

Relación entre resistencia a cefoxitina, ciprofloxacino y amoxicilina-ácido clavulánico en aislamientos clínicos de *Escherichia coli*

Sr. Editor: La resistencia a fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de *Escherichia coli* está aumentando en muchos países del mundo^{1,2}. Durante los últimos años se ha observado en nuestro hospital que algunos aislamientos de *E. coli* resistentes a fluoroquinolonas son también resistentes a penicilinas, cefalosporinas de primera y segunda generación y cefoxitina. En muchos casos, aunque no siempre, estos aislados son resistentes o presentan sensibilidad intermedia a amoxicilina-ácido clavulánico. Algunos de estos aislados presentan, además, resistencia o sensibilidad intermedia a las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftazidima).

El objetivo de este estudio es determinar si existe alguna relación entre resistencia a ciprofloxacino, cefoxitina y amoxicilina-ácido clavulánico en aislamientos clínicos de *E. coli*.

El estudio se realizó con 8.001 aislados consecutivos de *E. coli* (1998-2002) obtenidos de muestras clínicas enviadas al departamento de Microbiología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

La identificación y la sensibilidad a cefoxitina, ciprofloxacino y amoxicilina más ácido clavulánico se determinaron usando el sistema Walk-Away (MicroScan, EE.UU.), con los aislados obtenidos durante 1998-2000, y el sistema Vitek-2 (BioMérieux, Francia), con los aislados obtenidos durante 2000-2002. Los aislados con sensibilidad intermedia y los aislados resistentes (de acuerdo con las directrices del National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]³) se incluyeron en la categoría clínica resistente. Los puntos de corte utilizados para diferenciar los aislados sensibles de los resistentes fueron ≥ 2 mg/l (resistencia a ciprofloxacino), ≥ 16 mg/l (resistencia a cefoxitina) y $\geq 16/8$ mg/l (resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico).

Las diferencias estadísticas en el número de aislamientos sensibles y resistentes se determinaron usando el test de la ji cuadrado (χ^2). Las diferencias se consideraron significativas para valores de $p < 0,05$.

Como puede apreciarse en la tabla 1, el número de aislamientos de *E. coli* resistentes a ciprofloxacino fue significativamente mayor entre los aislados sensibles a cefoxitina que entre los resistentes a cefoxitina ($p < 0,001$), aunque la resistencia a cefoxitina fue más común entre los aisla-

TABLA 1. Distribución de los fenotipos de *E. coli* sensibles (S) o resistentes (R) a cefoxitina (FOX) y ciprofloxacino (CIP) observados durante 1998-2002

Año (n.º de aislados)	Número FOX-S/CIP-S (%)	Número FOX-S/CIP-R (%)	Número FOX-R/CIP-S (%)	Número FOX-R/CIP-R (%)
1998 (n = 510)	336 (65,9)	104 (20,4)	17 (3,3)	53 (10,4)
1999 (n = 985)	662 (67,2)	181 (18,4)	23 (2,3)	119 (12,1)
2000 (n = 3.142)	2.133 (67,9)	578 (18,4)	69 (2,2)	362 (11,5)
2001 (n = 2.569)	1.603 (62,4)	636 (24,8)	44 (1,7)	286 (11,1)
2002 (n = 1.795)	1.109 (61,8)	461 (25,7)	36 (2,0)	189 (10,5)

dos resistentes a ciprofloxacino que entre los aislados sensibles a ciprofloxacino ($p < 0,001$). El fenotipo de resistencia de estos aislamientos de *E. coli* (resistentes a ciprofloxacino y cefoxitina) podría explicarse por alteraciones en las moléculas dianas de las fluoroquinolonas⁴ (originando resistencia a ciprofloxacino) más la hiperproducción de AmpC⁵ (originando resistencia a cefoxitina). Otros mecanismos conocidos que pueden explicar este fenotipo de resistencia son la disminución de la permeabilidad de la membrana externa y/o la sobreexpresión de bombas de expulsión activa.

El 12,2% de los aislamientos de *E. coli* fueron resistentes a amoxicilina-ácido clavulánico. En los aislados resistentes a cefoxitina se observó que la resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico fue más común que la sensibilidad a amoxicilina-ácido clavulánico (65,6% frente a 34,4%; $p < 0,01$). El 34,4% de los aislados resistentes a cefoxitina fueron sensibles a amoxicilina-ácido clavulánico, lo que sugiere que la hiperproducción de AmpC puede no ser el único mecanismo de resistencia implicado en este fenotipo.

En conclusión, un nuevo fenotipo de *E. coli* resistente a cefoxitina y ciprofloxacino está emergiendo en nuestra área hospitalaria.

Parte de este estudio se presentó en el 43rd International Congress of Antimicrobial Agents and Chemotherapy.

Felipe Fernández-Cuenca^a,
Gema Amblar^b, Álvaro Pascual^{a,b}
y Luis Martínez-Martínez^{a,c}

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

^bDepartamento de Microbiología. Universidad de Sevilla. ^cDirección actual: Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

lates from 20 European university hospitals. J Antimicrob Chemother. 1999;43:431-4.

- Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, Jones ME, Sahn DF. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:2540-5.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically-Sixth Edition. Approved Standard M7-A6. NCCLS: Villanova; 2003.
- Hawkey PM. Mechanisms of quinolone action and microbial response. J Antimicrob Chemother. 2003;51 Supl 1:29-35.
- Martínez-Martínez L, Conejo MC, Pascual A, Hernández-Allés S, Ballesta S, Ramírez de Arellano-Ramos E, et al. Activity of imipenem and cephalosporins against clonally-related strains of *Escherichia coli* hyperproducing chromosomal β -lactamase and with altered porin profiles. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:2534-6.

Bibliografía

- Schmizt FJ, Verhoef J, Fluit A, the SENTRY Participants Group. Geographical distribution of quinolone resistance among *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. iso-