años natural de Pakistán que había llegado a Barcelona una semana antes de su visita al servicio de urgencias de nuestro hospital por presentar fiebre elevada (40 °C) y diarrea con sangre.

Con anterioridad el paciente había sido diagnosticado de gastroenteritis aguda bacteriana, para lo que se le prescribió rehidratación oral y amoxicilina-ácido clavulánico 500 mg cada 8 h. Por persistencia de la fiebre acu-

dió al servicio de urgencias del Hospital Vall d'Hebron. El paciente estaba febril, con escalofríos, hidratado y normotenso. Presentaba una leucopenia de 2,7 $\times 10^9/l$ y una ligera elevación de las enzimas hepáticas (AST: 76 UI/l y ALT: 52 UI/l). La glucemia era de 131 mg/dl y la creatinina, de 1 mg/dl. El sedimento de orina era normal. Se tomaron muestras de sangre y heces para realizar estudios microbiológicos. Se sustituyó la amoxicilina-ácido clavulánico por ciprofloxacina 400 mg cada 12 h por vía intravenosa y fue ingresado en el hospital.

Al tercer día de su ingreso se informó de la positividad del hemocultivo para *Salmonella enterica* serotipo Typhi. La salmonela no se aisló en el coprocultivo, pero, en cambio, se aisló en éste *Campylobacter jejuni*.

La cepa de *S. Typhi* era resistente al ácido nalidixico y sensible a la ciprofloxacina, ampicilina, cefalosporinas de tercera generación, cotrimoxazol y cloranfenicol según la técnica de disco-difusión y siguiendo los criterios de lectura del CLSI. Por técnica de E-test (AB Biodisk, Solna, Sweden) las CIM para el ácido nalidixico y la ciprofloxacina fueron $\geq 250 \mu\text{g/ml}$ y 0,5 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. *Campylobacter jejuni* fue sensible a la eritromicina, ciprofloxacina, amoxicilina-ácido clavulánico y gentamicina.

Se modificó el tratamiento tras el resultado del antibiograma, administrándose 160/800 mg de trimetoprima/sulfametoxazol cada 12 h.

El paciente mejoró progresivamente y al séptimo día fue dado de alta, pero se le indicó la toma del antimicrobiano hasta completar 14 días. En el seguimiento bacteriológico posterior, el hemocultivo y los coprocultivos realizados fueron negativos.

La resistencia a las quinolonas puede ser multifactorial³ pero, fundamentalmente, se debe a la disminución de la afinidad de estos antimicrobianos a las topoisomerasas, enzimas diana de las quinolonas, como consecuencia de mutaciones en los genes que las codifican. En la cepa de *S. Typhi* aislada, se investigó la presencia de mutaciones en los genes que codifican las topoisomerasas, *gyrA*, *gyrB*, *parC* y *parE*. Se amplificaron y secuenciaron en ellos las regiones en las que se producen las mutaciones que comportan resistencia. La amplificación se realizó siguiendo un protocolo previamente descrito⁴. La secuenciación se efectuó con el kit CEQ-DTCS Quick Star Kit (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, California, EE.UU.) en un secuenciador automático CEQ 8000 Genetic Analysis System (Beckman Coulter).

Se detectó una mutación no sinónima Ser83-Phe en *gyrA* responsable de

la resistencia al ácido nalidixico⁴. No se encontraron mutaciones en las secuencias de *gyrB*, *parC* y *parE* analizadas. En este caso, la presencia de la sustitución Ser83-Phe explica la resistencia al ácido nalidixico, con una CIM discretamente elevada de ciprofloxacina (0,5 $\mu\text{g/ml}$), de forma análoga a lo observado en cepas de *S. Typhi* resistentes al ácido nalidixico con mutaciones en Ser83 o Asp87 en *gyrA*, que presentaban valores de CIM a ciprofloxacina entre 0,023 y 1 $\mu\text{g/ml}$ ⁵. Se instauró tratamiento con cotrimoxazol, según datos publicados de fracasos terapéuticos en el tratamiento con ciprofloxacina de las infecciones por cepas de *S. Typhi* resistentes al ácido nalidixico⁶⁻⁷ y la evolución del paciente fue buena.

Sin embargo, para el tratamiento empírico ha de tenerse en cuenta que se han documentado cepas de *S. Typhi* resistentes al ácido nalidixico que presentan porcentajes de resistencia a cotrimoxazol del 50%, a amoxicilina del 47% y a cloranfenicol del 43%⁸.

Como el ácido nalidixico no se administra en la fiebre tifoidea, no suele incluirse en el antibiograma, lo que dificulta la detección de estas cepas. Por ello, se han efectuado dos propuestas; una consiste en modificar los puntos de corte para establecer el criterio de resistencia a la ciprofloxacina, considerándose sensibles las cepas con CIM $\leq 0,1 \mu\text{g/ml}$ ⁹, y la otra consistente en el estudio sistemático del ácido nalidixico en el antibiograma, considerando las cepas resistentes como resistentes también a las fluoroquinolonas¹⁰.

Juan José González-López,
Nieves Larrosa, Ana M.^a Planes
y Rosa M.^a Bartolomé-Comas
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Universidad Autónoma.
Barcelona. España.

Bibliografía

1. Bhan MK, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and paratyphoid fever. *Lancet*. 2005;366:749-62.
2. Usera MA, Aladuena A, Jaime ML, Raya C, Fuster C, Planes A, et al. Estudio de cepas multirresistentes de *Salmonella* Typhi en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1992;10:539-42.
3. Ruiz J. Mechanisms of resistance to quinolones: target alterations, decreased accumulation and DNA gyrase protection. *J Antimicrob Chemoter*. 2003;51:1109-17.
4. Giraud E, Brisabois A, Martel JL, Chaslus-Dancla E. Comparative studies of mutations in animal isolates and experimental *in vitro* and *in vivo*-selected mutants of *Salmonella* spp. suggest a counterselection of highly fluo-

- roquinolone-resistant strains in the field. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43:2131-7.
5. Renuka K, Kapil A, Kabra SK, Win N, Das BK, Prasad VV, et al. Reduced susceptibility to ciprofloxacin and *gyrA* gene mutation in North Indian strains of *Salmonella enterica* serotype Typhi and serotype Paratyphi A. *Microb Drug Resist.* 2004;10:146-53.
 6. Hakanen A, Kotilainen P, Jalava J, Siitonen A, Huovinen P. Detection of decreased fluoroquinolone susceptibility in salmonellas and validation of nalidixic acid screening test. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3572-7.
 7. Booker BM, Smith PF, Forrest A, Bullock J, Kelchlin P, Bhavnani SM, et al. Application of an *in vitro* infection model and simulation for reevaluation of fluoroquinolone break-points for *Salmonella enterica* serotype Typhi. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1775-81.
 8. Kadiravan T, Win N, Kapil A, Kabra SK, Renuka K, Misra A. Clinical outcomes in typhoid fever: adverse impact of infection with nalidixic acid-resistant *Salmonella typhi*. *BMC Infect Dis.* 2005;5:37.
 9. Crump JA, Barret TJ, Nelson JT, Angulo FJ. Reevaluating fluoroquinolone break-points for *Salmonella enterica* serotype Typhi and for non-Typhi *salmonellae*. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:75-81.
 10. Butt T, Ahmad RN, Mahmood A, Zaidi S. Ciprofloxacin treatment failure in typhoid fever case, Pakistan. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9:1621-2.