

Ponencia

Resistencia a las quinolonas de *Streptococcus pneumoniae* y su relación con el consumo de antibióticos

S. Solís del Baño

Servicio de Microbiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Desde los años 1980, la emergencia y la diseminación de cepas de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina está siendo un importante problema en el tratamiento de las infecciones producidas por este microorganismo (1). Además, sobre todo en España, esta resistencia va asociada a la pérdida de sensibilidad a otros antibióticos, especialmente a los macrólidos (2-4).

La aparición de las nuevas fluoroquinolonas, a finales de la década de 1990, supuso un gran avance terapéutico. Ofloxacino y ciprofloxacino, entre otras, tienen escasa actividad frente a bacterias grampositivas (5). Las nuevas fluoroquinolonas, como levofloxacino y moxifloxacino, son muy activas frente a la mayoría de los patógenos respiratorios (tanto típicos como atípicos), independientemente de su sensibilidad al resto de los antibióticos. Debido a sus propiedades farmacocinéticas y tolerabilidad, y a la simplificación del tratamiento obviando la necesidad de asociar distintos fármacos, las nuevas fluoroquinolonas están siendo ampliamente utilizadas para las infecciones de vías respiratorias. Por estos motivos, entre otros, el consumo de quinolonas ha aumentado de una manera pronunciada. En 1985 las prescripciones de quinolonas en el medio extrahospitalario suponían 13 toneladas de principio activo, equivalentes a 0,9 dosis diarias definidas (DDD) por 1000 habitantes al día. Las cifras del año 1997 ya se situaban alrededor de 2,2 DDD por 1000 habitantes al día (6).

España, dentro de los países de la Unión Europea, se encuentra entre los principales consumidores de estos antimicrobianos (2,48 DDD/1000 hab/d), tan sólo por detrás de Portugal (4,04 DDD/1000 hab/d) (7).

En general, los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas incluyen mutaciones en los genes que codifican la DNA girasa (que tiene dos subunidades, GyrA y GyrB) y la topoisomerasa IV (subunidades ParC y ParE), alteración de la permeabilidad de la membrana y sistemas de flujo que provocan la expulsión del antibiótico al exterior de la bacteria (8). El mecanismo más importante de resistencia es la alteración de su diana. En los grampositivos, el más frecuente es la mutación en el gen *parC*, que codifica la subunidad C de la topoisomerasa IV. Sin embargo, en el caso de algunas quinolonas existen mutaciones en el gen *gyrA* que son el principal mecanismo de resistencia. La aparición de estas mutaciones implica probablemente una disminución de la actividad de todas las fluoroquinolonas (resistencia cruzada) (8). En algunos casos, el valor de la resistencia excederá la concentración clínica necesaria para alguna quinolona y, sin embargo, otras quinolonas más potentes mantendrán CMI aceptables clínicamente.

La resistencia de los neumococos a las quinolonas se adquiere de forma escalonada, produciéndose inicialmente una primera mutación en uno de los genes que hace que disminuya la sensibilidad al antibiótico, pero para que se produzca una resistencia completa es necesaria una segunda mutación en el otro gen (9). Por ello, cepas que originariamente son sensibles pueden sufrir alteraciones genéticas en el transcurso de un tratamiento antibiótico o tras una exposición previa al fármaco, dando lugar a una resistencia adquirida. Se han publicado más de una veintena de casos de fallo del tratamiento con levofloxacino, en los cuales la mayoría de los pacientes habían adquirido la resistencia en el transcurso del tratamiento o habían recibido tratamiento previo con fluoroquinolonas (10-12).

Para conocer el comportamiento de la resistencia a las quinolonas en el neumococo se utiliza como marcador el ciprofloxacino, quinolona con actividad *borderline* frente a este microorganismo y para la cual no existen puntos de corte establecidos por el NCCLS. Nos interesa, por tanto, la prevalencia de la resistencia al ciprofloxacino y cómo ésta puede reflejarse en el resto de las fluoroquinolonas con actividad antineumocócica. Pero hay que tener en cuenta que fármacos con distinto potencial microbiológico, farmacocinético y farmacodinámico (como son ciprofloxacino y levofloxacino) pueden poseer distinta capacidad selectiva de resistencia, y los hallazgos encontrados no implican que ocurra lo mismo en el resto de los antibióticos de la misma familia. En un trabajo (13) publicado en 1999, en el cual se estudiaban 7551 aislamientos de neumococo en Canadá, se relacionaron los aumentos en la CMI de ciprofloxacino con ligeros incrementos de las CMI del resto de las fluoroquinolonas, pero en general las nuevas fluoroquinolonas presentaban CMI más bajas que ciprofloxacino (13).

A pesar de la escasa actividad intrínseca del ciprofloxacino frente al neumococo, y de su gran utilización durante años, los porcentajes de resistencia *in vitro* de *S. pneumoniae* (CMI ≥ 4 mg/l) frente a este antibiótico no son elevados (actualmente en España están en torno al 7%) (14). Sin embargo, se ha observado un aumento durante los últimos años. En un estudio realizado en España (15) sobre la prevalencia de la resistencia a las fluoroquinolonas en *S. pneumoniae*, en el periodo de 1991 a 1997, se observó una diferencia significativa en el porcentaje de resistencia, que aumentó desde un 0,9% hasta un 3%. En Canadá (13) se observó también un aumento en la prevalencia de los neumococos con sensibilidad reducida a las fluoroquinolonas, desde un 0% en 1993 a un 1,7% en 1998.

Es conocido que la relación entre consumo y resistencia a los marcadores no es igual para todos los fármacos de un mismo grupo (3). El aumento de la CMI de los marcadores no necesariamente influye por igual en los demás fármacos de la misma familia (ciprofloxacino-quinolonas), ni desde el punto de vista de la CMI ni en cuanto a la actividad bactericida *in vitro* o *in vivo*. La mayor potencia de las nuevas fluoroquinolonas frente a *S. pneumoniae* demuestra menores porcentajes de resistencia, tan sólo el 0,4% en Canadá (13) y el 0,5% en Estados Unidos (9). El último estudio multicéntrico nacional (14) detectó un 3% de cepas resistentes. Estas cifras se han mantenido más o menos constantes en los últimos años. Sin embargo, los valores máximos de las CMI para levofloxacino se han ido incrementado (13). Es decir, el aumento progresivo de la prevalencia de la resistencia al ciprofloxacino y las variaciones de las CMI de levofloxacino pueden indicar que existen cepas de neumococos con una única mutación que, *in vitro*, permanecen sensibles a las nuevas fluoroquinolonas. El incremento de cepas con escasa resistencia (primera mutación) favorece la selección de cepas más resistentes (segunda mutación) durante o tras un nuevo tratamiento. En un estudio (9) con aislamientos clínicos de neumococos en Estados Unidos de los años 1999 y 2000 sólo el 4,5% de las cepas sensibles a levofloxacino (CMI $\leq 0,06$ -2 mg/l) tenían una mutación. No se encontró ninguna mutación en las cepas sensibles al levofloxacino con CMI $\leq 0,06$ mg/l, y tuvieron una mutación el 7,3% de las que tenían CMI = 1 mg/l y el 71% de las cepas con CMI = 2 mg/l (todas en *parC*). Estos datos concuerdan con otro estudio en Canadá (16), que mostró que los neumococos con CMI ≤ 1 mg/l tenían muchas menos posibilidades de presentar una mutación que aquellos con CMI = 2 mg/l.

En cuanto al moxifloxacino, hay estudios que señalan menores porcentajes de resistencia (CMI ≥ 1 mg/l) incluso que al levofloxacino (CMI ≥ 2 mg/l), y la existencia de cepas que, aun teniendo una o dos mutaciones, se comportaron como sensibles *in vitro* (17). Esto pudiera deberse a su mayor potencia de acción o a que la diana principal del moxifloxacino es la DNA girasa, por lo que mutaciones en la topoisomerasa IV le afectarían en menor medida.

En relación a la capacidad de selección de resistencias, sabemos que los antibióticos menos influidos por el incremento de la resistencia en su marcador serán aquellos cuyo consumo, a su vez, seleccionará menos resistencias a los marcadores. El incremento en la resistencia del neumococo al ciprofloxacino parece influir menos en el aumento de la CMI de moxifloxacino que de levofloxacino. Algunos estudios (10, 18) afirman la mayor capacidad de selección del levofloxacino, mientras que otros (19) atribuyen a éste menor capacidad de seleccionar resistencias *in vitro* que moxifloxacino. El ciprofloxacino, al ser menos potente frente a *S. pneumoniae*, es la quinolona que mayor capacidad tiene de inducir resistencias,

por lo que su uso debería ser restringido en el tratamiento de infecciones respiratorias en que se sospeche la posible implicación de *Pseudomonas aeruginosa*.

Aunque existen datos a favor de que la resistencia antimicrobiana está directamente relacionada con el aumento del consumo del antibiótico (13, 15), ha habido pocas evidencias de que ese consumo haya generado resistencias debido a la baja prevalencia después de más de diez años de consumo de quinolonas. Pero como el desarrollo de resistencias a las fluoroquinolonas en el neumococo se origina de forma escalonada, podría esperarse que hubiera un periodo de tiempo entre la introducción de las quinolonas y la aparición de las resistencias. Se han realizado diversos estudios para poder esclarecer si la sensibilidad del neumococo a las fluoroquinolonas ha variado con el aumento del uso de estos antibióticos. En Canadá (13) se relacionó el aumento de la prescripción de los antibióticos con la prevalencia de neumococos con sensibilidad disminuida entre 1988 y 1997. A lo largo del periodo estudiado la prescripción de fluoroquinolonas aumentó de 0,8 a 5,5 por cada cien personas y año, y la prevalencia se incrementó del 0% en 1993 al 1,7% en 1997. Ésta fue superior en los pacientes mayores de 65 años (posiblemente refleja el mayor consumo de antibióticos en este grupo de edad) y en aquellos aislamientos que procedían de una zona donde el consumo per cápita del antibiótico fue más elevado. Concluyeron que este aumento de la prevalencia se debía probablemente a la presión antibiótica ejercida por el aumento del consumo de fluoroquinolonas. Además, las cepas con sensibilidad disminuida a las fluoroquinolonas presentaron una distribución muy amplia de serotipos, sugiriendo que la resistencia se genera a partir de múltiples cepas sometidas a presión antibiótica. Esto lleva a la hipótesis de que la presión antibiótica aplicada a muchas cepas simultáneamente es un factor importante en la aparición de resistencias, aunque no se puede descartar la posibilidad de una diseminación clonal.

Aunque hay discrepancias, existen datos a favor de una asociación entre resistencia a la penicilina y resistencia a las fluoroquinolonas, y en España, además, debido a su alta prevalencia, con la resistencia a los macrólidos (15, 17). Un estudio nacional (20) comparó la prevalencia de la resistencia al ciprofloxacino entre aislamientos sensibles y no sensibles a los macrólidos y los betalactámicos. Encontraron asociación entre cepas con resistencia a las fluoroquinolonas y los macrólidos (corresistencia). Este fenómeno seleccionará la resistencia del microorganismo a las fluoroquinolonas mediante la utilización de macrólidos y podría dar lugar a la aparición de resistencias en cepas que no hayan estado en contacto con el antibiótico. Observaron también una diferente prevalencia de la resistencia al ciprofloxacino entre los neumococos aislados de adultos y niños (las CMI más altas eran todas de adultos, no se encontraron cepas con CMI ≥ 4 mg/l en niños), lo que también afianza la hipótesis de la relación entre consumo de quinolonas (muy baja en niños, si la hay) y selección de resistencias.

Para poder preservar el valor terapéutico de este grupo de antimicrobianos es esencial no sólo controlar su consumo inadecuado, sino conocer sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas para poder minimizar la posible selección de bacterias resistentes. Es necesario comprender la relación entre el uso de antibiótico y la selección de resistencia para poder detener el curso de la resistencia a las fluoroquinolonas de *S. pneumoniae*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz, R., Coffey, J.J., Daniels, M. y cols. *Intercontinental spread of multiresistant clone of serotype 23F Streptococcus pneumoniae*. J Infect Dis 1991; 164: 302-306.
2. Pérez-Trallero, E., Bouza, E., García de Lomas, J., García Rodríguez, J.A., García-Rey, C. and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Antimicrobial susceptibility of 1685 Streptococcus pneumoniae isolates from respiratory infections in Spain (1998-1999)*. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto 2000; Abstr. 1801.
3. Baquero, F., García Rodríguez, J.A., García de Lomas, J., Aguilar, L. *Antimicrobial resistance of 1113 Streptococcus pneumoniae isolates from respiratory tract infections in Spain. Results of one-year (1996-1997) multicenter surveillance study*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 357-359.
4. Granizo, J.J., Aguilar, L., Casal J., García Rey, C., Dal-Ré, R., Baquero, F. *Streptococcus pneumoniae resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and beta-lactam consumption in Spain*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 767-773.
5. Lee, B.L., Kimbrough, R.C., Jones, S.R., Chaisson, R.E., Mills, J. *Infections complications with respiratory pathogens despite ciprofloxacin therapy*. N Engl J Med 1991; 325: 520-521.
6. Ruiz Tovar, M., Ruiz Bremón, A. *Consumo de quinolonas en el medio extrahospitalario en España*. Bol Epidemiol Sem 1998; 6: 28.
7. Cars, O., Mölstad, S., Melander, A. *Variation in antibiotic use in the European Union*. Lancet 2001; 357: 1851-1853.
8. Schmitz, F.J., Higgins, P.G., Mayer, S., Fluit, A.C., Dalhoff, A. *Activity of quinolones against Gram-positive cocci: Mechanism of drug action and bacterial resistance*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 647-659.
9. Davies, T.A., Evangelista, A., Pflieger, S., Bus, K., Sham, D.F., Goldschmidt, R. *Prevalence of single mutations in topoisomerase type II genes among levofloxacin-susceptible clinical strains of Streptococcus pneumoniae isolated in the United States in 1992 to 1996 and 1999 to 2000*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 119-124.

10. Urban, C., Rahman, N., Zhao, X. y cols. *Fluoroquinolone-resistant Streptococcus pneumoniae associated with levofloxacin therapy*. J Infect Dis 2001; 184: 794-798.
11. Empey, P.E., Jennings, H.R., Thornton, A.C., Rapp, R.P., Evans, M.E. *Levofloxacin failure in a patient with pneumococcal pneumonia*. Ann Pharmacother 2001; 35: 687-690.
12. Ross, J.J. *Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia*. N Engl J Med 2002; 347: 65-67.
13. Chen, D.K., McGeer, A., de Azavedo, J.C., Low, D.E., for the Canadian Bacterial Surveillance Network. *Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluorquinolones in Canada*. N Engl J Med 1999; 341: 233-239.
14. Arenas, C., Cercenado, E., Cuevas, O., Escobar, M.E., Bouza, E., Grupo español de estudio de la infección neumocócica. *Present situation of resistance to antimicrobials of Streptococcus pneumoniae in Spain: A nationwide prevalence study*. 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans 2004; (G03/103).
15. Liñares, J., de la Campa, A.G., Pallarés, R. *Fluoroquinolone resistance in Streptococcus pneumoniae*. N Engl J Med 1999; 341: 1546-1548.
16. Low, D.E., de Azavedo, J., Weiss, K. y cols. *Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae in Canada during 2000*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1295-1301.
17. de la Campa, A., Balsalobre, L., Ardanuy, C., Fenoll, A., Pérez-Trallero, E., Liñares, J., the Spanish Pneumococcal Infection Study Network G03/103. *Fluoroquinolone resistance in penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae clones, Spain*.
18. Li, X., Zhao, X., Drlica, K. *Selection of Streptococcus pneumoniae mutants having reduced susceptibility to moxifloxacin and levofloxacin*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 522-524.
19. Klepser, M.E., Ernst, E.J., Petzold, R., Rhomberg, P., Doern G.V. *Comparative bactericidal activities of ciprofloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and trovafloxacin against Streptococcus pneumoniae in a dynamic in vitro model*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 673-678.
20. García Rey, C., Aguilar, L., Baquero, F., on Behalf of the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Influence of different factors on the ciprofloxacin resistance prevalence of Streptococcus pneumoniae in Spain. Results of one-year (1996-97) multicenter surveillance study*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 3481-3482.