

# *Resistencia del Streptococcus pyogenes del Grupo A Frente a los Antibióticos en Brasil*

Rosângela S. L. de Almeida Torres

En la era previa a los antibióticos, las enfermedades estreptocócicas eran temidas, frecuentes y altamente letales. En 1908, el reporte de 177 casos de fiebre escarlatina /100.000 habitantes representaba un 12% de mortalidad. Las altas tasas de incidencia de la enfermedad se encontraron tanto en las aulas como en casa. La introducción de la penicilina en la terapéutica antimicrobiana, fue un evento extraordinario que cambió el perfil epidemiológico de las infecciones, reduciendo drásticamente no sólo el número de casos sino también sus tasas de mortalidad. Aunque el uso de agentes terapéuticos antimicrobianos en el tratamiento de infecciones bacterianas fue visto con gran entusiasmo, la aparición de varios microorganismos resistentes a la penicilina en la primera década de la introducción de este fármaco, llevó a la industria farmacéutica a buscar nuevos fármacos, más potentes y con un espectro más amplio de acción. Hoy en día, somos conscientes de que existen microorganismos que no responden a ningún antibiótico conocido.

En contraste con este panorama sombrío, el *Streptococcus pyogenes* del grupo A (GAS - Group A *Streptococcus pyogenes*) sigue siendo particularmente susceptible a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en los estados de Paraná, São Paulo, Río de Janeiro y en el Distrito Federal de Brasil, así como en varias otras regiones del mundo, demuestran la absoluta susceptibilidad del GAS a la penicilina por lo cual sigue siendo la primera opción terapéutica en el tratamiento de infecciones causadas por este microorganismo.

Hemos revisado la susceptibilidad del GAS a varias clases de antimicrobianos que se han utilizado habitualmente en la práctica clínica a lo largo de 17 años. De un total de 1.112 muestras analizadas, 626 (56%), se aislaron a partir de portadores faríngeos; 357 (32%) pertenecían a pacientes con faringitis, y 129 (12%) de pacientes que sufrieron de otras infecciones. La penicilina mantuvo niveles constantes de Concentración Inhibitoria Mínima (MIC - *minimal inhibitory concentration*), con un rango desde 0,015 hasta 0,03 g/ $\mu$ g/mL.

Como se puede observar en la **Tabla 1**, las diversas formulaciones, dosis y vías de administración de penicilina alcanzaron altos niveles en sangre o similares a la MIC presentados por el GAS.

En base a su alta incidencia y a la diversidad de las infecciones causadas por GAS, los resultados mostraron que era uno de los principales patógenos humanos. Su reservorio natural es el tracto respiratorio y la piel, donde puede permanecer sin causar ninguna enfermedad o puede progresar a faringitis/amigdalitis o impétigo/pioderma, seguida o no de fiebre escarlatina. Además, puede predisponer a enfermedades autoinmunes tales como la fiebre reumática (FR)

y la glomerulonefritis aguda (GNA). Desde estos sitios primarios (orofaringe y piel), la bacteria puede acceder tejidos estériles causando enfermedades invasivas como la neumonía, bacteriemia, meningitis, celulitis, fascitis necrotizante (FN) y el síndrome de shock tóxico estreptocócico (SSTS) - algunos de los cuales son enfermedades severas y mortales. Las interacciones entre el patógeno y el huésped contribuyen al desarrollo y gravedad de las infecciones invasivas. Tales interacciones pueden variar de acuerdo a la cepa del GAS (tipo M), su virulencia, susceptibilidad antimicrobiana, y a las características de cada individuo, en la modulación de una respuesta inflamatoria inmune en el huésped.

**Tabla 1.** Las concentraciones de penicilina en el suero (U/mL<sup>3</sup>)

	U/mL <sup>3</sup>
Penicillin G Potásica (infusión continua/24h 20,000,000 U endovenosa)	27
Penicillin G Procaínica (600,000 U IM inyección)	Máximo = 5 Mínimo = 0,16
Penicillin G Benzatínica (1,200,000 U IM inyección)	Máximo = 0,12 24 horas= 0,03 Después de 14 días = 0,02

La faringitis estreptocócica es frecuente en nuestro medio ambiente y afecta principalmente a los niños en edad escolar (15 a 30% de los casos), la población susceptible para los más de 200 tipo-M de GAS que existen. Varios tipos de GAS se clasifican en tipo-M, según las diferencias en las fimbrias, que son apéndices compuestos por la proteína M, que se encuentran en la superficie celular bacteriana. Aunque cada tipo M induce una respuesta inmune particular, una infección por un tipo M específico, proporciona inmunidad a ella, no obstante el niño permanece susceptible a otros tipos. Por esta razón es que existen menos casos en adultos, una vez que las personas sufren de una serie de infecciones con diversas cepas se vuelven inmunes a ellos. Las infecciones en adultos representan aproximadamente 5 a 10% de los casos.

Los macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina) son antimicrobianos importantes para el tratamiento de las infecciones estreptocócicas en los casos que presentan fracaso al tratamiento con o reacciones alérgicas a la penicilina. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede con la penicilina, el GAS ha desarrollado resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B (fenotipo MLS<sub>B</sub>) a través de múltiples mecanismos, entre los cuales presentan modificaciones ribosomales (adquisición de genes *ermA*, *ermB*) y la salida activa de la droga (gen *mefA*). La susceptibilidad de GAS a los macrólidos ha variado significativamente en las distintas regiones del mundo, y está especialmente vinculado al abuso del uso de estos fármacos en la terapia. Tasas muy altas de resistencia han sido reportados en Japón (80%), Taiwán (63%) y en Corea (20,2%), así como en varios países europeos como Italia, Francia, Grecia y España, que tienen tasas de 56,3 %, 22,4%, 24% y 21,3%, respectivamente.

Tasas diferentes de resistencia a los macrólidos, se han encontrado en las Américas. Canadá reportó una tasa de 2,1% (2003) que se elevó hasta el 14,4%

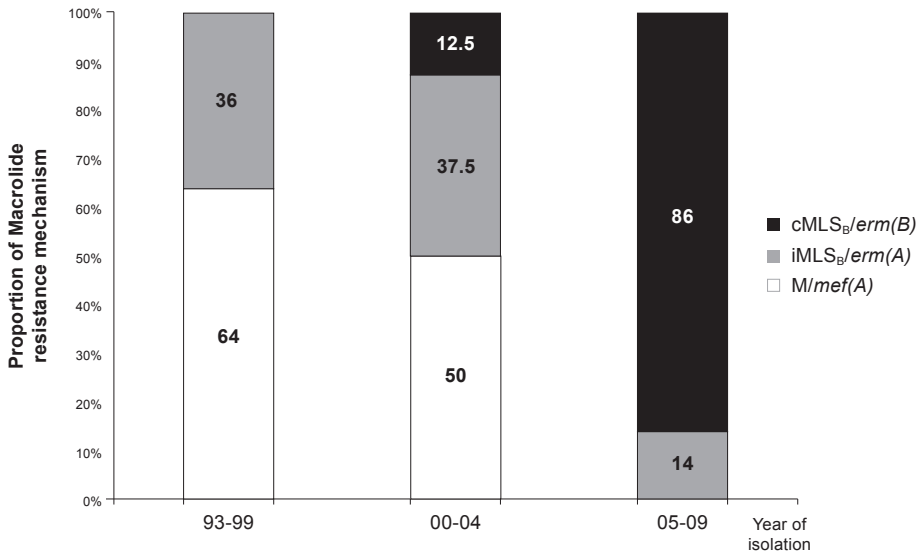
en los años siguientes. Una resistencia promedio del 6,8% a la eritromicina fue encontrada en varios centros médicos que se examinaron en los EE.UU (2005). Argentina, ubicado en la misma región geográfica mostró tasas que iban de 0,5 a 14,1% (2004).

Pocos estudios se han llevado a cabo en Brasil. En Río de Janeiro (2003), 357 cepas de GAS fueron analizadas y sólo el 1,6% fue resistente a la eritromicina. En el mismo año, 145 muestras de São Paulo, Brasilia y Florianópolis fueron analizadas en un estudio (*ProTekt Surveillance Study*) que reportó una resistencia de 6,2%. En otro estudio llevado a cabo en Brasilia (2010), no se identificó ninguna resistencia entre las 130 cepas de GAS analizadas.

De las 1.112 cepas de GAS analizadas en nuestro estudio, 739 habían sido aisladas antes del año 2000 y presentaron una resistencia de 2,9% a la eritromicina. Después del 2000, 373 muestras fueron analizadas, y la tasa de resistencia fue de un 4,0% ( $p = 0,001$ ). La tasa de resistencia a la eritromicina es baja en Brasil cuando se compara con los resultados obtenidos en otros países; sin embargo, una tendencia a la alza se observó principalmente durante el último año de nuestro estudio (2009), cuando se encontró una resistencia a la eritromicina de 15,6% entre 32 muestras analizadas.

En 2004 se observó la aparición de un clon de GAS M-tipo 22, resistente tanto a eritromicina como a la clindamicina ( $cMLS_B / ermB$ ), el cual no había sido descrito en Brasil. El mismo fenotipo de resistencia se encontró de nuevo en los años siguientes (2005 - 2009), que también incluía otros tipos de M-(11, 28, 73, 76) (**Figura 1**).

**Figura 1.** Mecanismos de resistencia a macrólidos - De 1993 a 2009



1993–2009: 739 isolates (*mef(A)* [N = 9], *erm(A)* [N = 5]); 00–04: 194 isolates (*mef(A)* [N=4], *erm(A)* [N = 3] and *erm(B)* [N=1]); 05-09: 179 isolates *erm(A)* [N = 1], *erm(B)* [N=6]).

Los tipos-M 11 y 28 fueron responsables de las altas tasas de doble resistencia a la eritromicina y clindamicina reportados en países europeos como Francia (2004), Bélgica (2005) y España (2010), y mostraron un gran potencial para la diseminación. Sorprendentemente, la resistencia a la eritromicina se asoció significativamente con faringitis ( $p < 0,001$ ). En comparación con otras manifestaciones clínicas, el grupo de faringitis asoció un riesgo relativo de adquirir una GAS resistentes a eritromicina de 4,7 (95% CI: 2,1% -10,1%).

Tomando en cuenta lo anterior, algunos fracasos de tratamiento han sido reportados a pesar de la susceptibilidad total de GAS a la penicilina. Una de las posibles explicaciones para esto es que algunas cepas de GAS tienen la capacidad de internalizarse en las células epiteliales. La penicilina no penetra en las células eucariotas por lo tanto, la internalización proporciona al microorganismo un nicho de supervivencia. Las cepas que contienen genes de invasión-adhesión, son responsables del fracaso en la erradicación del GAS después del tratamiento con penicilina, y contribuyen a mantener el estado de portador y a la recurrencia de la infección estreptocócica.

Por otro lado, los macrólidos producen niveles de actividad en las células eucariotas y procariontas. Así, se están convirtiendo en los fármacos de elección para el tratamiento y la erradicación de las infecciones causadas por estos microorganismos.

Algunos países han observado con preocupación una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de genes que promueven la internalización de GAS en las células epiteliales y la resistencia a los macrólidos. Por lo tanto, los macrólidos se deben utilizar de manera racional. El uso indiscriminado de dichas drogas resulta en la selección de cepas resistentes de GAS que fácilmente se difunden entre la población.

Además del aumento creciente de la resistencia a la eritromicina y clindamicina reportada en las últimas décadas en muchos países, la aparición de clones altamente virulentos que llevan el regreso de graves enfermedades estreptocócicas en varias partes del mundo, también ha sido detectado. En 2011, el estado de Paraná registró un aumento en el número de casos graves causadas por GAS (faringitis complicadas, fiebre escarlatina, neumonías, meningitis, la neurofibromatosis y la SSTS), algunos de ellos seguidos por la muerte.

Brasil está pasando por una fase de profundos cambios en lo que respecta al uso de los antimicrobianos. En octubre 25, 2010, ANVISA (Agencia Nacional Brasileña de Vigilancia Sanitaria) emitió una Resolución (RDC 44) que prohíbe la venta de antibióticos sin receta. Este fue un paso muy importante para reducir el uso indiscriminado de antibióticos por parte de la población. El primer paso ha sido tomado. Por otro lado, si los microorganismos desarrollan aún más habilidades para sobrevivir y multiplicarse dentro de los tejidos humanos, los seres humanos debemos estar listos para reconocerlo y administrar el tratamiento apropiado. El uso racional de los antimicrobianos puede reducir el peligro de repetir los escenarios del pasado, cuando, debido a la falta de medicamentos eficaces, las infecciones por estreptococos se convertían en condiciones severas.

## Lecturas recomendadas

1. Antibióticos na Prática Médica. Vicente Amato Neto, et al. 4 ed. Rev. e Ampl., São Paulo, Roca, 1994.
2. Carapetis J R, Steer AC, Mulholland E K & Weber M. Review The global burden of group A streptococcal diseases. Review Literature And Arts Of The Americas. 2005, 5, 685-694.
3. Johansson L, Thulin P, Low DE & Norrby-Teglund A. Getting under the skin: the immunopathogenesis of *Streptococcus pyogenes* deep tissue infections. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2010, 51 (1), 58-65.
4. Ostheimer, M. Scarlet fever during 1915 in Philadelphia. American Journal Of Public Health: The Journal Of The American Public Health Association, Philadelphia, 1916, 6 (10), 1104-1108.
5. Passali, D, Lauriello M, Passàli GC, Passàli FM, Bellussi L. Group A *Streptococcus* and its antibiotic resistance. Acta Otorhinology Aryngologica Itálica. 2007, 27, 27-32.
6. Rosa RD, Avolio M, Stano P, Modolo ML, Camporese A. Scomparsa della resistenza di *Streptococcus pyogenes* ai macrolidi in un'area del nord est e possibile nesso con il razionale utilizzo di molecole long-acting. Le Infezioni in Medicina. 2009, v. 2, p. 82-87.
7. Torres RSLA, Torres RPA, Smeesters PR, Palmeiro JK, Messias-Reason IJ, Dalla-Costa LM. Group A *Streptococcus* antibiotic resistance in southern Brazil: a 17-year surveillance study. Microb Drug Resist. 2011, 17 (2), 313-9.
8. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. N Engl J Med. 2011, 17, 364 (7), 648-55.