



Universidad de la República

Facultad de Medicina

Instituto de Higiene

Departamento de Bacteriología y Virología

Mecanismos de resistencia transferible a quinolonas y su relevancia en la clínica: situación en Uruguay.

Participantes:

Br. Enrique Matías Castro Pérez

Br. Gabriel Lados Rodríguez

Lic. Juan Manuel Velazco Mársico

Br. Leandro Agustín Salazar de Melo (Delegado)

Tutora:

Lic. María Virginia García Fulgueiras

Grupo 72

Índice:

Resumen	3
Introducción	4
Generalidades sobre los antibióticos	4
Beta-lactámicos	5
Aminoglucósidos	7
Macrólidos	8
Glicopéptidos	9
Quinolonas	9
Clasificación y espectro	10
Mecanismo de acción	11
Farmacocinética y farmacodinamia	11
Espectro antibacteriano	12
Efectos adversos	12
Indicaciones clínicas	12
Mecanismos de resistencia	14
Mecanismos de resistencia transferibles	16
Resultados y discusión	18
Tablas y figuras	21
Conclusiones y perspectivas	23
Bibliografía.	24

RESUMEN:

La creciente resistencia a los antibióticos es un problema con el que los equipos de salud se encuentran frecuentemente en la práctica clínica. Las quinolonas son antibióticos de amplio uso en la práctica clínica y se han detectado diversos mecanismos de resistencia como son las modificaciones en el sitio blanco (se producen por mutación espontánea a nivel cromosómico por alteración de las subunidades de las enzimas ADN girasa y topoisomerasa IV perdiendo la afinidad por el antibiótico), alteraciones de la permeabilidad (mediante bombas que provocan la expulsión activa de las quinolonas, impidiendo lograr concentraciones efectivas en el citosol) y los genes de resistencia transferibles a quinolonas (*qnr*, *aac(6′)-Ib-cr*, *QepA* y *OqxAB* cada uno con un mecanismo diferente de resistencia que será desarrollado más adelante).

Cepas portadoras de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos ya han sido descritas en la región. En Uruguay, la primera detección de genes de resistencia transferibles a quinolonas es del año 2008 y corresponde a genes *aac(6′)Ib-cr* en población adulta. Posteriormente, se identifican diversas variantes de genes *qnr* también en población adulta y finalmente se caracterizan tanto la variante *cr*, como genes *qnr* en población pediátrica.

Este trabajo es un análisis de los artículos publicados hasta el momento en nuestro país que ha estudiado la situación de genes de resistencia transferible a quinolonas en cuanto a su prevalencia e importancia clínica, así como su asociación con otros mecanismos de resistencia.

Palabras clave: resistencia a quinolonas, genes transferibles, infecciones, enterobacterias.

Introducción

ANTIBIÓTICOS

Definición:

Son un conjunto heterogéneo de sustancias antimicrobianas las cuales tienen conducta farmacocinética y farmacodinámica diferentes entre ellas, que suprimen el crecimiento de microorganismos. Actúan de manera efectiva a bajas dosis constituyendo un nivel de toxicidad mínimo para el ser humano. Son utilizados con finalidad de controlar y disminuir el número de microorganismos deteniendo o eliminando su presencia. Permiten un tratamiento etiológico por excelencia en aquellos pacientes que sufren de alguna patología infecciosa. Se clasifican según la finalidad terapéutica en 1) bacteriostáticos: por las cantidades que alcanzan en plasma detienen la reproducción del microorganismo. 2) Bactericidas: causan la lisis del microorganismo.⁽¹⁾

Por otro lado se pueden catalogar como tiempo dependientes o concentración dependientes: 1) tiempo dependiente: para cumplir con el objetivo deben permanecer por arriba de la concentración inhibitoria mínima (CIM) por el mayor tiempo posible interdosis. 2) concentración dependiente: para cumplir el éxito terapéutico deben de alcanzar un pico sérico de concentración o un buen área bajo la curva, que varía entre cada droga.⁽²⁾

Los antibióticos también se pueden diferenciar por el espectro de acción, en amplio espectro y en espectro reducido. Estos actúan en un amplio número o sobre un único o un grupo reducido de especies y géneros, respectivamente. ⁽²⁾

Según su mecanismo de acción en la célula bacteriana los antibióticos se pueden clasificar en: inhibidores de pared bacteriana, de la membrana citoplasmática, de vías metabólicas, de síntesis proteica y de la duplicación de ADN. ⁽²⁾

Clasificación según:

Mecanismo de acción en:

Beta-lactámicos

Los **Beta-lactámicos** son de origen natural o semisintético. La estructura química básica consiste en un anillo Beta-lactámico heterocíclico de cuatro átomos (tres de carbono y uno de nitrógeno), donde la cadena lateral R es la que diferencia la variedad de beta-lactámicos existentes. (2, 3, 4, 5, 6)

Su mecanismo de acción consiste en bloquear la última etapa de síntesis de la pared celular bacteriana formada por péptidoglicanos (transpeptidación), por lo que ocurre un desequilibrio entre las etapas de síntesis y degradación de pared y finalmente ocurre lisis osmótica de la célula bacteriana. Son bactericidas, tiempo dependiente con índices de toxicidad bajos y un amplio margen terapéutico. Ejercen actividad máxima cuando las concentraciones están 4-5 veces por encima de la CIM. Debe lograr mantenerse un 50 a 60% de antibiótico libre por encima de la CIM entre intervalos. Son el grupo más frecuente de aplicación en la clínica. Son utilizadas para el tratamiento de infecciones por bacterias Gram positivas (excepto *Staphylococcus* resistente a meticilina), bacilos Gram negativos (enterobacterias y no fermentadores), con excepción de especies productoras de ciertas beta-lactamasas. No son eficaces en el tratamiento de infecciones por bacterias como *Chlamydia* spp. y *Rickettsia* spp. por no poseer el sitio activo correspondiente. Se clasifican en: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenems. (2, 3, 4, 5, 6)

Penicilinas: poseen una estructura química conformada por un anillo de tiazolidina fusionado a un anillo beta-lactámico, conectada a una cadena lateral R la cual da lugar a variedades diferentes de penicilinas con actividades bacterianas y farmacocinéticas diferentes: penicilinas naturales (G y V), semisintéticas (ampicilina y amoxicilina) y resistentes a penicilinasas (meticilina, cloxacilina), carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina), ureidopenicilinas (piperacilina). (2, 3, 4, 5, 6)

Farmacología: Difiere entre las distintas penicilinas. La Penicilina G tiene mala absorción oral a diferencia de la Penicilina V, penicilinas antiestafilococcicas, oxacilina y dicloxacilina que no se alteran con inactivadores gástricos. Amoxicilina posee una mejor absorción que la ampicilina. (2, 3, 4, 5, 6)

La Penicilina G intramuscular posee una absorción lenta que la limita al uso exclusivo de bacterias sumamente sensibles como *S. pyogenes*, *Clostridium perfringens* y *Treponema pallidum*. La biodisponibilidad de las penicilinas es bastante extensa extendiéndose en pulmones, hígado, musculo, hueso y placenta. La Penicilina Benzatínica (V) es la ideal para administración oral. El transporte hacia los tejidos se puede realizar libre o unido a una proteína.

Solo actúa la porción que queda libre en el plasma pudiendo alcanzar el espacio extracelular. Posee poca penetración intracelular y su eliminación es renal. (2, 3, 4, 5, 6)

Se utilizan en infecciones causadas por *N.meningitidis*, *Listeria* sp., *Enterococcus faecalis*, especies sensibles de *S.pneumoniae*, *E.coli*. (2, 3, 4, 5, 6)

Cefalosporinas: Tienen una estructura química que consiste en un anillo beta-lactámico fusionado con un anillo de dihidrotiazina, con sustituciones en ciertas posiciones de estos anillos. Se las puede clasificar en cuatro generaciones. Las primeras generaciones son muy eficientes en tratamientos de infecciones por cocos Gram positivos, disminuyendo la efectividad de forma gradual hasta las de cuarta generación. De forma inversa sucede con el espectro de acción para Gram negativos, que va aumentando desde la primera generación hasta la cuarta generación. Las de *primera generación* (*cefalexina*, *cefazolina*) son muy utilizados en infecciones causadas por Gram positivos sensibles como *S. aureus* y especies de Gram negativos como *E.coli*, *K.pneumoniae*. Las de *segunda generación* (*cefuroxima*) son activos frente a algunas enterobacterias. La cefuroxima (la más utilizada) se administra vía parenteral y oral. Es activa frente a *E.coli*, *K.pneumoniae* y *H.influenzae*. Las de *tercera generación* (*cefotaxima*, *cefpodoxima*, *ceftriaxona*, *cefoperazona*, *ceftazidima*) presentan actividad sobre *Streptococcus* spp., *Haemophilus* ssp., *Neisseria meningitidis*, *N.gonorrhoeae* y enterobacterias sensibles. (2, 3, 4, 5, 6)

Por último las de *cuarta generación* (*cefepima*) son similares a las de tercera generación en su espectro de acción pero presentan mayor estabilidad a la hidrólisis por beta-lactamasas mediadas por plásmidos o cromosomas. Son muy eficaces para el tratamiento de infecciones por *P.aeruginosa* y enterobacterias. (2, 3, 4, 5, 6)

Farmacodinamia: Su modo de presentación es intravenosa y oral (*cefalexina*, *cefradina*, *cefadroxil*, *cefuroxime axetil*). Poseen una buena absorción gastrointestinal con buenas concentraciones en líquidos biológicos y suero, sin llegar muy bien a alcanzar adecuadas concentraciones intracelulares. Algunos fármacos atraviesan la barrera hematoencefalica alcanzando altas concentraciones (*cefotaxime*, *ceftriaxona*, *cefoperazona* y *cefepime*). La mayoría se excretan por vía renal a excepción de la *cefoperazona* que es por vía biliar. Reacciones adversas: El síntoma más frecuente es la hipersensibilidad, puede también ocasionar anafilaxia, broncoespasmo y urticaria de forma inmediata. Pueden aparecer erupciones maculopapulares varios días después que desde luego podrían ocasionar fiebre y eosinofilia. (2, 3, 4, 5, 6)

Aplicaciones terapéuticas: Estos medicamentos han sido utilizados tanto en la terapia como en la profilaxis. Las cefalosporinas de primera generación se usan en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos causadas por patógenos como *S.aureus* y *S.pyogenes*. Las de segunda generación se aplican en infecciones por bacterias Gram negativas facultativas y anaerobias, como en infecciones intraabdominales, enfermedad inflamatoria pélvica, e infecciones de pies en diabéticos. Las de tercera generación son aptas para tratamiento de infecciones graves por *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Providencia* sp., *Serratia* sp. *Haemophilus* sp. Se utilizan en infecciones como gonorrea, enfermedad de *Lyme* y tratamiento inicial de meningitis en adultos inmunocompetentes y niños mayores a 3 meses. Las de cuarta generación son utilizadas en infecciones nosocomiales causadas por especies de *Citrobacter* y *Serratia*. ⁽²⁾Los Carbapenems son los beta-lactámicos de más amplio espectro y estables frente a muchas a beta-lactamasas. Existen variedades diferentes como Imipenem, Meropenem y Ertapenem. Indicaciones clínicas: imipenem actúa frente a aerobios Gram positivos, aerobios Gram negativos, enterobacterias productoras de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *Listeria monocytogenes*, y especies de *Nocardia* y *Bacillus* y la gran mayoría de anaerobios excepto *Bacteroides thetaiotaomicron*. A dosis altas pueden provocar náuseas y vómitos si se administra en forma rápida. Meropenem posee un espectro igual al imipenem pero menos activo frente a cocos Gram positivos (*E.fecalis*) y algo más activo frente a enterobacterias, *H.influenzae*, *Neisseria* sp., y *P.aeruginosa*. Posee los mismos efectos adversos que los provocados por imipenem pero en menor incidencia. ⁽²⁾

Monobactams: El Monobactámico de uso clínico (*Aztreonam*) es eficaz ante bacterias Gram negativas aerobias y facultativas y carece de actividad frente a Gram positivos y anaerobios. ⁽²⁾

Aminoglucósidos

Son antibióticos bactericidas, que inhiben la síntesis proteica (subunidad 30 S ribosómico). Los aminoglucósidos utilizados en nuestro país son: gentamicina, amikacina, estreptomina y tobramicina. Son utilizados para el tratamiento contra bacilos Gram negativos aerobios, enterobacterias y no fermentadores, estafilococos, enterococos. ^(2,7)

Mecanismo de acción: Pueden ser más efectivos con el uso combinado con beta-lactámicos o glicopéptidos, poseen efecto postantibiótico debido a que dejan cierta actividad residual luego de tener valores por debajo de la CIM. ⁽²⁾

Farmacocinética y farmacodinamia: Se administran de forma intravenosa ya que no se absorben bien por vía oral. Otra de las vías es la intramuscular, pero los niveles de antibiótico tardan en llegar a concentraciones máximas y es variable su absorción dependiendo de donde haya sido su

administración. Tienen una concentración satisfactoria en el hueso, líquido sinovial y próstata sin presencia de líquido purulento. Se excretan por vía renal y en menor medida por la bilis. ^(2, 7)

Efectos adversos: pueden producir nefrotoxicidad, ototoxicidad y bloqueo neuromuscular y en algunas situaciones exantemas cutáneos, fiebre por antibióticos. Depresión medular, anemia hemolítica y antagonismo del factor V de la coagulación. ^(2, 7)

Indicaciones clínicas: Son indicados mayoritariamente cuando se sospechan infecciones por bacilos Gram negativos aerobios como *P. aeruginosa*. ^(2, 7)

Macrólidos

Son antibióticos semisintéticos, bacteriostáticos en su mayoría, pudiendo ser bactericidas con ciertos patógenos en fase reproductiva logarítmica, en condiciones alcalinas y alcanzando concentraciones determinadas. Se unen a la subunidad 50 S del ARN ribosómico en forma reversible, inhiben la síntesis proteica provocando alteraciones en los pasos de transpeptidación y translocación. Contienen un anillo de lactona multilátero en el cual se halla unido uno o más desoxiazúcares. Se clasifican según el número de carbonos que tengan en eritromicina y claritromicina (14C), azitromicina (15C) y espiramicina (16C). Son empleados ante infecciones causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp. y *Rickettsias*, *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium* spp. *Listeria monocytogenes*, *Bordetella pertussis* y *Actinomyces* spp. La claritromicina y azitromicina son indicadas frente a infecciones por bacterias como *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium avium*. ^(2, 8, 9, 10)

Farmacocinética y farmacodinamia: Presentan diferentes formas de administración. La eritromicina se administra vía tópica, parenteral y oral, a diferencia de la claritromicina y azitromicina que se aplican solo vía oral e intravenosa. La azitromicina y eritromicina se deben administrar en forma separada de las comidas ya que el alimento interfiere en su absorción. Son concentración dependiente con efecto post antibiótico. Salvo azitromicina, se metabolizan en el hígado sufriendo el efecto de primer paso. Atraviesan las membranas fácilmente por ser lipofílicas y tener un transporte activo por intermedio del calcio. Poseen una concentración citoplasmática elevada en comparación con la sérica (no son adecuados si se sospecha una bacteriemia). Tienen buena concentración en saliva, secreciones bronquiales y la leche materna sin pasar la barrera placentaria. Atraviesan de forma escasa la barrera hematoencefálica limitando su uso en meningitis. Su eliminación es vía biliar produciendo metabolitos y producto activo. ^(2, 8, 9, 10)

Efectos adversos: pueden provocar molestias gastrointestinales, estenosis hipertrófica del píloro en recién nacidos, pancreatitis por posible espasmos en esfínter de Oddi y flebitis. Como complicación puede haber hepatotoxicidad, ototoxicidad en forma de sordera y acufenos cuando se emplean dosis altas de eritromicina. ^(2, 8, 9, 10)

Indicaciones clínicas: Se administran en forma preventiva para infecciones respiratorias y de piel y tejidos blandos a nivel comunitario. ^(2, 8, 9, 10)

Glicopéptidos

Integrantes de esta familia son vancomicina y teicoplanina. Actúan sobre la pared bacteriana en la segunda etapa de la síntesis de peptoglicano. Actúan sobre Gram positivos, como *Staphylococcus* meticilino resistente de perfil hospitalario, *Staphylococcus* coagulasa negativos meticilino resistente, *Corynebacterium* sp. y *Enterococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Bacillus* sp. *Clostridium* sp. (Inclusive *C.difficile*).⁽²⁾

Farmacocinética y farmacodinamia: Su vía de administración principal es la parenteral. Poseen un gran volumen de distribución llegando en buenas concentraciones a fluidos como liquido pleural, ascitis y sinovial, no así a nivel intracelular. Se pueden utilizar en cuadros de meningitis, en infecciones osteoarticulares de tratamiento prolongados (recomendable teicoplanina por menor toxicidad), entre otros. Se eliminan por vía renal y se deben ajustar en caso de tener patología a dicho nivel. ⁽²⁾

Efectos adversos: Pueden provocar eritema y prurito en el cuello y parte del tronco, flebitis si es administrado en la periferia. La vancomicina se caracteriza por provocar trombopenia o neutropenia, la teicoplanina posee los mismos efectos pero de forma más atenuada. ⁽²⁾

Indicaciones clínicas. Estos medicamentos están reservados para situaciones donde el paciente se encuentra hospitalizado. ⁽²⁾

QUINOLONAS

Las quinolonas tienen una estructura formada por dos anillos, con un nitrógeno en la posición uno, un carbonilo en posición cuatro y un grupo carboxilo en posición tres, como se muestra en la figura 1. Su potencia y espectro de acción crece de manera significativa cuando se posee en la posición seis un átomo de flúor. ⁽¹¹⁾

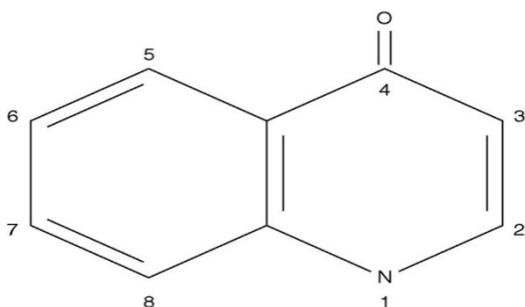


Figura 1. Estructura de la 4-quinolona, molécula de donde derivan muchas de las quinolonas usadas en la práctica clínica.⁽¹¹⁾

Clasificación y espectro:

Las quinolonas se clasifican en generaciones:

Quinolonas de primera generación: Acido Nalidíxico y Acido Pipemídico. Tiene actividad sobre enterobacterias y son inactivas sobre Gram positivos y anaerobios. Alcanzan concentraciones muy bajas en suero, su distribución sistémica es baja y se usan como primera elección en infecciones urinarias bajas por su buena concentración en el tracto urinario. ^(2, 12)

Quinolonas de segunda generación: Norfloxacin y Ciprofloxacina. Son llamadas fluoradas ya que incorporan un átomo de flúor y presentan mayor actividad sobre Gram positivos. La ciprofloxacina es la quinolona con mejor actividad sobre *Pseudomonas aeruginosa*. Son activas sobre gérmenes atípicos y no presentan actividad sobre anaerobios. En el caso de Norfloxacin las concentraciones en suero y tejidos son bajas, por lo que no se usan en infecciones sistémicas siendo una buena opción en infecciones urinarias no complicadas. ^(2, 12)

Quinolonas de tercera generación: Levofloxacin y Gatifloxacin. Son antibióticos que retienen actividad sobre Gram negativos y mejoran actividad sobre Gram positivos. Es importante su actividad sobre estreptococos y especialmente sobre *Streptococcus pneumoniae*. Además tienen muy buena actividad sobre gérmenes atípicos. ^(2, 12)

Quinolonas de cuarta generación: Moxifloxacin y Trovafloxacin. Su actividad es menor sobre Gram negativos y es mayor sobre Gram positivos, especialmente sobre *S.aureus* y *Enterococcus* sp. Además agregan actividad sobre microorganismos anaerobios. Sin embargo la Trovafloxacin se ha retirado del mercado por hepatotoxicidad^(2, 12)

Mecanismo de acción

Las quinolonas interactúan con dos enzimas diferentes de la célula bacteriana que son ADN girasa y topoisomerasa IV. La primera es más sensible a la acción de las quinolonas en caso de gérmenes Gram negativos, mientras que en Gram positivos la más sensible es la topoisomerasa IV. ^(2, 12)

Estos antibióticos se unen al complejo ADN-girasa una vez que la girasa ya ha cortado el ADN para introducir un supergiro negativo. El resultado neto es la pérdida del súperenrollamiento negativo (forma fundamental del empaquetamiento del ADN bacteriano) lo que ocasiona lisis celular. Las quinolonas inhiben la síntesis de ADN y a concentraciones altas también la de ARN. ^(2, 12)

Cuando interaccionan con la ADN girasa la inhibición ocurre rápidamente, mientras que cuando interaccionan con la topoisomerasa IV la inhibición es más lenta. Este efecto es debido a la mayor afinidad de las quinolonas con los complejos ADN topoisomerasa II. ^(2, 12)

Farmacocinética y Farmacodinamia:

Las quinolonas son bien absorbidas por vía oral mostrando una muy buena biodisponibilidad. Las concentraciones séricas alcanzadas con esta administración son similares a las alcanzadas por vía intravenosa, lo que tiene como ventaja la posibilidad de uso en terapia secuencial. La ingesta concomitante con comida no afecta su absorción, pero pueden prolongar el lapso hasta que se alcance las concentraciones máximas. Sin embargo pueden interaccionar con cationes (calcio, aluminio, magnesio, etc.) lo que disminuye significativamente la absorción. Las concentraciones séricas máximas son bajas en el caso del ácido nalidíxico, pipemídico y norfloxacin. La unión a proteínas plasmáticas es baja, en general entre un 20 y 50 %, se unen principalmente a la albumina. La vida media plasmática varía de 1,5 a 16 horas. ^(2, 12, 13)

La ciprofloxacina y quinolonas de tercera y cuarta generación se distribuyen ampliamente por el organismo, siendo el volumen de distribución alto lo que implica que alcanzan concentraciones intracelulares altas. Sus concentraciones en tejido prostático, bilis, pulmón, riñón, neutrófilos y macrófagos son superiores a la sérica. Sus valores en saliva, líquido cefalorraquídeo, secreciones bronquiales y fluidos prostáticos son menores que en suero. ^(2, 12, 13)

La eliminación es mayoritariamente renal en ácido pipemídico y levofloxacina, otras tienen eliminación no renal (moxifloxacina) y otras presentan eliminación por ambas vías (como ciprofloxacina y norfloxacin). Las fluoroquinolonas se excretan en parte por la pared intestinal, lo que explica su eficacia en procesos diarreicos. ^(2, 12, 13)

Las quinolonas exhiben actividad bactericida concentración dependiente. El cociente entre concentración plasmática máxima (C_{Max}) y CIM debe ser mayor a diez para obtener la mayor eficacia clínica y evitar la aparición de mutantes resistentes. Otro parámetro farmacodinámico utilizado es el área bajo la curva (AUC) sobre la CIM, que debe ser mayor a 125 para Gram negativos. Por tanto deben dosificarse para optimizar los parámetros C_{Max}/CIM y AUC/CIM, ambos ligados a eficacia clínica. ^(2, 12, 13)

Espectro antibacteriano:

Las fluoroquinolonas son potentes agentes bactericidas contra *E.coli* y diversas especies de *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Campylobacter*, *Neisseria*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. La ciprofloxacina es más activa que la norfloxacina contra *Pseudomonas aeruginosa*. ^(2, 12, 13)

Las fluoroquinolonas inhiben varias bacterias intracelulares en las concentraciones que pueden alcanzar en el plasma, comprenden especies de: *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Brucella* y *Mycobacterium* (incluso *Mycobacterium tuberculosis*). ^(2, 12, 13)

Efectos adversos:

Los más frecuentes son los gastrointestinales que incluyen náuseas, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Se han reportado en segundo lugar alteraciones a nivel del sistema nervioso central como cefaleas, insomnio, alteraciones del humor y mareos. Artropatía y erosiones de los cartílagos en animales jóvenes han determinado su uso restringido en niños. Sin embargo se han utilizado en niños con fibrosis quística donde raramente se han observado estos efectos y, cuando se han observado, han sido reversibles. No ha sido establecido el uso seguro de las quinolonas en el embarazo y no deben utilizarse en la lactancia. Otros efectos adversos son alargamiento del complejo Q-T en el electrocardiograma que puede precipitar arritmias ventriculares fatales, y roturas de tendones. ^(2, 12, 13)

Indicaciones Clínicas:

Es importante que al utilizar una quinolona se recuerde que existe una relación inversa entre la concentración de quinolona y la selección de mutantes resistentes, por lo que al usar este tipo de antibióticos no se debería sub-dosificar para así poder evitar la selección de resistencia. ^(2, 12, 13)

La eficacia de las quinolonas en una gran variedad de infecciones, ha hecho que su uso se extienda a patologías que bien podrían ser tratadas con otros antibióticos; esto generó la aparición de cepas resistentes con la consiguiente pérdida de la utilidad clínica. Por ello, es una

recomendación que las quinolonas no se utilicen de primera elección, cuando existen otros antibióticos con igual eficacia e indicación. Las quinolonas son utilizadas en:

- Infecciones urinarias y prostatitis: para el tratamiento de infecciones urinarias bajas no complicadas causada por bacilos Gram negativos, con excepción de infecciones por *Pseudomonas* sp., son útiles la quinolonas de primera generación (ácido nalidixico y ácido pipemídico). En caso de foco prostático éstas no deben utilizarse ya que no se concentran adecuadamente. En infecciones urinarias complicadas, prostatitis, o en pacientes alérgicos a las sulfonamidas o el cotrimoxazol, se indican quinolonas de segunda generación (ciprofloxacina, ofloxacina) por su buena concentración a nivel renal y tejido prostático. La levofloxacina es útil en el tratamiento de infecciones urinarias altas y bajas. ^(2, 12, 13)

- Infecciones gastrointestinales: las quinolonas de segunda generación son útiles para combatir estas afecciones porque alcanzan alta concentración en materia fecal. La ciprofloxacina, norfloxacina u ofloxacina son de elección en las diarreas del viajero causadas por enterobacterias patógenas (*Shigella*, *E.coli* enteropatógeno, *Campylobacter* sp., *Vibrio* sp., *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*). En infecciones por *Salmonella* sp., en pacientes inmunocomprometidos o edades extremas, se indican fluoroquinolonas para el tratamiento sintomático, por su mejor concentración en macrófagos. El motivo de la limitación a pacientes sintomáticos graves es que se han observado portadores asintomáticos de *Salmonella* sp., después del uso de quinolonas. Las quinolonas no son útiles contra las infecciones por *C. difficile* y en el caso de *H. pylori* resultan de tercera elección. ^(2, 12, 13)

-Infecciones respiratorias: si bien las quinolonas no son de primera elección en el tratamiento empírico de las neumopatías de la comunidad, la emergencia de nuevos patógenos atípicos y resistentes al tratamiento clásico tiende a generalizar el uso de quinolonas. El uso de fluoroquinolonas como levofloxacina debería inicialmente reservarse para pacientes alérgicos a los beta-lactámicos y/o macrólidos, para aquellos con infecciones por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina o en casos de neumopatías por clamidias o micoplasmas. La levofloxacina y la moxifloxacina pueden ser también útiles en el tratamiento de las exacerbaciones de las bronquitis crónicas. ^(2, 12, 13)

- Infecciones articulares y osteomielitis: son de elección las fluoroquinolonas de segunda o tercera generación que cubren el espectro de los gérmenes Gram positivos, pero deben formar parte de planes terapéuticos prolongados, incluyendo medidas quirúrgicas sobre el foco.- Infecciones de transmisión sexual: La ciprofloxacina se indica en el chancroide y en las gonococcias (aunque hay cepas resistentes). - Otras indicaciones: las fluoroquinolonas de segunda y tercera generación pueden utilizarse en infecciones de piel y tejidos blandos como

parte de esquemas antibióticos en pacientes inmunocomprometidos (neutropénicos, transplantados, portadores de VIH) y diabéticos, sobre todo si los patógenos causales son *S. aureus* o *P. aeruginosa*. Estas quinolonas también se han usado en infecciones por micobacterias (tuberculosis multirresistente) junto a quimioterápicos de segunda línea, aunque este tratamiento puede ocasionar la aparición de neumococias severas. Se las ha estudiado también para la profilaxis de meningitis meningocócica o la asociación ciprofloxacina-rifampicina, administrada por vía oral, como alternativa para la endocarditis derecha por *S. aureus* en individuos adictos. La ofloxacina forma parte de gotas oftálmicas, se usa por vía tópica ocular en infecciones de la cámara anterior por gérmenes sensibles. ^(2, 12, 13)

Mecanismos de resistencia:

Las bacterias son capaces de adquirir resistencia en función de su variabilidad genética. Nuevos mecanismos de resistencia pueden ser adquiridos mediante mutación o mediante transferencia de material genético entre células bacterianas de especies relacionadas o diferentes. Estos genes de resistencia pueden estar codificados en el material genético cromosómico o extracromosómico (plásmidos). Tener presente estos elementos tiene implicancias epidemiológicas e incluso en algunos casos terapéuticas, como se verá más adelante. ⁽¹⁴⁾

Siendo las quinolonas de origen sintético, podría suponerse que los gérmenes no contarán inicialmente con mecanismos de resistencia naturales o propios. Sin embargo, el uso de quinolonas para favorecer el engorde de los animales, pudo haber influenciado la selección de bacterias naturalmente resistentes a estos fármacos que luego pasaron al ser humano (tales como *E. coli*, *Salmonella* spp. o *C. yeyuni*) y asimismo, su amplio uso prescriptivo pudo haber determinado la expansión del fenómeno. ⁽¹²⁾

Las bacterias constan básicamente de tres mecanismos de resistencia frente a este grupo de antibióticos; por alteración del sitio blanco, por alteración de la permeabilidad y el último que se describió se conoce como plasmídico y transferible que es el tema central de esta monografía.

Las alteraciones del sitio blanco se producen por mutación espontánea a nivel cromosómico por alteración de las subunidades de las enzimas ADN girasa (compuesta por cuatro subunidades, dos tipo A y dos tipo B codificadas por los genes *gyrA* y *gyrB*, respectivamente) y topoisomerasa IV (compuesta también por cuatro subunidades codificadas por los genes *parC* y *parE*). Estas enzimas mutadas tienen menor afinidad por el antibiótico. La aparición de una mutación puntual tiene una probabilidad de ocurrencia de 1×10^{-6} y 1×10^{-9} y es en sí un fenómeno estocástico e independiente de la presencia del antibiótico. La presión de selección que ejercen las quinolonas, favorece la diseminación y prevalencia de aquellas cepas más

adaptadas a las condiciones que les impone el fármaco. El mecanismo descrito consiste en que mediante una mutación puntual, hay un cambio, por ejemplo, en el codón 83 y se codifica otro aminoácido de manera que se modifica la enzima blanco, con la que se logra una resistencia a las quinolonas de primera generación como ácido nalidíxico. De este modo, puede ocurrir resistencia a ácido nalidíxico y sensibilidad a ciprofloxacina. La alta resistencia hacia fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, se relacionan con más de una mutación a nivel de *gyrA* (normalmente además de la posición 83, se modifica la posición 87) y mutaciones a nivel de otros genes como *parC* (codones 80 o 84 de manera usual).^(14, 15) Las alteraciones de la permeabilidad incluyen la modificación de expresión de porinas y un sistema de bombas de flujo que promueven la expulsión del fármaco hacia el medio extracelular. Estas bombas están descritas tanto para Gram positivos como para Gram negativos. La energía de activación depende de un contrartransporte de protones y es un mecanismo inespecífico de multiresistencia, que incluye resistencia a otras familias de antibióticos como tetraciclina, eritromicina, cloranfenicol, aparte de quinolonas.⁽¹⁴⁾ Esta forma de resistencia es debida a la presencia de antiportes acoplados al gradiente de protones que genera la cadena respiratoria, por consiguiente, es propia de bacterias aerobias. Estas bombas provocan la expulsión activa de quinolonas, impidiendo lograr concentraciones efectivas en el citosol. En cocos Gram positivos los transportadores pertenecen a la familia MFS (facilitadores mayores de la extrusión, como el Pmr de *S. pneumoniae* y NorA de *S. aureus*), proteínas de 12 a 14 dominios transmembrana emparentados con nuestros sistemas de transporte de sustancias de interés. En gérmenes Gram negativos pertenecen a la superfamilia RND (resistencia, modulación y división celular, como el AcrAB-TolC de *E. coli* o el MexAB-OprM de *P. aeruginosa*) sistemas sin equivalentes en eucariotas, pero capaces de extruir muchos compuestos tóxicos para las bacterias como antibióticos, solventes, desinfectantes, metales pesados, etc. Los componentes RND están formados por tres estructuras asociadas que se extienden desde la membrana interna hacia la externa, atravesando ambas membranas y el espacio periplásmico entre ellas. El componente interno (bomba) se asemeja a los transportes MFS ya que tiene 12 segmentos transmembrana pero con extensos dominios extracelulares, en cambio el externo es una proteína trimérica canalicular con estructura en tonel semejante a las porinas. Todas estas proteínas están codificadas por genes organizados en operones bajo el control de los regulones *marAB* y *soxRS*.⁽¹²⁾

En bacterias Gram negativas junto al mayor bombeo se ve una disminución de la permeabilidad. Esto ocurre por la menor expresión de las porinas OmpF y OmpC que están también bajo control de los regulones *marAB* y *soxRS*. Esto determina, al menos en parte, el fenotipo de resistencia múltiple por menor entrada y mayor extrusión, que origina una resistencia cruzada entre fluoroquinolonas del mismo grupo y afecta a las más hidrofílicas.⁽¹²⁾

En *S. aureus* se ha descrito un mecanismo de reducción en la expresión de las topoisomerasas, que confiere baja resistencia y consiste en una menor expresión de *ParE* (subunidad ATPásica de la topoisomerasa IV) por un defecto en su promotor. Tal subexpresión hace a la bacteria portadora, resistente a las quinolonas, y aunque su multiplicación es más lenta, se adapta mejor al crecimiento en diferentes condiciones adversas.^(12, 14)

Mecanismos de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos:

Una posibilidad del surgimiento de la resistencia a quinolonas, podría ser la adquisición de genes cromosómicos de la ADN girasa o la topoisomerasa IV con mutaciones de resistencia a quinolonas por parte de plásmidos o elementos móviles. Además, la elevada tasa de resistencia en Gram positivos (en particular en estafilococos), la demostración de la transferencia natural de material genético de Gram positivos a Gram negativos y la ausencia de barrera para la expresión de genes de Gram positivos en Gram negativos, abre una vía teórica de cómo podría haber surgido la resistencia transferible a quinolonas.⁽¹⁶⁾

Los mecanismos transferibles de resistencia a quinolonas, se sabe hasta el momento que consisten en tres mecanismos. El primero consiste en enmascaramiento del sitio blanco y corresponde a genes denominados *qnr* (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *qnrC* y *qnrD*), que codifican para proteínas pertenecientes a la familia de pentapéptidos repetidos. Estas proteínas impedirán, mediante unión a las girasas, la acción de las quinolonas bloqueando la acción del complejo ternario girasa-ADN-quinolona. La resistencia conferida por Qnr, puede cuadruplicar los niveles de CIM de las quinolonas en relación a la cepa que no presenta dicha proteína.⁽¹⁷⁾

En este sentido, en 1987 se informó de resistencia a quinolonas mediada por plásmido en una cepa de *Shigella dysenteriae*, que más tarde no se pudo comprobar.⁽¹⁸⁾

En 1998 se publicó por primera vez la existencia de una cepa clínica de *K. pneumoniae* aislada de un cultivo de orina recogido en Birmingham, Alabama (EE.UU). Dicha cepa contenía un plásmido con alto riesgo para el huésped, y cuyo transconjugante en *E. coli* incrementaba la resistencia a ácido nalidíxico de 4 a 32 mg/l y de ciprofloxacina de 0,008 a 0,25 mg/l.⁽¹⁹⁾

Este plásmido, denominado pMG252 aumentaba de 4 a 8 veces la CIM para ciprofloxacina y facilitaba la selección de mutantes resistentes. La presencia de este plásmido no alteraba el patrón de expresión de porinas en la cepa original, ni reducía la acumulación de quinolonas, lo que sugirió la existencia de un nuevo mecanismo de resistencia.⁽²⁰⁾

Para aclarar este posible nuevo mecanismo el gen identificado, *qnr*, del plásmido pMG252 se clonó en un vector de expresión. De este modo se pudo purificar la proteína codificada por *qnr*

y estudiar su interacción con las quinolonas y sus dianas (ADN-girasa y Topoisomerasa IV). Ello permitió demostrar que al menos, in vitro, Qnr protege a la ADN-girasa de *E. coli* de la inhibición por ciprofloxacina.⁽²⁰⁾

Esta protección es proporcional a la concentración de Qnr e inversamente proporcional a la concentración de ciprofloxacina.⁽²⁰⁾ La Topoisomerasa IV, diana secundaria de las quinolonas en *E. coli*, parece también ser protegida de las quinolonas por Qnr.^(16, 21)

El segundo mecanismo consiste en inactivación enzimática, esta se produce por la acción de la enzima Aac(6')Ib-cr, a través de la N-acetilación del anillo piperazilínico que presentan las fluoroquinolonas hidrofílicas como son ciprofloxacina y norfloxacina. Esta enzima resulta de dos mutaciones que provoca el cambio de dos aminoácidos, en el codón 102 (Trp-Arg) y en el codón 179 (Asp-Tyr) en el gen aac(6')Ib, responsable originalmente de resistencia a kanamicina, amikacina, y tobramicina. De manera similar a Qnr, la presencia de esta enzima cuadruplica los niveles de resistencia a ciprofloxacina y norfloxacina, no afectando a otras quinolonas (fluoradas o no fluoradas).⁽²²⁾ Esta variante enzimática fue descrita por primera vez en 2006, codificada por un plásmido aislado en 2000-2001 de Shanghái.⁽²³⁾

Por último, se encuentra el mecanismo de eliminación activa, que involucra bombas de eflujo codificadas a nivel plasmídico, como QepA y OqxAB. La primera pertenece al grupo MSF y presenta alta especificidad de sustrato por norfloxacina y enrofloxacin. Hasta el momento, la incidencia reportada de QepA es baja, habiéndose descrito en Japón y Francia, y su expresión produce aumento de hasta 40 veces los niveles de resistencia a los antibióticos antes mencionados. Por otro lado, OqxAB confiere resistencia a fluoroquinolonas entre otros compuestos, y pertenece a la familia RND.⁽²⁴⁾ La expresión de OqxAB en *E. coli* aumenta los niveles de CIM 8 veces al ácido nalidíxico y 16 veces a la ciprofloxacina.⁽²⁵⁾

Los genes que codifican para mecanismos transferibles de resistencia a las quinolonas presentan una alta distribución geográfica, principalmente dentro de la familia *Enterobacteriaceae*, y si bien la mayoría causan un bajo nivel de resistencia, favorecen y complementan la selección de mecanismos de resistencia adicionales.⁽¹⁷⁾

Varias revisiones sobre el tema de resistencia a quinolonas mediado por plásmidos (RQMP) se han publicado. Sin embargo la investigación sobre RQMP está en rápida expansión, más de quince años han pasado desde el primer informe, pero el conocimiento se sigue expandiendo rápidamente. Una búsqueda en la base de datos de PubMed con las palabras claves “resistance quinolone mediated plasmid” ofrece más de 600 publicaciones disponibles respecto a este tema, dentro de las cuales hay más de 400 desde el año 2010 a la fecha.

En esta revisión se abordará información sobre mecanismos transferibles de resistencia a quinolonas en base a los datos publicados sobre la situación en Uruguay.

Resultados y discusión

En el 2008 se publica un trabajo ⁽²⁶⁾, buscando la presencia de *aac (6')-lb*, la variante *aac (6')-lb-cr* y los genes de BLEE, *bla_{CTX-M-15}* y *bla_{CTX-M-2}*. Las muestras provenían de aislamientos fecales de enterobacterias resistentes a ciprofloxacina y/o ceftazidime en pacientes hospitalizados en unidad de cuidado intensivo (UCI) de Montevideo.

Se estudiaron 106 pacientes desde 1° de marzo hasta el 31 de octubre de 2006 y se realizó un seguimiento desde el ingreso obteniendo hisopados rectales cada 3 días por 16 días, los cuales se sembraron en agar MacConkey más ceftazidime (4mg/lt) o ciprofloxacina (2mg/lt). Un total de 58/106 pacientes (55,2%) fueron colonizados con enterobacterias resistentes a ciprofloxacina y/o ceftazidime. Todos los aislamientos resistentes a aminoglucósidos fueron seleccionados para detectar *aac (6')-lb* mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR). En los casos que se detectó *aac (6')-lb* se realizó restricción con BstF5I para la búsqueda de la variante *cr*. Los productos que no fueron digeridos por la enzima fueron confirmados como *aac (6')-lb-cr* mediante secuenciación. Sólo dos aislamientos de *E. coli* fueron positivos para *aac (6')-lb-cr*. Este fue el primer reporte de *aac (6')-lb-cr* en Uruguay.

Un segundo artículo analizado busca detectar y caracterizar integrones de clase 1 y 2, presencia de BLEE y genes *qnr* ⁽²⁷⁾, en enterobacterias aisladas obtenidas en UCI en Uruguay. El periodo de estudio y el criterio de selección de las muestras fue el mismo que el utilizado para el artículo antes analizado.

Cincuenta y seis enterobacterias aisladas resistentes a fluoroquinolonas y/o oxyimino-cefalosporina fueron estudiadas.

La susceptibilidad de los antibióticos (beta-lactámicos, quinolonas y aminoglucósidos) fue determinada por difusión en discos en agar Mueller-Hinton. La presencia de BLEE se determinó mediante discos con ceftazidime/ácido clavulánico y cefotaxime/ ácido clavulánico en comparación con discos de ceftazidime y cefotaxime de acuerdo a las normas del Instituto de Estándares Clínicos de Laboratorio (CLSI).

Se buscaron los genes de BLEE por PCR: *bla_{CTX-M-15}*, *bla_{CTX-M-2}*, *bla_{CTX-M-9}*. También se buscaron los genes: *bla_{TEM}*, *bla_{PER-2}* y *bla_{SHV}* usando primers específicos. Los genes *qnrA*, *qnrB* y *qnrS* se investigaron por PCR múltiple.

Para estudiar la diseminación clonal de los aislamientos se llevó a cabo Electroforesis en Gel de Campos Pulsados (PFGE).

Los resultados mostraron que once cepas dieron positivas para la presencia de BLEE y cinco para la presencia de alelos *qnr* (tres aislamientos de *C. freundii* y dos de *E. cloacae*), las cuales todas eran susceptibles a ciprofloxacina. Los aislamientos de *E. cloacae* presentaban *qnrA1*, mientras que *C. freundii* presentaba tres alelos diferentes de *qnrB*: *qnrB4*, *qnrB13* y *qnrB17*.

En este trabajo, se presenta por primera vez la detección de genes *qnr* en Uruguay. Se identificó el entorno genético de los alelos *qnrA* en integrones complejos de clase 1, con una disposición genética no descrita hasta ese momento. Dicha publicación constituyó la primera descripción del contexto genómico de *qnrA1* en América Latina.

El último trabajo analizado, fue realizado en población pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) y el objetivo de los autores era determinar la prevalencia de resistencia a los beta-lactámicos y quinolonas mediada por plásmidos de enterobacterias en dicha población ⁽¹⁷⁾. Los autores destacaban en esta publicación que los datos sobre la ocurrencia de resistencia a beta-lactámicos mediante BLEE y a quinolonas mediada por plásmidos (RQMP), en pacientes pediátricos en América del Sur eran escasos. En este trabajo se estudiaron un total de 368 aislamientos de enterobacterias que fueron recuperados en el laboratorio de microbiología del CHPR entre el 1 de mayo y el 30 de noviembre de 2009. Aproximadamente el 96% de estos aislamientos fueron recuperados de las muestras: urocultivo (82,1%), hemocultivo (7,9%), heces (3,8%), o heridas quirúrgicas (2,4%). Veinte aislamientos de enterobacterias (20/368) se caracterizaron como productores de BLEE (16 de salas de pediatría, 3 de neonatología y 1 del servicio de emergencia). Para estudiar los genes de resistencia a quinolonas involucrados en las cepas productoras de BLEE, se realizó búsqueda por PCR utilizando primers específicos para los genes *qnrA*, *qnrB*, *qnrS* y *aac(6')Ib* y la variante *cr* y posterior secuenciación.

La variante *aac(6')Ib-cr* se encontró en un solo aislamiento. Por otro lado, cuatro aislamientos presentaron variantes *qnr*. Dos cepas de *Enterobacter cloacae* presentaron el gen *qnrA1* un aislamiento de *Citrobacter freundii* con una variante de *qnrB8* y una cepa de *K. pneumoniae* con una variante de *qnrB* no identificada hasta ese momento. Se observó que este nuevo gen de *qnrB* cuando era transferido a una cepa receptora, provocaba un aumento de 12 veces en la CIM de ciprofloxacina (de 0,032 mg/L a 0,38 mg/L) para la cepa receptora utilizada. La secuencia parcial de nucleótidos de la nueva variante de *qnrB* (606 pb), mostró 77% de similitud con *qnrB17*, y la secuencia de aminoácidos deducida mostró 87% de identidad con la proteína correspondiente, y se observaron 26 diferencias con QnrB1, 25 de las cuales no estaban en la base de datos en ese momento (<http://www.lahey.org/qnrStudies> web site.)

La nueva proteína se denominó QnrBKp737 y el análisis filogenético indicó que es claramente diferente del resto de las proteínas QnrB descritas anteriormente.

Los autores destacan en este trabajo asociaciones de genes transferibles de resistencia a quinolonas con BLEE que se describen a continuación: *aac(6') Ib-cr* con *bla_{CTX-M-15}*, *qnrA1* con *bla_{CTX-M-9}*, *qnrB8* con *bla_{CTX-M-2}* y la nueva variante *qnrBKp737* con *bla_{CTX-M-8}*.

En este trabajo se identificó la ocurrencia de genes *qnr* que confieren CIM a ciprofloxacina tan bajo como 0.125 mg/l, pero se destaca que, incluso en casos de valores de CIM tan bajos como éstos, el médico tratante debe ser alertado sobre posibles fracasos del tratamiento. Los autores destacan que esta fue la primera publicación acerca de resistencia transferible a quinolonas en población pediátrica de Uruguay y que representa un punto de partida para el desarrollo de programas de vigilancia destinados a la detección de BLEE y RQMP.

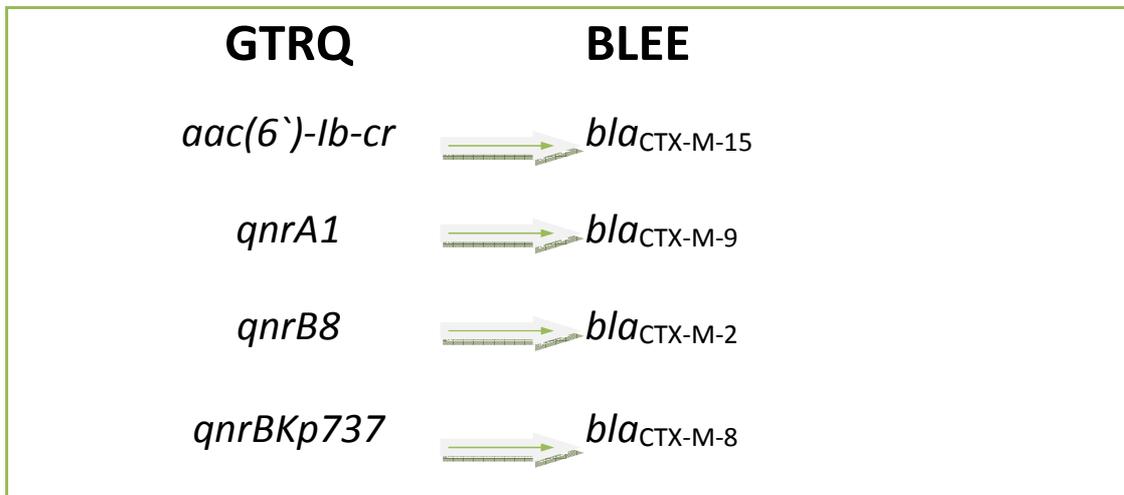
En la tabla 1 se puede observar un análisis comparativo de los resultados obtenidos en cada uno de los artículos analizados acerca de la situación de genes de resistencia transferible a quinolonas en nuestro país. En la Figura 2 se esquematizan las asociaciones de dichos genes con las beta-lactamasas de espectro extendido identificadas en los diferentes trabajos.

Tablas y Figuras:

Tabla 1. Comparación de los artículos analizados.

	Objetivo	Tipo de estudio	Período	Muestra	Gen <i>acc (6`)-Ib-cr</i>	Gen <i>qnr</i>	Genes BLEE	Conclusiones
Primer estudio	Asociación entre la resistencia transferible a quinolonas y BLEE	Descriptivo	Desde el 1º de marzo al 31 de octubre de 2006	Aislamientos fecales de enterobacterias resistentes a ciprofloxacina y/o ceftazidime en pacientes adultos de una UCI de Montevideo	Fue positivo en sólo 2 aislamientos de <i>E.coli</i>	—————	<i>bla_{CTX-M-15}</i>	Fue el primer reporte de <i>acc (6`)-Ib-cr</i> en Uruguay
Segundo estudio	Buscar y caracterizar Integrones de clase 1,2, genes BLEE y <i>qnr</i>	Descriptivo	Mismo periodo que estudio 1	Misma muestra que estudio 1	—————	Positivo para genes <i>qnrA1</i> en <i>E. cloacae</i> , <i>qnr B4, B13 y B17</i> en <i>C.Freundii</i>	<i>bla_{CTX-M-9}</i> en <i>E.cloacae</i> con <i>qnrA1</i>	Se presenta por primera vez la presencia de genes <i>qnr</i> en Uruguay
Tercer estudio	Determinar prevalencia de resistencia a beta-lactámicos y quinolonas mediada por plásmidos en enterobacterias de población pediátrica	Descriptivo	Desde 1º de mayo al 30 de noviembre De 2009	Enterobacterias aisladas de infecciones en población pediátrica de CHPR	Se encontró en un solo aislamiento de <i>E.coli</i>	Se hallaron <i>qnrA1</i> en <i>E.cloacae</i> , <i>qnrB8</i> en <i>C.freundii</i> y <i>qnrBKp737</i> (nuevo gen <i>qnrB</i> en <i>K.pneumoniae</i>)	Se hallaron <i>bla_{CTX-M-9}</i> con <i>qnrA1</i> , <i>bla_{CTX-M-15}</i> con la variante <i>cr</i> , <i>bla_{CTX-M-2}</i> con <i>qnrB8</i> y <i>bla_{CTX-M-8}</i> con <i>qnrBKp737</i>	<ul style="list-style-type: none"> Asociación de genes transferibles de resistencia quinolonas y BLEE Primera publicación de resistencia transferible a quinolonas en población pediátrica de Uruguay

Figura 2. Asociaciones de genes transferibles de resistencia a quinolonas con BLEE



*GTRQ (genes transferibles de resistencia a quinolonas)

Conclusiones y perspectivas:

Presencia de genes de resistencia transferibles a quinolonas en nuestro país, la primer detección fue en el año 2008 y corresponde a genes *aac(6')Ib-cr* en población adulta. Posteriormente, se identifican diversas variantes de genes *qnr* también en población adulta (genes *qnrA1* en *E. cloacae*, *qnr B4*, *B13* y *B17* en *C.Freundii*) y finalmente se caracterizan tanto la variante *cr*, como genes *qnr* en población pediátrica (Se hallaron *qnrA1* en *E.cloacae*, *qnrB8* en *C.freundii* y *qnrBKp737* nuevo gen *qnrB* en *K.pneumoniae*).

Confieren niveles bajos de concentración inhibitoria mínima a quinolonas, pero colaboran con la adquisición de resistencia de alto nivel. Se destaca que, incluso en casos de valores de CIM tan bajos, el médico tratante debe ser alertado sobre posibles fracasos del tratamiento. Representa esto un punto de partida para el desarrollo de programas de vigilancia destinados a la detección de BLEE y RQMP.

Se asocian a genes de resistencia a cefalosporinas de tercera generación (BLEE) y a aminoglucósidos (*aac(6')Ib*) en la misma cepa, con la consiguiente dificultad de encontrar opciones de tratamiento antibióticos eficaces.

Hay que seguir vigilando la presencia de genes de resistencia transferible a quinolonas en nuestro país para conocer la epidemiología local y evaluar su relevancia clínica tanto en población adulta como pediátrica.

Bibliografía:

1. Lilliam Cordiés Jackson, Looney Andrés Machado Reyes, María Lilliam Hamiltoncordiés. Principios Generales de la Terapéutica Antimicrobiana. Acta medica 1998; vol 8(1):13-27
2. V. Seija, R. Vignoli. Principales grupos de antibióticos. Temas de Bacteriología y Virología Medica. 2ª ed. corregida. Uruguay: Oficina del Libro FEFMUR; 2006.p. 631-647.
3. Joaquín Gómez, Elisa García-Vázquez, Alicia Hernández-Torres. Los betalactámicos en la práctica clínica. RevEspQuimioter. 2015;28(1): 1-9
4. William A. Petri, Jr. Penicilinas, Cefalosporinas y otros antibioticos beta-lactamicos. Laurence L. Brunton. Goodman &Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapeutica . 9ª ed. Mexico; Mc Graw- Hill; 2006 .p. 1127 – 1153.
5. Marin M, Gudiol F. Antibióticos Betalactámicos. -Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2003; vol21(1);42-55.
6. Katzung Bertram. Basic & clinical pharmacology. 11th ed. New York. McGraw-Hill, Lange Medical Books. 2009. pp 773-786.
7. Henry E. Chambers. Aminoglucosidos. Laurence L. Brunton. Goodman &Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapeutica . 9ª ed. Mexico; Mc Graw- Hill; 2006 .p. 1155 1171.
8. Henry E. Chambers. Inhibidores de la síntesis de proteína y otros antibacterianos. Laurence L. Brunton. Goodman &Gilman. Las bases farmacológicas de la Terapeutica . 9ª ed. Mexico; Mc Graw- Hill; 2006 .p. 1173 1201.
9. Taylor M.N.F, Reide PJ, Dawso JS. Lo Escencial en Farmacología, Elsevier, 2011 3ª ed, p. 201-209
10. Hinter H, Nagle B. Introduccion a la Farmacología, 5ª ed, Mexico. Mc Graw-Hill, 2007.
11. Juan Ignacio Alos. Quinolonas. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2003; vol21(5). p. 1-9.
12. Dr. Héctor Alejandro Serra. Quinolonas. Vol.16 (3). Argentina;Separata; 2008.
13. Willam A. Ptri, Jr. Sulfonamidas, trimetopirim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos contra infecciones de las vías urinarias. Laurence L. Brunton. Goodman &Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica Terapeutica . 9ª ed. Mexico; Mc Graw- Hill; 2006 .p. 1111-1125.
14. I Bado, V Garcia, L Robino, N. Cordeiro, V Seija, R Vignoli. Principales mecanismos de resistencia antibiotica. Temas de Bacteriología y Virología Medica. 2ª ed. corregida. Uruguay: Oficina del Libro FEFMUR; 2006.p. 753-764.

15. Susan Mosquito, Joaquim Ruiz, José Luis Bauer, Theresa J. Ochoa. MECANISMOS MOLECULARES DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN *Escherichia coli* ASOCIADAS A DIARREA. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(4):648-656.
16. José Manuel Rodríguez-Martínez. Mecanismo de resistencia a quinolonas mediada por plasmidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(1):25-31
17. Virginia Garcia-Fulgueiras, Ines Bado, Maria Ines Mota, Luciana Robino, Nicolas F. Cordeiro¹, Adriana Varela. Extended-spectrum b-lactamases and plasmid-mediated quinolone resistance in enterobacterial clinical isolates in the paediatric hospital of Uruguay. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1725–1729
18. Munshi MH, Sack DA, Haider K, Ahmed ZU, Rahaman MM, Morshed MG. Plasmid-mediated resistance to nalidixic acid in *Shigella dysenteriae* type 1. *Lancet*. 1987 Aug 22;2(8556):419-21
19. Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet*. 1998 Mar 14;351(9105):797-9.
20. Tran JH, Jacoby GA. Mechanism of plasmid-mediated quinolone resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 16;99(8):5638-42.
21. Tran J, Jacoby GA, Hooper DC. The Plasmid-Mediated Protein Qnr Protects topoisomerase IV from Ciprofloxacin Inhibition and Interacts with the ParE. *Subunit* 2004;C1-604.
22. Strahilevitz J., Jacoby G. A., Hooper D. C., Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. *Clin. Microbiol. Rev.*2009. 22:664–689
23. Robicsek A. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat. Med* 2006. 12:83–88
24. Hansen, L. H., E. Johannesen, M. Burmolle, A. H. Sorensen, and S. J. Sorensen. Plasmid-encoded multidrug efflux pump conferring resistance to olaquinoxol in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Sep;48(9):3332-7
25. Yamane, K., J. Wachino, S. Suzuki, K. Kimura, N. Shibata, H. Kato, K. Shibayama. . New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2007 Sep;51(9):3354-60.
26. Cordeiro NF, Robino L, Medina J, Seija V, Bado I, García V. Ciprofloxacin-resistant enterobacteria harboring the aac(6)-Ib-cr variant isolated from feces of inpatients in an intensive care unit in Uruguay. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Feb;52(2):806-7.
27. Bado I, Cordeiro NF, Robino L, García-Fulgueiras V, Seija V, Bazet C, et al. Detection of class 1 and 2 integrons, extended-spectrum β -lactamases and qnr alleles in enterobacterial isolates from the digestive tract of Intensive Care Unit inpatients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Nov;36(5):453-8.

|