

SENSIBILIDAD REDUCIDA A LOS ANTIBIOTICOS EN LOS ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B

Dr. Horacio Lopardo

INTRODUCCION

Streptococcus agalactiae (EGB) es un patógeno oportunista responsable de un gran número de infecciones y representa en la actualidad una de las mayores causas de sepsis neonatal e infección materna perinatal¹.

El 40 al 70% de las mujeres colonizadas transmiten el EGB a sus recién nacidos durante el parto: Entre el 1% y el 2% de los recién nacidos colonizados desarrollan una infección precoz, lo que representa una incidencia media anual de 0,7-5,7 casos/1.000 nacidos vivos^{2,3}.

Clínicamente la infección temprana se manifiesta en forma de sepsis, neumonía o meningitis con una mortalidad actual del 5%, con cuidados neonatales óptimos. Sin embargo, aproximadamente entre un 15% y un 50% de los recién nacidos que sobreviven a la infección presentan secuelas neurológicas permanentes. Ampicilina (AMP) y penicilina G (PEN) continúan siendo activas contra EGB y forman parte del esquema utilizado en el tratamiento de las infecciones por este patógeno. Existen reportes de cepas tolerantes a PEN (inhibibles por PEN pero resistentes a su actividad bactericida); sin embargo estas evidencias *in vitro*

han tenido una dudosa relevancia clínica⁴. También se han descrito cepas con sensibilidad disminuida a PEN cuya presencia es de significado incierto (ver más adelante).

Existe consenso en emplear PEN o AMP en infecciones graves y desde 2002, se ha implementado con éxito la profilaxis intraparto con dichos antibióticos en mujeres colonizadas con EGB para prevenir la sepsis neonatal precoz por dicho microorganismo⁵. Asimismo, la combinación de AMP o PEN con gentamicina (GEN) es el esquema de tratamiento empírico inicial más aceptado para los casos de sepsis neonatal. Cefotaxima se asocia a AMP en casos de meningitis en espera de los resultados microbiológicos⁶. Esta combinación, si se prolonga en el tiempo, podría llevar a seleccionar bacilos gram negativos resistentes, aumentar los casos de candidiasis e incluso de enterocolitis necrotizante⁷. Es importante recordar que no se recomienda el uso de ceftriaxona en neonatos por el riesgo de generar una encefalopatía aguda por desplazamiento de la bilirrubina de su unión a las proteínas séricas⁸. En otro contexto, en caso de pacientes alérgicos a PEN o ante la falta de respuesta clínica, los tratamientos alternativos son cefazolina (embarazadas alérgicas a beta-lactámicos pero sin riesgo de *shock* anafiláctico), eritromicina

Servicio de Microbiología.
Hospital de Pediatría Juan P Garrahan.

(ERI) (infecciones leves) o clindamicina (CLI) (embarazadas con riesgo de *shock* anafiláctico, pacientes con riesgo de síndrome de *shock* tóxico), vancomicina (en estos últimos casos, pero con aislamiento de EGB resistente a CLI).

En las embarazadas alérgicas se prefiere cefazolina porque no se alcanzan buenos niveles de concentración de ERI y CLI en la circulación fetal y coincidentemente la efectividad de CLI en la profilaxis materno-fetal es muy inferior a la lograda con beta-lactámicos⁹. Además, actualmente se ha registrado un paulatino aumento de la resistencia a estos antibióticos.

Resistencia a macrólidos y lincosamidas

Los macrólidos utilizados en nuestro medio son todos de 14 ó 15 miembros en el anillo macrolactona: (ERI, claritromicina, azitromicina). Todos ellos son expulsados del interior de las bacterias por bombas de eflujo que les impiden llegar a su sitio de acción en el ribosoma. Se genera de esta manera lo que se conoce como fenotipo M, que afecta exclusivamente a estas drogas. En otros países se encuentran disponibles otros macrólidos de 16 miembros que no son reconocidos por las bombas de eflujo, como tampoco lo son las lincosamidas (CLI, lincomicina). Hay otras bacterias que presentan otro mecanismo diferente: dimetilación de residuos de adenina (modificación del sitio de acción), que está sometido a un sistema de regulación complejo. Algunas bacterias presentan la forma constitutiva (siempre activa), que afecta a macrólidos de 14, 15 y 16 miembros, así como también a drogas no relacionadas químicamente como las lincosamidas y estreptograminas B. Por este hecho, el fenotipo se denomina cMLS_B. Hay otras que poseen un sistema inducible (iMLS_B)¹⁰. Un buen agente inductor es precisamente la ERI. En ausencia del inductor la bacteria es resistente sólo a los macrólidos de 14 y 15 miembros, pero cuando éste está presente, se vuelve resistente también a macrólidos de 16 miembros, lincosamidas y estreptograminas B. Obviamente ningún esquema terapéutico propone el uso combinado de ERI y CLI como para que este mecanismo pudiera afectar la actividad de CLI. No obstante, es importante detectar este último mecanismo por parte de los laboratorios de microbiología porque se ha demostrado que pueden producirse fallas terapéuticas en infecciones experimentales cuando se trataban con CLI, aunque por pruebas de sensibilidad las cepas aparentaban ser sensibles¹¹.

Hay otros mecanismos de protección ribosomal por cambios en proteínas o en nucleótidos del ARN pero son más raros y por lo tanto de menor impacto clínico. También se han descrito mecanismos que afectan solo a las lincosamidas^{12,13}.

La prevalencia de la resistencia a macrólidos

varía según la localización geográfica y la época. En algunos países como Taiwan la resistencia a ERI y a CLI en 2001 llegó al 48% y al 44%, respectivamente¹⁴. En otros, como Canadá, las cifras fueron mucho menores para ese año: 8% y 4,5% respectivamente¹⁵. En la Argentina hay datos de cepas obtenidas de enfermedades invasivas de todo el país a fines de la década del 90 (5,2% para ERI, 1,7% para CLI) (16), de Santa Fe en 2004 (2,4% para ERI, 1,7% con fenotipo iMLS_B y por lo tanto resistencia potencial a CLI)¹⁷. Datos de la red WHONET de todo el país correspondientes a 2007 señalaron un 11,3% de resistencia a ERI y un 5,2% a CLI¹⁸. Actualmente se está llevando a cabo un estudio multicéntrico del que participan 82 centros de todo el país y del que se espera obtener datos más actualizados.

Resistencia a tetraciclinas y fluoroquinolonas

Tetraciclina y levofloxacina no son drogas utilizadas para el tratamiento de infecciones por *S. agalactiae* en pediatría. De todos modos, tetraciclina tiene pocas probabilidades de resultar de utilidad para EGB incluso en adultos, dado el alto porcentaje de cepas resistentes aisladas en diferentes partes del mundo incluyendo la Argentina (72,4%)¹⁶. La resistencia a levofloxacina en EGB en nuestro país entre 2005 y 2007 fue del 0,9%¹⁸. Este bajo porcentaje sin embargo es significativo dado que previamente no se habían aislado cepas resistentes a levofloxacina en nuestro medio.

Sensibilidad reducida a beta-lactámicos y glucopéptidos

Hace ya más de 10 años que se vienen aislando EGB con sensibilidad reducida a PEN en varios países del mundo.

Estas cepas fueron estudiadas y se comprobaron alteraciones en las proteínas ligadoras de PEN, que son el sitio blanco para los antibióticos beta-lactámicos^{19,20}.

Su presencia parece ser más frecuente en Japón, pero es posible que los métodos empleados en su detección no sean los más efectivos²¹.

Recientemente se aisló la primera cepa de GBS con sensibilidad reducida a PEN en la Argentina en un hospital de San Isidro (Pcia. de Buenos Aires) a partir de muestras de orina de un paciente adulto²².

Se desconoce la importancia clínica de esta sensibilidad disminuida a PEN; concentración inhibitoria mínima (CIM) entre 0,125 y 2 µg/ml. Gaudreau C *et al.* alertaron sobre la posibilidad de fracaso terapéutico cuando estudiaron la recidiva de una infección articular posprotésica en una mujer adulta debida a una cepa de EGB con SRP, pero producida inicialmente por un EGB sensible con perfil genético idéntico²³.

En el curso del presente año, se describieron en los EE.UU. dos casos de infecciones graves producidas por EGB resistentes a vancomicina²⁴. El marcador genético implicado (*vanG*) permite sospechar la transmisión horizontal a partir de algún enterococo o viceversa.

Resistencia a altos niveles de aminoglucósidos

Los estreptococos y enterococos comunmente son resistentes a bajos niveles de aminoglucósidos (CIM de gentamicina $\leq 32 \mu\text{g/ml}$ y CIM de estreptomomicina $\leq 256 \mu\text{g/ml}$). Sin embargo, las combinaciones con beta-lactámicos o glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina) continúan siendo activas (sinergia bactericida). Hay cepas que presentan enzimas modificadoras de los aminoglucósidos que llevan la CIM de estas drogas a niveles tan altos que impiden la sinergia.

Hay varios estudios que indican la presencia de EGB resistentes a altos niveles de kanamicina o estreptomomicina. Kanamicina es un antibiótico en desuso y la detección de su resistencia solo tiene valor epidemiológico. Estreptomomicina es uno de los aminoglucósidos que desarrollan más efectos colaterales y sólo se emplea en casos puntuales en que se requiera asegurar indefectiblemente la actividad bactericida de las combinaciones con beta-lactámicos (p.ej. endocarditis por enterococo resistente a altos niveles de gentamicina). La alta resistencia a gentamicina es la que puede comprometer el tratamiento de alguna infección grave como la sepsis neonatal o la endocarditis. La primera cepa de EGB con esta resistencia fue descrita en 1990²⁵. La segunda la encontramos en nuestro país a fines de los 90¹⁶. Más recientemente, en nuestro medio, se encontró un 13,5% de cepas colonizantes con alto nivel de resistencia a gentamicina²⁶. Este último estudio parece indicar que, al menos en la Argentina, sería prudente descartar la presencia de este mecanismo, para, en los casos positivos, no agregar un antibiótico que podría resultar tóxico e inefectivo.

CONCLUSIONES

Los niveles y las frecuencias de las resistencias observadas en EGB parecen no comprometer en un futuro cercano la eficacia de los tratamientos clásicamente consensuados. No obstante se observan porcentajes importantes de resistencia a antibióticos de segunda línea (ERI, CLI) en varios países del mundo y lo que es peor, un paulatino aumento de las CIM de los antibióticos beta-lactámicos que nos hace recordar a lo sucedido con *S. pneumoniae* en décadas anteriores. El aumento de la resistencia a altos niveles de gentamicina a su vez nos trae reminiscencias de lo sucedido en la década de los 80 con los enterococos.

Agradecimientos

El autor agradece a la Dra Griselda Berberian del Servicio de Control Epidemiológico e Infectología del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan por haber realizado una lectura crítica de este trabajo y por sus importantes sugerencias.

Referencias

1. Baker CJ. Group B streptococcal infections. En: Stevens DL, Kaplan EL. Streptococcal infections, p. 222-237. Oxford University Press, Nueva York, EEUU, 2000.
2. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1992; 41 (Surveillance summary-6): 25-32.
3. Weisman LE, Stoll BJ, Cruess DF, et al. Early-onset group B streptococcal sepsis: a current assessment. J Pediatr 1992; 121: 428-33.
4. Kim KS. Clinical perspectives on penicillin tolerance. J Pediatr 1988; 112: 214-6.
5. Balter S, Zell ER, O'Brien KL, et al. Impact of intrapartum antibiotics on the care and evaluation of the neonate. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22:853-7.
6. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, et al. Early-onset neonatal sepsis. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 21-47.
7. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn. Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. Pediatrics 2012; 129: 1006-15.
8. Fink S, Karp W, Robertson A. Ceftriaxone effect on bilirubin-albumin binding. Pediatrics 1987; 80: 873-5.
9. Fairlie T, Zell ER, Schrag S. Effectiveness of intrapartum antibiotic prophylaxis for prevention of early-onset group B streptococcal disease. Obstet Gynecol 2013; 121: 570-7.
10. Domelier AS, van der Mee-Marquet N, Arnault L, et al. Molecular characterization of erythromycin-resistant *Streptococcus agalactiae* strains. J Antimicrob Chemother 2008; 62:1227-33.
11. Lewis JS, Lepak AJ, Thompson GR, et al. Failure of clindamycin to eradicate infection with beta-hemolytic streptococci inducibly resistant to clindamycin in an animal model and in human infections. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:1327-31.
12. Achard A, Villers C, Pichereau V, et al. New *Inu(C)* gene conferring resistance to lincosamides by nucleotidyllation in *Streptococcus agalactiae* UCN36. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 2716-9.
13. Malbruny B, Werno A, Murdoch DR, et al. Cross-resistance to lincosamides, streptogramins A, and pleuromutilins due to the *Isa(C)* gene in *Streptococcus agalactiae* UCN70. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 1470-4.
14. Hsueh PR, Teng LJ, Lee LN et al. High incidence of erythromycin resistance among clinical isolates of *Streptococcus agalactiae* in Taiwan. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3205-8.
15. de Azavedo JC, McGavin M, Duncan C, et al. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in invasive and noninvasive group B streptococcus isolates from Ontario, Canada. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3504-8.
16. Lopardo H, Vidal P, Jeric P, et al. Six-month multicenter study on invasive infections due to group B streptococci in Argentina. J Clin Microbiol 2003; 41: 4688-94.
17. Mollerach A, Méndez E, Massa R, et al. *Streptococcus agalactiae* aislados en Santa Fe, Argentina: estudio de la sensibilidad a antibióticos de uso clínico y mecanismos de resistencia a eritromicina y clindamicina. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007; 25: 67-8.
18. Faccione D, Guerriero L, Méndez E, et al. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus agalactiae* isolates from Argentina. Rev Argent Microbiol 2010; 42: 203-7.
19. Kimura K, Suzuki S, Wachino JI, et al. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2890-7.
20. Dahesh S, Hensler ME, VanSorge NM, et al. Point mutation in the group B streptococcal *pbp2x* gene conferring decreased susceptibility to beta-lactam antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:2915-8.
21. Kimura K, Wachino J, Kurokawa H, et al. Practical disk diffusion test for detecting group B streptococcus with reduced penicillin susceptibility. J Clin Microbiol 2009; 47: 4154-7.

22. Vidal P, Bertolini P, Flores G, et al. First isolation of *Streptococcus agalactiae* with reduced susceptibility to penicillin in Argentina, Resumen N°0313 a ser presentado en el XIX Lancefield International Symposium on Streptococci and Streptococcus Diseases, Buenos Aires, 9-12 de noviembre de 2014.
23. Gaudreau C, Lecours R, Ismail J, et al. Prosthetic hip joint infection with a *Streptococcus agalactiae* isolate not susceptible to penicillin G and ceftriaxone. J Antimicrob Chemother 2010; 65:594-5.
24. Park C, Nichols M, Schrag SJ. Two cases of invasive vancomycin-resistant group B streptococcus infection. N Engl J Med. 2014;370; 885-6.
25. Buu-Hoï A, Le Bouguenec C, Horaud T. High-level chromosomal gentamicin resistance in *Streptococcus agalactiae* (group B). Antimicrob Agents Chemother 1990; 34:985-8.
26. Villar H, Jugo M. Emergencia de *Streptococcus agalactiae* con resistencia de alto nivel a gentamicina y estreptomina en Buenos Aires, Argentina. Rev Esp Quimioter 2013;26:112-5.