

María José González-Abad
Mercedes Alonso Sanz

Vigilancia activa de cepas de *Salmonella enterica* no tifoidea con fenotipo no clásico de resistencia a quinolonas (2014-2019)

Sección de Microbiología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Article history

Received: 13 August 2020; Revision Requested: 7 September 2020; Revision Received: 19 September 2020; Accepted: 21 September 2020; Published: 3 November 2020

Sr. Editor: Tras la comunicación en 2005 por Hakanen et al. de un patrón no convencional de resistencia a quinolonas en *Salmonella enterica* no tifoidea (SNT), que siendo sensibles a ácido nalidíxico mostraban sensibilidad disminuida a ciprofloxacino, se ha constatado progresivamente un incremento de este fenotipo [1]. Este patrón requiere la administración de mayores concentraciones de fluoroquinolonas para prevenir la selección *in vivo* de mutaciones adicionales que resulten en resistencia de alto nivel, por lo que su detección es importante [2]. En 2015 publicamos un estudio en el que su incidencia en la serie pediátrica estudiada (2011-2013) era escasamente relevante [3]. Sin embargo, apoyábamos la necesidad de su vigilancia periódica para detectar cualquier cambio de tendencia, aun cuando clínicamente pudiera ser una cuestión poco trascendente al desaconsejarse, de existir otra alternativa, el uso de quinolonas en el paciente pediátrico. Con esta finalidad de búsqueda activa, y partiendo del estudio mencionado, se analizan los datos de sensibilidad *in vitro* a ciprofloxacino de cepas de SNT responsables de gastroenteritis aguda. En el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, se estudiaron de forma prospectiva 324 cepas de SNT correspondientes al periodo 2014-2019. Para establecer periodos comparables en número de años al estudio previamente realizado, se definieron dos tramos temporales: 2014-2016 y 2017-2019, estudiándose 192 y 132 cepas, respectivamente. El cultivo y la identificación de los aislados se realizaron mediante medios de cultivo y pruebas habituales. El estudio de sensibilidad a ácido nalidíxico se determinó mediante microdilución (Vitek® 2 Compact, bioMérieux, Inc.; Durham, North Carolina, USA). La sensibilidad a ciprofloxa-

cino se realizó mediante difusión en gradiente (E test MIC Evaluator™, Oxoid Ltd. Basingstoke, Hants, England) aplicando, de acuerdo a publicaciones previas, un valor de CMI de 0.125-1 mg/L como definición de sensibilidad disminuida a ciprofloxacino [4-6]. En cada periodo de estudio se consideró solo el primer episodio de gastroenteritis aguda por SNT de cada paciente. Se detecta una tendencia global en el tiempo al incremento de aislados de SNT que exhiben un fenotipo no clásico de resistencia a quinolonas. Esta deriva se manifiesta en el último periodo estudiado en el que un 17% de las cepas lo exhiben frente a un 3% y 4% de las cepas estudiadas en los periodos 2011-2013 y 2014-2016, respectivamente. Se observa además que en el intervalo 2017-2019, un 37% de las cepas muestran el fenotipo clásico de resistencia a quinolonas frente a un 63% con fenotipo no convencional, de modo que este último parece tender no sólo a incrementarse en el tiempo sino a superar además al fenotipo clásico (tabla 1). Estos resultados evidencian y confirman, tal como apuntábamos en el estudio previo, la importancia de una vigilancia activa para detectar cambios o tendencias en su incidencia. La determinación de la CMI de ciprofloxacino en cepas sensibles a ácido nalidíxico sería eficiente en nuestro medio en el momento actual, si bien es cierto que en pediatría no se recomienda el empleo de ciprofloxacino de existir otras alternativas terapéuticas. Sin embargo, la evolución detectada en este estudio constituye una llamada de atención a conocer su incidencia y a promover su vigilancia sobre todo en pacientes no pediátricos, más si cabe cuando este fenotipo está mediado por plásmidos, con su consiguiente capacidad de diseminación y repercusión clínico/epidemiológica, y cuando se ha detectado la coexistencia de determinantes plasmídicos de resistencia a quinolonas (DPRQ) con β -lactamasas de espectro extendido en el mismo plásmido de modo que la presión selectiva por fluoroquinolonas podría conducir a la aparición y expansión de cepas de *Salmonella* spp. multirresistentes [7,8].

Correspondencia:
María José González-Abad
Sección de Microbiología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España
Avda. Menéndez Pelayo, 65 - 28009 Madrid
Teléfono 915035900
E-mail: mjglezabad@yahoo.es

Tabla 1		Sensibilidad de <i>Salmonella enterica</i> no tifoidea a ácido nalidíxico y ciprofloxacino			
2011-2013 ^a	CMI NAL \geq 32 mg/L		CMI NAL \leq 16 mg/L		
	(38)		(108)		
	CMI CIP	CMI CIP	CMI CIP	CMI CIP	
	\leq 0,06 mg/L	0,125-1 mg/L	\leq 0,06 mg/L	0,125-1 mg/L	
	(0)	(38)	(104)	(4)	
2014-2016	CMI NAL \geq 32 mg/L		CMI NAL \leq 16 mg/L		
	(55)		(137)		
	CMI CIP	CMI CIP	CMI CIP	CMI CIP	
	\leq 0,06 mg/L	0,125-1 mg/L	\leq 0,06 mg/L	0,125-1 mg/L	
	(0)	(55)	(130)	(7)	
2017-2019	CMI NAL \geq 32 mg/L		CMI NAL \leq 16 mg/L		
	(13)		(119)		
	CMI CIP	CMI CIP	CMI CIP	CMI CIP	
	\leq 0,06 mg/L	0,125-1 mg/L	\leq 0,06 mg/L	0,125-1 mg/L	
	(0)	(13)	(97)	(22)	

NAL ácido nalidíxico. Sensible: CMI \leq 16 mg/L, resistente: CMI \geq 32 mg/L

CIP ciprofloxacino. Sensible: CMI \leq 0.06 mg/L, sensibilidad disminuida: CMI 0.125-1 mg/L

^aDatos de González-Abad et al [3]

FINANCIACION

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFIA

- Hakanen AJ, Lindgren M, Huovinen P, Jalava J, Siitonen A, Kotilainen P. New quinolone resistance phenomenon in *Salmonella enterica*: nalidixic acid-susceptible isolates with reduced fluoroquinolone susceptibility. *J Clin Microbiol*. 2005;43:5775-8. doi: 10.1128/JCM.43.11.5775-5778.2005
- de Toro M, Rojo-Bezares B, Vinué L, Undabeitia E, Torres C, Sáez Y. *In vivo* selection of *aac(6)-Ib-cr* and mutations in the *gyrA* gene in a clinical *qnrS1*-positive *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104B strain recovered after fluorquinolone treatment. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1945-9. doi: 10.1093/jac/dkq262
- González-Abad MJ, Alonso Sanz M. *Salmonella enterica* con fenotipo no clásico de resistencia a quinolonas en pacientes pediátricos. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28:36-8. PMID: 25690143
- Aarestrup FM, Wiuff C, Mølbak K, Threlfall EJ. Is it time to change fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella* spp.?. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:827-9. doi: 10.1128/aac.47.2.827-829.2003
- 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. doi: 10.1086/375602
- Accou-Demartin M, Gaborieau V, Song Y, Roumagnac P, Marchou B, Achtman M, et al. *Salmonella enterica* serotype Typhi with non-classical quinolone resistance phenotype. *Emerg Infect Dis*. 2011;17:1091-4. doi: 10.3201/eid1706.101242
- Gunell M, Webber MA, Kotilainen P, Lilly AJ, Caddick JM, Jalava J, et al. Mechanisms of resistance in nontyphoidal *Salmonella enterica* strains exhibiting a nonclassical quinolone resistance phenotype. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;56:3832-6. doi: 10.1128/AAC.00121-09
- González F, Aranque M. Association of transferable quinolone resistance determinant *qnrB19* with extended-spectrum β -lactamases in *Salmonella* GIVE and *Salmonella* Heidelberg in Venezuela. *Int J Microbiol*. 2013;2013:628185 doi: 10.1155/2013/628185