

RESISTANCE TO MACROLIDES IN GROUP A BETA-HEMOLYTIC STREPTOCOCCI

Fariña N.^{1,2}, Ocampos M.T.², Laspina F.^{1,2}, Balmaceda M.A.¹, Sanabria R.¹, Samudio M.¹

1- Departamento de Microbiología, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción

2- Laboratorio San Roque, Asunción, Paraguay

RESUMEN

El estreptococo beta hemolítico grupo A (EBGA) es el agente etiológico más frecuente de faringitis bacteriana, siendo la penicilina el antibiótico de elección. Los macrólidos son la alternativa habitual en el tratamiento empírico de la faringoamigdalitis que no responde a la penicilina y son de primera elección en pacientes con alergia a betalactámicos junto con la clindamicina. Los niveles de resistencia a la eritromicina y otros macrólidos varían de acuerdo a la región geográfica y el principal mecanismo de resistencia es la alteración del sitio de acción mediante la enzima metilasa, que le confiere un fenotipo conocido como MLS. Recientemente se ha descrito otro mecanismo mediado por una bomba de eflujo conocido como fenotipo M. Los objetivos de este estudio fueron determinar la sensibilidad de EBGA a la eritromicina, claritromicina, azitromicina, penicilina y clindamicina e inferir el mecanismo implicado en la resistencia a los macrólidos. Se analizaron 125 cepas, provenientes en su mayoría de faringoamigdalitis (65%) y el resto de lesiones cutáneas, bacteremias, abscesos y otitis. La sensibilidad se determinó por el método de difusión en agar Mueller Hinton suplementado con 5% de sangre de carnero e incubado a 35°C en atmósfera de CO₂ por 24 hs. El mecanismo de los aislamientos resistentes a la eritromicina se determinó por el método del doble disco (eritromicina-clindamicina). La sensibilidad a la penicilina fue del 100% y a la clindamicina 99,2%. La resistencia a todos los macrólidos estudiados fue de 7,2%. El 89% de las cepas resistentes presentó el fenotipo M y el 11% el MLS. Los EBGA se conservan totalmente sensibles a la penicilina in vitro. El porcentaje de resistencia coincide con la literatura latinoamericana y el mecanismo de resistencia más frecuentemente encontrado fue el de eflujo activo.

Palabras claves: EBGA, Resistencia, Macrólidos

ABSTRACT

Group A streptococci is the most frequent agent of pharyngitis and penicillin continues to be the treatment of choice. Alternative drugs have been developed for allergic patients, such as erythromycin, new macrolides and clindamycin. The level of resistance to macrolides depends on the geographic region and the principal mechanism of resistance is the target modification by methylase enzyme. Phenotypically, this resistance pattern is known as MLS resistance. Recently, a new mechanism involving active efflux was described and this pattern has been described with the M phenotype. The aim of this study was to determine the antibiotic resistance of group A Streptococci to erythromycin, azithromycin, clarithromycin, clindamycin and penicillin and to infer the mechanism of resistance. We collected 125 strains of group A Streptococci from pharyngoamigdalitis, piodermitis, bacteremias, abscess, otitis. Susceptibility testing was performed by disk diffusion method, in Mueller Hinton agar containing 5 % sheep blood and incubated at 35°C in a 5% carbon dioxide atmosphere. The mechanism of resistance to erythromycin was evaluated by a double diffusion disk test with erythromycin and clindamycin disks. All strains were susceptible to penicillin, 99.2% were susceptible to clindamycin and there was a 7.2% cross resistance to macrolides. From these isolates, 89% displayed the M phenotype and 11% the MLS phenotype. These results confirm that group A streptococci remains in vitro susceptible to penicillin. The resistance to macrolides was similar to that found in Latin American literature. Respect to erythromycin, the resistance phenotypes found in these isolates belong mostly to M phenotype, mechanism for efflux.

Keywords: Group A streptococci, Macrolide, Resistance

INTRODUCCION

El estreptococo beta hemolítico grupo A (EBGA) o *Streptococcus pyogenes* es el agente etiológico más frecuente de faringitis bacteriana. El tratamiento de la faringitis se dirige fundamentalmente a la prevención de la fiebre reumática y sus complicaciones supurativas como otitis y sinusitis (1). El antibiótico de elección es la penicilina, a la cual el EBGA se mantiene sensible. Sin embargo, los fracasos terapéuticos con este antibiótico van en aumento. Se atribuyen estos fallos a varios factores, como copatogenicidad con organismos productores de betalactamasas, mal cumplimiento del tratamiento y exposición recurrente (2).

Los macrólidos son la alternativa habitual en el tratamiento empírico de la faringoamigdalitis que no responden a la penicilina y son de primera elección en pacientes con alergia a betalactámicos junto con la clindamicina (1,2,3).

Sin embargo, en los últimos años se han publicado datos muy variables en cuanto a la resistencia del EBGA a la eritromicina y otros macrólidos. Estos niveles de resistencia varían significativamente en función a la zona geográfica (4,5,6,7).

El mecanismo más conocido que interviene en la resistencia a los macrólidos es la alteración del sitio de acción mediante la enzima metilasa, la cual confiere resistencia tanto a los macrólidos, lincosamidas (clindamicina, lincosamina) y estreptogramina B (fenotipo MLS). Sin embargo, recientemente se ha descrito otro mecanismo mediado por una bomba de eflujo activo que solo afecta a los macrólidos pero no a la clindamicina (fenotipo M) (7,8).

En nuestro país, existe información limitada sobre la sensibilidad del EBGA. Un mayor conocimiento sobre este tema ayudaría a la toma de decisiones importantes. Los objetivos de este estudio fueron determinar la sensibilidad de EBGA a la eritromicina, claritromicina, azitromicina, penicilina y clindamicina e inferir el mecanismo implicado en la resistencia a los macrólidos.

MATERIALES Y METODOS

Se analizaron 125 cepas de EBGA, la mayoría de las cuales provenía de faringoamigdalitis (65%), además de lesiones cutáneas (22%), abscesos, bacteremias y otitis.

Se realizó la identificación bacteriana mediante sensibilidad a la bacitracina 0,04 U, prueba del PYR (hidrólisis de la pirrolidoniol beta naftilamida) y aglutinación con látex.

La prueba de sensibilidad se realizó por el método de difusión, utilizando agar Mueller Hinton suplementado con 5% de sangre de carnero e incubados a 35°C en atmósfera de anhídrido carbónico durante 24 hs. Se utilizaron discos de penicilina de 10 U, clindamicina de 2 mcg, eritromicina de 15 mcg, azitromicina de 15 mcg y claritromicina de 15 mcg.

Para conocer el mecanismo de resistencia a los macrólidos, se realizó el método del doble disco (eritromicina-clindamicina), sembrando de nuevo los aislados resistentes en agar sangre, colocando los discos de eritromicina (15 mcg) y clindamicina (2mcg) a una distancia de 15 mm e incubando a 35°C en atmósfera de anhídrido carbónico, durante 24 hs. (7,8)

RESULTADOS

En la Tabla 1 se puede observar que de las 125 cepas analizadas, el 100% fue sensible a la penicilina, el 99,2% fue sensible a la clindamicina y el 92,8% a los macrólidos analizados.

Tabla 1. Patrón de sensibilidad a ATB

ANTIBIOTICO	(%) Número de cepas
Penicilina	100% (125)
Clindamicina	99,2% (124)
Macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina)	92,8% (116)

De las 9 cepas resistentes a los macrólidos, el 89% presentó el fenotipo M (resistencia a los macrólidos sin inducción de resistencia a la clindamicina) y el 11% presentó el fenotipo MLS (resistencia a los macrólidos con inducción de la resistencia a la clindamicina). La única cepa resistente a la clindamicina presentó resistencia por el mecanismo de inducción

DISCUSION

In vitro los EBGA o *Streptococcus pyogenes* se conservan totalmente susceptibles a la penicilina, como se señala en varios trabajos (8,9,10)

El porcentaje encontrado de resistencia a los macrólidos coincide con una publicación chilena reciente que también informó una resistencia de 7,2% (8) y es similar a datos de España y otros países de Europa (7). Sin embargo, este porcentaje es bajo cuando se compara con Japón o Finlandia donde los porcentajes fluctúan entre 55 y 60% (9).

La resistencia a los diferentes macrólidos estudiados: eritromicina, azitromicina y claritromicina fue idéntica. El mecanismo predominante implicado en ésta resistencia no es de tipo enzimático (fenotipo MLS) sino el de eflujo activo (fenotipo M), descrito recientemente como el mecanismo más frecuente (11, 12, 13). Este mecanismo no inactiva a la clindamicina, por lo que el tratamiento de elección en pacientes alérgicos infectados por EBGA resistentes a macrólidos sería la clindamicina.

A pesar de que en nuestro medio los macrólidos continúan siendo activos frente al EBGA, es necesario mantener una vigilancia constante de esta resistencia.

REFERENCIAS

- 1-Bisno Alan L. *Streptococcus pyogenes*. En: Mandell, Douglas, Bennett. Principles and Practice of Infectious Diseases. Nueva York: John Wiley and Sons, 1990; 1519-1525.
- 2-Bass James W. Antibiotic Management of Group A Streptococcal Pharyngotonsillitis. *Pediatr Infect Dis*. 1991; 10: 543-549.
- 3-Pichichiero Michael E. Controversie in the Treatment of Streptococcal Pharyngitis. *Am Pharm Physician*. 1990;42(6):1567-1576.
- 4-Kaplan E. Recent Evaluation of Antimicrobial Resistance in Beta Hemolytic Streptococci. *Clin Infect Dis*. 1997; 24 (Suppl 1):89-92.
- 5-Coonan K, Kaplan E. In vitro susceptibility of recent North American Group A streptococcal isolates to eleven oral antibiotics. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13: 630-5.
- 6-Seppala H, Nissinen A, Jarvinen H, Huovinen S. Resistance to erythromycin in group A streptococci. *New Engl J Med*. 1992; 292-297.
- 7-Lomas JG, Gimeno C, Diez J, Bermejo M, Navarro D, Garcia Ponte L. Sensibilidad a eritromicina y claritromicina de aislados de *Streptococcus pyogenes* del grupo A productores de faringoamigdalitis en la edad pediátrica: Estudio multicéntrico en atención primaria. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 1999; 17: 24-28.
- 8-Vinagre del P C, Cifuentes M, Valdivieso F, Ojeda A, Prado V. Emergencia de resistencia a macrólidos en *Streptococcus pyogenes*. *Rev Méd Chile*. 1999; 127:1447-1452.
- 9-Gerber M. Antibiotic Resistance in Group A Streptococci. *Pediatr Clin North Am*. 1995; 42:539-551.
- 10-Betriu C, Sánchez A, Gómez M, Cruceyra A, Picazo J. Antibiotic susceptibility of group A Streptococci: a 6 years follow- up study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:1717-1719.
- 11-Orden B, Pérez-Trallero E, Montes M, Martínez R. Erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Madrid. *Pediatr Inf Dis J*. 1988; 17:470-473.
- 12-García-Bermejo I, Cacho J, Orden B, Alós JI, Gomez-Garcés JL. Emergence of erythromycin-resistant, clindamycin-susceptible *Streptococcus pyogenes* in Madrid, Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 989-990.
- 13-Pérez-Trallero E, Urbieta M, Ayestarán I, Marimon JM. Emergence of *Streptococcus pyogenes* strains resistant to erythromycin in Gipuzkoa, Spain. *Eur J Clin Microbiol Inf Dis*. 1998;16: 25-31.