

Evolución de la resistencia a ciprofloxacina y otras quinolonas en bacterias clínicamente significantes

Evolution of resistance to ciprofloxacin and other quinolones in clinically significant bacteria

Harris, B.¹; Castellano, M.²; Ginestre, M.²; Martínez, A.¹; Romero, S.² y Rincón, G.¹

1. Cátedra de Bacteriología. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

2. Cátedra de Microbiología. Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

La incidencia de resistencia a las fluoroquinolonas se ha incrementado drásticamente en los últimos años, presentándose en todas las especies bacterianas. Dicha resistencia se ha descrito, principalmente, en aislamientos nosocomiales; sin embargo, reportes recientes a nivel mundial, describen resistencia entre bacterias responsables de infecciones adquiridas en la comunidad. Por su amplio espectro de actividad, la ciprofloxacina (CIP) es la quinolona más ampliamente utilizada y su sensibilidad o resistencia se determinó a 2.540 cepas entre enterobacterias, bacilos Gram negativos no fermentadores de la glucosa y cocos Gram positivos, distribuidos como sigue: *E. coli* (703), *K. pneumoniae* (358), *E. cloacae* (130), *P. mirabilis* (121), *M. morgani* (43), *E. Agglomerans* (40), *E. aerogenes* (27), *C. freundii* (18), *C. diversus* (14), *S. marcescens* (8), otras especies de enterobacterias (29), *Ps. aeruginosa* (311), *Acinetobacter* genoespecies oxidativas (107), *Acinetobacter* genoespecies inactivas (75), *S. aureus* (439), *Enterococcus sp.* (54) y *Staphylococcus coagulans* negativa (SCN) (63). Estas cepas bacterianas fueron recolectadas consecutivamente entre los años 1992-1997 de pacientes ambulatorios. Se

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

utilizó el método de difusión en agar para determinar los patrones de susceptibilidad a CIP. A 468 aislamientos obtenidos de urocultivos, se les determinó, además, la susceptibilidad al ácido nalidíxico (AcN), cinoxacina (CIN) y norfloxacin (NOR). La resistencia obtenida para cada bacteria es la siguiente: **E. coli**: CIP (11 %), CIN (11 %), NOR (10%) y AcN (15 %), **K. pneumoniae** CIP (7%), CIN (14%), NOR (13%) y AcN (20%); **E. cloacae** CIP (2%), CIN (23%), NOR (23%) y AcN (23%), **M. morganii** CIP (19%), **E. aerogenes** CIP (7%), **P. mirabilis** CIN (2%) y AcN (10%), **Ps. aeruginosa** CIP (5%), **Acinetobacter** genoespecies oxidativas CIP (36%), **Acinetobacter** genoespecies inactivas CIP (5%), **S. aureus** CIP (1 %), SCN: CIP(2%) y **Enterococcus sp.** CIP (13%). No se encontró resistencia a CIP en el resto de las especies de enterobacteria. En conclusión, la presencia de bajos porcentajes de resistencia a CIP en la mayoría de las cepas aisladas de pacientes que presentan infecciones adquiridas en la comunidad, permiten que este antimicrobiano pueda seguir siendo utilizado; sin embargo, el uso de la CIP y otras quinolonas, debería ser bien justificado, a fin de minimizar el desarrollo de resistencia.

Palabras claves: Fluoroquinolonas, resistencia, bacterias clínicamente significantes.

ABSTRACT

The incidence of resistance to fluoroquinolones has dramatically increased during the last years and has become present in all bacterial species. This resistance has been mainly described in nosocomial isolates; however, recent reports worldwide describe the resistance among bacteria responsible for community acquired infections. Because of its broad spectrum of antibacterial activity, ciprofloxacin (CIP), is the most used quinolone and its sensitivity or resistance has been determined for 2,540 strains of enterobacteria, non-fermentative Gram-negative bacilli and Gram-positive cocci, distributed as follows: **E. coli** (703), **K. pneumoniae** (358), **E. cloacae** (130), **P. mirabilis** (121), **M. morganii** (43), **E. agglomerans** (40), **E. aerogenes** (27), **C. freundii** (18), **C. diversus** (14), **S. marcescens** (8), other species of enterobacteria (29), **Ps. aeruginosa** (311), **Acinetobacter** oxidative genospecies (107), **Acinetobacter** inactive genospecies (75), **S. aureus** (439), **Enterococcus sp.** (54) and coagulase negative Staphylococcus (SCN) (63). These bacterial

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

strains were consecutively collected from outpatients between 1992-1997 to determine CIP's susceptibility pattern, the agar diffusion method was used. Moreover, a total of 468 isolates obtained from urocultures were proved for susceptibility to nalidixic acid (AcN), cinoxacin (CIN) and norfloxacin (NOR), resistance obtained to each bacterium was the following: **E. coli**: CIP (11 %), CIN (11 %), NOR (10%) and AcN (15%), **K. pneumoniae** CIP (7%), CIN (14%), NOR (13%) and AcN (20%); **E. cloacae** CIP (2%), CIN (23%), NOR (23%) and AcN (23%), **M. morganii** CIP (19%), **E. aerogenes** CIP (7%), **P. mirabais** CIP (2%) and AcN(10%), **Ps. aeruginosa** CIP (5%), **Acinetobacter** oxidative genospecies: CIP (36%), **Acinetobacter** inactive genospecies: CIP (5%), **S. aureus** CIP (1%), SCN: CIP(2%) and **Enterococcus sp.** CIP (13%). CIP Resistance was not encountered in other enterobacteria species. In conclusion, the presence of low percentages of CIP resistance in most of the strains isolated from patients that present community acquired infections, allow the continued use of these antimicrobial agents; however, the use of CIP and other quinolones should be well justified in order to minimize resistance development.

Key words: Fluoroquinolones, resistance and clinically significant bacteria.

INTRODUCCIÓN

Las fluoroquinolonas constituyen un grupo de agentes antimicrobianos de amplio espectro, al que cada vez se les ha incorporado nuevas moléculas que les favorecen, tanto microbiológicamente como farmacológicamente. Su introducción, desde hace varios años, ofrece al clínico un grupo de antimicrobianos, administrable oral o parenteralmente, con resultados terapéuticos excelentes en una gran variedad de procesos infecciosos. [3,11,12,17,27,29,33,64](#)

Se han descrito una gran variedad de quinolonas, las cuales poseen propiedades farmacocinéticas favorables y tienen excelente actividad contra un amplio espectro de especies bacterianas Gram positivas y negativas [3,11,14,16,18,20,22,63,65,66](#). Entre éstas, la ciprofloxacina sigue siendo la fluoroquinolona más potente, con marcada actividad contra bacterias Gram negativas, así como también contra otros microorganismos, incluyendo numerosos patógenos intracelulares estrictos. Una de sus limitaciones radica en la escasa actividad frente a determinados cocos Gram positivos y bacterias

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

anaerobias estrictas.[29,54](#)

Las primeras quinolonas, como el ácido nalidíxico, ácido oxilínico y la cinoxacina se recomiendan casi exclusivamente para el tratamiento de infecciones urinarias,[43](#) siendo el primero de ellos utilizado también para tratar cuadros clínicos de shigelosis. Con el desarrollo de las fluoroquinolonas más potentes, una amplia gama de infecciones pueden ser tratadas con los miembros de este grupo de antimicrobianos, entre los cuales se mencionan: infecciones del tracto urinario,[65](#) infecciones gastrointestinales y abdominales,[30,41](#) enfermedades transmitidas sexualmente,[35,61](#) infecciones del tracto respiratorio,[24,46](#) infecciones óseas y articulares, infecciones de la piel y tejidos blandos,[23,52](#) bacteriemias y meningitis,[29,30,45](#) infecciones por micobacterias,[39,64](#) siendo también utilizadas con éxito en el tratamiento de otitis media, sinusitis, etc.[29,38](#)

El uso profiláctico de las quinolonas se ha implementado para prevenir infecciones urinarias, la diarrea del viajero ocasionada por determinados serotipos de *Escherichia coli*, así como también en pacientes con neutropenia[67](#) y para erradicar portadores nasofaríngeos de *Neisseria meningitidis*.[40,47](#)

Las quinolonas actúan inhibiendo la actividad enzimática de la ADN-girasa (topoisomerasa II) y de la topoisomerasa IV, promoviendo el clivaje del ADN seguido de muerte celular.[5,10,19,31](#)

Las bacterias desarrollan resistencia a las quinolonas por mutaciones espontáneas de genes cromosómicos que alteran la enzima ADN-girasa y la topoisomerasa IV o la penetración de la droga a través de las membranas celulares bacterianas.[62,63](#) No se ha identificado ninguna enzima que degrade o inactive las quinolonas, tampoco se ha comprobado resistencia mediada por plásmidos en ningún aislamiento clínico. La frecuencia de aparición de mutantes espontáneas puede variar con cada quinolona.[29,64](#)

El uso extenso y no adecuado de estos agentes antimicrobianos, tanto en la medicina humana como veterinaria, ha favorecido la emergencia y diseminación de cepas resistentes. Los porcentajes de resistencia a las fluoroquinolonas varían ampliamente y se han incrementado en los últimos años. Se encuentran relacionados con determinadas especies bacterianas, condición clínica, origen de las cepas, localización, pautas establecidas en la utilización de los agentes antimicrobianos y factores epidemiológicos. Hay una diferencia significativa entre

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

la resistencia presentada por las bacterias aisladas de pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad y las encontradas en infecciones nosocomiales, debidas tanto a bacterias Gram positivas como Gram negativas. [1,2,4,6,13,21,26,27](#)

El objetivo de este estudio es determinar la susceptibilidad y resistencia a ciprofloxacina y otras fluoroquinolonas (ácido nalidixico, cinoxacina y norfloxacina) en bacterias clínicamente significantes.

MATERIALES Y MÉTODOS

- **Cepas bacterianas:** Se estudiaron 2.540 cepas bacterianas, clínicamente significantes, aisladas de pacientes que asistieron al Laboratorio Clínico de la Escuela de Bioanálisis de La Universidad del Zulia, durante el período 1992-1997, distribuidas de la siguiente manera: *Escherichia coli* (703), *Klebsiella pneumoniae* (358), *Enterobacter cloacae* (130), *Proteus mirabilis* (121), *Morganella morganii* (43), *Enterobacter agglomerans* (40), *Enterobacter aerogenes* (27), *Citrobacter freundii* (18), *Citrobacter diversus* (14), *Serratia marcescens* (8), otras especies de enterobacterias (29), *Pseudomonas aeruginosa* (311), *Acinetobacter* genoespecies oxidativas (107), *Acinetobacter* genoespecies inactivas (75), *Staphylococcus aureus* (439), *Enterococcus sp.* (54) y *Staphylococcus* coagulasa negativa (SCN) (63).
- **Pruebas de susceptibilidad:** a todas las cepas bacterianas aisladas se les determinó la sensibilidad y resistencia a ciprofloxacina empleando el método de difusión en agar, siguiendo las normas originales descritas por Kirby & Bauer, con las modificaciones introducidas por el National Committee of Clinical Laboratory Standards (NCCLS).[44](#) A 468 aislamientos obtenidos de muestras de urocultivo se les investigó, además, la susceptibilidad al ácido nalidixico, norfloxacina y cinoxina.
- **Cepas de control:** para el control de calidad de las pruebas de susceptibilidad se utilizaron las cepas de referencia *E. coli* ATCC 2522, *Ps. aeruginosa* ATCC 27853 y *S. aureus* ATCC 25923.
- **Análisis estadístico:** La significancia estadística ($p < 0.05$) de los resultados de la resistencia obtenida para las fluoroquinolonas se

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

determinó mediante la aplicación de la prueba de Ji-cuadrado, utilizando para ello el paquete estadístico Statistix para Windows.

RESULTADOS

Dentro de la familia *Enterobacteriaceae* (Cuadro 1), cepas pertenecientes a cinco especies bacterianas mostraron resistencia a ciprofloxacina, la cual en orden decreciente se presenta en: *M. morganii* 8 (18,60%), *E. coli* 79 (11,24%), *E. aerogenes* 2 (7,41 %), *K. pneumoniae* 25 (6,98%) y *E. cloacae* 3 (2,31%). No se observó resistencia en las otras enterobacterias estudiadas.



En el cuadro 2 se aprecia la evolución de la resistencia a ciprofloxacina y su significancia estadística entre miembros de la familia *Enterobacteriaceae* durante los 6 años del estudio. En *E. coli*, la resistencia está presente desde el inicio con 3,27% para el primer período, mostrando un incremento paulatino durante los otros dos períodos: 11,50% (1994-1995) y 15,59 (1996-1997), respectivamente. Del mismo modo, para *K. pneumoniae*, la resistencia también asciende de 2,08% a 10,76% entre 1996-1997; sin embargo, en las otras especies de enterobacterias, sólo se presenta resistencia en dos cepas de *E. aerogenes* (9,09%) y 8 cepas (38,10%) de *M. morganii*, las cuales se aislaron durante el último período estudiado (1996-1997).

Con respecto a la distribución de la resistencia a cinoxacina, *E. coli* presenta un incremento consecutivo, alcanzando su porcentaje más alto en los años 1996 - 1997 (16,50%). En cuanto a *K. pneumoniae* la resistencia a cinoxacina es de 23,53% para el período 1994 - 1995, descendiendo a un 8,33% para 1996-1997, no presentándose ningún aislamiento resistente en el primer bienio estudiado. Para *P. mirabilis* el único aislamiento resistente se detectó en 1996, representando el 11,11% de resistencia.

La distribución de la resistencia a norfloxacina entre las especies de enterobacterias estudiadas, refleja la presencia de resistencia en *E. coli* mostrando un aumento paulatino desde 1992-1993 (3,57%), 1994-1995 (9,66%) y 1996-1997 (12,61%). No se observó resistencia en cepas de *K. pneumoniae*

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

durante los dos primeros años estudiados, apareciendo en 1994-1995 (17,65%) y 1996-1997 (12,50%). No se detecta resistencia a la norfloxacin en las otras enterobacterias investigadas.

Con relación al ácido nalidíxico la resistencia en *E. coli* alcanza su porcentaje más alto en el período 1992-1993 (21,43%), desciende en los años 1994-1995 (10,80%) y aumenta nuevamente en los años 1996-1997 (17,48%). Para *K. pneumoniae* la resistencia se presenta en un solo aislamiento (8,33%) en el período 1992-1993, asciende a 26,47% (1994-1995) y disminuye luego a 16,67% (1996-1997). Con respecto a las otras enterobacterias estudiadas, sólo se observó resistencia en *P. mirabilis*, los valores obtenidos fueron: 5,56%, 8,70% y 22,22% para cada período, respectivamente.

Por su parte, las cepas de *E. cloacae* mostraron un patrón diferente de sensibilidad a las fluoroquinonas utilizadas, encontrándose que para ciprofloxacina la resistencia disminuye de 7,69% para 1992-1993 a 2,00% en 1994-1995. No se obtuvo resistencia durante 1996-1997. Para las otras quinolonas (cinoxacina, ácido nalidíxico y norfloxacin) se detectó resistencia sólo durante el bienio 1994-1995, en 3 de 6 cepas probadas (50%).

En relación a los bacilos Gram negativos no fermentadores de la glucosa (BGNNFG), el mayor porcentaje de resistencia se presenta en las cepas de *Acinetobacter* genoespecies oxidativas, 39 (36,45%), seguido de 4 cepas de *Acinetobacter* genoespecies inactivas (5,33%) y 15 cepas de *Ps. aeruginosa*, (4,82%).

La evolución de la resistencia a ciprofloxacina en *Ps. aeruginosa* y *Acinetobacter* se presenta en el cuadro 2. En cuanto a *Ps. aeruginosa*, la resistencia, aunque en valores bajos, está presente durante todos los años del estudio, en porcentajes que oscilan entre 3,28% (1992-1993) y 6,16% (1996-1997). En cuanto al género *Acinetobacter*, las genoespecies inactivas presentan porcentajes de resistencia bajos que no exceden el 6,25%; en cambio, las genoespecies oxidativas, donde se incluye *A. baumannii*, presentan mayores porcentajes de resistencia, 26,19% (1994-1995) y 46,67% (1996-1997).



En el cuadro 3 se observa la evolución de la resistencia a ciprofloxacina en

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

miembros de los géneros *Staphylococcus* y *Enterococcus*. Del total de bacterias Gram positivas estudiadas, sólo 5/439 cepas de *S. aureus* (1,14%) y 1/63 (1,59%) de SCN mostraron resistencia a esta quinolona; a diferencia de los miembros del género *Enterococcus* que presentan 12,96% de resistencia.



DISCUSIÓN

Las fluoroquinolonas comprenden sólo una de las numerosas clases de agentes antimicrobianos utilizados para tratar una gran variedad de procesos infecciosos en el humano, bien sea adquiridos en la comunidad o a nivel hospitalario. Estos antibióticos se clasifican por generaciones, según la amplitud de su espectro y propiedades farmacocinéticas.¹

La incidencia de resistencia a las fluoroquinolonas ha sido reconocida desde la introducción de estos compuestos para uso clínico y se ha incrementado en la última década, particularmente en ciertas especies bacterianas.^{1,2,22,}

El análisis de los resultados de este estudio en relación a la actividad de la ciprofloxacina, ante miembros de la familia ***Enterobacteriaceae***, refleja porcentajes de resistencia que oscilan entre 2% y 19%, en cinco especies bacterianas frecuentemente aisladas en infecciones del humano: ***E. coli***, ***K. pneumoniae***, ***E. cloacae***, ***E. aerogenes*** y ***M. morgani***. No se detectó resistencia en el resto de las enterobacterias estudiadas, a las cuales, en otras investigaciones, se les describe resistencia.^{3,7,45,48}

En cepas de enterobacterias aisladas en infecciones urinarias, también se reportó resistencia para: ácido nalidíxico (10-23%), cinoxacina (3-23%) y norfloxacina (10-23%), coincidiendo con lo descrito en numerosos estudios.^{2,29,30,36,37,51,59,60,61}

Pineda, M. y cols.,⁴⁸ en un estudio realizado en la localidad con cepas intrahospitalarias, observaron porcentajes de resistencia a ciprofloxacina que oscilan entre 7 y 37% para miembros de la familia ***Enterobacteriaceae***, lo cual revela que la resistencia a las fluoroquinolonas es un evento frecuente en nuestro medio.

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

Es conocido que diversos factores pueden contribuir al incremento de la resistencia a los agentes antimicrobianos sobretodo en el ambiente hospitalario. La incidencia de cepas de **Enterobacteriaceae** resistentes a las fluoroquinolonas es relativamente más alta en las instituciones hospitalarias, principalmente en servicios como la Unidad de Cuidados Intensivos, y entre pacientes con condiciones clínicas especiales, a quienes se les prescribe fluoroquinolonas como profilaxis.[3,22,26](#)

Los bacilos Gram negativos no fermentadores de la glucosa (BGNNFG) (**Ps. aeruginosa** y **Acinetobacter**), son microorganismos generalmente involucrados como agentes causales de infecciones adquiridas en el medio hospitalario o por contacto con cepas ambientales.[58](#)

Ps. aeruginosa exhibe una resistencia innata o adquirida a muchos antimicrobianos utilizados comúnmente, de tal manera que su terapia puede ser complicada. Se ha observado incremento de la resistencia a las fluoroquinolonas desde 5% a más del 50%, dependiendo del origen de las cepas estudiadas.[2,4,26,37,49,50](#) Los mecanismos de resistencia involucrados implican: mutaciones en los genes que codifican el ADN-girasa de modo que se reduce la afinidad de la quinolona por la subunidad A, y mutaciones que alteran las proteínas de la membrana externa, disminuyendo la permeabilidad celular. 515 Se ha descrito también resistencia cruzada con otros antimicrobianos; sin embargo, muchos aislamientos clínicos de **Ps. aeruginosa** permanecen sensibles a los aminoglicósidos, penicilinas de amplio espectro, cefalosporinas, carbapenems, monobactámicos y fluoroquinolonas.

Las fluoroquinolonas han sido efectivas para el tratamiento de diversos procesos infecciosos, entre ellos infecciones urinarias, causados por **Ps. aeruginosa** y otros agentes bacterianos con resistencia múltiple. En esta investigación, las cepas de **Ps. aeruginosa** presentan porcentajes de resistencia cuyo rango oscila entre 3% y 6% durante los 6 años de estudio, lo cual es considerado estadísticamente insignificante. Otros autores como Teixeira, G. y cols.[58](#) conforman la existencia de bajos porcentajes de resistencia de **Ps. aeruginosa** a ciprofloxacina (2%) en hospitales venezolanos. No obstante, estudios realizados por Carmona, O. y cols.,[6](#) Guzmán, M. y cols.[28](#) y Pineda, M.[48](#) en varias instituciones nacionales, detectan 12, 20 y 24% de resistencia a ciprofloxacina, respectivamente.

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

Los miembros del género **Acinetobacter** son resistentes a múltiples agentes antimicrobianos de uso común.²⁵ Sin embargo, las nuevas quinolonas, incluyendo ciprofloxacina, son efectivas contra miembros de este género, aunque también se ha reportado resistencia.^{13,25,50}

Los porcentajes de resistencia más altos presentados en este estudio corresponden a cepas pertenecientes a las genoespecies oxidativas de **Acinetobacter** (36,45%). Al estudiar la procedencia de estas cepas, se pudo observar que la mayoría pertenecía a pacientes que presentaban algún tipo de inmunocompromiso y habían referido padecer de otros procesos anteriores que ameritaron su hospitalización en un momento dado. Con relación a las genoespecies inactivas, la resistencia a ciprofloxacina estuvo presente sólo en el 5% de los aislamientos.

Cuando se analizan otros estudios realizados a nivel de diferentes hospitales de Venezuela, Carmona, O. y cols.⁶ reportan porcentajes de resistencia para la ciprofloxacina del 19% en cepas de **Acinetobacter** sp. Castillo, E. y cols.⁸ detectan 42% de resistencia en cepas de **A. baumannii** provenientes de pacientes del Hospital Universitario de Maracaibo.

El tratamiento de infecciones ocasionadas por **S. aureus** y SCN se ha convertido en un problema en los últimos años, debido al incremento de la resistencia a los β -lactámicos.²⁵ Las quinolonas han demostrado ser efectivas contra estos microorganismos; no obstante, el uso indiscriminado de las mismas ha conllevado a la aparición de la resistencia.

Después de pocos años de la introducción de las quinolonas para uso clínico, se observó que las cepas de **S. aureus** resistentes a la meticilina, lo eran también a las fluoroquinolonas.^{2,4,7,26} La presencia de este tipo de resistencia ha sido también reportada en muchos países,^{1,2,4,13,34,53} siendo descrita principalmente en infecciones nosocomiales; sin embargo, su aparición en cepas adquiridas en la comunidad se ha incrementado progresivamente en los últimos años.^{1,2,4,13,34,53}

Existen también cepas de **S. aureus** resistentes a fluoroquinolonas y sensibles a la meticilina, aunque con una frecuencia menor que las mencionadas anteriormente. Por lo general, estos microorganismos provienen de pacientes hospitalizados y representan menos del 5% de los aislamientos de **S. aureus** meticilina sensibles.^{3,7,26,53}

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

En la presente investigación, sólo el 1 % (5 cepas) de *S. aureus* y el 2% de SCN mostraron resistencia a ciprofloxacina; siendo también resistentes a meticilina. Estudios realizados por Sanz, L. y cols.⁵⁵ en varios centros de salud pública de la nación refieren porcentajes similares (1% - 3%) en cepas de *S. aureus*. Esta resistencia refleja la necesidad de mantenerse atentos a un posible incremento en la resistencia a este antimicrobiano, lo cual ha sido visto en países como Austria (64%) en 1991 y Argentina (50%) en 1994.^{17,21,55}

Cepas de *Enterococcus*, especialmente *E. faecalis*, que son resistentes a muchos agentes antimicrobianos, incluyendo vancomicina, se aíslan frecuentemente de pacientes con infecciones nosocomiales, tanto en Estados Unidos como en Inglaterra.^{26,50} Debido a la presencia de cepas multirresistentes, inclusive a las fluoroquinolonas, el tratamiento de procesos infecciosos ocasionados por estos microorganismos se ha constituido en un serio problema terapéutico.⁶⁶

El 12,96% de los aislamientos de enterococos obtenidos en el presente estudio mostraron resistencia a la ciprofloxacina. Estos resultados difieren de los reportados por Contreras y cols.⁹ quienes refieren 33% de resistencia en cepas aisladas en varias instituciones del país.

Está suficientemente demostrado que la difusión de cepas resistentes a los antimicrobianos puede ocurrir tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad, por tal motivo, debe realizarse el monitoreo de la resistencia e implementar estrategias para disminuir su aparición, a fin de no comprometer la utilidad clínica de estos agentes.

CONCLUSIONES - RECOMENDACIONES

La presencia de bajos porcentajes de resistencia a ciprofloxacina y otras quinolonas, detectados en la mayoría de las cepas aisladas de pacientes que presentan infecciones adquiridas en la comunidad, permite su empleo efectivo en la terapéutica antimicrobiana; sin embargo, su uso debería racionalizarse - sobre todo en pacientes hospitalizados - a fin de limitar la aparición y diseminación de cepas multirresistentes en la comunidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACAR, J.F. and FRANCOUAL, S. "The clinical problems of bacterial

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

resistance to the new quinolones". J. Antimicrob. Chemother. 1990. 26; (Suppl B): 207-213.

2. ACAR, J.F.; O'BRIEN, T.F.; GOLDSTEIN, F.W. and JONES, R.N, "The epidemiology of bacterial resistance to quinolones". Drugs. 1993. 45; (Suppl 3): 24-28.

3. ACAR, J.F and GOLDSTEIN, F.W. "Trend in bacterial resistance to fluoroquinolone" Clin. Infect. Dis. 1997. 24; (Suppl 1): S 67-73.

4. BALHOFF, A. "Quinolone resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Development during therapy and clinical significance". Infection. 1994. 22; (Suppl 2) S 111-121.

5. BELLAND, C; MORRINSON, S; ISON, C. and HUANG, W. "*Neisseria gonorrhoeae* acquires mutation in analogous regions of gy A and par C in fluoroquinolone resistant isolates" Mol. Microbiol. 1994. 14:371-380.

6. CARMONA, O.; GUZMÁN, M.; CERRADA, O. y Grupo Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en Venezuela (GVRB). "Evolución de la resistencia bacteriana a norfloxacin y ciprofloxacina en hospitales de Venezuela". Boletín de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 1996. 16; 2:52.

7. CASELLAS, J.M.; BLANCO, M.G. y PINTO, ME. "The sleeping giant: antimicrobial resistance". Infect. Dis. Clin. North. Am. 1994. 8; 29-45.

8. CASTILLO, E.; VARGAS, J.; LÓPEZ, N.; MORA, E. y PINEDA, M. "Susceptibilidad de *Acinetobacter baumannii* a trece agentes antimicrobianos de uso frecuente". Boletín de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 1999. Volumen extraordinario. p:10.

9. CHILD, J.; ANDREWS, J.; BOSWELL, F; BRENWALD, N.; WISE, R. "The in vitro activity of CD 99, 219, a new naphthyridine antimicrobial agent. A comparison with fluoroquinolone agents". J. Antimicrob. Chemother. 1995. 35; 869-876.

10. CHU, D. and FERNÁNDEZ, P. "Structure - activity relationships of the fluoroquinolones". Antimicrob. Agents. Chemother. 1989. 33; 131-135.

11. CONTRERAS, R.; TEXEIRA, G.; INCIARTE, L.; CARMONA, O. y Grupo Venezolano de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en Venezuela (GVRB) "Resistencia de enterococos a los antimicrobianos en Venezuela". Boletín de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 1995. 15; 1: 11-15.

12. CRYSTANTHOPOULOS, C.J. and STARAKIS, J.C. At et al Bri report:

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

"Sequential intravenous / oral therapy with ciprofloxacin in severe infection". Am. J. Med. 1989. 87; (Suppl 5A): 2255-2275.

13. DAY, C.A.; DAY, M.L. and DAY, D.F. "Increased susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin in the presence of vancomycin". Antimicrob. Agents. Chemother. 1993. 37; 506-508.

14. DENIS, A. and MOREAU, N.J. "Mechanisms of quinolone resistance in clinical isolates. Accumulation of sparfloxacin and fluoroquinolones of various hydrophobicity and analysis of membrane composition". J. Antimicrob. Chemother. 1993. 32; 379-392.

15. ELIOPOULOS, G.M. and ELIOPOULOS, C.T. "Activity in vitro of the quinolones". In: Hooper, D.C.; Wolfson, J.S. eds. Quinolone Antimicrobial Agents. 1993. 2nd ed. Washington, D.C. American Society for Microbiology: 161-194.

16. ENA, J.; HOUSTON, A.; WENZEL, R. and cols. "Trends in Gram positive bloodstream organism resistance: a seven year audit of live glycopeptides and other drugs at a large university hospital". J. Chemother. 1993. 5; 1:17-21.

17. FANG, G.; BRENNER, C; WAGENER, M. et al. "Use of ciprofloxacin versus use of aminoglycosides for therapy of complicated urinary tract infection: prospect randomized clinical and pharmacokinetic study". Antimicrob. Agent Chemother. 1991. 35; 1849-1855.

18. FERRERO, L.; CAMERON, B. and CROUZET, J. "Analysis of gyr A mutations in stepwise selected ciprofloxacin resistant mutants of *Staphylococcus aureus*". Antimicrob. Agent Chemother. 1995. 39; 1554-1558.

19. FORD, A.S.; BULTCH, D.L.; SMITH, R.P. and RITZ, W.. "In vitro susceptibilities of *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas* sp. to the new fluoroquinolones clinafloxacin and PD 131628 and nine other antimicrobial agents". J. Antimicrob. Chemother, 1993. 31; 523-532.

20. FUNG TOMC, J.; KOLEK, B. and BONNER, D.P. "Ciprofloxacin induced low level resistance to structurally unrelated antibiotics in *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus*". Antimicrob. Agent Chemother. 1993. 37; 1289-1296.

21. GARCÍA-RODRÍGUEZ, J.A.; FRESNADILLO, M.J.; GARCÍA, M.I. et al. "Multicenter spanish study of ciprofloxacin susceptibility in Gram negative bacteria". Eur. J. Clin. Microbiol. Infec. Dis. 1995. 14:456-459.

22. GENTRY, L.O. "Review of quinolones in treatment of infection of the skin

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

and skin structure". J. Antimicrob. Chemother. 1991. 28; (Suppl) 97-110.

23. GENTRY, L.O.; RODRÍGUEZ-GÓMEZ, G.; KOHLER, R.B. et al. "Parenteral followed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community acquired pneumonia requiring hospitalization". Am. R. Resp. Dis. J. 1992. 145: 31-35.

24. GINESTRE, M. "Actividad de β -lactámicos sobre bacilos Gram negativos: un estudio de seis años.". Trabajo de ascenso. 1999. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela.

25. GOLDSTEIN, I.W. and ACAR, J.F. "Epidemiology of quinolone resistance: Europe and North and South America". Drugs. 1995. 49; (Suppl. 2): 36-42.

26. GREENFIELD, P.A. "Symposium on antimicrobial therapy. VII The fluoroquinolones". Okla. State. Med. Assoc, 1993. 86: 66-74.

27. GUZMÁN, M.; MARFIL-TORTOLERO, H.; LÓPEZ, G.; ROLDAN, Y; CARMONA, O. y GRUPO GVRB. "Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos en el Hospital Vargas de Caracas". Boletín de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 1999. Volumen extraordinario. p.:13.

28. HOOPER, D.C. "Quinolonas". En Mandell, G.L.; Bennett, J.F.; and Dolin, R. Principios y práctica de las enfermedades infecciosas. 1997. Editorial Panamericana. Cuarta Edición, p: 404-417.

29. HOOPER, D.C. and WOLFSON, J.S. "Fluoroquinolone antimicrobial agent". 1991. New Engl. J. of Med. P. 324: 384-394.

30. HOSHIMO, K.; KITAMURA, A.; MORRISON, J.; SATO, K.; KATO, J. and IKEDA, N. "Comparison of inhibition of *Escherichia coli* topoisomerase IV by quinolone with DNA gyrase inhibition". Antimicrob. Agents. Chemother. 1994. 38: 2623-2627.

31. INCIARTE, L.; SANZ, L; CONTRERAS, R.; TEIXEIRA, G; CARMONA, O. y Grupo de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos en Venezuela. "Resistencia de *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos en Venezuela". Boletín de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 1995. 15; 1:7-15.

32. JONES, R.N.; RELLER, L.B.; ROSATI, LA.; ERWIN, M.E. and SÁNCHEZ, M.L. "Ofloxacin, a new broad spectrum fluoroquinolone. Results from a multicenter national comparative activity surveillance study". Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1992. 15:425-434.

33. KIM, J.; QUINGXIANG, L.; CHOLO, L.; CHAMBERS, M. and TUNBR, M.

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

"Comparative efficacy of trovofloxacin in experimental endocarditis caused by ciprofloxacin-sensitive, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*". Antimicrobiol. Agents. Chemother. 1998. 42; 12: 3325-3327.

34. KITCHEN, V; DONEGAN, C. and WASD, H. et al. "Comparison of ofloxacin with doxycycline in the treatment of nongonococcal urethritis and cervical chlamydial infection". J. Antimicrob. Chemother. 1990. 26; (suppl): 99-105.

35. KRESKEN, M. and WIEDERMANN, B. "Development of resistance to nalidixic acid and the fluoroquinolones after the introduction of norfloxacin and ofloxacin". Antimicrob. Agents. Chemother. 1988. 32: 1285-1288.

36. KRESKEN, M.; HAFNER, D. and MITTERMAYER, H. et al. "Prevalence of fluoroquinolone resistance in Europe". Infection. 1994. 22; (Suppl): 590-598.

37. LANG, R.; GASHAN, S.; KITZES-COHEN, R. and SADE, J. "Successful treatment of malignant external otitis with oral ciprofloxacin: report of experience with 23 patients". J. Infect. Dis. 1990. 161: 537-540.

38. LEYSON, D.; HAEMERS, A. and PATTYN, S. "Mycobacteria and new quinolones". Antimicrob. Agents. Chemother. 1989. 33: 1-5.

39. MOORHOUSE, E. and CLARTZE, P "Efficacy of ofloxacin in the treatment of lower respiratory tract infections in general practice". J. Antimicrob. Chemother. 1988. 22; (Suppl C): 135-138.

40. MURRAY, B. "Quinolones and the gastrointestinal tract". Eur. J. Clin. Microbiol. Infec. Dis. 1989.8: 1093-1102.

41. MURRAY, B. "Enterococci in infectious disease". 2da ed. Ediciones Gorbach, S.; Bartlett, J.; Bladzlów, N. p: 1723-1730.

42. NABER, K. "Use of quinolone in urinary tract infections and prostatitis". Rev. Infec. Dis. II. 1989. Supple 5: SI. 321-337.

43. NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. "Estándar interpretativo del diámetro de la zona y correlaciones aproximadas con la concentración inhibitoria mínima (CD₅₀)" NCCLS. 1995. 15: 19.

44. NEU, H.; DAVIDSON, S. and BRIONES, F. "Intravenous/oral ciprofloxacin therapy of infection caused by multiresistant bacteria". Am. J. Med. 1989. 87; (Suppl 5A): 2095-2125.

45. PECHERE, J y GOOTZ, T. "Actividad bactericida de Trovafloxacin, una nueva quinolona, contra los patógenos del tracto respiratorio". Eur. J. Clin. Microbiol. Infec. Dis. 1998. 17: 405-412.

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

46. PETERSON, L.; LISSADE, L.; CANTER, K.; FASCHIN, C; GLABOTS, C. and GERDING, D. "Therapy of lower extremity infections with ciprofloxacin in patients with diabetes mellitus, peripheral vascular disease or both". Am . J. Med. 1989. 86: 801-808.
47. PINEDA, M.; BONILLA, X. y VARGAS, J. "Susceptibilidad in vitro a las quinolonas en enterobacterias". Boletín de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 1999. (Volumen extraordinario), p: 11.
48. POOLE, K. "Bacterial multi drug resistance, emphasis on efflux mechanisms and *Pseudomonas aeruginosa*". J. Antimicrob. 1994. 34: 453-456.
49. PROSSER, B.L.T, and BESKID, G. "Multicenter in vitro comparative study of fluoroquinolones against 25,129 Gram positive and Gram negative clinical isolates". Diagn. Microbiol. Infec. Dis. 1995. 21: 33-45.
50. RAZ, R. and BOGER, S. "Long term prophylaxis with norfloxacin versus nitrofurantoin in women with recurrent tract infection". Antimicrob. Agents. Chemother. 1991.35: 1241-1242.
51. RISSING, P. "Antimicrobial therapy for osteomyelitis in adults: role of the quinolones". Clin. Infect. Dis. 1997. 25: 1327-1337.
52. SANDERS, C.C.; SANDERS, W.E. Jr. and THOMSON, K.S. "Fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. New challenges". Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1995. 14 (Suppl): 56-61.
53. SANDERS, W. "Efficacy, safety and potential economic benefits of oral ciprofloxacin in the treatment of infections". Rev. Infec. Dis. 1988. 10: 521-543.
54. SANZ, L.; CONTRERAS, R.; TEIXEIRA, G.; INCIARTE, L.; CARMONA, O. y Grupo de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en Venezuela. "Resistencia de *Staphylococcus aureus* a los antimicrobianos en Venezuela". Boletín de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 1994. 14; 2: 19-28.
55. SCHABERG, D.R.; DILLON, W.I.; TERPENNING, M.S.; ROBINSON, KA.; BRADLEY, S.F. and KAUFFMAN, C.A. "Increasing resistance of enterococci to ciprofloxacin". Antimicrob. Agents. Chemother. 1992. 36: 2533-2535.
56. SHEAGREN, J. and SHABERG, D. "Staphylococcus in infectious diseases". 2nd ed. eds. Gorbach, S.; Bartlett, J. and Blacklow, N. 1998. p: 1647-1705.
57. TEIXEIRA, G.; INCIARTE, L.; SANZ, L.; CONTRERAS, R.; ANDRADE, E.; BRITO, A. y CARMONA, O. y Grupo de Vigilancia de la Resistencia Bacteriana en Venezuela. "Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos en

EVOLUCIÓN DE LA RESISTENCIA A CI

Venezuela". Boletín de la Sociedad Venezolana de Microbiología. 1994. 14; 2: 12-18.

58. THORNSBERRY, C; BROWN, S.D. and BOUCHILLON, S.K. et al. "United States surveillance of clinical bacterial isolates to ciprofloxacin". Infection. 1994. 22; Suppl: 580-589.

59. TURNIDGE, J. "Epidemiology of quinolone resistance: Eastern Hemisphere". Drugs. 1995. 49; (Suppl 2): 43.

60. WEIDER, W.; SCHIEFER, H. and DALHOFF, A. "Treatment of chronic bacterial prostatitis with ciprofloxacin: Results of a one year follow-up study" Am. J. Med. 1987. 82; Suppl. 4A: 280-283.

61. WIEDERMANN, B. and HEISIG, P. "Mechanisms of quinolone resistance". Infection. 1994. 22; Suppl: 573-579.

62. WOLFSON, J.S. and HOOPER, D.C. "Bacterial resistance to quinolones: Mechanisms and clinical importance". Rev. Infect. Dis.: 1989. 11; Suppl 5:5960-5968.

63. WOLFSON, J.S and HOOPER, D.C. "Fluoroquinolone antimicrobial agents". New Engl. J. of Med. 1991. 6324: 384-394.

64. WOLFSON. J.S. and HOOPER, D.C. "Treatment of genitourinary infections with fluoroquinolones I. Activity in vitro, pharmacokinetics and clinical efficacy in urinary tract infections and prostatitis". Antimicrob. Agents. Chemother. . 1989. 33: 1655-1661.

65. VENDITTI, M.; TARASI, A.; GELFUSA, V; NICCISTRI, E.; PENNI, A and MARTINO, P. "Antimicrobial susceptibilities of Enterococci isolated from hospitalized patients". Antimicrob. Agents. Chemother. 1993. 37: 1190-1192.

66. YOO, J; HUH, D.; CHOI, J.; SHIN, W.; KANG, M.; KIM, C. and KIM, D. "Molecular epidemiological analysis of quinolone resistant *Escherichia coli* causing bacteremia in neutropenic patients with leukemia in Korea". Clin. Inf. Dis. 1997. 25: 1385-1391.