

O T O R R I N O L A R I N G O L O G I A

ESTUDIO PRE-ELIMINAR DE LA
RESISTENCIA A MACROLIDOS
EN FARINGITIS

Juliana Salas Segura *

S U M M A R Y

There are 17 cases of pharyngeal infections, 7 became resistant to macrolides. In the world, Streptococcus pyogenes has the tendency to increment resistance in relation with this antibiotics. The present study has the object to create bases for a prospective investigation in the future.

DESCRIPTORES

Streptococcus pyogenes, faringoamigdalitis, macrólidos, resistencia.

ABREVIATURAS

S. pyogenes: Streptococcus pyogenes

Erm: erythromycin ribosome metylation

Mef: macrolide-specific efflux mechanism.

I N T R O D U C C I Ó N

El Streptococcus pyogenes es el agente bacteriano que causa con más frecuencia faringitis bacteriana (1,2). El tratamiento de elección para erradicar dicho agente bacteriano es el uso de la penicilina y sus derivados. Sin embargo con el surgimiento de nuevos antibióticos, poco a poco se ha desplazado los agente beta-lactámicos por nuevos agentes especialmente los derivados de las familias de macrólidos ya que por sus esquemas acortados y su amplio espectro su uso se ha popularizado tanto, que se han empezado a registrar importantes cambios en la susceptibilidad a dichos fármacos incrementándose la resistencia

bacteriana hacia estos medicamentos. Países como Finlandia, Japón, España, Australia ya han identificado un número importante de cepas que no han respondido con macrólidos. Tratando de por analizar dicha situación en nuestro país, este estudio cuenta con una pequeña muestra de 16 pacientes, e intentar por reforzar las políticas en cuanto al uso racional de antibióticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

La muestra comprendió 17 pacientes en total, 2 de ellos con edades entre los 6 y 8 años, el resto de los pacientes oscilaban entre los 15 y 21 años. Se incluyeron pacientes que se automedicaron con macrólidos durante un lapso

* Médico General. Clínica Bíblica-Pinares. Profesora de farmacología. Escuela de Enfermería, U.C.R.

de 3 días. No se consideraron en el estudio pacientes que además del tratamiento con macrólidos utilizaron otra familia de antibióticos. Los pacientes, sin excepción, refirieron que en cuadros respiratorios similares utilizaron al menos una vez antibiótico sin consulta previa al médico. A todos los pacientes se les realizó cultivo faríngeo en ayunas y se les realizó antibiograma con Vytex®.

RESULTADOS

De los 17 casos, se aislaron solo 10 con *Streptococcus* beta-hemolítico del grupo A. En el resto de los casos se aislaron bacterias contaminantes no patógenas para faringitis. De estos, los 10 casos mostraron sensibilidad a penicilina pero 7 de ellos resultaron con resistencia a macrólidos de intermedia a absoluta. Se les trató con cefalosporinas de segunda generación por 7 días. Los pacientes evolucionaron satisfactoriamente, con la cura de la faringitis al término del tratamiento. (Tabla Número 1).

DISCUSIÓN

La penicilina y sus derivados han sido el tratamiento de elección para infecciones bacterianas de vías respiratorias altas. Sin embargo 10-25% de los casos no logran erradicación bacteriana con dicha

	Muestra total	Sensibles a penicilina	Resistentes a Macrólidos	Sensibles a Macrólidos
Cultivos positivos por <i>S. pyogenes</i>	10	10	7	3

terapéutica (7,8). Los macrólidos vinieron a rescatar esos casos y fueron la alternativa para pacientes alérgicos a penicilina. Sin embargo, en los últimos años su uso indiscriminado ha perjudicado su espectro de acción generando cepas resistentes. En Finlandia, por ejemplo, la resistencia pasó de un 5% en 1988-1989, a 13% en 1990, 16.5% en 1992 y 19% en 1993 (10). En un estudio de la provincia de Córdoba en España, se realizaron 1232 frotis de los cuales 100 eran causados por *Streptococcus pyogenes*. El antibiograma mostró que todas las cepas eran sensibles a penicilina, mientras que 39 eran resistentes a eritromicina y claritromicina. (1). Otro estudio multicéntrico español, indicó que 20% de los *pyogenes* aislados en las muestras eran resistentes. Japón, Australia, Italia, Brasil, México, Europa Este han mostrado tasas similares a éstas (8,5). Interesantemente estudios norteamericanos han reportado una resistencia de menos de 5%. (1).

En Costa Rica no se han presenta-

do estudios al respecto .. En esta pequeña muestra, los 7 casos que cultivaron *S.pyogenes* fueron resistentes a macrólidos. Debido a que la muestra es muy pequeña, no es posible extrapolar a todos los casos en general. Sin embargo, llama la atención de que ya se lograran aislar cepas resistentes y que todas éstas fueron sensibles a las penicilinas. En nuestros casos, los pacientes consumieron los macrólidos por 3 días. A este respecto la FDA recomienda su administración por 5 días, y aunque se han planteado estudios con tratamientos menores a los 5 días, no hay ninguno que avale el uso de terapias cortas, por lo que en general; no se debería recomendar terapias cortas de administración antibiótica. (1).

El mecanismo de acción de dichos antibióticos consiste en bloquear de manera irreversible la síntesis proteica bacteriana al unirse a la subunidad 50 S del ARN ribosomal, siendo necesaria su internalización en la célula. Se han descrito dos mecanismos principales a través de los cuales se genera re-

sistencia: 1)ARN-r metilasas y 2) eflujo. (5, 11) En el primer caso, son agregados 1 a 2 grupos metilos en el sitio 23 de ARN- ribosomal. Los genes que llevan a cabo esta metilación son denominados ermA y erm B (erythromycin ribosome methylation). Incluso recientemente se ha asociado a dichos genes con el gen prt F1, el cual codifica una adhesina estreptocócica que es requerida en la bacteria para que el antibiótico pueda entrar en ella. (2) Aparentemente los genes erm modifican también esta adhesina, impidiendo la internacionalización del macrólido. El otro mecanismo consiste en la alteración del sistema de eflujo a través de los genes mef A y mef E (macrolide-specific efflux mechanism), alterando así la permeabilidad celular. (3) Estos mecanismos de resistencia han sido transmitidos por transducción de ADN a través de bacteriofagia, implicando una resistencia cruzada de ya sea inducida o constitutiva en los macrólidos pertenecientes al grupo MLS (macrólidos, lincosamidas y streptogramina tipo B) afectando principalmente eritromicina, claritromicina y azitromicina. Aparentemente otros tipos como josamicina o espumamicina son pobres inductores de metilasa debido a su configuración química de anillos de 16 átomos, lo que les confiere menos resistencia, al menos del tipo inducida.(5, 9)

Se han realizado varios estudios para determinar el riesgo de resistencia del S.pyogenes con respecto a la penicilina. Sin embargo, como se ha señalado ningún estudio ha documentado casos de cepas resistentes en la práctica clínica. A nivel de laboratorio, Gutman y Tomasz (2) "mutagenizaron" un grupo beta-hemolítico con etilmetilsulfonato logrando cambios en las proteínas de unión a penicilina, logrando así hacer resistente la bacteria a los derivados penicilínicos. Sin embargo, esto solo se ha documentado in vitro. Se sabe que parte de la transmisión de la resistencia de las bacterias a penicilina es a través de plásmidos. No obstante, S.pyogenes no tiene la capacidad, o al menos, está menos dispuesto a establecer mecanismos de conjugación a diferencia de otros agentes gram positivos. (6)

CONCLUSIONES

La penicilina sigue siendo el agente de elección por seguridad, eficacia, espectro y bajo costo. Alternativamente a penicilina V oral puede emplearse amoxicilina. (4) (5) Estudios preliminares han demostrado que una dosis diaria de amoxicilina es efectiva si se prolonga el tratamiento por 10 días. Las cefalosporinas de segunda generación tipo cefprozil pueden ser utilizados si el paciente no muestra hipersensibilidad a beta-lactámicos.

La eritromicina debe emplearse solo en casos de alergia a penicilina. Si se emplean nuevos macrólidos, la recomendación es utilizar una dosificación no menor a 5 días. (1) Se recomienda hacer un estudio prospectivo de mayor cuantía para poder establecer el comportamiento de S. pyogenes versus antibioticoterapia, con el fin de tener datos estadísticos nacionales y así poder analizar el comportamiento bacteriológico en nuestro país.

RESUMEN

Se presentan 17 casos de faringoamigdalitis, de los cuales 7 resultaron resistentes a macrólidos. Existe una tendencia mundial en el incremento de la resistencia del Streptococcus pyogenes con respecto a estos antibióticos.

Este es un estudio pre-eliminar con el objetivo de sentar bases para iniciar un investigación prospectiva en el futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Gordillo R.M., Lacasa M.J. et al. Sensibilidad de aislamiento faríngeos de Strptococcus pyogenes en la provincia de Córdoba (España). Revista Española de Quimioterapia. 2003; 16 (1): 58-60
2. Five days of erythromycin vs. ten days of penicillin V in treatment of group A streptococcal tonsillopharyngitis in children: pharyngitis study group. European Journal Clinics of Microbiology and Infectious Disesases. 1996; 15: 71217-71219
3. Low D.E. Antimicrobial drug use and resiatnce among respiratory pathogens

in the community. *Clinical Infectious Disease*. 2001; 33 (3): 206-213

4. Seppälä H., Klaukka A. The effect of changes in the consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *New England Journal of Medicine*. 1997; 337 (7): 441-446

5. Giovanetti E., Brenciani A., Lipid R. Presence of tet(o) gene in erythromycin and tetracycline resistance strains of *Streptococcus pyogenes* and linkage with Esther the *mef(A)* or the *erm(A)* gene. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003; 47 (9): 2844-2849

6. Bisno A., Gerber M., Gwaltney J. Infectious Disease Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clinical Infectious Disease*. 2002; 35: 113-125

7. Tilotson G., Watson S. Antimicrobial resistance mechanism: What's hot and what's not in respiratory pathogens. *Seminars in Respiratory Infections*: 2001; 16(3): 155-168

8. Brune F., Spinaci C. Association between erythromycin resistance and ability to enter human respiratory cells in group A streptococci. *The Lancet*. 2001; 358

(9275): 45-51

9. Moellering R., Kaye D. Antibacterial therapy: pharmacodynamics, pharmacology, newer agents. *Infectious Disease of Clinics of North America*. 2000; 14 (2): 449-462

10. Gillespie S.H. Failure of penicillin in *Streptococcus pyogenes* pharyngeal infection. *The Lancet*. 1998, 352 (9145): 63-66

11. Cunnigham M.W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical Microbiology Review*. 2000; 13: 470-511