

# Actividad de las fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* con diferente susceptibilidad a la penicilina: Estudio epidemiológico en cinco ciudades de la República Mexicana

Juan José Calva-Mercado,<sup>a\*</sup> Gonzalo Castillo,<sup>b</sup> Yolanda López-Vidal<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D. F., México

<sup>b</sup>Programa de Inmunología Molecular Microbiana. Facultad de Medicina. UNAM, México, D. F., México

Recibido en su versión modificada: 17 de noviembre de 2004

Aceptado: 10 de diciembre de 2004

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el grado de sensibilidad a cinco fluoroquinolonas, y la resistencia cruzada, en aislados clínicos de neumococo con diferente susceptibilidad a la penicilina

**Diseño:** Estudio transversal

**Lugar:** Los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) se obtuvieron en cinco centros de atención médica y en un laboratorio de referencia de cinco ciudades de la República Mexicana, durante febrero de 1999 a mayo del 2000.

**Material:** 231 aislamientos de *Sp* obtenidos de muestras de secreción de la vía aérea o sangre, de 231 pacientes con infección respiratoria aguda o bacteriemia adquiridas en la comunidad.

**Mediciones:** Se midió la susceptibilidad *in vitro* a penicilina (PEN), ciprofloxacina (CIP), levofloxacina (LEV), gatifloxacina (GAT), moxifloxacina (MOX) y gemifloxacina (GEM) mediante la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) con la prueba E.

**Resultados:** 42% de los aislamientos mostraron susceptibilidad disminuida a la PEN. La mínima concentración del antibiótico que logró inhibir al 90% de los aislamientos fue de 3 µg/ml (para la CIP), 1 µg/ml (para la LEV), 0.25 µg/ml (para la GAT), 0.125 µg/ml (para la MOX) y 0.032 µg/ml (para la GEM). La mediana de la CMI para la LEV (GAT, MOX y GEM) se incrementó proporcionalmente a la disminución de la sensibilidad del neumococo a la CIP. La susceptibilidad a la CIP fue semejante entre los aislamientos sensibles y resistentes a la PEN.

**Conclusión:** las fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación mostraron tener buena actividad inhibitoria del neumococo, incluyendo a las cepas resistentes a la PEN, siendo mayor que la de CIP. Se documentó resistencia cruzada entre las fluoroquinolonas.

## SUMMARY

**Objective:** Determine the susceptibility to five fluoroquinolones and cross-resistance of pneumococcus clinical isolates with different penicillin susceptibilities gathered in a community-based study.

**Design:** Cross-sectional survey.

**Materials:** Two hundred and thirty one (231) isolates were obtained from respiratory secretions or blood specimens from 231 patients with acquired acute respiratory infection or bacteraemia.

**Outcome measures:** In vitro susceptibility to penicillin (PEN), ciprofloxacin (CIP), levofloxacin (LEV), gatifloxacin (GAT), moxifloxacin (MOX) and gemifloxacin (GEM) was determined with minimal inhibitory concentration (MIC) using the E test.

**Results:** 42% of the isolates showed decreased susceptibility to PEN. The lowest antibiotic concentration that inhibited 90% of the isolates was 3 µg/ml (for CIP), 1 µg/ml (for LEV), 0.25 µg/ml (for GAT), 0.125 µg/ml (for MOX) and 0.032 µg/ml (for GEM). Median MIC for LEV, GAT, MOX and GEM increased with decreasing susceptibility to CIP. Susceptibility to CIP was similar between penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococci.

**Conclusion:** Third and fourth generation fluoroquinolones showed very high inhibitory activity, higher than that for CIP, for both penicillin-susceptible and penicillin-resistant pneumococci. We noted cross-resistance among fluoroquinolones.

## Palabras clave:

Neumococo, fluoroquinolonas, antibióticos  
resistencia, México

## Key words:

Pneumococcus, fluoroquinolones, antibiotic  
resistance, Mexico

\* Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Juan José Calva-Mercado. Unidad de Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Tlalpan CP14000, México D.F., México

## Introducción

**E**l *Streptococcus pneumoniae* (*Sp*) es una de las principales causas bacterianas de las infecciones agudas del tracto respiratorio adquiridas en la comunidad. El aislamiento, en muestras clínicas, del neumococo con sensibilidad disminuida a la penicilina es un fenómeno mundial creciente.<sup>1,2</sup> El estudio de 285 aislamientos de *Sp*, obtenidos en 1997 de cuatro centros de atención médica de tercer nivel en la Ciudad de México y en Guadalajara (el estudio del Grupo LASER) reveló que 41% de estos aislamientos no fueron sensibles a la penicilina; los cuales, además mostraron mayor probabilidad de ser resistentes a otros antibióticos tales como las cefalosporinas y la eritromicina.<sup>3</sup> En el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en la ciudad de México, se encontró que 53% de los neumocosos aislados de enfermos con infecciones respiratorias agudas adquiridas en la comunidad, durante 1995 al 2000, mostraron no ser sensibles a la penicilina y alrededor de la tercera parte de ellos, resistentes a eritromicina y claritromicina. De manera interesante, la resistencia a la penicilina predijo la resistencia a dos o más de los otros antibióticos en más de 80% de las veces.<sup>4</sup>

El que una cepa de neumococo sea resistente simultáneamente a múltiples fármacos de uso común puede derivar en la falla terapéutica del tratamiento antimicrobiano empírico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio. A pesar de que en la actualidad algunos beta-lactámicos siguen siendo aún los antibióticos de primera elección en las infecciones (que no involucran el sistema nervioso central) producidas por neumocosos con sensibilidad disminuida a la penicilina,<sup>5</sup> dada la velocidad del incremento en la concentración de ésta necesaria para inhibir *in vitro* el crecimiento de la bacteria y de la multidrogorresistencia, es necesario disponer de antibióticos de otras familias con buena actividad antineumocócica y que no tengan resistencia cruzada con los antes mencionados.

Las quinolonas de segunda generación (tales como la ciprofloxacina y la ofloxacina), muestran una relativa pobre actividad *in vitro* contra el *Sp*. Sin embargo, desde hace cinco años se dispone ampliamente de la levofloxacina (el L-isómero de la ofloxacina) y más recientemente de otras fluoroquinolonas (denominadas de tercera y cuarta generación) como la gatifloxacina y la moxifloxacina, que tienen mucho mayor actividad antineumocócica (menor concentración mínima inhibitoria) y mejor farmacocinética.<sup>6</sup> De tal suerte que estos nuevos antibióticos han venido a constituir una alternativa eficaz en el tratamiento de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad incluyendo las producidas por el neumococo no sensible a la penicilina y a los macrólidos.<sup>7</sup>

A pesar de que, en general, se considera que la frecuencia actual de resistencia del *Sp* a estas nuevas fluoroquinolonas es muy baja<sup>1,6</sup> recientemente ha surgido información que genera inquietud sobre el futuro de esta familia de antimicrobianos. En el año 2000, en Hong Kong se documentó que 13% de los aislamientos de *Sp* eran resistentes a la levofloxacina; cifra que se duplicó entre los aislados resistentes a la penicilina.<sup>8,9</sup> Más recientemente, en Norteamérica se han informado casos de neumonía neumocócica con falla terapéutica (en ocasiones fatal) al tratamiento con levofloxacina y en quienes se aisló *Sp* con un alto nivel de resistencia a esta quinolona.<sup>10,11</sup> En consecuencia, es de gran importancia el mantener una vigilancia del

perfil de susceptibilidad del neumococo a las fluoroquinolonas en diversas áreas geográficas del mundo, máxime que estos antibióticos están incluidos en las guías de tratamiento empírico de la neumonía del adulto adquirida en la comunidad.<sup>12-14</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar el grado de susceptibilidad a cinco fluoroquinolonas, así como la resistencia cruzada entre éstas, en aislados de *Sp* con diferente susceptibilidad a la penicilina de pacientes con infecciones agudas respiratorias o bacteriemia. Los aislamientos bacterianos se obtuvieron en cinco Centros de Atención Médica y en un laboratorio de referencia regional, en cinco ciudades de nuestro país.

## Material y métodos

### Aislamientos bacterianos, pacientes y centros participantes

Se estudiaron 231 aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* colectados consecutivamente de muestras clínicas en seis laboratorios de microbiología clínica de cinco ciudades de la República Mexicana, durante el periodo de febrero de 1999 a mayo del 2000. Estos aislamientos provinieron de los siguientes centros: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, en la Ciudad de México (41); Hospital Infantil de México "Federico Gómez", en la Ciudad de México (42); Hospital General, en Durango, Durango (25); Hospital Universitario en Monterrey, Nuevo León (80); Hospital Civil, en Guadalajara, Jalisco (20) y el grupo Asesores Especializados en Laboratorio, en Puebla, Puebla (23). Los aislados fueron obtenidos de pacientes con signos y síntomas de las vías aéreas o de respuesta inflamatoria sistémica (sugerentes de una infección respiratoria aguda o de bacteriemia, respectivamente) en quienes se colectó una muestra de alguno de los siguientes líquidos corporales: secreción ótica o nasofaríngea (90), secreción traqueobronquial (107), lavado bronquioloalveolar (11) y sangre (23). Cada centro envió al laboratorio del Programa de Inmunología Molecular Microbiana (en la Facultad de Medicina de la UNAM, en la ciudad de México) el mencionado número de aislamientos de neumococo, en donde se realizó un subcultivo y la confirmación de su identificación (con base a la morfología de la colonia, la tinción de Gram, sensibilidad a la optoquina y solubilidad en bilis); además de las pruebas de sensibilidad a los antibióticos en estudio.

### Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana *in vitro*

Mediante la prueba E (E test) se determinó la concentración más pequeña, de cada antibiótico estudiado, capaz de inhibir el crecimiento del neumococo: la concentración mínima inhibitorio (CMI). El inóculo para esta prueba se preparó de colonias de neumococo que habían crecido en agar sangre de cordero incubado durante 20 a 24 horas en una atmósfera de CO<sub>2</sub> a 5%. Las colonias fueron suspendidas en solución salina a 0.9% para obtener una suspensión equivalente a la turbidez de 0.5 del estándar McFarland. De esta suspensión, la prueba E se realizó en agar de Mueller Hinton con sangre de cordero a 5% (BBL, Becton Dickinson Microbiology Systems, Cockeysville, MD, USA). Las placas se incubaron a 35°C en una atmósfera de CO<sub>2</sub>

a 5%, durante 20 a 24 horas. La lectura de la CMI se hizo con referencia a las marcas de la tira de la prueba E. Para todas las determinaciones de la CMI, el inóculo bacteriano se validó mediante titulación invertida en 10% de todas las pruebas para asegurar que se había obtenido la densidad de inóculo deseado. Como control de calidad se utilizaron las cepas de referencia: *S. pneumoniae* ATCC 49619, *Staphylococcus aureus* ATCC 2913 y *Escherichia coli* ATCC 25922; las que fueron incluidas en cada corrimiento. El cuadro I muestra los puntos de corte de la CMI (publicados por la NCCLS) que delimitaron los aislamientos con susceptibilidad, susceptibilidad intermedia y resistencia para todos y cada uno de los seis antibióticos estudiados: penicilina y cinco fluoroquinolonas.<sup>15</sup>

**Cuadro I. Puntos de corte de la concentración mínima inhibitoria (CMI), de la penicilina y de cinco fluoroquinolonas, en la definición de susceptibilidad, susceptibilidad intermedia y resistencia, de aislados clínicos de *Streptococcus pneumoniae***

	Susceptible ≤	CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )		Resistente ≥
		Susceptibilidad intermedia		
Penicilina	0.06	0.12 - 1	2	
Ciprofloxacina	1	2	4	
Levofloxacina	2	4-6	8	
Moxifloxacina	1	2	4	
Gatifloxacina	1	2	4	
Gemifloxacina	0.25	0.5	1	

## Análisis estadístico

Se calculó la mediana (CMI<sub>50</sub>) de los valores de la CMI para cada antibiótico; además, la porcentila 90 de la distribución jerarquizado de los valores individuales (CMI<sub>90</sub>). Para la comparación de la distribución de la CMI del neumococo entre más de un grupo independiente (de antibióticos probados, o de aislamientos) se utilizó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Estos cálculos se realizaron con ayuda del paquete estadístico de computadora SPSS versión 10 para Windows. El nivel de significancia (error alfa) se estableció en un valor de P menor a 5%.

## Resultados

En los cuadros II y III se muestra la actividad antineumocócica de la penicilina y de las quinolonas estudiadas, en términos tanto de la CMI<sub>50</sub> y la CMI<sub>90</sub>, como del porcentaje de aislamientos del *Sp* sensibles, con susceptibilidad intermedia y resistencia a cada uno de estos antimicrobianos. La mayor actividad inhibitoria (en términos de menor valor de las CMIs y mayor porcentaje de aislados sensibles) correspondió (en orden decreciente) a las fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación (gemifloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina) seguido de levofloxacina y ciprofloxacina (la menos activa).

El cuadro IV muestra y compara la mediana de la CMI (la CMI<sub>50</sub>) de los valores correspondientes a la actividad de la levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina y gemifloxacina en los

**Cuadro II. Actividad antineumococo de la penicilina y de cinco fluoroquinolonas, definida como la mediana y la percentila 90 de la CMI, en 231 aislados clínicos**

	CMI <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	CMI <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )
Penicilina	0.06	1
Ciprofloxacina	0.75	3
Levofloxacina	0.5	1
Gatifloxacina	0.125	0.25
Moxifloxacina	0.064	0.125
Gemifloxacina	0.012	0.032

**Cuadro III. Porcentaje de los 231 aislados clínicos de neumococo que muestran susceptibilidad, susceptibilidad intermedia y resistencia a la penicilina y a cinco fluoroquinolonas**

Antibiótico	% de aislamientos de <i>Sp</i> con:		
	Susceptibilidad	Susceptibilidad intermedia	Resistencia
Penicilina	58	39.4	2.6
Ciprofloxacina	84.4	7.8	7.8
Levofloxacina	98.3	0	1.7
Gatifloxacina	98.2	0.9	0.9
Moxifloxacina	98.7	0.4	0.9
Gemifloxacina	99.6	0.4	0

aislamientos con diferente susceptibilidad a la ciprofloxacina. Conforme disminuyó ésta, la CMI<sub>50</sub> de las otras quinolonas se incrementó. Las diferencias de las medianas (para cada uno de estos antibióticos) entre los cuatro grupo de diferente susceptibilidad a la ciprofloxacina mostraron ser estadísticamente significativas.

La CMI<sub>50</sub> de la ciprofloxacina fue igual (0.75  $\mu\text{g/ml}$ ) tanto en los aislamientos de neumococo sensible a la penicilina (CMI  $\leq$  0.06  $\mu\text{g/ml}$ ) como la de los aislamientos de neumococo con susceptibilidad disminuida a la penicilina (CMI  $\geq$  0.12  $\mu\text{g/ml}$ ). La distribución de valores entre uno y otro grupo de aislamientos no mostró ser estadísticamente significativa.

## Discusión

En este estudio de 231 aislados de neumococo obtenidos en 1999 y 2000, en diversas regiones de nuestro país, encontramos que la frecuencia de no susceptibilidad a la penicilina (42% de los aislamientos) es muy semejante a lo encontrado en otros estudios epidemiológicos realizados en Guadalajara y en la Ciudad de México durante la segunda mitad de la década de los noventa próxima pasada.<sup>3,4</sup>

En lo que concierne a las quinolonas de segunda generación, 7.8% de nuestros aislamientos mostraron ser resistentes a la ciprofloxacina (definido como aquéllos en los que se requirió una concentración de este antibiótico igual o mayor a 4  $\mu\text{g/ml}$  para inhibir su crecimiento); aún más, fue necesaria una concentración de 3  $\mu\text{g/ml}$  del antibiótico para lograr inhibir el crecimiento del 90% de las cepas (CMI<sub>90</sub>). Tratando de poner

esta cifra en el contexto mundial, la frecuencia de neumocosos resistentes a la ciprofloxacina en otros países ha sido como sigue: en los Estados Unidos de Norteamérica, en 1994 al 2000, 1.4%;<sup>16</sup> en Canadá, en 1997, 1.7%;<sup>17</sup> en España, en 1998 y 1999, 7%;<sup>18</sup> y en Hong Kong, en el 2000, 17.8%.<sup>9</sup>

El 1.7% de nuestros aislamientos fueron resistentes a la levofloxacina ( $MIC \geq 4 \mu\text{g/ml}$ ) que fue la primera fluoroquinolona en el mercado con actividad incrementada contra el neumococo y considerada como de tercera generación. En los Estados Unidos de Norteamérica la frecuencia de este fenotipo de resistencia fue de 1.3% en 1999.<sup>19</sup> En contraste, en Hong Kong, la resistencia a la levofloxacina, de ser de menos de 0.5% en 1995, se encontró en un porcentaje alarmante (13.3%) en el año 2000.<sup>9</sup>

Las otras quinolonas tuvieron una significativa mayor actividad antineumocócica, es decir mostraron una  $CMI_{90}$  varias veces menor que la de la ciprofloxacina y la levofloxacina. Así, la  $CMI_{90}$  de la gatifloxacina, de la moxifloxacina y de la gemifloxacina fue 4, 8 y 31 veces menor que la  $CMI_{90}$  de la levofloxacina, respectivamente. Es de señalarse que estas cifras de la  $CMI_{90}$  de estas tres quinolonas se encuentran dentro del intervalo de valores reportados como habituales en cepas sensibles en otras partes del mundo.<sup>6</sup>

Cabe mencionar que en estudios previos se ha documentado que la probabilidad de tener una infección por neumococo resistente a las fluoroquinolonas es mayor en individuos con una edad superior a los 64 años, por lo que las diferentes proporciones de aislados resistentes entre diversos estudios pudieran, al menos en parte, explicarse por una representación proporcional diferente de este grupo de pacientes con edad avanzada. Es decir, para verdaderamente hacer válida la comparación entre poblaciones habría que ajustar para posibles diferencias en la distribución de grupos etarios.

Se han identificado los mecanismos de resistencia bacteriana a las fluoroquinolonas. Uno de ellos es un sistema de "bomba de eflujo" que permite la supervivencia del microorganismo en presencia del antibiótico mediante la expulsión activa de éste del interior de la bacteria al exterior, a través de la membrana celular; reduciendo así la concentración intracelular del fármaco a niveles subletales. Otro mecanismo de resistencia es mediante mutaciones puntuales en el genoma bacteriano, lo que conduce a la alteración del sitio de unión (blanco) de la quinolona y a la menor afinidad del antibiótico a enzimas específicas. Las fluoroquinolonas actúan al unirse a enzimas encargadas de la replicación del ADN de la bacteria, que específicamente son la ADN girasa (o topoisomerasa II) y la topoisomerasa IV. De tal manera que, al haber mutaciones específicas en los genes que

codifican estas enzimas hay una menor unión del antibiótico a estas proteínas y por lo tanto una menor actividad antibacteriana. Se dice que el grado de unión varía entre las diferentes fluoroquinolonas; así, las quinolonas de primera y segunda generación se unen primariamente ya sea a la ADN girasa o a la topoisomerasa IV, dependiendo del tipo de bacteria y de la quinolona, mientras que las de tercera y cuarta generación generalmente se unen fuertemente a ambas enzimas. En consecuencia, se considera que una sola mutación en la ADN girasa (o en la topoisomerasa IV) afectaría, en términos generales, en mayor grado la actividad de las fluoroquinolonas de primera y segunda generación que a las de tercera y cuarta generación. En otras palabras, para que el neumococo presente resistencia a las fluoroquinolonas de tercera y cuarta generación debe de tener mutaciones tanto en el gen de la topoisomerasa II (*gyrA*) como de la topoisomerasa IV (*parC*).<sup>1</sup> Mas aún, al parecer las C-metoxifluoroquinolonas (como la moxifloxacina y la gatifloxacina) se unen en sitios moleculares diferentes dentro de estas enzimas lo que disminuiría, en teoría, la resistencia cruzada entre estas quinolonas de última generación y las antiguas.

Un hallazgo particularmente interesante en nuestro estudio es el de que conforme disminuyó la sensibilidad de un aislamiento de neumococo a la ciprofloxacina la  $CMI$  de las demás fluoroquinolonas se incrementó. Así, la mediana de la  $CMI$  de los neumocosos altamente resistentes a la ciprofloxacina ( $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ ) tuvieron un incremento de 3, 2, 3 y 9 veces (con respecto a la  $CMI_{50}$  de los aislamientos sensibles a la ciprofloxacina) en el caso de levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina y gemifloxacina, respectivamente. Estudios en otras partes del mundo han reportado información semejante. En España, en 817 aislamientos consecutivos se observó la asociación directa entre la resistencia a la ciprofloxacina y a otras quinolonas.<sup>20</sup> En Hong Kong, los aislamientos resistentes a la ciprofloxacina y a la levofloxacina también mostraron un incremento significativo en la  $CMI$  para las fluoroquinolonas de últimas generaciones, tales como la moxifloxacina y la gatifloxacina.<sup>9</sup> Estas observaciones se traducen como la existencia de resistencia cruzada entre los diversos miembros de la familia de las fluoroquinolonas, lo que sugiere que, con base a lo anteriormente expresado concerniente a los determinantes genéticos de la resistencia bacteriana, estos aislamientos de *S. pneumoniae* pudieran tener mutaciones secuenciales en los genes que codifican para ambas enzimas del ADN bacteriano.

El éxito microbiológico y la eficacia clínica de la antibióticoterapia puede predecirse con base a la combinación de dos elementos intrínsecos del fármaco: uno, la actividad antibacteriana *in vitro* y segundo, sus propiedades farmacocinéticas. En el caso de las fluoroquinolonas los índices

**Cuadro IV. Actividad antineumococo de cuatro quinolonas, en 231 aislamientos, de acuerdo a su sensibilidad a la ciprofloxacina**

Perfil de susceptibilidad a la ciprofloxacina ( $\mu\text{g/ml}$ )	N	Levofloxacina	Mediana de la $CMI$ ( $\mu\text{g/ml}$ ) a:		
			Moxifloxacina	Gatifloxacina	Gemifloxacina
$CMI < 2$	195	0.50	0.06	0.12	0.01
$\geq 2 \text{ } CMI < 4$	18	0.75	0.09	0.25	0.03
$\geq 4 \text{ } CMI < 8$	7	1.00	0.09	0.25	0.05
$CMI \geq 8$	11	1.50	0.12	0.38	0.09
Valor de P*	< 0.001	0.003	< 0.001	< 0.001	

\*Comparación de los cuatro grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis (tres grados de libertad)

útiles para estos fines son la relación entre la concentración sérica máxima (pico) del antibiótico (C<sub>max</sub>) con respecto a la CMI y la relación del área bajo la curva (de la relación concentración sérica en función del tiempo -ABC-) con la CMI; en términos generales, para ambos cocientes mientras mayor sea la relación mejor será el desenlace clínico y microbiológico. Con base a las diferentes propiedades farmacocinéticas de las diversas fluoroquinolonas se sabe que la relación C<sub>max</sub>/CMI (para las dosis habituales del antibiótico, con respecto al neumococo) es de 1.5, 5.7, 8.4 y 18, para ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina, respectivamente y que la relación ABC/CMI es de 14, 48, 68 y 192 para ciprofloxacina, levofloxacina, gatifloxacina y moxifloxacina, respectivamente.<sup>6</sup> De lo anterior se deriva que, como el indicador farmacocinético (C<sub>max</sub> o el ABC) en principio es estable, conforme la CMI de un cierto antimicrobiano aumenta, los mencionados cocientes, y por lo tanto la eficacia clínica y microbiológica predicha, disminuirán.

Es motivo de alerta el que en ciertas áreas geográficas pudiera estar ocurriendo un decremento a gran velocidad en la sensibilidad del neumococo a las fluoroquinolonas. Esta posibilidad se ejemplifica en la experiencia en Hong Kong, en donde se ha documentado un incremento de 140% en la proporción de aislados de neumococo resistente a la levofloxacina (o dicho de otra manera, un incremento de más de cuatro diluciones de la CMI<sub>90</sub> en un periodo menor a los dos años).<sup>9</sup> De continuar firme esta tendencia secular, en un futuro cercano (y a consecuencia del fenómeno de la resistencia cruzada) el actual éxito de las fluoroquinolonas de más reciente aparición se verá seriamente comprometido.<sup>21</sup>

Otro aspecto preocupante es la posibilidad de la resistencia cruzada entre las fluoroquinolonas y antibióticos de otras familias. Siguiendo con los eventos en Hong Kong, se ha documentado claramente que conforme se incrementó la CMI (contra el neumococo) de diversas fluoroquinolonas, la sensibilidad de éste a la penicilina, cefalosporinas, cotrimoxazol y a macrólidos, disminuyó.<sup>9</sup> De hecho, mediante el análisis del genoma de los aislamientos con susceptibilidad disminuida a las fluoroquinolonas se demostró que éstos están relacionados a la clona España 23F-1, lo que sugiere que en dicho país asiático ocurrió una extensa diseminación monoclonal de una variante (multidrogorresistente) de dicha cepa, ahora designada como la clona Hong Kong 23F-1. En España, 42% de los aislados con una CMI para la ciprofloxacina  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  mostraron ser resistentes a la penicilina (CMI  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$ ), comparado a sólo 27% de los aislados con una menor CMI a la ciprofloxacina.<sup>20</sup> En contraste con esto, tanto nuestros resultados, como los obtenidos en los EUA,<sup>22</sup> muestran que la pérdida de la susceptibilidad a las fluoroquinolonas es independiente de la de otros tipos de antibióticos, incluyendo a la penicilina (la que se considera como el marcador de resistencia del neumococo a múltiples fármacos); es decir, los neumocos resistentes a la penicilina fueron igualmente sensibles a las quinolonas que las cepas susceptibles a la penicilina. Esto pudiera explicarse porque la resistencia del neumococo a las quinolonas en nuestro país estuviera mediado por determinantes genéticos que no incluyen los de la resistencia a otras familias de antibióticos, a diferencia de lo que se ha documentado en Hong Kong y España.

En la práctica clínica no es raro el uso de la ciprofloxacina en el manejo de las infecciones respiratorias adquiridas en la

comunidad; sin embargo, por lo anteriormente mencionado, la farmacodinamia en contra del neumococo (con la dosis habitualmente prescrita en estos casos) es inapropiado. En 1994, en la literatura médica se reportaron 15 casos de infecciones por *Sp* que no respondieron a la ciprofloxacina, sobre todo en pacientes graves.<sup>23</sup> Estos eventos llevaron a la FDA (*US Food and Drug Administration*) a modificar las instrucciones de su uso advirtiendo sobre la inconveniencia de su prescripción en el tratamiento empírico en las infecciones respiratorias en las que se sospechara fueran causadas por el neumococo. A partir de entonces la ciprofloxacina se usa menos frecuentemente en este tipo de infecciones. En la actualidad más de la mitad del uso de la levofloxacina ha sido en la terapia de las infecciones respiratorias y desde 1999 se han reportado al menos 20 casos de neumonía con una mala respuesta clínica a esta quinolona, habiéndose documentado en ocasiones la aparición de cepas de *Sp* que desarrollaron resistencia durante la antibioticoterapia.<sup>6</sup> De manera preocupante, tres de estos pacientes fallecieron por infecciones neumocócicas fulminantes a pesar de haberse tratado con dosis adecuadas de levofloxacina.

En Canadá, el consumo de fluoroquinolonas en 1997 era de 1.38 dosis diarias por 1,000 habitantes; en el año 2001 esta tasa se había incrementado a 2.28 dosis por 1,000 habitantes, por día: un incremento de 65% en un lapso de 4 años.<sup>24</sup> En los hospitales comunitarios universitarios canadienses las fluoroquinolonas son en la actualidad la clase de antibióticos más usada, lo que muy probablemente sea el reflejo de las recomendaciones de las Guías Canadienses en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad; en éstas una quinolona con actividad antineumococo es recomendada como de primera elección en los pacientes que requieren ser hospitalizados. Ante el acelerado incremento en la proporción de neumocos resistentes a la ciprofloxacina en ese país (de 0% en 1993 a 1.7%, 4 años después) se ha hecho un llamado a tener cautela en las recomendaciones para el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad, pues la mayoría de los antibióticos son prescritos en estas circunstancias y muchas veces de manera inapropiada. Sin duda, la promoción universal de las fluoroquinolonas en el tratamiento de las neumonías traerá como resultado un gran incremento en su consumo global y por ende en las tasas de resistencia bacteriana.

En conclusión, en el presente estudio se realizó la evaluación de la actividad inhibitoria *in vitro* de varias fluoroquinolonas en aislados clínicos de neumococo obtenidos en cinco ciudades de nuestro país. De las cinco fluoroquinolonas probadas las que mostraron una mejor actividad fueron las de tercera y cuarta generación (gatifloxacina, moxifloxacina y gemifloxacina) a diferencia de la ciprofloxacina y la levofloxacina, en las que se requirió una concentración varias veces mayor para lograr la inhibición del crecimiento bacteriano. La alta actividad de las fluoroquinolonas de últimas generaciones incluyó a los aislamientos con sensibilidad disminuida a la penicilina, lo que da sustento para su uso en las infecciones respiratorias causadas por el neumococo con resistencia a múltiples fármacos. Por el porcentaje importante y creciente de aislamientos con susceptibilidad disminuida a la ciprofloxacina y al fenómeno de resistencia cruzada dentro de la familia de las fluoroquinolonas, es posible que la resistencia del neumococo a este grupo de antibióticos aumente de manera importante de manera tal que llegue a comprometer su eficacia clínica en el futuro mediato. Lo

anterior, obliga al uso prudente de las fluoroquinolonas en la actual práctica médica, así como a la vigilancia periódica en nuestro medio de la susceptibilidad a estos antimicrobianos de las principales bacterias patógenas de las vías aéreas. Las guías para la antibioticoterapia empírica de las infecciones respiratorias deberán tener como base esta información.

## Referencias

1. Appelbaum PC. Resistance among *Streptococcus pneumoniae*: Implications for drug selection. Clin Infect Dis 2002;34:1613-1620.
2. Hoban DJ, Doem GV, Fluit AC, Roussel-Delvallez M, Jones RN. Worldwide Prevalence of Antimicrobial Resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. Clin Infect Dis 2001;32 (Suppl 2):S81-S93.
3. Jacobs MR, Appelbaum PC. LASER Study Group. Susceptibility of 1 100 *Streptococcus pneumoniae* strains isolated in 1997 from seven Latin American and Caribbean countries. Int J Antimicr Age 2000; 16:17-A
4. Quiñones-Falconi F, Calva JJ, López-Vidal Y, Galicia-Velazco M, Jiménez-Martínez ME, Larios-Mondragón L. Reduced susceptibility to penicillin of *Streptococcus pneumoniae* as a marker of multidrug resistance in Mexico. Diag Microbiol Infect Dis (enviado)
5. Jacobs MR. Drug-Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Rational Antibiotic Choices. Am J Med 1999; 106(5A): 19S-25S
6. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: Review of influencing factors. Emer Infect Disease 2003;9:1-9.
7. Garau J. Treatment of drug-resistant pneumococcal pneumonia. Lancet Infect Dis 2002;2(7):404-415.
8. Ho PL, Que TL, Tsang NCD, T-K NG, CHOW K-H, Seto W-H. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. Antimicrob Agents Chemother 1999;43(5):1310-1313.
9. Ho PL, Yung RWH, Tsang DNC, Que TL, Ho M, Seto WH, et al. Increasing resistance of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones: results of Hong Kong multicentre study in 2000. J Antimicrob Chem 2001;48:659-665.
10. Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast Dj, de Azavedo JCS, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure Of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;346:747-750.
11. Ross JJ, Worthington MG, Gorbach SL. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;347(1):65-66.
12. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2000;31:347-382.
13. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of Community-acquired Pneumonia in the Era of Pneumococcal Resistance. Arch Intern Med 2000;160:1399-1408.
14. American Thoracic Society Official Statement. Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia. Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy and Prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-1754.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Ninth Informational Supplement [M100-S12]. Wayne Pennsylvania: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2002 vol 21
16. Brueggemann AB, Coffiman SL, Rhomberg P, Huynh H, Almer L, Nilius A, et al. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in United States since 1994-1995. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(3):680-688.
17. Chen DK, McGeer A, de Azabedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. N Engl J Med 1999; 341:233-239
18. Pérez-Trallero E, Fernández-Mazarrasa C, García-Rey C, Bouza E, Aguilar L, García-de-Lomas J, et al. Antimicrobial susceptibilities of 1684 *Streptococcus pneumoniae* and 2039 *Streptococcus pyogenes* isolates and their ecological relationship: results of a one-year (1998-1999) multicenter surveillance study in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2002;4:3340.
19. White RL, Enzweiler KA, Friedrich LV, Wagner D, Hoban D, Bosso JA, et al. Comparative activity of gatifloxacin and other antibiotics against 4009 clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in the United States during 1999-2000. Diag Microbiol Infect Dis 2002;43(3):207-217.
20. Pérez-Trallero E, García-Rey C, Martín-Sánchez AM, Aguilar L, García-de Lomas J, Ruiz J, et al. Activities of six different quinolones against clinical respiratory isolates of *Streptococcus pneumoniae* with reduced susceptibility to ciprofloxacin in Spain. Antimicrob Agents Chemother 2002;46(8):2665-2667.
21. Legg JM, Bint AJ. Will pneumococci put quinolones in their place? J Antimicrob Chemother 1999;44:425-427.
22. Saravolatz L, Manzor O, Check C, Pawlak J, Belian B. Antimicrobial activity of moxifloxacin, gatifloxacin and six fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 2001;47(6):875-877.
23. Ball AP, Tillotson GS. Lower respiratory tract infections therapy-the role of ciprofloxacin. J Int Med Res 1995;23:315-327.
24. Hutchinson J. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. N Engl J Med 2002;347(1):66-67.