

Resistencia a fluoroquinolonas asociado a mutaciones *gyrA* y *parC* en *Salmonella Typhi* aislado de humanos

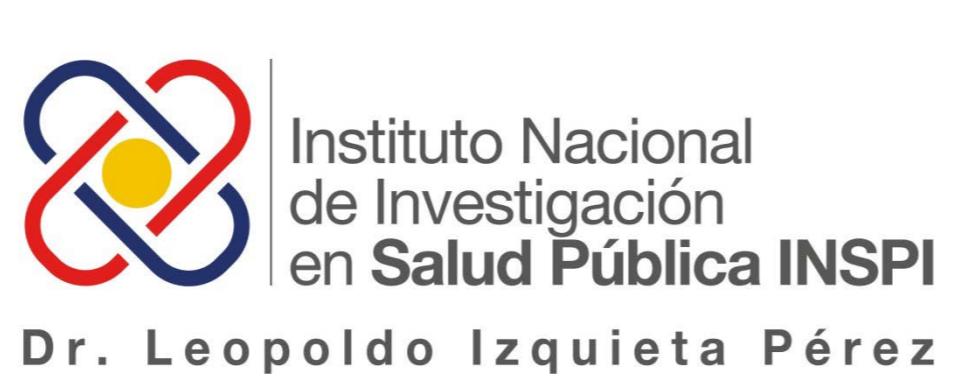
D. Carpio³, C. Satán², F. Villavicencio², O. Muñoz², J. E. Villacís^{1,2}, S. Escalante¹, J. Reyes^{2,3,4}, WHONET²

1. Laboratorio de Investigación, Escuela de Bioanálisis de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

2. Centro de Referencia Nacional de Resistencias a Antimicrobianos, Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública, Quito.

3. Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Central del Ecuador

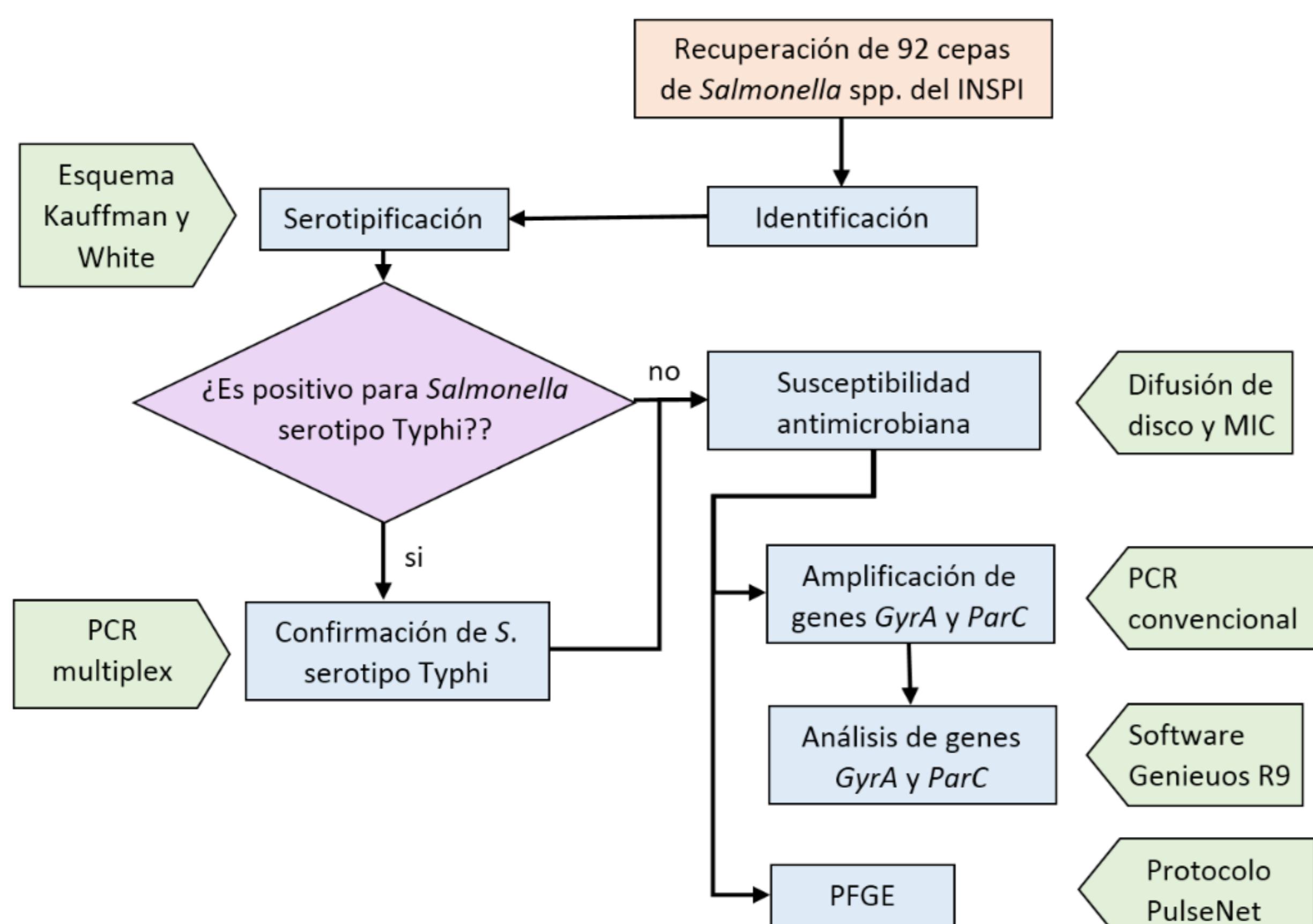
4. Universidad San Francisco de Quito - Ecuador



INTRODUCCIÓN

Salmonella Typhi es el patógeno causante de la fiebre tifoidea que provoca infecciones en aproximadamente 120 millones de personas y más de 700.000 muertes cada año. El tratamiento antimicrobiano disminuye las complicaciones, sin embargo el desarrollo rápido de mecanismos de resistencia al tratamiento empírico es un problema emergente, reportándose cepas *Multidrug-Resistant* (MDR) que incluyen al cloranfenicol, ampicilina, sulfametoxazol/trimetoprin, dejando a la ciprofloxacina y cefalosporinas de 3ra generación permanecen como tratamiento alternativo. Sin embargo también se ha reportado una elevada resistencia a estos últimos, llevando a una falla terapéutica. El objetivo de este estudio es identificar y examinar el perfil antimicrobiano de los aislados extraintestinales de *Salmonella Typhi* y las mutaciones en la región determinante de resistencia a quinolonas de los genes *gyrA* y *parC* en las cepas no susceptibles.

MATERIALES Y MÉTODOS



RESULTADOS

Tabla 1. Correlación entre el perfil de resistencia a quinolonas (rojo: resistente y amarillo: intermedio) y el tipo de sustitución de aminoácidos encontrados.

Código de la cepa	Pruebas de susceptibilidad			Secuenciación de ADN						
				Sustitución de aminoácido			GyrA		ParC	
	Diámetro de halo de disco (mm)			CIP MIC (mg/L)	Asp 87 → Tyr	Ser 83 → Phe	Val 73 → Ile	Gly133 → Glu	Thr 57 → Ser	Ser 80 → Arg
	NA	PEF	CIP		+	-	-	-	-	-
13-0062	6	22	28	0,25	+	-	-	-	-	-
13-0073	11	23	29	0,12	+	-	-	-	-	-
13-0075	8	22	26	0,12	+	-	-	-	-	-
13-0130	6	23	27	0,12	+	-	-	-	-	-
13-0234	20	23	25	0,12	-	-	+	-	-	-
14-0684	19	21	27	0,25	-	-	+	-	-	-
14-0685	21	22	29	0,25	-	-	-	-	-	-
14-0922	19	20	28	0,06	-	-	-	-	-	-
15-0510	23	28	30	0,015	-	-	-	+	+	-
15-0934	6	19	25	0,25	-	+	-	-	-	-
15-0937	6	20	25	0,25	-	+	-	-	-	-
13-0255	6	6	13	8	-	-	-	+	-	-

NA: ácido nalidíxico, PEF: pefloxacina, CIP: ciprofloxacina, MIC: concentración mínima inhibitoria. Puntos de corte CLSI 2015

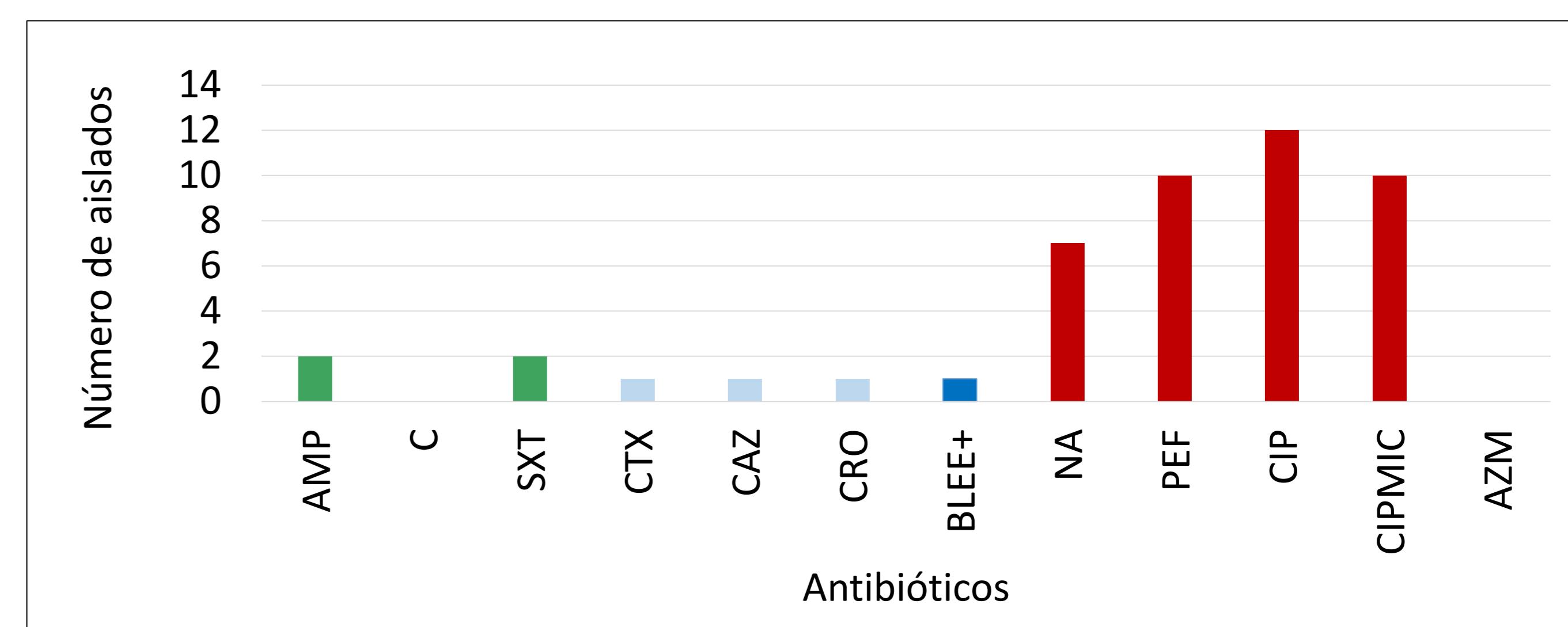


Figura 1. Perfil de susceptibilidad antimicrobiana en *S. Typhi*. Número aislados no susceptibles a los antibióticos de rutina (verde), cefalosporinas de tercera generación (celeste) y presencia de BLEE (azul) y quinolonas (rojo)

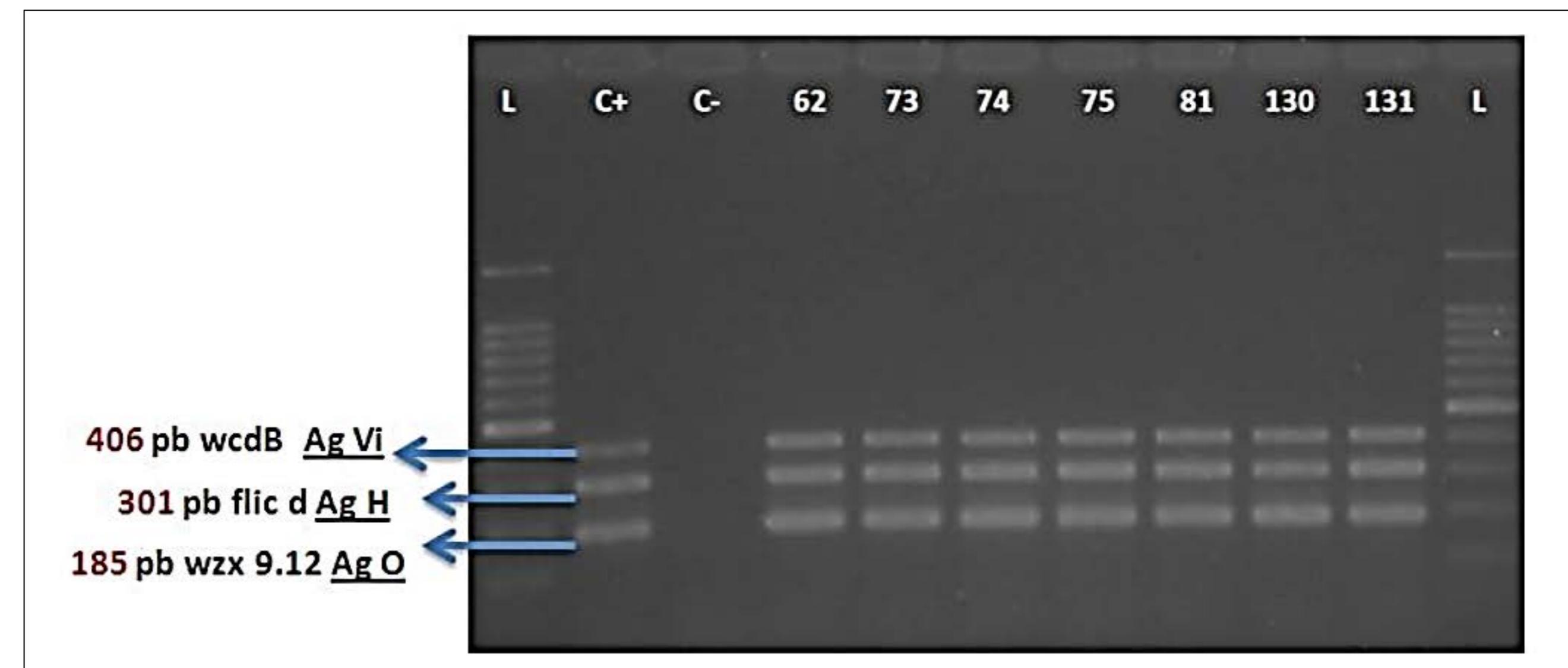


Figura 2. Gel de PCR multiplex *Salmonella Typhi*, agarosa ultrapure (invitrogen) 2 %. Electroforesis 90 min 110V, ladder 100pb, Calle 1 y 10 ladder 100 pb (promega), Calle 2 control positivo, calle 3 control negativo, calles 4- 9 cepas *Salmonella Typhi*

CONCLUSIONES

- El estudio demuestra que de las 20 cepas de *S. Typhi* proveniente de aislados extraintestinales, cerca del 50% se asocia a una sensibilidad disminuida a la ciprofloxacina, lo que pone en evidencia un posible fallo terapéutico.
- La sensibilidad disminuida y resistencia a la ciproloxacina se encuentra asociado a mutaciones en el gen *gyrA* dentro de la región QRDR.
- Adicionalmente se evidencia que la resistencia al ácido nalidíxico no permite identificar a todas las cepas CIP^R, evidenciando mecanismos distintos a mutaciones en *gyrA* y *parC*.
- Aquellos aislados con mutación en el *gyrA* de tipo Gly133 → Glu, junto a la mutación en *parC* de tipo Thr57 → Ser se evidencia susceptibilidad a diferencia de los aislados con una mutación Gly133 → Glu en *gyrA*.

REFERENCIAS

- Luz Chacón, K. B. (2010). Estandarización de una PCR para la detección del gen invA de *Salmonella* spp. en lechuga. *Scielo*.
- Eaves, D. J., Randall, L., & Gray, D. T. (2004). Prevalence of Mutations within the Quinolone Resistance-Determining Region of *gyrA*, *gyrB*, *parC*, and *parE* and Association with Antibiotic Resistance in Quinolone-Resistant *Salmonella* enterica. *American Society for Microbiology*, 4012.
- Eaves, D. J., Randall, L., & Gray, D. T. (2002). Detection of *gyrA* Mutations in Quinolone-Resistant *Salmonella* enterica by Denaturing High-Performance Liquid Chromatography. *American Society for Microbiology*, 4012.

Agradecimientos:

