

***Streptococcus pyogenes* RESISTENTE A LOS MACRÓLIDOS**

Belén Aracil y Juan Ignacio Alós

Servicio de Microbiología. Hospital de Móstoles, Móstoles (Madrid)

Streptococcus pyogenes (estreptococo del grupo A) es uno de los patógenos bacterianos más importante de los seres humanos. Este microorganismo ubicuo es la causa bacteriana más frecuente de faringitis aguda y también origina distintas infecciones cutáneas y sistémicas. Ocupa un lugar singular en la microbiología médica debido a que la infección puede acarrear dos secuelas no supuradas, la fiebre reumática aguda y la glomerulonefritis aguda postestreptocócica. La primera enfermedad ha sido una causa clásica de sufrimiento, incapacidad y mortalidad en todas las partes del mundo. Históricamente, su descubrimiento data de 1874, cuando Billroth lo describe en casos de erisipela y de infecciones de heridas. En 1879, Pasteur lo aísla de la sangre de una paciente con sepsis puerperal. La primera vez que se habla de *S. pyogenes* es en 1884 (Rosenbach) y, hasta 1903 (Schötmüller) no existen clasificaciones de los estreptococos que se basen en la producción de hemólisis. Finalmente, en 1933, Lancefield los agrupa en la categoría A de su clasificación.

DESCRIPCIÓN DEL PATÓGENO

Los estreptococos del grupo A crecen como células esféricas u ovoides de 0,6-1 μm de diámetro y aparecen como parejas o cadenas de tamaño corto o moderado en las muestras clínicas. Cuando crecen en los medios líquidos con suplemento de suero o sangre, forman con frecuencia cadenas largas y muchas cepas producen cápsulas mucosas constituidas por ácido hialurónico. Los microorganismos son positivos con la tinción de Gram, inmóviles, no forman esporas, no producen catalasa y son anaerobios facultativos. Esta especie es exigente desde el punto de vista nutricional y, generalmente, se cultiva en medios enriquecidos con sangre o suero.

Streptococcus pyogenes da lugar a colonias blancas o grises, de 1 a 2 mm de diámetro, rodeadas de zonas de lisis completa de los eritrocitos presentes en el medio de cultivo (hemólisis tipo β), aunque es posible, en raras ocasiones, aislar cepas que no expresan la hemolisina en la superficie. Algunas cepas, las que producen en grandes cantidades ácido hialurónico capsular, crecen con la apariencia de una gota de agua en la placa, pero esto ocurre también de forma excepcional. Por lo general, las cepas menos mucosas asumen un aspecto arrugado denominado mate, mientras que las colonias pequeñas y opacas que carecen de cápsula y proteína M detectable se denominan brillantes.

Streptococcus pyogenes es incapaz de oxidar azúcares y posee un metabolismo fermentativo de la glucosa y otros carbohidratos produciendo ácido láctico, aunque nunca gas. Produce además leucina-aminopeptidasa (LAP) y pirrolidonil-arilamidasa (PYR). Esta última característica rara vez es compartida por otros miembros de su mismo género. Además, es uniformemente sensible a la bacitracina.

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se ha identificado un gran número de constituyentes somáticos y productos extracelulares en la bacteria que en ocasiones actúan como factores de virulencia, como la proteína M, el ácido hialurónico, los ácidos lipoteicoicos, enzimas y toxinas. Su patogenia se esquematiza brevemente en la figura 1. *S. pyogenes* es responsable de un amplio abanico de infecciones más o menos graves que, por orden de frecuencia, son: faringitis, infecciones cutáneas (impétigo y erisipela) y de tejidos blandos, sepsis puerperal, neumonía, endocarditis, meningitis y artritis. Incluso origina cuadros de fiebre escarlatiniforme y el síndrome del *shock* tóxico, debidos a cepas productoras de toxinas. En los últimos años ha habido un incremento en la notificación de los casos de *shock* tóxico producidos por *S. pyogenes* en Estados Unidos y Europa y, en la mayoría de ellos, las cepas que lo originaban eran productoras de proteína M1 o M3. Todo parece indicar que son estas exotoxinas las que están directamente implicadas en la producción del cuadro.

No obstante, el cuadro clínico más frecuente causado por *S. pyogenes* es la faringitis. Se caracteriza por dolor faríngeo seguido de fiebre, cefalea, náuseas y vómitos. En la exploración física aparece un eritema faríngeo, acompañado de un exudado blanquecino faringoamigdalario en forma de punteado, que tiende a confluir en grandes placas que rellenan las criptas, a veces con aspecto serosanguinolento y adenopatías cervicales de localización anterior y de tamaño moderado. En general, las secuelas de la infección no tratada pueden ser de tipo supurado, como resultado de la diseminación a los tejidos contiguos, o no supuradas como la fiebre reumática y la glomerulonefritis.

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS

El aislamiento e identificación de *S. pyogenes* se realiza para instaurar un tratamiento que evite el riesgo de aparición de las secuelas supuradas y, especialmente, de las no supuradas. El tratamiento de elección es la penicilina. Su eficacia clínica se basa en la excelente sensibilidad que presentan a este antibiótico todas las cepas del agente causal. Pese a que en los últimos 60 años se han usado en todo el mundo grandes cantidades de penicilina y de otros antibióticos β -lactámicos, no se ha constatado la aparición de cepas resistentes o con sensibilidad disminuida a ese antibiótico.

La alergia a la penicilina, confirmada o supuesta, hace que, en un buen número de casos, los clínicos la descarten para el tratamiento, y por precaución, también a los otros antibióticos β -lactámicos. Además, desde 1958, se han publicado numerosos estudios que constatan un cierto porcentaje de fracasos terapéuticos en los tratamientos con penicilina, que oscilan entre el 8 y el 20%. Como la causa no es la resistencia de *S. pyogenes*, se han buscado explicaciones alternativas no siempre convincentes, como son:

1. Teoría de la patogenicidad indirecta debida a la presencia de bacterias productoras de β -lactamasas que colonizan la faringe y destruyen localmente la penicilina impidiendo su acción sobre el estreptococo. Se han implicado a las cepas de *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Bacteroides fragilis*.
2. Teoría de la tolerancia a la penicilina, considerada un tipo de resistencia en la que la acción letal del antibiótico está retardada, dando lugar a que se comporte más como un antibiótico bacteriostático que como bactericida.
3. Ausencia de cumplimiento de la pauta terapéutica por parte del paciente, sobre todo por la disminución del número de dosis y, a veces, por la temprana desaparición de los síntomas. Está demostrado que la disminución de los días de tratamiento aumenta el número de fracasos bacteriológicos y la presencia de complicaciones supuradas locales.
4. Efecto inóculo.

5. Estado de portador de *S. pyogenes*. Se ha demostrado que la erradicación bacteriana en dicho estado es más difícil que la de la enfermedad. Un 10% de los pacientes sintomáticos con faringitis aguda, de los que se aísla *S. pyogenes*, no tienen evidencia serológica de la infección. En el grupo de portadores hay una elevada tasa de fracasos terapéuticos, en algunos casos relacionados con el fracaso en la erradicación.
6. Teoría de la supervivencia bacteriana intracelular, propugnada por Neeman *et al* en 1998, que asume la persistencia de la bacteria dentro de la célula evitando la acción del antibiótico.

Los macrólidos se consideran el tratamiento alternativo en la faringoamigdalitis estreptocócica, donde han demostrado ser tan eficaces y seguros como las penicilinas. Por ello figuran en las guías actuales de terapéutica antimicrobiana y se usan ampliamente. En un reciente estudio realizado en España, se constata que más del 15% de las faringitis en general, no sólo las estreptocócicas, se tratan con macrólidos. Entre los macrólidos existían escasas diferencias de actividad *in vitro* frente a *S. pyogenes* y en los estudios clínicos de tratamiento de la faringitis estreptocócica realizados mostraron una eficacia similar. Los macrólidos se clasifican, según el número de átomos de su núcleo, en macrólidos de 14, 15 y 16 átomos. De los de 14, son representantes la eritromicina, claritromicina, roxitromicina y diritromicina; de los de 15 átomos, también llamados azálidas, la azitromicina, y de los de 16, la miocamicina, josamicina y espiramicina.

En *S. pyogenes* existe un mecanismo de resistencia a los macrólidos que se adquiere a través de plásmidos y transposones portadores de uno de los genes *erm* (*erythromycin ribosomal methylase*). Estos genes codifican una metilasa que, cuando se expresa, dimetila un residuo específico de adenina del RNA ribosómico 23S (A2058, según numeración de *Escherichia coli*), induciendo un cambio conformacional que impide la unión a su lugar de acción tanto de los macrólidos como de las lincosamidas y estreptograminas B. Este patrón fenotípico se denomina resistencia MLS_B. La expresión del gen *erm* puede ser constitutiva o inducible (resistencia disociada). Cuando la expresión es inducible depende, entre otras cosas, de la capacidad inductora del antibiótico. Las cepas con resistencia inducible se muestran resistentes a los macrólidos de 14 y 15 átomos y, en algunos casos, “aparentemente” sensibles a macrólidos de 16 átomos y a las lincosamidas, aunque en realidad deben considerarse resistentes. Por ello, cuando una cepa presenta este mecanismo de resistencia se pierde la sensibilidad a todos los macrólidos y lincosamidas, así como a las estreptograminas B. En estudios recientes, se ha encontrado para esta especie una relación importante entre la presencia del gen *ermB* y la expresión de un fenotipo MLS_B constitutivo, y entre la presencia del gen *ermTR* y la expresión de un fenotipo MLS_B inducible, aunque no siempre es así y, a veces, se presentan los dos genes de resistencia a los macrólidos en la misma cepa, lo que dificulta la deducción, a partir del fenotipo, del posible gen implicado en la resistencia.

En nuestro país, como en otros muchos lugares del mundo, las cepas de *S. pyogenes* eran casi uniformemente sensibles a todos los macrólidos. La frecuencia de resistencia a la eritromicina, entre finales de los 80 y principios de los 90, oscilaba entre el 0-3%. En 1992, se describió en Finlandia una prevalencia elevada de cepas resistentes a la eritromicina que, en las de origen faríngeo, había pasado del 5% en 1988 al 11% en 1990, e incluso porcentajes superiores (entre el 10-20%) según el área geográfica, a finales de esa década. Muchas de esas cepas presentaban un patrón desconocido hasta entonces en *S. pyogenes*: resistencia a los macrólidos de 14 y 15 átomos pero sensibilidad a los de 16 y a las lincosamidas. Este patrón, distinto del conferido por el gen *erm*, se llamó fenotipo M o “nueva resistencia”. En 1996 se identificó el mecanismo, que consiste en un sistema de expulsión activa codificado por el gen *mef* (*macrolide efflux*), que expulsa selectivamente los macrólidos de 14 y 15 átomos, pero no los de 16 ni las lincosamidas. Los genes *mefA*, originalmente descubierto en *S. pyogenes*, y *mefE*, descrito inicialmente en *Streptococcus pneumoniae*, tienen una homología del 90% y, recientemente, se han incorporado a una

misma clase de determinantes de resistencia a los macrólidos denominada *mefA*. Genes de esta clase se han encontrado en diferentes géneros de bacterias grampositivas, tales como *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Micrococcus*, así como en otros estreptococos, como los del grupo C y G de la clasificación de Lancefield. Estos genes nunca se han detectado en DNA extracromosómico y, en algunos casos, se han transferido por conjugación. Recientemente se han encontrado como parte del transposón Tn1217.1.

Este nuevo mecanismo de resistencia se ha extendido rápidamente, al menos en *S. pyogenes*. Datos recientes de resistencia a la eritromicina recogidos en distintos puntos de la geografía arrojan resultados muy dispares, confirmando aún más la diferencia de distribución de las cepas resistentes. Concretamente, en Taiwan, entre 1992 y 1995, había un 40,9% de cepas resistentes, siendo el 61,7% del fenotipo M y, en 1998, se alcanzó la cifra del 71%, siendo el 90,9% del fenotipo M. En Italia, las cifras de resistencia a la eritromicina son del 45%, con sólo un 30% del fenotipo M; en otros países europeos las cifras son menores: 12,7% (10% fenotipo M) en Berlín, 6,4% (84% fenotipo M) en Bélgica, o 6,2% (2,8% fenotipo M) en Francia. En España, diversos estudios realizados a mediados de los noventa en distintas zonas de nuestro país pusieron de manifiesto un importante aumento de la resistencia de *S. pyogenes* a la eritromicina, fundamentalmente por cepas con el fenotipo M. En dos estudios multicéntricos nacionales de cepas recogidas entre 1997 y 1998, entre el 24 y el 27% de las cepas eran resistentes a ese antibiótico, presentando la gran mayoría un fenotipo M.

La mayor parte de las cepas resistentes pertenecen a unos pocos clones, o al mismo clon. En España, Pérez-Trallero *et al.* (1999), demostraron que la mayoría de las cepas que tenían el fenotipo M pertenecían a dos clones, mientras que las cepas con fenotipo MLS_B se agrupaban en múltiples clones. En Finlandia, Kataja *et al.* en 1998, detectan que el 88% de las cepas con fenotipo M eran del mismo clon. Sin embargo, en Taiwan, la gran mayoría de las cepas con fenotipo MLS_B eran del mismo clon, mientras que las del fenotipo M pertenecían a 15 clones distintos.

Las cepas resistentes *in vitro* a los macrólidos se han correlacionado *in vivo* con cifras más bajas de erradicación. Un estudio de Valardo *et al.*, en 1998, demostró que, en el 80% de los pacientes tratados con macrólidos que tenían cepas sensibles a la eritromicina, se erradicaba *S. pyogenes* mientras que, en los que tenían cepas resistentes, sólo había erradicación tras el tratamiento con macrólidos en el 60% de los casos.

Esta nueva resistencia tiene implicaciones para los laboratorios de Microbiología. Actualmente, muchos laboratorios no determinan la sensibilidad antibiótica de los aislamientos faríngeos de *S. pyogenes*, asumiendo que todos son sensibles a la penicilina G y, casi todos, a los macrólidos. Si acaso, se prueba la eritromicina y se asume que el resultado vale para todos los macrólidos. Creemos que esta actitud debe modificarse, realizando pruebas de sensibilidad a la eritromicina y también a la clindamicina o un macrólido de 16 átomos. La técnica más apropiada es la descrita en 1993 por Sepälä quién, para identificar los fenotipos, recomienda utilizar un disco de eritromicina de 15 µg y otro de clindamicina de 2 µg en una placa de agar sangre inoculada con la cepa de *S. pyogenes* que queremos evaluar. Después de 24 h de incubación a 35 °C, cuando se observa un estrechamiento en la zona próxima del halo de inhibición de la clindamicina, en presencia del disco de eritromicina, se define como un fenotipo MLS_B inducible. Cuando la cepa presenta resistencia a la clindamicina, confirmada por el método de microdilución, y no existe el estrechamiento de su halo de inhibición, estamos ante un fenotipo MLS_B constitutivo. El fenotipo M se caracteriza por la sensibilidad a la clindamicina y la resistencia a la eritromicina, sin estrechamiento del halo de inhibición del primero de estos antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

- ALÓS JI, ARACIL B, OTEO J, TORRES C, GÓMEZ-GARCÉS JL AND THE SPANISH GROUP FOR THE STUDY OF INFECTION IN THE PRIMARY HEALTH CARE SETTING. High prevalence of erythromycin-resistant and miocamycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes*: results of a multicenter study performed in 1998 in Spain. J Antimicrob Chemother 2000; 45:605-609.
- KATAJA J, HUOVINEN P, MUOTIALA A, *et al.* Clonal spread of group A *Streptococcus* with the new type of erythromycin resistance. J Infect Dis 1998; 177:786-789.
- NEEMAN R, KELLER N, BARZLAI A, KORENMAN Z, SELA S. Prevalence of internalisation-associated gene, *prtF1*, among persisting group-A streptococcus strains isolated from asymptomatic carriers. Lancet 1998; 352:1974-1977.
- PÉREZ-TRALLERO E, URBIETA M, MONTES M, AYESTARÁN I, MARIMÓN JM. Emergence of *Streptococcus pyogenes* strains resistant to erythromycin in Gipuzcoa, Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17:25-31.
- PÉREZ-TRALLERO E, MARIMÓN JM, MONTES M, ORDEN B, DE PABLOS M. Clonal differences among erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Spain. Emerg Infect Dis 1999; 5:235-240.
- RICE L, BONOMO RA. Genetic and biochemical mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *En*: Lorian V (ed). Antibiotics in laboratory medicine, 4^a ed. Baltimore: William & Wilkins, 1996; pp 453-501.
- SEPPÄLÄ H, NISSINEN A, JÄRVINEN H, *et al.* Resistance to erythromycin in group A streptococci. N Engl J Med 1992; 326:292-297.
- SEPPÄLÄ H, NISSINEN A, YU Q, HUOVINEN P. Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. J Antimicrob Chemother 1993; 32:885-891.
- SUTCLIFFE J, TAIT-KAMRADT A, WONDRACK L. *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:1817-1824.
- VARALDO PE, DEBBIA EA, NICOLETTI G, *et al.* Nation-wide survey in Italy of treatment of *Streptococcus pyogenes* pharyngitis in children: influence of macrolide resistance on clinical and microbiological outcomes. Clin Infect Dis 1998; 29:869-873.
- YAN JJ, WU HM, HUANG AH, FU HM, LEE CT, WU JJ. Prevalence of policlonal *mefA*-containing isolates among erythromycin-resistant group A streptococci in southern Taiwan. J Antimicrob Chemother 2000; 38:2475-2479.

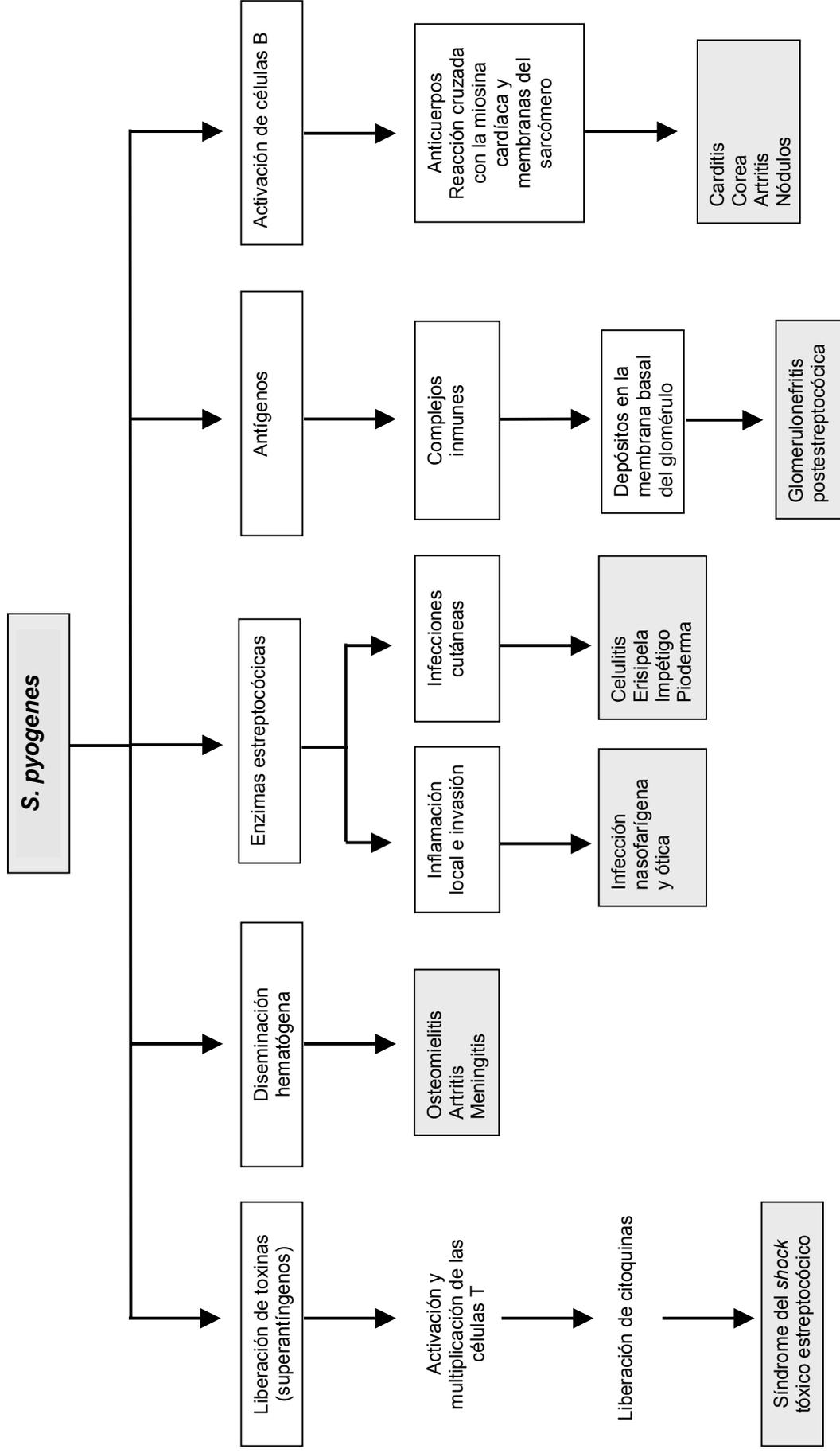


Figura 1. Patogenia de las infecciones por *S. pyogenes*.

