

# Sensibilidad a antimicrobianos del estreptococo del grupo B de transmisión vertical. Estudio multicéntrico

Juan José González<sup>a</sup> y Antonia Andreu<sup>a</sup> en representación del Grupo de Estudio de Infección Perinatal (GEIP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. <sup>b</sup>Grupo de Estudio de Infección Perinatal: Pedro Alomar (Hospital Son Dureta, Palma Mallorca); María Antonia Blanco (Hospital Santa Cristina, Madrid); Ana Bordes (Hospital Gran Canarias Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria); Jordi Bosch (Hospital Clínic-Maternitat, Barcelona); Juana Cacho (Hospital Getafe, Madrid); Ana Cid (Hospital Costa, Burela, Lugo); Amparo Coira (Hospital Xeral-Calde, Lugo); Marina de Cueto (Hospital Virgen Macarena, Sevilla); Eva Dopico (Laboratorio Clínic l'Hospitalet, Barcelona); José María García-Arenzana (Hospital Donosti, Donosti); Alberto Gil y Ana Mazón (Ambulatorio General Solchaga, Pamplona); Concepción Gimeno (Hospital Clínic, Valencia); Celia Guardia (Clínic del Barcelonés Nord i Vallés Oriental, Badalona); Soledad Illescas (Hospital Virgen Altargracia Manzanares; Ciudad Real); Teresa Juncosa (Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat); Josep Lite (Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa); Rocío Martínez y Beatriz Orden (Centro Esp. Argüelles, Madrid); María Pilar Pérez (Hospital Río Ortega, Valladolid); Manuela Rebollo (Hospital Infanta Cristina, Badajoz); Manuel de la Rosa (Hospital Virgen Nieves, Granada); María Rodríguez (Hospital Arquitecto Marcide, Ferrol); Isabel Sanfeliu (UDIAT-Centre Diagnòstic, Cooperació Parc Taulí, Sabadell); Francisca Sanz (Hospital 12 Octubre, Madrid); Pilar Villanueva (Ambulatorio Nuestra Señora de Estibáiz, Vitoria) y Lluís Viñas (Institut Dexeus, Barcelona).

**INTRODUCCIÓN.** Estudiar el porcentaje de estreptococos del grupo B (EGB) resistentes a macrólidos y lincosamidas y valorar las alternativas profilácticas aplicables intraparto a las gestantes alérgicas a la penicilina y colonizadas por una cepa de EGB resistente a estos antibióticos.

**MÉTODOS.** Estudio multicéntrico realizado con 131 cepas de EGB aisladas entre 1997-2002 de recién nacidos con sepsis precoz y 479 cepas obtenidas durante el 2002 de vagina o recto de gestantes.

**RESULTADOS.** El 100% de los EGB fueron sensibles a penicilina, ampicilina, vancomicina, quinupristina/dalfopristina, levofloxacino y teicoplanina. La resistencia a eritromicina y azitromicina fue del 12,45%, a clindamicina del 11,80%, a josamicina del 11,31%, a telitromicina del 1,80% y a fosfomicina del 0,32%. Sesenta y nueve cepas mostraron un fenotipo de resistencia  $MLS_B$  constitutivo, 4  $MLS_B$  inducible, tres un fenotipo M y tres fueron resistentes a clindamicina y sensibles a macrólidos. La concentración inhibitoria mínima (CIM) a eritromicina y azitromicina fue superior a 32 mg/l en más del 85% de los EGB  $MLS_B$  constitutivos, entre 0,5 y 4 mg/l en los  $MLS_B$  inducibles y de 4 mg/l en fenotipo M. Cincuenta y una cepas sensibles a telitromicina (todas ellas con fenotipo  $MLS_B$  constitutivo) mostraron una inducción de resistencia a este antibiótico al enfrentarlas a eritromicina. No existieron diferencias significativas al comparar las resistencias entre EGB productores de sepsis neonatal y colonizantes, ni entre los procedentes de distintas zonas geográficas.

**CONCLUSIONES.** La elevada tasa de resistencias a macrólidos y lincosamidas obliga a practicar estudio de sensibilidad a aquellos EGB que colonizan a gestantes alérgicas a la penicilina.

**Palabras clave:** EGB. Resistencias a macrólidos y lincosamidas. Profilaxis.

Susceptibility of vertically transmitted Group B streptococci to antimicrobial agents. Multicenter study

**INTRODUCTION.** To investigate the susceptibility of group B streptococci (GBS) to macrolides and lincosamides and assess alternatives for intrapartum chemoprophylaxis in women allergic to penicillin and colonized by a GBS strain resistant to these antibiotics.

**METHODS.** Multicenter study performed with 131 strains isolated between 1997-2002 from newborns diagnosed with early-onset GBS disease and 479 strains collected in 2002 from the vagina or rectum of pregnant women.

**RESULTS.** All the GBS (100%) were susceptible to penicillin, ampicillin, vancomycin, quinupristin/dalfopristin, levofloxacin and teicoplanin. Resistance rates were as follows: 12.45% to erythromycin and azithromycin, 11.80% to clindamycin, 11.31%, to josamycin, 1.80% to telithromycin and 0.32% to fosfomicin. Seventy-nine strains had a constitutive  $MLS_B$  phenotype of resistance, 4 an inducible  $MLS_B$  phenotype, 3 an M phenotype and 3 were resistant to clindamycin but susceptible to macrolides. The MIC for erythromycin and azithromycin was > 32 mg/L in more than 85% of GBS strains with a constitutive  $MLS_B$  phenotype, from 0.5 to 4 mg/L in those with an inducible  $MLS_B$ , and 4 mg/L in those with phenotype M. Fifty-one telithromycin-sensitive strains (all with a constitutive  $MLS_B$  phenotype) showed induced resistance to telithromycin when erythromycin was

Correspondencia: Dra. A. Andreu-Domingo.  
Servicio de Microbiología. Hospital Vall d'Hebron.  
P.<sup>o</sup> Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.  
Correo electrónico: anandreu@vhebron.net

Manuscrito recibido el 25-8-2003; aceptado el 20-11-2003.

Al final del artículo se ofrece la relación del resto de miembros del Grupo de Estudio de Infección Perinatal (GEIP) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC).

present. No significant differences in antimicrobial resistance were found between GBS strains producing invasive neonatal disease and maternal isolates, or among strains from different geographic areas.

**CONCLUSIONS.** The high rate of resistance to macrolides and lincosamides in our area makes susceptibility testing mandatory for GBS strains isolated from pregnant women allergic to penicillin.

**Key words:** GBS. Macrolide and lincosamide resistance. Prophylaxis.

## Introducción

*Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B (EGB) es el principal agente causal de sepsis neonatal precoz, estimándose que en ausencia de cualquier intervención afecta a tres de cada mil recién nacidos vivos<sup>1,2</sup>. Sin embargo, la incidencia de la enfermedad puede reducirse hasta un 0,26 por mil<sup>3,4</sup> cuando se administra profilaxis antibiótica intraparto, a las mujeres de cuya vagina y/o recto se aísla EGB, en el estudio de colonización practicado a las 35-37 semanas de gestación. El antibiótico recomendado para la profilaxis es la penicilina G intravenosa, administrada como mínimo 4 h antes del parto<sup>5</sup>. La ampicilina se contempla como una alternativa aceptable. En pacientes alérgicas a los antibióticos betalactámicos se recomienda eritromicina o clindamicina<sup>6-10</sup>.

El EGB sigue siendo sensible a la penicilina G sin que hasta el momento se haya descrito ninguna cepa resistente. Por el contrario, la resistencia a los macrólidos y lincosamidas se ha ido incrementando, aunque con notables diferencias entre distintas zonas geográficas.

En este trabajo se analiza la sensibilidad a 23 antimicrobianos de cepas de EGB, procedentes de distintos puntos de España, aisladas de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) de recién nacidos con diagnóstico de sepsis precoz y de muestras vagino-rectales de gestantes. El objetivo es valorar el porcentaje de EGB resistentes a macrólidos, lincosamidas, estreptograminas y cetólidos y analizar cuáles podrían ser las alternativas profilácticas aplicables intraparto a las mujeres alérgicas a la penicilina y colonizadas por una cepa de EGB resistente a eritromicina y clindamicina.

## Métodos

### Cepas

Estudio multicéntrico en el que se evalúa la sensibilidad de 610 cepas de EGB. De ellas, 131 se aislaron entre 1997 y 2002 de la sangre o LCR de recién nacidos menores de 7 días con diagnóstico de sepsis precoz. Las restantes 479 se obtuvieron durante el año 2002 de la vagina o del recto de mujeres entre las semanas 35 y 37 de gestación.

Los 610 aislamientos de EGB procedían de 25 instituciones repartidas por toda la geografía española. En la tabla 1 se describen las 25 instituciones, agrupándolas en cuatro zonas geográficas, y se detalla el número de cepas de colonización y de sepsis que aportó cada una de ellas. El estudio se centralizó y realizó en el Servicio de Microbiología del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

### Antibióticos evaluados

La sensibilidad a penicilina, ampicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, cefotaxima, cefepima, imipenem, vancomicina, teicoplanina, eritromicina, josamicina, azitromicina, clindamicina, quinupristina/dalfopristina, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, cloranfenicol, rifampicina, tetraciclina y gentamicina, se estudió mediante la técnica de microdilución utilizando el panel de Sensititre STRHAEI (lote B2212) (Trek Diagnostic Systems Ltd., England). El inóculo se preparó a partir de un cultivo de EGB de 24 h en agar sangre, realizando una suspensión en suero fisiológico McFarland 0,5. De ella, se transfirieron 50 µl a un caldo Mueller-Hinton suplementado con sangre de caballo lisada (Maim®, Vic) y se dosificó a razón de 100 µl por pocillo. Los paneles se incubaron a 37 °C en 5% dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y la lectura se efectuó a las 24 y 48 h. Los puntos de corte para categorizar cada antibiótico fueron los recomendados por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)<sup>11</sup>.

La sensibilidad a telitromicina y fosfomicina se estudió mediante la técnica de disco-difusión en placas con Mueller-Hinton y sangre de cordero desfibrinada al 5%. El inóculo se preparó en suero fisiológico

**TABLA 1. Centros participantes y número de cepas de EGB aportadas por cada uno de ellos**

	Número de cepas		
	Total	Colonización	Sepsis
<b>Zona norte</b>	<b>122</b>	<b>107</b>	<b>15</b>
A. Gral. Solchaga. Pamplona	25	24	1
A. Ntra. Sra. Estibaliz. Vitoria	11	11	0
Hospital Arquitecto Marcide. Ferrol	25	25	0
Hospital Donosti. Donosti	36	24	12
Hospital Xeral y H. da Costa. Lugo	25	23	2
<b>Zona Mediterráneo</b>	<b>204</b>	<b>133</b>	<b>71</b>
Cooporació Parc Taulí. Sabadell. Barcelona	13	12	1
Hospital Clínic-Maternitat. Barcelona	24	12	12
Hospital Clínic Universitario. Valencia	33	24	9
Hospital Mútua de Terrassa. Barcelona	14	9	5
Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues. Barcelona	21	13	8
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca	9	0	9
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona	36	9	27
Institut Dexeus. Barcelona	16	16	0
L. Clínic BCN Nord i VO Barcelona	27	27	0
L. Clínic l'Hospitalet. Barcelona.	11	11	0
<b>Zona centro</b>	<b>165</b>	<b>159</b>	<b>6</b>
Centro Especialidades Argüelles. Madrid	19	19	0
Hospital Doce de Octubre. Madrid	26	26	0
Hospital de Getafe. Madrid	26	22	4
Hospital Infanta Cristina. Badajoz	21	19	2
Hospital Río Ortega. Valladolid	23	23	0
Hospital Santa Cristina. Madrid	23	23	0
Hospital Virgen Altigracia. Ciudad Real	27	27	0
<b>Zona sur</b>	<b>119</b>	<b>80</b>	<b>39</b>
Hospital Dr. Negrín. Gran Canaria	53	25	28
Hospital Virgen Macarena. Sevilla	32	25	7
Hospital Virgen Nieves. Granada	34	30	4
<b>Total</b>	<b>610</b>	<b>479</b>	<b>131</b>

EGB: estreptococo del grupo B.

TABLA 2. Sensibilidad a antimicrobianos de las 610 cepas de EGB estudiadas mediante técnica de microdilución

	CIM (mg/l)			Sensibilidad (%)
	Rango	CIM <sub>50</sub>	CIM <sub>90</sub>	
Amoxicilina-ácido clavulánico	≤ 0,5/0,25	≤ 0,5/0,25	≤ 0,5/0,25	100
Ampicilina	≤ 0,25	≤ 0,25	≤ 0,25	100
Azitromicina	≤ 0,5- > 4	≤ 0,5	> 4	87,55
Cefepima	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	100
Cefotaxima	≤ 0,06-0,25	≤ 0,06	0,12	100
Cefuroxima	≤ 0,5	≤ 0,5	≤ 0,5	100
Ciprofloxacino	≤ 0,5-1	≤ 0,5	1	100
Clindamicina	≤ 0,25-> 0,5	≤ 0,25	> 0,5	88,20
Cloranfenicol	≤ 2- > 8	≤ 2	4	95,41
Eritromicina	≤ 0,25-> 32	≤ 0,25	32	87,55
Gentamicina	> 4	> 4	> 4	100
Imipenem	≤ 0,12	≤ 0,12	≤ 0,12	100
Josamicina	≤ 0,5-> 2	≤ 0,5	> 2	88,69
Levofloxacino	≤ 0,5-1	≤ 0,5	1	100
Moxifloxacino	≤ 0,25-1	≤ 0,25	≤ 0,25	100
Penicilina	≤ 0,03-0,12	0,06	0,06	100
Quinupristina/ Dalfopristina	≤ 1	≤ 1	≤ 1	100
Rifampicina	≤ 1	≤ 1	≤ 1	100
Teicoplanina	≤ 0,25-0,5	≤ 0,25	≤ 0,25	100
Tetraciclina	≤ 2-> 4	> 4	> 4	18,20
Vancomicina	≤ 0,25-1	0,5	0,5	100

EGB: estreptococo del grupo B; CIM: concentración inhibitoria mínima.

equivalente al McFarland 0,5. Las placas se incubaron a 37 °C en 5% CO<sub>2</sub> y la lectura se efectuó a las 24 h. Para el estudio de la telitromicina se emplearon discos OXOID (15 µg) (Oxoid Ltd., England) y para fosfomicina discos ROSCO (70 µg) (Neo-Sensitabs, Rosco, Taastrup). En telitromicina se consideró sensible un halo de inhibición ≥ 22 mm, intermedio 20-21 mm y resistente ≤ 19 mm, según recomendaciones del fabricante. En fosfomicina se consideró sensible un halo de inhibición ≥ 16 y resistente < 16 según recomendaciones de la Société Française de Microbiologie (SFM) en su edición de 2001.

Como controles se utilizaron las cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 y *S. pneumoniae* ATCC 4919.

A las cepas resistentes a eritromicina, azitromicina, clindamicina y telitromicina se les practicó el estudio del fenotipo de resistencia mediante técnica de disco-difusión en el medio Mueller-Hinton suplementado con 5% de sangre de cordero defibrinada, siguiendo la técnica descrita por Seppälä et al<sup>12</sup> con ligeras modificaciones. Se utilizaron discos OXOID (Oxoid Ltd. England) de clindamicina (2 µg), eritromicina (15 µg) y telitromicina (15 µg), dispuestos en este orden, en diagonal y a una distancia de 15-20 mm del disco de eritromicina. La resistencia a eritromicina y clindamicina indica un fenotipo de resistencia constitutivo (MLS<sub>B</sub> constitutivo), mientras que la resistencia a eritromicina y la sensibilidad a clindamicina, pero con un estrechamiento en forma de D en la zona de inhibición de clindamicina próxima al disco de eritromicina indica una resistencia inducible (MLS<sub>B</sub> inducible). Ello traduce que o bien de forma permanente (en el MLS<sub>B</sub> constitutivo) o solamente ante la inducción de la eritromicina (en el caso MLS<sub>B</sub> inducible), el EGB produce una metilasa que actúa a nivel de ribosoma impidiendo la unión del antibiótico con su diana. Cuando el microorganismo se mantiene resistente a la eritromicina y sensible a la clindamicina sin producirse inducción, indica el fenotipo de resistencia M, que consiste en la presencia de un sistema de expulsión activo situado en la

membrana citoplasmática del EGB que expulsa a los macrólidos de 14 y 15 átomos, pero no a los de 16 ni a clindamicina<sup>13</sup>.

A todas las cepas resistentes a eritromicina, azitromicina, clindamicina y/o telitromicina se realizó un E-test (AB BIODISK, Sweden) a este último antibiótico.

### Análisis estadístico

Para evaluar la relación entre la resistencia antimicrobiana y otras variables se utilizó la prueba de chi al cuadrado (χ<sup>2</sup>) de Pearson.

## Resultados

En la tabla 2 se detallan los resultados de las 610 cepas estudiadas mediante la técnica de microdilución. Todos los EGB fueron sensibles a penicilina, ampicilina, vancomicina, quinupristina/dalfopristina, levofloxacino y teicoplanina. Setenta y seis cepas (12,45%) fueron resistentes a eritromicina y azitromicina, 72 (11,80%) a clindamicina y 69 (11,31%) a josamicina.

Las 76 cepas resistentes a eritromicina, lo fueron también a azitromicina. De estas cepas, 69 fueron también resistentes a josamicina y clindamicina. Además, 3 cepas fueron resistentes a clindamicina mientras que se mantuvieron sensibles a eritromicina, azitromicina y josamicina.

Por técnica de disco-difusión, de las 610 cepas de EGB estudiadas, 11 cepas (1,8%) fueron resistentes a telitromicina y dos (0,32%) a fosfomicina.

De las 79 cepas de EGB en las que se estudió la concentración inhibitoria mínima (CIM) a telitromicina por técnica de E-test (correspondientes a las resistentes a macrólidos y lincosaminas), la CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> fue de 0,023 mg/l y 4 mg/l, respectivamente, con un rango comprendido entre 0,023 y superior a 32.

En el estudio del fenotipo de resistencia por disco difusión, 69 cepas mostraron un mecanismo de resistencia MLS<sub>B</sub> constitutivo, 4 cepas un mecanismo de resistencia MLS<sub>B</sub> inducible y tres un fenotipo de resistencia M. En la amplia mayoría (> 85%) de EGB con mecanismo de resistencia MLS<sub>B</sub> constitutivo, la CIM a la eritromicina y azitromicina fue superior a 32 mg/l, mientras que en las 4 cepas con mecanismo inducible se encontraba entre 0,5 y 4 mg/l y en las tres con mecanismo de expulsión activa fue de 4 mg/l.

Al enfrentar el disco de eritromicina al de telitromicina, de las 69 cepas con fenotipo MLS<sub>B</sub> constitutivo, resultó que 11 fueron resistentes a telitromicina, siete fueron sensibles y en las 51 restantes, aunque sensibles, se observó un fenómeno de inducción de resistencia a telitromicina similar, aunque menos intenso, al que ocurría con la clindamicina en las cepas con fenotipo MLS<sub>B</sub> inducible. Este fenómeno de inducción de resistencia a la telitromicina no se produjo en ninguna de las 4 cepas con fenotipo MLS<sub>B</sub> inducible ni en las 3 cepas con fenotipo M. Las CIM a telitromicina estaban comprendidas entre 4 y superior a 32 mg/l en los 11 EGB resistentes a este antibiótico, entre 0,047 y 0,19 mg/l en las 51 cepas con fenotipo MLS<sub>B</sub> constitutivo e inducción de la resistencia a telitromicina, entre 0,032 y 0,094 mg/l en las 7 cepas con fenotipo MLS<sub>B</sub> constitutivo y no inducción de resistencia a telitromicina, entre 0,023 y 0,064 mg/l en las 4 cepas con fenotipo MLS<sub>B</sub> inducible, entre 0,19 y 0,5 mg/l en las 3 cepas con fenotipo M y entre 0,023 y 0,032 en las 3 cepas

resistentes a clindamicina y sensibles a eritromicina y azitromicina.

Los resultados obtenidos al comparar (tabla 3) las resistencias a macrólidos, clindamicina y telitromicina entre las cepas de EGB causantes de sepsis neonatal precoz y las que colonizan a la embarazada, fueron muy similares ( $p = 0,59$  para eritromicina y azitromicina;  $p = 0,84$  para clindamicina;  $p = 0,80$  para telitromicina).

Al comparar la resistencia a los mismos antibióticos entre distintas zonas geográficas, la zona centro presentó la menor tasa de resistencia (eritromicina, 9,1%; azitromicina, 9,1%; clindamicina, 9,1%; telitromicina, 0,8%) mientras que la zona mediterránea la más alta (eritromicina, 15,2%; azitromicina, 15,2%; clindamicina, 13,7%; telitromicina, 3,4%). A pesar de ello, no se observaron diferencias significativas entre las 4 zonas estudiadas ( $p = 0,34$  para eritromicina y azitromicina;  $p = 0,49$  para clindamicina;  $p = 0,17$  para telitromicina).

## Discusión

De los resultados obtenidos se constata que, hasta el momento, ninguna de las cepas de EGB estudiada, tanto las productoras de sepsis neonatal como las colonizantes, ha mostrado resistencia a penicilina ni ampicilina, con CIM<sub>50</sub> y CIM<sub>90</sub> para penicilina de 0,06 mg/l y para ampicilina de inferior o igual a 0,25. Por lo tanto, estos siguen siendo los antibióticos de elección en la profilaxis antibiótica intraparto de las mujeres colonizadas por EGB.

Por el contrario, una resistencia a eritromicina del 12,45% y a clindamicina del 11,8% sitúa a España en un punto en el que se hace difícil recomendar empíricamente la administración intraparto de estos antibióticos a aquellas mujeres colonizadas por EGB y alérgicas a penicilina y, por tanto, obliga, como así se recomienda en los nuevos protocolos de profilaxis<sup>7,10</sup>, a practicar el estudio de sensibilidad a eritromicina y clindamicina a aquellas cepas de EGB que colonizan a las gestantes alérgicas a la penicilina. Ello implica el diseño de una estrategia para poner en conocimiento del microbiólogo que la embarazada en estudio es alérgica a los antibióticos betalactámicos.

Los porcentajes de resistencia de EGB a macrólidos y lincosamidas publicados en la literatura médica muestran grandes variaciones entre zonas geográficas. Así, en nuestro país<sup>14,15</sup>, en dos trabajos realizados recientemente con cepas de EGB humanas causantes de distintos tipos de infección, se comunica una resistencia a eritromicina del 17,4 y 17,3%, respectivamente, y a clindamicina del 12,1 y 13,6%. Refiriéndose exclusivamente a EGB causantes de sepsis neonatal o colonización materna, las cifras publicadas por autores americanos<sup>16-18</sup> oscilan entre un 14 y un 25% de cepas de EGB con resistencia a eritromicina y alrededor del 7% a clindamicina, aunque con notables diferencias entre regiones. Así, en un estudio multicéntrico<sup>17</sup>, la resistencia a eritromicina y clindamicina en California fue del 32 y 12%, respectivamente, mientras que en Florida fue del 8,5 y 2,1%. En este estudio las diferencias entre las distintas zonas de España han sido muy poco importantes.

TABLA 3. Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana, entre cepas de EGB productoras de sepsis neonatal precoz y cepas de colonización materna

	Colonización (n = 479)		Sepsis (n = 131)	
	Número de cepas resistentes	Porcentaje	Número de cepas resistentes	Porcentaje
Eritromicina	58	12,10	18	13,74
Azitromicina	58	12,10	18	13,74
Clindamicina	55	11,48	17	12,97
Telitromicina	9	1,87	2	1,52

EGB: estreptococo del grupo B.

Algunos autores, como Azavedo et al<sup>16</sup>, refieren que las cepas de EGB aisladas en madres colonizadas son más resistentes a macrólidos y lincosamidas que las aisladas en la sangre del neonato (18% frente a 8% de resistencia a eritromicina y 8% frente a 4,5% a clindamicina); sin embargo, Lin et al<sup>17</sup> no encuentran estas diferencias (21,2% frente a 18,5% a eritromicina y 5,7% frente a 9,2% a clindamicina), como tampoco se han encontrado en este estudio (12,1% frente a 13,7% a eritromicina y 11,5% frente a 12,9% a clindamicina).

Los resultados de este estudio coinciden con los de otros autores<sup>14-15</sup> en que la mayoría de cepas de EGB resistentes a macrólidos y lincosamidas aisladas en España poseen el fenotipo MLS<sub>B</sub> constitutivo. Este mismo fenotipo es también el más frecuente en cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas en España, pero no en EE.UU. donde el fenotipo predominante es el M<sup>19</sup>. En *Streptococcus pyogenes* el fenotipo de resistencia a macrólidos y lincosamidas más frecuente, tanto en España como en EE.UU., es el fenotipo M<sup>19-21</sup>.

El antibiótico que los Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)<sup>7</sup> recomiendan administrar a las gestantes alérgicas a penicilina y colonizadas por EGB resistente a macrólidos o lincosamidas es la vancomicina por vía intravenosa a razón de 1 g cada 12 h, hasta el parto. Antes de utilizar vancomicina, los CDC proponen desensibilizar a la paciente alérgica a penicilina o utilizar cefazolina en las pacientes con historia dudosa de alergia, prácticas con frecuencia arriesgadas o de difícil realización en la práctica clínica diaria. En este estudio, la vancomicina ha mostrado una sensibilidad del 100%; sin embargo, muchos obstetras muestran objeciones a su utilización principalmente debido a la posibilidad de emergencia de bacterias grampositivas resistentes a vancomicina (*Enterococcus* y *Staphylococcus aureus*), a la complejidad en su administración y a su toxicidad.

Estas objeciones a la vancomicina, unidas a la alta probabilidad que la resistencia a macrólidos y lincosamidas siga incrementándose, hacen necesaria la búsqueda de otras alternativas profilácticas para las gestantes alérgicas a la penicilina.

Tal y como se ha publicado recientemente<sup>14</sup> telitromicina se presentaría como una buena alternativa. En este estudio se han encontrado un 1,80% de cepas resistentes a telitromicina y además se ha observado que el 73,91% de las cepas con fenotipo de resistencia MLS<sub>B</sub>

constitutivo a macrólidos y lincosamidas, aunque sensibles a telitromicina, producían un fenómeno de inducción de resistencia a la telitromicina al enfrentarla a eritromicina. Por lo que se conoce, en la literatura médica no hay precedentes de la descripción de este fenómeno en EGB; sin embargo, recientemente se ha comunicado en cepas de *S. pneumoniae* con resistencia constitutiva a macrólidos y lincosamidas<sup>22</sup>. Ante ello cabe plantearse si la telitromicina, a largo plazo, podría presentar resistencia cruzada con los macrólidos, tal como ocurre con clindamicina y estreptograminas B y si esta inducción que se observa *in vitro* podría tener alguna trascendencia como para impedir *in vivo* la actividad del antibiótico frente al EGB.

La resistencia cruzada entre macrólidos, lincosamidas y estreptograminas se debe principalmente a la acción de una metiltransferasa que actúa a nivel de 23S ARN ribosomal (ARNr), impidiendo la unión de los antibióticos con el ARNr y por tanto bloqueando su acción. Cada metiltransferasa está codificada por un gen *erm* (*ermB*, *ermTR*, etc.), los cuales pueden añadir uno o dos grupos metil al nucleótido sobre el que actúan (A2058)<sup>23-25</sup>. La dimetilación es la que confiere el fenotipo clásico de resistencia MLS<sub>B</sub><sup>26</sup>. Desde el desarrollo de telitromicina han sido muchos los estudios que han confirmado su buena actividad, por su elevada afinidad por el ribosoma, sobre todo frente bacterias grampositivas resistentes a macrólidos<sup>14,27</sup>, pero esta actividad es variable según la especie sobre la que actúa. Así, por ejemplo, las cepas de *S. pyogenes* que poseen el del gen de resistencia *ermB* expresado de forma constitutiva son resistentes a telitromicina<sup>26-30</sup>, mientras que cuando su expresión es inducible se mantienen sensibles. En cambio, cuando en *S. pneumoniae* se expresa el mismo gen tanto de forma constitutiva como inducible, este microorganismo se mantiene sensible a telitromicina. Esta diferencia interespecífica podría deberse a diferencias en la estructura del ribosoma en las distintas especies de estreptococo, a diferencias en la eficiencia de la dimetilación o a diferencias en el nivel de expresión de la enzima<sup>26</sup>. Así podría sugerirse que, en las cepas de EGB con fenotipo MLS<sub>B</sub> constitutivo e inducción de resistencia a la telitromicina, en ausencia del antibiótico inductor (eritromicina), el nivel basal de producción de la metilasa fuera más elevado que en las cepas sin inducción de resistencia a telitromicina y que este nivel se incrementara todavía más al estar presente la eritromicina. Ello supondría o bien un aumento del número de ribosomas dimetilados o bien un incremento de la eficiencia de la dimetilación, lo que pondría de manifiesto la inducción de la resistencia.

Es pues necesario profundizar en el estudio del mecanismo de acción de la inducción de resistencia a telitromicina en cepas de EGB. De todas formas, hay que tener en cuenta que en la profilaxis de la transmisión vertical del EGB telitromicina se administraría por vía intravenosa y en dosis única por lo que alcanzaría inmediatamente una elevada y sostenida concentración en torrente sanguíneo.

De todas las cepas estudiadas, tres presentaban resistencia a clindamicina mientras que se mantenían sensibles a macrólidos y telitromicina. Tal y como demostraron, Azavedo et al<sup>16</sup> con una cepa de EGB, estas

cepas podrían ser portadoras del gen *linB* (*lincosamide inactivation nucleotidylolation*) que en *Enterococcus faecium* confiere resistencia a la familia de las lincosamidas al inactivar al antibiótico por adición de una adenina<sup>31</sup>.

De los antibióticos estudiados a los que EGB es 100% sensible y podrían constituir otras alternativas profilácticas, quinupristina/dalfopristina no atraviesa la barrera placentaria<sup>32</sup> por lo que no sería de utilidad. Fosfomicina alcanza, después de 150-180 min de su administración, el mismo nivel en el feto que en suero materno<sup>33</sup> y se ha demostrado<sup>34,35</sup> que la administración en la mujer embarazada no entraña ningún peligro para el feto. Levofloxacino atraviesa en un 100% la barrera placentaria<sup>36</sup>; el daño observado en el cartílago articular al administrar dosis elevadas de fluoroquinolonas en animales jóvenes de experimentación, hace que su uso siga restringido en niños, embarazadas y durante el período de lactancia; es previsible que en un futuro próximo se permita su utilización, si se confirma su inocuidad en estas poblaciones. Rifampicina está clasificada por la Food and Drug Administration en la categoría D de riesgo teratógeno y su concentración plasmática en el feto es el 12-33% de la concentración materna<sup>37</sup>. Teicoplanina podría ser otra alternativa, aunque se carecen de estudios farmacocinéticos sobre su comportamiento en barrera placentaria y la circulación fetal.

Se necesita pues, profundizar en el estudio de éstos y otros posibles fármacos, con el fin de encontrar una alternativa a vancomicina, que pueda administrarse intraparto a aquellas gestantes alérgicas a penicilina y colonizadas por EGB resistente a macrólidos o lincosamidas.

#### Agradecimientos

GEIP agradece a AVENTIS PHARMA S.A. la financiación del proyecto, a los Dres. Oscar del Valle del Servicio de Microbiología del Hospital Vall d'Hebron, Josefina Linares del Servicio de Microbiología del Hospital de Bellvitge y Beatriz Mirelis del Servicio de Microbiología del Hospital de Sant Pau de Barcelona, sus consejos metodológicos. A la Consulta Terapéutica del Servicio de Farmacología del Hospital Vall d'Hebron la información sobre fármacos. Al Dr. Guillem Prats del Servicio de Microbiología del Hospital Vall d'Hebron la revisión crítica del manuscrito.

#### Bibliografía

- Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal diseases in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. *MMWR* 1992;41(SS-6):25-32.
- Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. En: Remington J, Klein JO, editors. *Infectious Diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: WB Saunders, 1990; p. 742-811.
- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15-20.
- Andreu A, Sanfeliu I, Viñas LL, Barranco M, Bosch J, Dopico E, et al. Declive de la incidencia de la sepsis perinatal por estreptococo del grupo B -Barcelona 1994-2001-. Relación con las políticas profilácticas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:174-9.
- De Cueto M, Sánchez M, Sanpedro A, Miranda J, Herruzo A, Rosa-Fraile M. Timing of intrapartum ampicillin and prevention of vertical transmisión of group B streptococcus. *Obstet Gynecol* 1998;91:112-4.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A public health perspective. *MMWR* 1996;45(RR-7):1-24.
7. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002;51:1-22.
8. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Neonatología. En: Cabero LL, Miranda J, Larraz J, Salcedo S, Omeñaca F, Andreu A, et al, editores. Recomendaciones para la prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. *Prog Obstet Ginecol* 1998; 41:431-5.
9. Andreu A, De la Rosa M, Cabero L. Justificación de una política de prevención de la enfermedad perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:138-40.
10. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Sociedad Española de Neonatología (SEN). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ). Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFC). Prevención de la infección perinatal por estreptococo del grupo B. Recomendaciones españolas revisadas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:417-23.
11. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard. M7-A5. Vol. 20. Wayne: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
12. Seppälä H, Nissinen A, Yu Q, Huovinen P. Three different phenotypes of erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes* in Finland. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:885-91.
13. Zhong P, Shortridge VD. The role of efflux in macrolide resistance. *Drug Resist Update* 2000;3:325-9.
14. Betriu C, Culebras E, Gómez M, Rodríguez-Avial I, Sánchez BA, Agreda MC, et al. Erythromycin and clindamycin resistance and telithromycin susceptibility in *Streptococcus agalactiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1112-4.
15. Aracil B, Miñambres M, Oteo J, De la Rosa M, Gómez-Garcés JL, Alós I. Susceptibility of strains of *Streptococcus agalactiae* to macrolides and lincosamides, phenotype patterns and resistance genes. *Clin Microbiol Infect* 2002;8:745-8.
16. Azavedo JS, McGavin M, Duncan C, Low DE, McGeer A. Prevalence and mechanisms of macrolide resistance in invasive and noninvasive group B streptococcus isolates from Ontario, Canada. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3504-8.
17. Lin FYC, Azimi PH, Weisman LE, Philips III JB, Regan J, Clark P, et al. Antibiotic susceptibility profiles for group B streptococci isolated from neonates, 1995-1998. *Clin Infect Dis* 2000;31:76-9.
18. Andrews JI, Diekema DJ, Hunter SK, Rhomberg PR, Pfaller MA, Jones RN, et al. Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection: Antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:859-62.
19. Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, Felmingham D. Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:39-47.
20. Weisblum B. Macrolide Resistance. *Drug Resist Update* 1998;1:29-41.
21. 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 clindamycin/miocomycin-susceptible (M phenotype) *Streptococcus pyogenes*: Results of a Spanish multicentre study in 1998. *J Antimicrob Chemother* 2000;45:605-9.
22. Kaieda S, Okitsu N, Yano H, Hosaka Y, Nakano R, Okamoto R, et al. Induction of telithromycin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:736-7.
23. Douthwaite S. Structure-activity relationships of ketolides vs. macrolides. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 3):11-7.
24. Mensa J, García-Vázquez E, Vila J. Macrólidos, cetólidos y estreptograminas. *Enferm Infecc Microb Clin* 2003;21:200-8.
25. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: Nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis* 2002;34:482-92.
26. Liu M, Douthwaite S. Activity of the ketolide telithromycin is refractory to *erm* monomethylation of bacterial rRNA. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1629-33.
27. Leclercq R. Safeguarding future antimicrobial options: Strategies to minimize resistance. *Clin Infect Dis* 2001;7(Suppl 3):18-23.
28. Kozlov RS, Bogdanovitch TM, Appelbaum PC, Ednie L, Stratchounski LS, Jacobs MR, et al. Antistreptococcal activity of telithromycin compared with seven other drugs in relation to macrolide resistance mechanism in Russia. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2963-8.
29. Jalava J, Kataja J, Seppälä H, Huovinen P. *In vitro* activities of the ketolide telithromycin (HMR 3647) against erythromycin-resistant *Streptococcus* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:789-93.
30. Nagai K, Appelbaum PC, Davies TA, Kelley LM, Hoellman DB, Andrasevic AT, et al. Susceptibility to telithromycin in 1011 *Streptococcus pyogenes* isolates from 10 central and eastern european countries. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:546-9.
31. Bozdogan B, Berrezouga L, Kuo MS, Yurek DA, Farley KA, Stockman BJ, et al. A new resistance gene, *linB*, conferring resistance to lincosamides by nucleotidylation in *Enterococcus faecium* HM1025. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:925-9.
32. Bergeron M, Montay G. The pharmacokinetics of quinupristin/dalfopristin in laboratory animals and in humans. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39 (Suppl A):129-38.
33. Bergan T. Pharmacokinetics of fosfomicin. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:55-62.
34. Ragni N, Pivetta C, Paccagnella F, Foglia G, Del Bono GP, Fontana P. Urinary tract infections in pregnancy. Fosfomicin trometamol single-dose treatment versus conventional therapy with pipemidic acid. En: Neu HC, Williams JD, editors. *New trends in urinary tract infections*. Basel: Karger, 1988; p. 197-206.
35. Naber KG, Johnson FN. The safety and tolerability of fosfomicin trometamol. *Rev Contemp Pharmacother* 1995;6:63-70.
36. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;47:677-700.
37. Kenny MT, Strates B. Metabolism and pharmacokinetics of the antibiotic rifampin. *Drug Metab Rev* 1981;12:159-218.