

Symposium 3
¿Se necesitan nuevas quinolonas?

Ponencia

Las resistencias como factor limitante de la utilización de quinolonas

A. Pascual

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Sevilla

La utilización de fluoroquinolonas ha aumentado en los últimos años, tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad. A pesar de que algunas fluoroquinolonas tuvieron que ser retiradas por causar efectos adversos, se siguen desarrollando nuevas moléculas, algunas de las cuales carecen de átomos de flúor (desfluoroquinolonas). La mayoría de las nuevas quinolonas van dirigidas al tratamiento de las infecciones respiratorias, por lo que cabe esperar un aumento adicional de su consumo en los próximos años. Al principio de la introducción de las fluoroquinolonas se pensó que la aparición y diseminación de resistencias sería rara, debido en primer lugar a la dificultad de crear mutantes de *Escherichia coli* resistentes a las fluoroquinolonas *in vitro*, y en segundo lugar por la ausencia de resistencia a las quinolonas mediada por plásmidos tras muchos años de utilización clínica del ácido nalidíxico. Sin embargo, la resistencia a las fluoroquinolonas mediada por mutaciones cromosómicas que producían alteraciones en la diana (topoisomerasas) apareció rápidamente en *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina desarrollaron resistencia a las quinolonas más rápidamente que las cepas sensibles, posiblemente debido a una transmisión nosocomial o a la posible coselección con otros antimicrobianos. Posteriormente aparecieron cepas de *E. coli*, otras enterobacterias y *Campylobacter jejuni* resistentes a las fluoroquinolonas debido fundamentalmente a mutaciones múltiples que disminuyen la afinidad de las dianas por estos compuestos. La resistencia se produce como consecuencia de cambios de aminoácidos en la región QRDR de las topoisomerasas (región determinante de resistencia a las quinolonas). En el caso de *C. jejuni*, la resistencia en humanos ha aumentado paralelamente a la resistencia en animales tras la introducción de las fluoroquinolonas para uso humano y animal. La tasa de resistencias de este microorganismo al ciprofloxacino en 2002 fue del 82%. En el caso de *E. coli*, la resistencia a las fluoroquinolonas en España aparece especialmente en pacientes con infecciones del tracto urinario y pacientes neutropénicos con bacteriemia desarrollada durante la profilaxis con fluoroquinolonas. La tasa de resistencia al ciprofloxacino ha aumentado en nuestro medio del 4,3% en 1992 al 35,0% en 2002. La tasa de portadores fecales de *E. coli* resistente a las fluoroquinolonas en España es elevada, incluso en niños que no han estado en contacto con quinolonas. La adquisición de estas cepas resistentes puede provenir de los alimentos de origen animal, de manera similar a como se ha descrito para *C. jejuni*.

La introducción de las fluoroquinolonas en los protocolos de tratamiento de infecciones respiratorias, como consecuencia del incremento de la resistencia de *S. pneumoniae* a los betalactámicos y otros antimicrobianos, puede producir un aumento de la resistencia a las fluoroquinolonas en este microorganismo, como de hecho se está empezando a describir, por lo que será importante hacer un seguimiento cercano de este posible efecto.

Además de por mutaciones en los genes que codifican las topoisomerasas, la resistencia a las fluoroquinolonas se relaciona con problemas de permeabilidad de la membrana externa (pérdida de porinas y composición del lipopolisacárido) y con la existencia de bombas de expulsión activa. Se han descrito bombas de expulsión que causan resistencia a fluoroquinolonas en *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *Streptococcus pneumoniae*. En cepas clínicas de *Klebsiella pneumoniae* hemos observado que la pérdida de porinas solamente ocurría en cepas productoras de BLEE, y que estas cepas

carentes de porinas también expresan con frecuencia una bomba de expulsión activa para norfloxacin. Desde el punto de vista clínico, ambos mecanismos sólo tienen significación en presencia de modificaciones en las topoisomerasas. La expresión de bombas de expulsión también se ha observado en cepas de *Acinetobacter baumannii*, cuya tasa de resistencia a las fluoroquinolonas en nuestro medio es actualmente del 90%.

En los últimos años se ha descrito la resistencia a las fluoroquinolonas mediada por plásmidos en cepas de *K. pneumoniae* de origen norteamericano y cepas de *E. coli* de origen asiático. La prevalencia de este plásmido conjugativo es actualmente muy baja y su mecanismo de acción está evaluándose en nuestro laboratorio. La demostración *in vitro* de la conjugación de este plásmido a otras enterobacterias lo destaca como un posible riesgo de incremento de resistencias a las fluoroquinolonas en el futuro.

Otro problema relevante es el posible papel de las fluoroquinolonas como inductores de coselección de resistencia a otros antimicrobianos. En un estudio de casos y controles llevado a cabo en nuestro centro durante los años 2001 y 2002, el consumo de quinolonas en los dos meses previos era un factor de riesgo significativo para la colonización o infección por *E. coli* productor de BLEE (especialmente de tipo CTX-M) en la comunidad. La correlación de la resistencia a las quinolonas y la presencia de BLEE no se conoce con exactitud, pero podría estar relacionada con la expresión de bombas de expulsión activa, como describimos para *K. pneumoniae*.

¿Qué nuevas fluoroquinolonas podemos esperar?

J.A. García Rodríguez y J.L. Muñoz Bellido

Departamento de Microbiología, Hospital Universitario de Salamanca

Desde que se describieron las primeras fluoroquinolonas, esta familia de antimicrobianos ha sufrido una de las evoluciones más llamativas, tanto cuantitativa como cualitativamente. La plasticidad del grupo químico central de las quinolonas ha permitido la síntesis y el ensayo de miles de moléculas distintas, de modo que las características, en cuanto a espectro, actividad, farmacocinética, etc., de las fluoroquinolonas actuales tienen poco que ver con las del ácido nalidíxico o el ácido oxolínico.

El primer gran avance en la historia de las fluoroquinolonas lo constituyó la introducción del flúor en posición 6, con el consiguiente aumento de actividad antimicrobiana. Un segundo hito vino marcado por la aparición de las primeras moléculas de uso sistémico, como ciprofloxacino y ofloxacino, que protagonizaron la gran expansión del uso terapéutico de las fluoroquinolonas.

Las denominadas de tercera y cuarta generación han venido a suplir alguna de las carencias de las fluoroquinolonas anteriores, como la actividad frente a *Streptococcus pneumoniae*, que les permite completar su espectro en infección respiratoria, y la actividad frente a bacterias anaerobias, que les abre la posibilidad de uso en infecciones mixtas.

¿Cuáles son las principales metas que se deberían plantear en el desarrollo de nuevas fluoroquinolonas? Existen varios aspectos que aún son mejorables. Por una parte, se sabe que las estructuras de fluoroquinolonas ya conocidas tienen una actividad antimicrobiana potencial mayor que la mostrada hasta ahora por las fluoroquinolonas actualmente disponibles, sobre todo en grampositivos. Si no se encuentran disponibles quinolonas aún más activas que las actuales se debe a los numerosos problemas de toxicidad de algunas de ellas. Obtener fluoroquinolonas tan activas como clinafloxacino o sitafloxacino, obviando sus problemas de toxicidad, es una de las metas a alcanzar. En este sentido, recientemente se han registrado algunos avances, como la observación de que la sustitución del radical 1-difluorofenil presente en diversas fluoroquinolonas por un 1-amino-difluorofenil reduce muy notablemente la fototoxicidad inherente a las 8-Cl-fluoroquinolonas (WQ2756).

Por otra parte, la posibilidad de lograr una mejor actividad intrínseca a partir de nuevas modificaciones en la estructura no está cerrada, como demuestra el desarrollo del nuevo grupo de las 6-desfluoroquinolonas. Se trata de moléculas que carecen del átomo de flúor en posición 6, que se había venido considerando imprescindible para un grado suficiente de actividad. Se encuentran en fases más o menos avanzadas de desarrollo diversas moléculas de este grupo (garenoxacino y PGE 9262932, entre otras) que muestran una elevada afinidad por las topoisomerasas, lo cual se asocia a un aumento de actividad *in vitro*, un espectro muy amplio y un reducido potencial de selección de resistencias.

Desde el punto de vista de la actividad intrínseca, otro ámbito en que trabajar es el de los gramnegativos. Las nuevas moléculas desarrolladas mejoran discretamente, en el mejor de los casos, su actividad frente a enterobacterias y bacilos gramnegativos no fermentadores; de hecho, ciprofloxacino sigue considerándose la fluoroquinolona de elección frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Conseguir moléculas que, además de ser eficaces en grampositivos, incrementen de forma significativa su actividad frente a gramnegativos, es otros de los objetivos deseables.

Uno de los puntos de mayor interés en la mejora de las fluoroquinolonas es el de los mecanismos de resistencia, ya que ha sido precisamente la emergencia de resistencias, junto con los problemas de toxicidad, lo que más ha condicionado su utilidad en algunos ámbitos.

El comportamiento de una fluoroquinolona en relación con la resistencia depende básicamente de tres factores: su capacidad para seleccionar mutantes resistentes, su capacidad para alcanzar concentraciones que eviten la selección de resistencias y su capacidad para actuar frente a los mutantes generados por otras fluoroquinolonas. De este modo, la situación ideal en este aspecto sería la de una fluoroquinolona con una baja capacidad de selección de resistencia, y con una farmacocinética que le permita mantenerse de forma estable a concentraciones séricas ampliamente superiores a las CMI de los mutantes que pudieran generarse, por ella misma o por otras fluoroquinolonas. Desde este punto de vista es interesante la descripción de algunas nuevas moléculas como DQ 113, con una capacidad de selección de resistencias en estafilococos muy inferior a la de otras fluoroquinolonas; WCK 771A, que presenta CMI ≤ 1 mg/l frente a estafilococos resistentes a moxifloxacino y levofloxacino; o DK 507k, activa frente al 100% de los neumococos resistentes a levofloxacino. Los posibles problemas planteados por cepas portadoras de mecanismos de expulsión afectan de forma muy moderada a la mayor parte de las fluoroquinolonas desarrolladas en los últimos tiempos.

Otra tendencia es la combinación entre fluoroquinolonas y otras moléculas. Ya hace años se desarrollaron algunas moléculas derivadas de la combinación de una quinolona y una cefalosporina. Recientemente se ha retomado esta área de desarrollo, apareciendo algunas moléculas, como MCB116 y MCB1033, que combinan ciprofloxacino con linezolid. Se trata de moléculas que se comportan incluso con mayor actividad que linezolid frente a grampositivos multirresistentes y resistentes a linezolid, pero su actividad en gramnegativos es sensiblemente inferior a la de ciprofloxacino.

La farmacodinamia de las fluoroquinolonas. ¿Es importante la dosificación?

E.J. Perea

Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla

El uso inadecuado de los antimicrobianos se asocia con una serie de consecuencias adversas, que incluyen el fracaso terapéutico, el desarrollo de resistencias y un incremento de los costos del tratamiento. El conocimiento de la farmacodinamia de las fluoroquinolonas ayuda a seleccionar la que es más adecuada para cada tipo de infección y de agente etiológico, e igualmente ayuda a establecer una posología que permita conseguir la curación del paciente y evitar la selección de bacterias resistentes.

Las fluoroquinolonas son antimicrobianos bactericidas dependiendo de la concentración. Al diferir tanto en su actividad antibacteriana como en sus propiedades farmacocinéticas, sus cocientes C_{\max}/CMI y AUC/CMI variarán para los diferentes patógenos y para las distintas fluoroquinolonas. Ello determina que su uso deba ser selectivo para cada situación dado que presentan diferentes grados de actividad *in vitro* y distintas propiedades farmacocinéticas.

Comparativamente con otros antimicrobianos, las fluoroquinolonas presentan una curva de concentraciones séricas más plana, con bajas concentraciones máximas (C_{\max}) y pocas diferencias entre pico (C_{\max}) y valle (C_{\min}). Tienen baja unión a proteínas y unas altas concentraciones intracelulares, lo que se traduce en un gran volumen de distribución (Vd), baja excreción renal y prolongada vida media ($T_{1/2}$).

Se considera que para predecir su eficacia se debe usar el cociente AUC/CMI y también el C_{\max}/CMI . Existe controversia para el cálculo de estos parámetros en cuanto a si debemos considerar la CMI_{90} o la CMI_{50} , ya que por la distribución bimodal que presentan las CMI de la mayoría de las especies administraremos una cantidad excesiva de antimicrobiano, por lo que lo ideal sería calcular la dosis de un determinado paciente teniendo en cuenta la CMI que presenta el patógeno específico causante de la infección.

La dosificación y sus ajustes tienden a ser eficaces cuando conocemos el rango de las concentraciones que se asocian con la eficacia del tratamiento.

Se considera que el desarrollo de resistencia durante un tratamiento con fluoroquinolonas se produce en función de la CMI de la cepa y las concentraciones que se alcanzan. Se estima que para la mayoría de las fluoroquinolonas la concentración preventiva de resistencias es 2 a 4 veces superior a la CMI de la cepa. También se ha afirmado que el cociente AUC/CMI debe ser superior a 100 para prevenir la selección de resistencias, tanto en grampositivos como en gramnegativos.

Teniendo en cuenta lo anterior, se considera que para prevenir la aparición de resistencias en cada especie bacteriana hemos de tener en cuenta las CMI que presenta para las distintas quinolonas. Así, con *Streptococcus pneumoniae* se debe utilizar moxifloxacino para las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* deberíamos utilizar ciprofloxacino, que es la más activa, mientras que para los cocos grampositivos y anaerobios se deberían usar, en el futuro, las nuevas quinolonas con actividad sobre ellos, como garenoxacino.

Conclusión

No podemos esperar que una sola quinolona sea adecuada para todo tipo de infecciones y de patógenos. El uso excesivo de una sola fluoroquinolona para todas las indicaciones producirá un incremento de las resistencias, que afectará a la totalidad de los antimicrobianos del grupo. Este riesgo se puede reducir utilizando una fluoroquinolona que tenga gran actividad sobre el patógeno implicado, a la dosis e intervalos que maximicen su efectividad.