

ACTIVIDAD *IN VITRO* DE TROVAFLOXACINA, OTRAS FLUOROQUINOLONAS Y DE DIFERENTES ANTIMICROBIANOS FRENTE A AISLAMIENTOS CLINICOS

ALICIA ROSSI, MARCELO GALAS, MARTA TOKUMOTO, LILIANA GUELFAND, HORACIO LOPARDO
y Grupo colaborativo WHONET-Argentina

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS Dr.C.G.Malbrán, Buenos Aires

Resumen Se evaluó la actividad *in vitro* de trovafloxacin en comparación con la de otros antimicrobianos frente a 5671 aislamientos clínicos recuperados por instituciones representativas de diferentes provincias del país. Entre las enterobacterias, los porcentajes de resistencia a gentamicina y cefalosporinas de tercera generación fueron elevados: 17% y 16% respectivamente, con una variación considerable según la especie analizada. La resistencia a ciprofloxacina (CIP) y trovafloxacin (TRV) afectó a aproximadamente el 9% de los aislamientos, no observándose diferencias significativas entre ambas drogas. Sobre 166 aislamientos de *Salmonella* spp., 208 de *Shigella flexneri* y 76 de *Shigella sonnei*, las quinolonas fluoradas (QF) presentaron una excelente actividad: sólo 1 aislamiento de *S.sonnei* fue resistente a CIP, pero sensible a TRV. Alrededor de la mitad de los aislamientos de *Salmonella* spp. y *S.sonnei* y la casi totalidad de los de *S.flexneri* fueron resistentes a ampicilina y más del 60% de *Shigella* spp. presentaron resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol. El 41% y 55% de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus* coagulasa negativa fueron resistentes a oxacilina presentando una elevada multiresistencia acompañante. La resistencia a QF también estuvo fuertemente asociada a la oxacilino-resistencia, pero la resistencia a TRV fue significativamente menor que a CIP: 9% vs 57% para *S.aureus* y 4% vs 41% para *Stafilococcus* coagulasa negativa. Un comportamiento similar se observó frente a *Enterococcus* spp., donde el 54% fue resistente a norfloxacina y sólo el 13% lo fue a TRV. No se detectaron aislamientos de *Streptococcus pneumoniae* (n=193) y *Haemophilus influenzae* (n=139) resistentes a TRV.

Abstract *In vitro activity of trovafloxacin, of other fluoroquinolones and of related antimicrobials against clinical isolates.* The *in vitro* activity of trovafloxacin (TRV) has been evaluated in comparison with that of other antimicrobial agents against 5671 clinical isolates recovered by representative institutions of different provinces in our country. The resistance percentage to gentamicin and third generation cephalosporins among enterobacteriaceae was high: 17% and 16% respectively, with a considerable variation according to the analyzed species. The resistance to ciprofloxacin (CIP) and TRV affected approximately 9% of the isolates, without significant differences between both drugs. Fluoroquinolones (FQ) presented excellent activity on 166 isolates of *Salmonella* spp., 208 of *Shigella flexneri* and 76 of *Shigella sonnei*, where only one *S.sonnei* isolate was resistant to CIP, but susceptible to TRV. About half the isolates of *Salmonella* spp. and *S.sonnei* and almost all *S.flexneri* isolates were resistant to ampicillin, and more than 60% of *Shigella* spp. isolates were resistant to trimethoprim-sulfamethoxazole. A 41% of *Staphylococcus aureus* and 55% of coagulase-negative staphylococci isolates were resistant to oxacillin, presenting a highly associated multi-resistance. The resistance to FQ was also strongly related to oxacillin resistance, but the resistance to TRV was significantly lower than the CIP resistance: 9% vs 57% for *S.aureus* and 4% vs 41% for coagulase-negative staphylococci. A similar behavior was observed with *Enterococcus* spp., where 54% of the isolates were resistant to norfloxacin and only 13% were resistant to TRV. Neither *Streptococcus pneumoniae* (n=193) nor *Haemophilus influenzae* (n=139) isolates presented resistant to TRV.

Key words: fluoroquinones, trovafloxacin, drug resistance, enterobacteriaceae *Staphylococcus* spp, *streptococcus pneumoniae*

En nuestro país existe una justificada preocupación por los elevados niveles de resistencia que presentan numerosos patógenos bacterianos. Con frecuencia, el aislamiento de microorganismos multiresistentes deja al paciente con escasas alternativas terapéuticas frente a

procesos infecciosos que, hasta hace pocos años, podían ser tratados con drogas más económicas y/o menos tóxicas. Además de un uso más prudente de los agentes antibacterianos y de un control efectivo de las vías de diseminación de bacterias multiresistentes, se impone la búsqueda de drogas con mayor espectro de actividad, mejores propiedades farmacocinéticas y con menor riesgo de selección de mutantes resistentes durante el tratamiento.

Dirección postal: Dra Alicia Rossi, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas ANLIS, Avenida Vélez Sarsfield 563, 1281 Buenos Aires, Argentina
Fax: 54-1-303-2812; E.mail: arossi@drwebsa.com.ar

Las fluoroquinolonas (QF) disponibles presentan actividad frente a un amplio espectro de microorganismos, aunque con limitaciones sobre cocos Gram positivos y *Pseudomonas aeruginosa*.

Trovafloxacin (TRV), una trifluoronaftiridona, es una nueva QF de espectro extendido que, según estudios preliminares, tiene una importante actividad in vitro sobre cocos Gram positivos y bacterias anaerobias¹, conservando su actividad sobre los bacilos Gram negativos.

Posee actividad bactericida; su vida media prolongada, de alrededor de 10 horas, permitiría la administración de una dosis diaria². No se presenta fototoxicidad ni interacción con teofilina⁽¹⁾, aunque se ha registrado mayor incidencia de vértigo como efecto secundario, 11% vs 3 %, que se presenta con otros miembros de la familia³. Alatrofloxacin es una alanil-alanil prodroga de TRV, más soluble en agua, que permite su administración IV².

En este estudio se ha evaluado la actividad *in vitro* de TRV, su comparación con la de ciprofloxacina (CIP) u ofloxacina (OFL) y otros antimicrobianos no relacionados, frente a aislamientos clínicos significativos.

Materiales y métodos

Durante los meses de abril y mayo de 1998 se realizaron estudios de sensibilidad a 5671 aislamientos, utilizando el método de difusión en agar, de acuerdo a las recomendaciones del NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards)⁴.

Los microorganismos estudiados fueron aislamientos clínicos significativos recuperados en Instituciones representativas de diferentes provincias del país (n):

Buenos Aires (10), Chaco (1), Córdoba (4), Entre Ríos (1), Jujuy (1), La Pampa (1), Misiones (1), Neuquén (1), Salta (2), San Juan (1), Santa Cruz (1), Santa Fe (3), Tierra del Fuego (1), Tucumán (2) con la coordinación del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), ANLIS, Dr. C. G. Malbrán.

Estas instituciones forman parte de la Red Nacional de Laboratorios para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos. Los resultados obtenidos son volcados al Programa Internacional WHONET, impulsado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). A partir del corriente año se ha conformado una Red Latinoamericana denominada RESISNET, coordinada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Asociación Panamericana de Infectología (API). Este emprendimiento cuenta con el apoyo financiero de Laboratorios Pfizer Internacional.

Además de los controles de calidad internos, mediante cepas de referencia de colección ATCC, este grupo de trabajo está sometido a dos programas de control de calidad externos: el Programa Nacional de Control de

Calidad, coordinado por el INEI, y el WHO External Quality Assurance and Proficiency Testing Program, organizado por la OMS, con el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EEUU como centro de referencia. Cuenta además con un manual único de procedimientos y los aislamientos con perfil de resistencia inusual son confirmados por el INEI como Centro Nacional de Referencia .

La interpretación de los resultados con TRV se realizó de acuerdo con las recomendaciones del NCCLS frente a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp.⁴. Frente a aislamientos de enterobacterias, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp., se aplicaron los criterios propuestos por Fuchs y col.⁵.

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante la utilización del test Chi-cuadrado aplicando la corrección de Yates.

Resultados y discusión

La Tabla 1 muestra los porcentajes de enterobacterias resistentes a los distintos antimicrobianos.

Los perfiles de sensibilidad de las enterobacterias a las QF consideradas fueron muy semejantes, oscilando entre 0 y 32 los porcentajes de aislamientos resistentes, según la especie considerada. Si bien, con pocas excepciones, los porcentajes de aislamientos resistentes a TRV fueron menores que los observados frente a CIP, dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas, utilizando una $p \leq 0.01$.

Escherichia coli, responsable del 27% de las infecciones estudiadas, presentó elevadas proporciones de aislamientos resistentes a ampicilina (AMP) (66%) y trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) (44%). Entre el 6% y 9% de los aislamientos fueron resistentes a TRV, CIP, cefuroxima (CXM), ceftriaxona (CRO), GEN, nitrofurantoina (FUR).

En otras enterobacterias, los porcentajes de resistencia a los aminoglucósidos y a las cefalosporinas de tercera generación (CTG) fueron elevados, particularmente en aislamientos de *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *Citrobacter freundii* en que el 47, 40 y 35% respectivamente fueron resistentes a GEN, y alrededor de la mitad lo fueron a CTG. La resistencia a carbapenemes entre aislamientos de enterobacterias fue excepcional: en la muestra analizada sólo un aislamiento de *C. freundii* y uno de *K. pneumoniae* presentaron sensibilidad disminuida a imipenem (IMP).

Los enteropatógenos estudiados, *Salmonella* spp, *Shigella flexneri* y *Shigella sonnei* presentaron elevadas proporciones de aislamientos con resistencia a varios de los antimicrobianos de primera elección para el tratamiento de diarreas.

Tabla 1: Enterobacterias. Porcentajes de aislamientos con resistencia^a a los antimicrobianos

Microorganismo (n)	AMP	AMS	KEF	FRX	CRO	FEP	IMP	GEN	AMK	TMS	FUR	CIP	TRV
<i>Escherichia coli</i> (2283)	66	38	34	6	7	3	0	8	3	44	9	7	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (426)	— ^b	62	56	—	52	23	0	47	42	35	50	12	7
<i>Klebsiella oxytoca</i> (69)	—	41	46	—	28	4	0	25	15	37	30	5	0
<i>Proteus mirabilis</i> (217)	46	23	19	—	12	—	0	26	4	36	—	15	15
<i>Proteus vulgaris</i> (37)	—	42	—	—	21	—	0	22	8	35	—	16	16
<i>Enterobacter cloacae</i> (128)	—	—	—	—	46	25	0	40	27	32	53	18	15
<i>Enterobacter aerogenes</i> (40)	—	—	—	—	32	—	0	15	11	18	77	24	11
<i>Citrobacter freundii</i> (42)	—	—	—	—	45	—	2	35	35	38	—	32	28
<i>Serratia marcescens</i> (56)	—	—	—	—	29	—	0	23	25	18	—	10	3
<i>Morganella morganii</i> (55)	—	—	—	—	15	—	0	26	2	44	—	21	19

AMP, ampicilina; AMS, ampicilina-sulbactam; KEF, cefalotina; FRX, cefuroxima; CRO, ceftriaxona; FEP, cefepime; IMP, imipenem; GEN, gentamicina; AMK, amikacina; TMS, trimetoprima-sulfametoxazol; FUR, nitrofurantoína; CIP, ciprofloxacina; TRV, trovafloxacina.

^aIncluye aislamientos con sensibilidad intermedia y resistentes.

^bDato no mostrado, o no corresponde

En la mayoría de las instancias, las infecciones gastrointestinales por *Salmonella* spp no tifoidea son autolimitadas y se controlan adecuadamente con rehidratación oral; estudios controlados sobre la utilidad de los antimicrobianos en el tratamiento de diarreas han mostrado que el uso de AMP, amoxicilina (AMX) o TMS no cambian el curso de la enfermedad^{6,7}.

Sin embargo, en grupos de riesgo como pacientes añosos o de corta edad o inmunocomprometidos, se pueden presentar infecciones más severas, con septicemia o manifestaciones extraintestinales, que requirieron tratamiento con antimicrobianos.

A partir de 1989, en hospitales pediátricos de nuestro país se ha registrado un número creciente de aislamientos de *Salmonella* spp multiresistentes, como agentes causales de infecciones intrahospitalarias. Se ha comprobado que dichos microorganismos son portadores de plásmidos de alto peso molecular, que confieren resistencia a AMP, cefalosporinas de tercera generación (CTG) y aminoglucósidos, drogas muy utilizadas para el tratamiento de infecciones sistémicas causadas por estos microorganismos.

La utilización de agentes antimicrobianos en el tratamiento de infecciones causadas por *Shigella* spp demostró ser clínicamente eficaz, excepto frente a aislamientos

portadores de genes de resistencia. En Argentina existe una profusa diseminación de determinantes genéticos que codifican para la resistencia a AMP, TMS y cloranfenicol (CMP) entre aislamientos de *Shigella flexneri* y, en menor medida, *S. sonnei*.

En la Tabla 2 se presentan los resultados de las pruebas de sensibilidad de *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. Dos tercios de los aislamientos de *Shigella* spp. fueron resistentes a TMS y no se observó resistencia a nitrofuranos ni a CTG; por el contrario, sólo el 10% de los aislamientos de *Salmonella* spp. presentaron resistencia a TMS, pero el 37% y 49% respectivamente, fueron resistentes a CTG y NTI. Fosfomicina (FOS) mostró una elevada actividad in vitro frente a *Shigella* spp. (98%) pero esta actividad fue menor sobre *Salmonella* spp (77%). La resistencia a CMP entre aislamientos de *Salmonella* spp y *S. sonnei* fue muy poco frecuente pero el 67% de los aislamientos de *S. flexneri* presentó resistencia a este antimicrobiano. No se observaron, sin embargo, aislamientos resistentes a QF, excepto un aislamiento de *S. sonnei*, con sensibilidad intermedia a CIP pero sensible a TRV.

Si bien las QF han demostrado ser efectivas para el tratamiento de las diarreas bacterianas, aún aquellas con manifestaciones sistémicas, su utilización en pediatría sigue siendo controvertida⁸.

Tabla 2: Enteropatógenos. Porcentajes de resistencia a los antimicrobianos

Microorganismo (n)	AMP	AMS	CRO	IMP	GEN	AMK	TMS	FUR	CMP	FOS	CIP	TRV
Salmonella spp. (166)	57	37	37	0	42	23	10	49	1	23	0	0
Shigella flexneri (208)	92	33	0	0	1	1	68	1	67	2	0	0
Shigella sonnei (76)	47	11	0	0	3	0	64	0	8	3	1	0

Nombres de antimicrobianos: Ver Tabla 1. FOS, fosfomicina; CMP, cloranfenicol

El 41% y 55% de los aislamientos de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativa respectivamente fueron resistentes a oxacilina (OXA) (dato no presentado). Como se muestra en la Tabla 3, la resistencia a GEN, TMS, CMP, clindamicina (CLI), tetraciclina (TET), rifampicina (RFA) y macrólidos estuvo estrechamente ligada a la oxacilino-resistencia. En consecuencia, las infecciones severas causadas por estos microorganismos presentan opciones terapéuticas muy limitadas. Sin embargo, TRV presentó una alta actividad aún frente a organismos resistentes a CIP (ver Tabla 3). El nivel de resistencia a penicilina (PEN) fue muy elevado. No se detectó resistencia a vancomicina (VAN), aunque el 5% de los aislamientos de *Staphylococcus coagulasa* negativa resistentes a OXA, presentaron resistencia a teicoplanina (TEI).

Los aislamientos de *Staphylococcus aureus* resistentes a CIP generalmente presentan resistencia cruzada a levofloxacina y esparfloxacina^{9,10}. Esta resistencia se debe en la mayoría de los casos a la existencia de dos mutaciones localizadas en sitios específicos de cada uno de los genes codificantes para las topoisomerasas II (GyrA) y IV (GrlA). Estas cepas son sensibles a TRV, con ligeros incrementos en su CIM. La aparición de un tercer evento mutacional, segundo en la topoisomerasa IV, da como resultado resistencia a TRV y resistencia de muy alto nivel a CIP¹¹. Las Figuras 1a y 1b muestran la distribución poblacional de los diámetros de inhibición de CIP y TRV para aislamientos de *Staphylococcus aureus* sensibles y resistentes a la OXA. Como se puede observar en dichas Figuras, los aislamientos oxacilino sensibles (barras oscuras) presentan diámetros de sensibilidad a

Tabla 3: *Staphylococcus* spp. sensibles (S) y resistentes (R) a oxacilina (OXA). Porcentajes de aislamientos resistentes a los antimicrobianos

	PEN	FOSGEN	TMS	AZI	CLI	RIF	CMP	TET	VAN	TEI	CIP	TRV	
<i>Staphylococcus aureus</i> OXA R (354)	99	50	86	45	66	57	57	34	41	0	0	57	9
<i>Staphylococcus aureus</i> OXA S (542)	90	7	8	2	12	4	8	2	5	0	0	4	0
<i>Staphylococcus coagulasa</i> Negativo-OXA R (284)	97	36	70	58	58	54	58	32	22	0	5	41	4
<i>Staphylococcus coagulasa</i> Negativo-OXA S (242)	74	32	11	16	25	12	12	10	16	0	1	10	1

Nombres de antimicrobianos: Ver tabla 1. PEN, penicilina; AZI, azitromicina; CLI, clindamicina; RIF, rifampicina; TET, tetraciclina; VAN, vancomicina; TEI, teicoplanina.

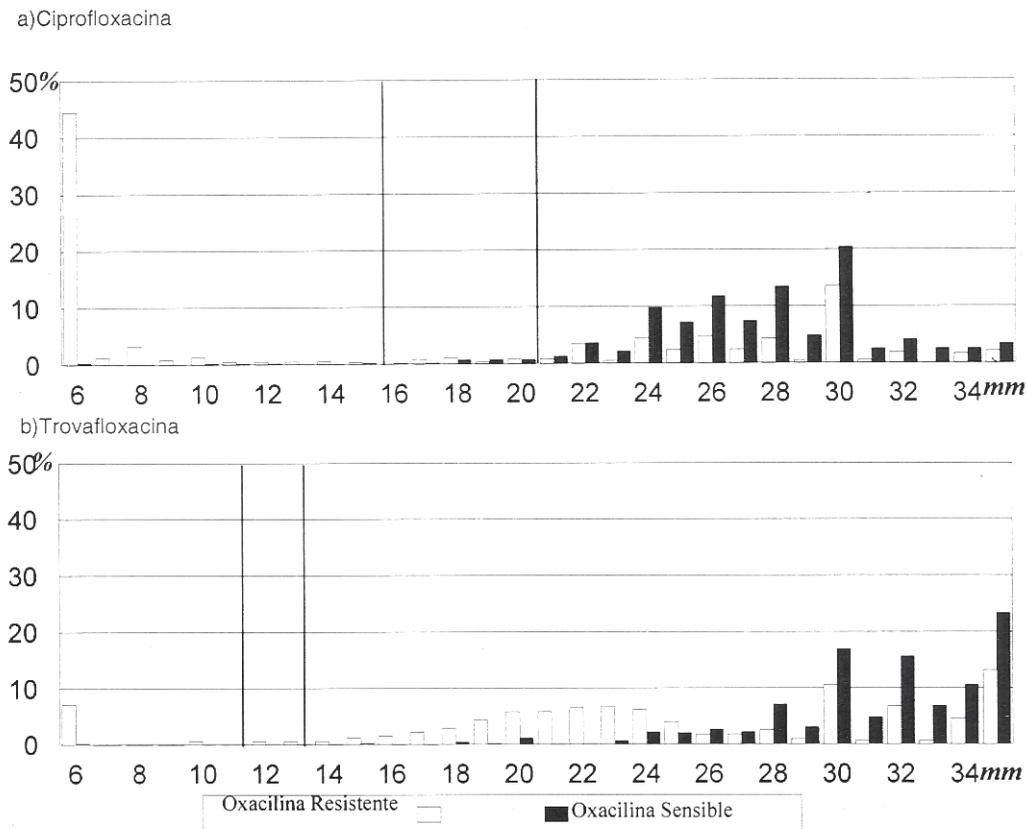


Fig. 1.- Distribución poblacional de los diámetros de inhibición de las QF frente a *Staphylococcus aureus*

las QF, pero a diferencia de lo que ocurre con CIP, los diámetros TRV se encuentran muy alejados del punto de corte de sensibilidad. Si analizamos la distribución de los diámetros de CIP (Fig. 1a) correspondientes a los aislamientos oxacilino resistentes (barras blancas), se puede separar a la población en dos grandes grupos: sensibles, con diámetros comparables a los observados en los *S.aureus* sensibles a OXA y resistentes, con diámetros pequeños. En la figura 1b, se ve una distribución trimodal de los halos de difusión de TRV, con muy pocos aislamientos ubicados en la zona de no sensibilidad, un grupo con sensibilidad total y un tercero entre 15 y 26 mm que, a pesar de presentar sensibilidad disminuida, aún pueden ser categorizados como sensibles. Este último grupo corresponde a los aislamientos resistentes a CIP (dato no mostrado). En lo que se refiere a las QF, *Staphylococcus coagulasa* negativa se comportó de manera similar a *S.aureus* (datos no mostrados).

La existencia de aislamientos de *S.aureus* resistentes a TRV, previa a su uso clínico, podría explicarse por la selección de cepas con las tres mutaciones, producida por el uso intensivo de altas dosis de CIP¹¹. De acuerdo a los resultados observados, TRV podría ser una droga alternativa para el tratamiento de las infecciones cau-

sadas por cocos Gram positivos multirresistentes, incluso en aislamientos resistentes a otras QF. El elevado nivel de resistencia a las QF disponibles observado en a *Staphylococcus* spp. oxacilino-resistentes, sugiere la existencia de una amplia diseminación de aislamientos que presentan una mutación en cada uno de los genes codificantes para GyrA y GrIA y hace necesario un uso racional de TRV en dosificaciones adecuadas para evitar la selección de cepas que contengan la tercer mutación que extiende la resistencia a este nuevo antimicrobiano¹¹.

La resistencia a los antimicrobianos es un problema particular en el género *Enterococcus* spp., donde algunos aislamientos muestran simultáneamente resistencia de alto nivel a aminoglucósidos y resistencia a antibióticos betalactámicos y a VAN. En nuestro medio, la resistencia a VAN en enterococos es un problema creciente que tuvo comienzo en el año 1997; las infecciones causadas por este tipo de gérmenes tienen escasas posibilidades terapéuticas y, por lo tanto, podrían considerarse las nuevas QF como una posible alternativa. Zinner y colaboradores¹² utilizando ensayos de curvas de muerte y modelos dinámicos *in vitro* concluyen que TRV en altas dosis podría ser útil para el tratamiento de cepas de

Enterococcus faecium vancomicina-resistentes con CIM de TRV \leq a 2 mg/l. A diferencia de lo señalado por Hoogkamp-Korstaj¹³, quien halló resistencia cruzada entre todas las quinolonas, nuestros resultados demuestran que TRV es cuatro veces más activa que norfloxacina (NOR) frente a *Enterococcus* spp., con porcentajes de resistencia de 13 y 54% respectivamente. Los porcentajes de resistencia de alto nivel a GEN y estreptomicina en este género fueron de 23 y 29%, respectivamente (Tabla 4).

La resistencia a PEN (35%) y TMS (42%) fue elevada entre los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, mientras que se mantuvo en niveles inferiores la de CMP (5%), RIF (3%), TET (12%) y eritromicina (ERY) (11%) (Tabla 5). En esta especie, la resistencia a TMS y ERY se encontró fuertemente asociada con la resistencia a PEN ($p < 0.01$), en contraposición a lo observado con el resto de los antimicrobianos ensayados (Tabla 5). Las QF resultaron sumamente activas frente a este microorganismo: sobre 193 aislamientos estudiados, se detectó sólo uno resistente y otro con sensibilidad intermedia a OFL, ambos sensibles a TRV. La Figura 2 muestra que los diámetros de zona, obtenidos con el disco de TRV, se mantienen alejados del punto de corte de sensibilidad, mientras que los de OFL se encuentran muy próximos a dicho valor. Esta distribución de los diámetros es muy similar a la presentada, para CIP y TRV, en

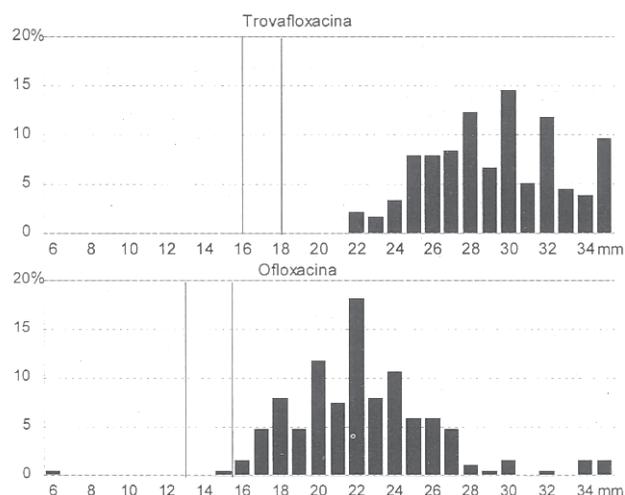


Figura 2: Pruebas de sensibilidad in vitro: distribución poblacional de los diámetros de la zona inhibición de *Streptococcus pneumoniae* frente a las QF frente

Staphylococcus spp. sensibles a OXA (Fig.1a y 1b, barras oscuras). Debe tenerse en cuenta que los valores absolutos de cada diámetro de zona de inhibición no pueden compararse debido a que TRV posee una difusión más limitada en el agar y la carga del disco es superior a la de OFL (10 μ g vs 5 μ g), pero sí es significativa la

Tabla 4: *Enterococcus* spp.. Porcentajes de aislamientos resistentes a los antimicrobianos

Microorganismo (n)	AMP	AMS	GEH	STH	VAN	TEI	FUR	NOR	TRV
<i>Enterococcus</i> spp.									
(295)	8	7	23	29	2	2	6	54	13

GEH, gentamicina (120 μ g); STH, estreptomicina (300 μ g)

Tabla 5: *Streptococcus pneumoniae*. Porcentajes de aislamientos resistentes a los antimicrobianos

Microorganismo (n)	OXA	TMS	CMP	TET	ERY	RIF	VAN	OFL	TRV
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (193)	35	42	5	12	11	3	0	1	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> OXA S (126)	—	21	4	9	4	3	0	2	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> OXA R (67)	—	81	6	18	24	5	0	0	0

ERY, eritromicina

distancia a los puntos de corte correspondientes. Este hecho resulta importante si se tiene en cuenta que el aumento de la resistencia a las QF se produce por mutaciones secuenciales, fundamentalmente en la topoisomerasa IV y la ADN girasa y la acumulación de estas mutaciones da como resultado un aumento proporcional en la CIM de todas las quinolonas¹⁴. Por lo expuesto, cuanto más alejada esté la población del punto de corte de sensibilidad de una determinada QF, menor será la probabilidad de que la ocurrencia de una mutación confiera al aislamiento sensibilidad intermedia o resistencia a dicha droga.

El 20% de los aislamientos de *Haemophilus influenzae* fue productor de betalactamasas y el 21% presentó resistencia a TMS. El resto de los antimicrobianos ensayados mostró buena actividad. Ninguno de los aislamientos probados fue resistente a AMS, CRO, CXM, ni a las QF y sólo el 4% lo fue a CMP y cefaclor. En Argentina, la resistencia a azitromicina se mantiene en niveles muy bajos (1%) (Tabla 6). Prácticamente en todos los casos la resistencia a CMP y CFC se encontró asociada a la producción de betalactamasas ($p < 0.01$); sólo un aislamiento betalactamasa negativo presentó resistencia a CMP (Tabla 6). Por otra parte, si bien la resistencia a TMS parece estar más ligada a la resistencia a AMP, la diferencia no fue significativa ($p > 0.01$).

El bacilo Gram negativo no fermentador más frecuentemente aislado en infecciones nosocomiales es

Pseudomonas aeruginosa: este microorganismo presentó elevados niveles de resistencia a los aminoglucósidos; los antibióticos betalactámicos más activos sobre esta especie fueron los carbapenemes y FEP, seguido por CAZ y PIP, con un 15, 15, 19 y 25% de resistencia, respectivamente. Se ha comprobado que el mecanismo de resistencia a QF más frecuente en *P. aeruginosa*, a diferencia de lo que ocurre en otros géneros, está relacionado con alteraciones en los sistemas de eflujo de la droga, más que por mutaciones en genes que codifican para la ADN girasa y la topoisomerasa IV^{15,16}. La resistencia mediada por bombas de eflujo generalmente no es específica para una sola familia de drogas, y por el contrario, también afectan en mayor o menor medida la sensibilidad a otros compuestos no relacionados. En nuestro estudio, ambas QF mostraron similares niveles de resistencia (TRV 29% y CIP 31%) y, como puede verse en la Figura 3, los aislamientos resistentes a las QF, a diferencia de los sensibles, mostraron altos niveles de resistencia prácticamente a la totalidad de los antimicrobianos evaluados.

Frente a *Acinetobacter* spp. todas las drogas ensayadas mostraron bajos niveles de actividad, con porcentajes de resistencia que oscilaron entre 59 y el 97%, a excepción de los carbapenemes con sólo 12% de aislamientos resistentes. Si bien TRV presentó mayor actividad que CIP, (63% vs 78%), la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 8).

Tabla 6: *Haemophilus influenzae*. Porcentajes de aislamientos resistentes a los antimicrobianos

Microorganismo (n)	AMP	AMS	CFC	FRX	CRO	AZI	CMP	TMS	CIP	TRV
<i>Haemophilus influenzae</i> (139)	20	0	4	0	0	1	4	21	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i> AMP S (112)	—	0	0	0	0	1	1	18	0	0
<i>Haemophilus influenzae</i> AMP R (27)	—	0	21	0	0	0	17	35	0	0

CFC, cefaclor

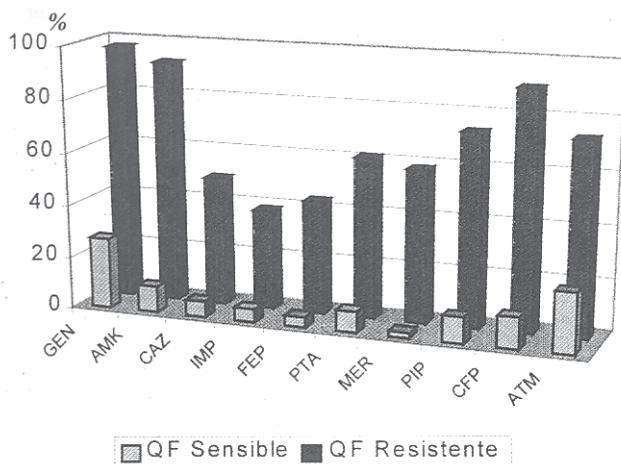
Tabla 7: *Pseudomonas aeruginosa*. Porcentajes de aislamientos resistentes a los antimicrobianos

Microorganismo (n)	PIP	PTA	CFP	CAZ	FEP	ATM	IMP	MER	GEN	AMK	CIP	TRV
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (590)	25	25	31	19	15	37	15	17	45	32	31	29

PIP, piperacilina; PTA, piperacilina-tazobactam; CFP, cefoperazona; CAZ, ceftazidima; ATM, aztreonam; MER, meropenem.

Tabla 8: *Acinetobacter* spp.. Porcentajes de aislamientos resistentes a los antimicrobianos

Microorganismo (n)	AMS	PIP	PTA	CAZ	FEP	ATM	IMP	MER	GEN	AMK	TMS	CIP	TRV
<i>Acinetobacter</i> spp (125)	59	84	82	74	77	97	11	12	73	70	61	75	62

Figura 3: *Pseudomonas aeruginosa*. Porcentajes de aislamientos resistentes a los antimicrobianos según la sensibilidad a las quinolonas fluoradas (QF)

Ante el desarrollo de nuevos antimicrobianos se observa casi invariablemente la selección de mutantes resistentes y la prevalencia de las mismas está estrechamente relacionada al uso clínico de dichas drogas.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, trovafloxacin aparece como una alternativa terapéutica de amplio espectro que supera a otros miembros disponibles de familia de las QF frente a los cocos positivos multirresistentes, manteniendo su actividad sobre los bacilos Gram negativos. Se ha demostrado, en cocos Gram positivos sensibles a QF, que TRV tiene menor capacidad de selección de mutantes resistentes que otros miembros de esta familia¹¹.

El elevado nivel de resistencia a las QF disponibles observado en microorganismos como *Staphylococcus* spp. y *Enterococcus* spp. hace necesario un uso racional de TRV en dosificaciones adecuadas para evitar la selección de aislamientos con mutaciones que extiendan la resistencia a este nuevo antimicrobiano.

Grupo colaborativo WHONET - Argentina

N Gómez, E Couto, A Di Bella, D Lausi, H Lopardo, C Roldán, M Altschuler, B Gatti, M Vázquez, A Procopio, L Guelfand, M Tokumoto, R Soloaga, L Rivera, C Fernández Pascua, B Irigoyen, S Yudowsky, A Litvik, F

Salomone, A Chalabe, A Pereyra, N Moreno, S Grenon, C Kremer, M Cacace, J Mulky, H Castro, H Cano, W Krause, R Notario, E Sutich, I Toresani, C Mayoral, N Zalazar, M Laferrara, A Trejo, H Musa.

Agradecimientos

Deseamos agradecer a Laboratorios Pfizer S.A. por el apoyo financiero brindado para el afianzamiento de la red de laboratorios y al Sr. Ezequiel Tuduri por el manejo computarizado de los datos.

Agradecemos además al Laboratorio Biológico Alfredo C. Gutierrez por su contribución en insumos a las instituciones de la red.

Bibliografía

- Brightly KE, Gootz TD. The chemistry and biological profile of trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;39 : 1-14.
- Vincent J, et al. Pharmacokinetics and safety of trovafloxacin in healthy male volunteers following administration of single intravenous doses of the prodrug, alatrofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 : 75-80.
- Haria M, Lamb HM. Trovafloxacin. *Drugs* 1997; 54: 435-45.
- Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test, in Antimicrobial Susceptibility Testing, NCCLS, Editor. January 1997.
- Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Quality control limits for dilution and disk diffusion susceptibility tests of trovafloxacin against eight quality control strains. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 585-6.
- Kazemi M, Gumpert TG and Marks MI. A controlled trial comparing sulfamotaxazole-trimethoprim, ampicillin and no therapy in the treatment of *Salmonella* gastroenteritis in children. *J. Pediatrics* 1973; 83: 646-50.
- Nelson JD, KH, Jackson LH and Woodman E. Treatment of *Salmonella* gastroenteritis with ampicillin, amoxicillin or placebo. *Paediatrics* 1980; 65: 1125-30.
- Dagan R, Fluoroquinolones in paediatrics-1995. *Drugs* 1995; 49: 92-9.
- Chaudhry AZ, Knapp CC, Sierra-Madero J, Washington JA. Antistaphylococcal activities of sparfloxacin (CI-978; AT-4140), ofloxacin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 1843-5.
- Takenouchi T, Ishii C, Sugawara M, Tokue Y, Ohya S. Incidence of various GyrA mutants in 451 *Staphylococcus aureus* strains isolated in Japan and their susceptibilities to 10 fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1414-8.

- 11 Fitzgibbon J, Delucia J and Donald D, Topoisomerase mutations in trovafloxacin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2122-4.
- 12 Zinner SH, Gilbert D, Dudley MN. Activity of trovafloxacin (with or without ampicillin-sulbactam) against enterococci in an *in vitro* dynamic model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 72-7.
- 13 Hoogkamp Korstanje JA. *In vitro* activities of ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, ofloxacin, pefloxacin, spar-floxacin and trovafloxacin against Gram-positive and Gram-negative pathogens from respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 427-31.
- 14 Gootz TD, et al. Activity of the new fluoroquinolone trovafloxacin (CP-99,219) against DNA gyrase and topoisomerase IV mutants of *Streptococcus pneumoniae* selected in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2691-7.
- 15 Jakics E, IS, Hirai K, Fakuda H, Hashimoto H. Occurrence of the *nfxB* type mutation in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2562-5.
- 16 Kohler T, M-HM, Plesiat P, Kahr A, Pechere J. Differential selection of multidrug efflux systems by quinolones in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2540-3.