

CARTA AL DIRECTOR**SENSIBILIDAD REDUCIDA A CIPROFLOXACINO EN LOS AISLADOS DE
SALMONELLA ENTERICA DE LA ZONA NORTE DE HUELVA****José Antonio Lepe Jiménez (1), Antonio Garrido Serrano (2), Francisco Javier Guerrero Igea (3)**

(1) Laboratorio de Microbiología. Hospital General de Riotinto. Huelva.

(2) Unidad de Digestivo. Hospital General de Riotinto. Huelva.

(3) Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Riotinto. Huelva.

Sr. Director:

Ciprofloxacino tiene una buena actividad clínica contra *Salmonella enterica*. Sin embargo, en los últimos años, se ha empezado a comunicar la existencia de aislados de *Salmonella enterica* que, aunque caen dentro de la categoría de susceptibles a ciprofloxacino según los criterios del *National Committee for Clinical Laboratory Standard* (NCCLS)¹, presentan una disminución de la sensibilidad a dicho antibiótico^{2,3}. Estos aislamientos parecen presentar ciertas mutaciones en la región *gyr A* de la ADN-girasa bacteriana⁴ que pueden llevar a presentar una respuesta retardada a la antibioterapia o al desarrollo de resistencia durante el tratamiento, debido a los niveles subóptimos del antibiótico. Por ello, hay autores que plantean si los criterios de sensibilidad para *Salmonella enterica* deberían ser revisados⁵.

Al ser ciprofloxacino un fármaco de primera línea en el tratamiento de las infecciones por *Salmonella enterica* es importante estudiar no sólo los aislados resistentes a

dicho antibiótico según las recomendaciones actuales del NCCLS, sino también aquellos aislados con sensibilidad reducida a ciprofloxacino. Por ello, hemos querido estudiar tanto la resistencia como la sensibilidad reducida a ciprofloxacino de los aislados de *Salmonella enterica* en la zona norte de la provincia de Huelva, área de influencia del Hospital de Riotinto.

El estudio incluyó 226 aislados clínicos de *Salmonella enterica* procedentes de enfermos atendidos en el Hospital de Riotinto durante los años 2001 a 2003. Se excluyeron del estudio los aislamientos repetidos que tuvieran su origen en toxiinfecciones alimentarias o en controles a un mismo enfermo.

La identificación y estudio de sensibilidad de los aislados se realizó mediante paneles Microscan Combo Negativo (Dade Behring). Para la determinación preliminar del serogrupo se utilizaron antiseros comerciales (Difco). Todos los aislamientos fueron enviados al Laboratorio de Salmonellas del Centro Nacional de Microbiología en Madrid para su caracterización definitiva y determinación del lisotipo.

Se consideró que un aislamiento de *Salmonella enterica* presentaba sensibilidad reducida a ciprofloxacino cuando presenta-

Correspondencia:
José Antonio Lepe Jiménez
Huelva 2, 2ª A
21660 Riotinto (Huelva)
Correo electrónico: jalepe@cica.es

ba una concentración mínima inhibitoria (CMI) entre 0,125 µg/mL y 1,0 µg/mL.

Todos los aislamientos estudiados fueron considerados sensibles según los criterios del NCCLS (CMI 1 µg/mL). Sin embargo, un total de 54 (23,9%) presentaron CMIs que permitan incluirlas dentro de la categoría de aislamientos con sensibilidad reducida a ciprofloxacino, siendo en su mayoría (32,9%) pertenecientes al serotipo Enteritidis (9,12:g,m:-) y de ellas el 75,5% al lisotipo 1.

El serotipo Typhimurium (4,[5],12:i:1,2) sólo incluyó 3 (5,8%) aislamientos con sensibilidad reducida a ciprofloxacino todos pertenecientes al lisotipo 104. En el resto de serotipos estudiados sólo se detectó esta disminución de sensibilidad en los dos (100%) aislamientos del serotipo Hadar (6,8:z10:e,n,x). En la tabla 1 se pueden observar estos resultados de forma pormenorizada.

La CMI 90 de los aislados de *Salmonella enterica* fue de 1,0 µg/mL, aunque cuando se estratificó por serotipos esta CMI sólo era aplicable al serotipo Enteritidis.

A la vista de los resultados se observa que la sensibilidad reducida a ciprofloxacino en *Salmonella enterica* no es un hecho aislado

en nuestro medio, sino que llega a ser un problema importante, estando presente en el 23,9% de los aislamientos procedentes de personas atendidas en nuestro hospital. Estos porcentajes son sensiblemente más altos que los comunicados por otros investigadores en la Unión Europea y en España, que comunican porcentajes del 14% y del 21,3% respectivamente^{2,6,7}.

En el caso de *Salmonella enterica* serotipo Enteritidis el problema parece más importante, ya que las cepas con sensibilidad reducida llegan al 32,9%. Además, nuestros resultados están en la línea de lo comunicado por Threlfall et al. en Holanda, donde la mayoría de estos aislados pertenecen al lisotipo 1².

Salmonella enteritidis serotipo Typhimurium no parece constituir un problema en nuestro medio, ya que la CMI 90 en estos aislados es <0,125 µg/mL, incluido el lisotipo 104, que se ha relacionado con multi-resistencia en muchos estudios. Sin embargo es importante resaltar que los dos aislamientos del serotipo Hadar, relacionado con las aves de corral, presentan esta disminución de la sensibilidad a ciprofloxacino, circunstancia descrita en otros estudios en Europa⁸.

Tabla 1

Distribución de la sensibilidad disminuida a ciprofloxacino en los serotipos de *Salmonella enterica*

	Sensibilidad a ciprofloxacino		Total
	Sensibles (%)	Sensibilidad reducida (%)	
Serotipo Enteritidis	100 (67,1)	49 (32,9)	149
Serotipo Typhimurium	49 (94,2)	3 (5,8)	52
Serotipo Hadar	0	2 (100)	2
Otras Salmonellas*	23 (100)	0	23
Total	172 (76,1)	54 (23,9)	226

* Serotipos (aislamientos): London (3), Ohio (2), Carrau (1), Muenchen (2), D2 inmóvil (1), C2 inmóvil (1), Infantis (2), B monofásica (5), Manhattan (1), Anatum (1), Bredeney (1), Newport (2), Branderburg (1).

En concordancia con otros estudios, encontramos que la resistencia clínica de los aislados de *Salmonella enterica* es rara, siendo un 0,5% para algunos investigadores². En nuestro estudio no se detectó ningún aislamiento.

Dado que la disminución de sensibilidad a ciprofloxacino es debida a una mutación del gen *gyr A*, estos bajos niveles de sensibilidad pueden ser el primer paso en la selección de mutantes con alto nivel de resistencia a fluorquinolonas⁹. La importancia de estos aislamientos ha hecho que el último documento del NCCLS del año 2003, aunque no modifique los criterios de interpretación de las CMI en los aislados de *Salmonella enterica* frente a las fluorquinolonas, sí advierte que la resistencia al ácido nalidíxico en cepas sensibles al ciprofloxacino puede ser un marcador de fallo clínico o de respuesta retardada a las fluorquinolonas¹⁰. De hecho la mutación en el gen *gyr A* se demuestra en el 94% de las cepas resistentes al ácido nalidíxico y en el 100% de los aislamientos con CMI 0,125 µg/mL a ciprofloxacino⁴.

De ahí que sea importante monitorizar estos aislamientos⁴, más aún, cuando en el tratamiento de infecciones graves por *Salmonella enterica* en el adulto las fluorquinolonas constituyen fármacos de primera elección¹¹. En pacientes inmunodeprimidos, portadores de prótesis intravasculares o en edades extremas de la vida, un fallo o retardo en la respuesta al tratamiento puede traer consecuencias importantes.

La disminución de la sensibilidad a fluorquinolonas no parece estar relacionada con el uso de este grupo de antibióticos en infecciones humanas por dos razones importantes: primero, porque al no ser un patógeno saprofito en humanos no están expuestos a concentraciones subóptimas de quinolonas en el curso del tratamiento de otras infecciones (caso de las urinarias) y, por otro, al ser un antibiótico bactericida no es probable que surjan aislamientos con mutaciones en el *gyr*

A durante el tratamiento de la infecciones humanas. Por tanto, esta falta de sensibilidad parece una consecuencia del uso indiscriminado de antibióticos en los alimentos para uso animal, sobre todo en aves de corral¹². Sin embargo, otros autores no han encontrado una asociación entre el uso de fluorquinolonas en animales y la aparición de salmonellas resistentes a dichos antibióticos en el hombre¹³.

Los resultados de nuestro estudio deben alertar en dos direcciones importantes: por un lado, nos deben obligar a monitorizar la sensibilidad a fluorquinolonas de modo que permitan detectar los aislamientos con sensibilidad reducida y plantearnos el uso de estos antibióticos en infecciones graves; de otra parte, intentar concienciar a la sociedad y a las autoridades sanitarias de las consecuencias que acarrea el uso indiscriminado de antibióticos en la alimentación animal¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. 2003. Approved standard M7-A6. NCCLS, Wayne, PA.
2. Threlfall EJ, Fisher IS, Berghold C, Gemer-Smidt P, Tschape H, Cormican M et al. Antimicrobial drug resistance in isolates of *Salmonella enterica* from cases of salmonellosis in humans in Europe in 2000: results of international multi-centre surveillance. Euro Surveill 2003; 8: 41-5.
3. Heurtin-Le Corre C, Donnio PY, Bonnier M, Travers MF, Lacourt A, Avril JL. Growing incidence of nalidixic acid resistance and sensitivity to quinolones in *Salmonella typhimurium* strains isolated from man or animal. Pathol Biol (Paris) 1998; 46: 587-90.
4. Hakanen A, Kotilainen P, Jalava J, Siitonen A, Huovinen P. Detection of decreased fluoroquinolone susceptibility in *Salmonellas* and validation of nalidixic acid screening test. J Clin Microbiol 1999; 37: 3572.
5. Poutanen SM, Low DE. Is it time to change fluoroquinolone MIC breakpoints for *Salmonella spp*? Clinical Microbiology Newsletter 2003; 25: 97-102.

6. Molbak K, Gerner-Smidt P, Wegener HC. Increasing quinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype Enteritidis. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 514-5.
7. Ruiz M, Sirvent E, Hernández C, Rodríguez JC, Royo G. Evolution of resistance to quinolones in *Salmonella enterica* in our setting. *Rev Esp Quimioter* 1999; 12:366-8.
8. Threlfall EJ, Ward LR, Skinner JA, Graham A. Antimicrobial drug resistance in non-typhoidal salmonellas from humans in England and Wales in 1999: decreased in multiple resistance in *Salmonella enterica* serotypes Typhimurium, Virchow, and Hadar. *Microb Drug Resist* 2000; 6: 319-25.
9. Piddock LJ, Ricci V, McLaren I, Griggs DJ. Role of mutation in the gyr A and parC genes of nalidixic-acid-resistant salmonella serotypes isolated from animals in the United Kingdom. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41: 635-41.
10. Threlfall EJ, Fisher IS, Ward LR, Tschape H, Gerner-Smidt P. Harmonization of antibiotic susceptibility testing for *Salmonella*: results of a study by 18 national reference laboratories within the European Union-funded Enter-net group. *Microb Drug Resist* 1999; 5: 195-200.
11. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G, Domínguez-Gil A. Guía terapéutica antimicrobiana. 13ª ed. Barcelona: Editorial Masson; 2003. p. 251.
12. Threlfall EJ, Ward LR, Frost JA, Willshaw GA. Spread of resistance from food animals to man, the UK experience. *Acta Vet Scand Suppl* 2000; 93: 63-8.
13. Calvert N, Stewart WC, Reilly WJ. *Salmonella typhimurium* DT104 infection in people and animals in Scotland: a collaborative study 1993-96. *Vet Rec* 1998; 143: 351-4.
14. Chiu Ch, Wu TL, Su LH, Chu C, Chia JH, Kuo AJ et al. The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype cholera-suis. *N Engl J Med* 2002; 346: 413-9.