



Prevalencia de portación vaginal-anal de *Streptococcus agalactiae* en el tercer trimestre de gestación y susceptibilidad a macrólidos y lincosamidas, en mujeres embarazadas de Clínica Alemana Temuco, Chile

Fernando Abarzúa, Carolina Argomedo, Arturo Meissner, Tatiana Díaz,
Paulina Garrido, Samantha Fariña y Carolina Chahin

Prevalence of anal-vaginal colonization of *Streptococcus agalactiae* in third trimester of pregnancy and susceptibility to macrolides and lincosamides, in pregnant women controlled at Clínica Alemana Temuco, Southern Chile

Introduction: *Streptococcus agalactiae* (GBS) is the most common agent in early neonatal sepsis. Strategies incorporating universal screening for maternal colonization show the lowest rates of perinatal infection. A significant increase in resistance to erythromycin and clindamycin by GBS has been reported around the world. There are no published data regarding prevalence and antimicrobial resistance in southern regions of Chile. Surveillance of antimicrobial resistance is essential to define the drugs of choice and alternatives, in an institution that applies prevention protocols, as Clínica Alemana Temuco (CAT) does. **Objectives:** to determine the prevalence of carriage of GBS in vaginal-anal areas at end of pregnancy, in CAT, Araucanía Region, Chile. To determine the susceptibility to erythromycin and clindamycin of GBS strains isolated. **Results:** 1,181 pregnant women were included; 167 were positive for GBS (14.4% of colonization). Sixteen were resistant to erythromycin (9.5%); 15 of these strains were also clindamycin resistant. Twenty-three of 167 were resistant to clindamycin (13.7%). **Conclusions:** The prevalence rate of GBS colonization was lower than previously reported in other regions of Chile. Due to the high rates of resistance to clindamycin and erythromycin it is necessary to widen the study of susceptibility to other antimicrobials to have alternatives in allergy to penicillin (primarily cefazolin and vancomycin).

Key words: *Streptococcus agalactiae*, carriage, pregnancy, macrolides.

Palabras clave: *Streptococcus agalactiae*, portación, embarazo, macrólidos.

Clínica Alemana Temuco, Chile.

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Unidad Medicina Materno-Fetal (FA, AM). Servicio Laboratorios Clínicos (CA, TD, PG, SF).

Hospital Regional Hernán Henríquez A., Temuco, Chile.

Servicio Medicina Interna, Unidad de Infectología (CCH).

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno. Financiamiento:

Recibido: 8 de enero de 2013
Aceptado: 14 de abril de 2014

Correspondencia a:

Fernando Abarzúa Camus
abarzuafdo@gmail.com

Introducción

Desde mediados de los años '80 *Streptococcus agalactiae* (grupo B) es el agente más frecuente en sepsis neonatal precoz¹. En 1996 el Centers for Disease Control and Prevention-CDC, de Atlanta, Estados Unidos de América, en acuerdo con la American Academy of Pediatrics -AAP y el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), propuso una guía con dos diferentes estrategias de prevención de la enfermedad, una basada exclusivamente en seleccionar mujeres embarazadas por factores de riesgo y la otra con tamizaje universal de colonización vaginal-anal por *S. agalactiae*²⁻⁴. En el año 2002 se reevaluaron las recomendaciones y se enfatizó que los protocolos con pesquisa universal son los que logran una menor incidencia de recién nacidos afectados⁵. Esta misma idea se mantuvo en la reunión de reevaluación de las estrategias -cuyo consenso se publicó en 2010- que incluía acuerdos entre las autoridades del CDC, ACOG, AAP, American College of Nurses-Midwives-ACNM, American Academy of Family Physicians-AAFP y la American Society of Microbiology-ASM⁶.

En ellas se reafirman varios conceptos, entre los que destacan:

- Este cuadro es prevenible en gran medida por estrategias durante el control prenatal y manejo peri parto (administración de antimicrobiano a la madre durante el trabajo de parto) y,
- Las estrategias que utilizan pesquisa universal de colonización materna son las que muestran las tasas más bajas de infección perinatal, ya que la adquisición del *S. agalactiae* por parte del feto ocurre mayormente por diseminación ascendente del microorganismo desde la vagina de una madre colonizada, la que habitualmente es asintomática⁷⁻¹².

El Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile ha reportado (Abarzúa, García y cols.), en la Región Metropolitana de Santiago de Chile, una prevalencia de colonización vaginal-anal a las 36 semanas de gestación, de 20% en 2002¹³, y 15% en el año 2012 (Abstract, Congreso Chileno Infectología 2012), lo que concuerda con la literatura médica internacional. Parte de nuestro equipo de trabajo participó en dicha experiencia clínica.



Una vez seleccionada la mujer embarazada con riesgo de transmisión, la intervención más eficaz hoy disponible es la administración de antimicrobiano durante el trabajo de parto. Existen esquemas de primera línea (penicilina, ampicilina), además de fármacos de segunda línea (para alérgicas a β -lactámicos): cefazolina (en caso de alergia leve o mal documentada), eritromicina y clindamicina, principalmente⁶.

En los últimos años se ha reportado un aumento significativo de cepas de *S. agalactiae* resistentes a eritromicina y clindamicina, en diversas partes del mundo. En nuestra experiencia, en la Región Metropolitana de Santiago, luego de una década de pesquisa universal de *S. agalactiae*, en un hospital universitario, también se observó este aumento significativo de resistencia a macrólidos y lincosamida¹⁴⁻¹⁹.

La vigilancia de resistencia antimicrobiana se hace indispensable para definir los fármacos de elección y alternativas, en un centro que aplique protocolos de prevención, como es el caso de Clínica Alemana Temuco. No existen datos publicados en relación a prevalencia y resistencia antimicrobiana en regiones del sur de Chile.

Objetivos

- Determinar la prevalencia de portación de *S. agalactiae* en región vaginal-anal de mujeres en tercer trimestre de embarazo, que se controlan en Clínica Alemana Temuco, Región de la Araucanía (Novena Región, en el sur de Chile).

- Determinar la susceptibilidad a eritromicina y clindamicina de las cepas de *S. agalactiae* aisladas.

Pacientes y Métodos

Estudio retrospectivo, observacional, de la base de datos del Laboratorio de Microbiología de Clínica Alemana Temuco. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Clínica Alemana. Se analizaron todas las muestras vaginal-anal recibidas para detección de *S. agalactiae* de mujeres embarazadas en tercer trimestre de gestación en el período marzo de 2010 a mayo de 2012. De acuerdo al protocolo vigente, se obtuvo una muestra para cultivo selectivo de *S. agalactiae* a las 35-37 semanas de gestación, utilizando una tórula (Culturette, BBL™, BectonDickinson). Las muestras se sembraron en caldo Todd-Hewitt (BBL®, BectonDickinson) suplementado con ácido nalidíxico (15 μ g/ml) y gentamicina (8 μ g/ml) y se incubaron a 37° C durante 18 a 24 h. Posteriormente, la tórula fue resembrada en agar soya-tripticasa con sangre de cordero al 5% (bioMerieux). A las colonias β -hemolíticas recuperadas se les realizó aglutinación por látex para *S. agalactiae* (Streptex®, Murex®). Luego se estudió la susceptibilidad a eritromicina y clindamicina por difusión en agar según el método estandarizado por Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI-2010)²⁰.

Se determinó el porcentaje de cultivos positivos a *S. agalactiae* y cuantificó el porcentaje de cepas resistentes a eritromicina y clindamicina.

Resultados

En el período de estudio se recibieron muestras de cultivo vaginal/anal de 1.181 mujeres embarazadas que controlaron su gestación y tuvieron su parto en Clínica Alemana Temuco. Todas ellas fueron incluidas en el análisis. Ciento sesenta y siete resultaron positivas para *S. agalactiae*, lo que corresponde a 14,4% de colonización (Figura 1). De las 167 portadoras, 151 resultaron susceptibles a eritromicina (90,5%). Quince de las 16 resistentes también lo eran a clindamicina. Del total de muestras, 144 eran susceptibles a clindamicina (86,3%) (Figura 2).

Discusión

La tasa de prevalencia de colonización recto/vaginal por *S. agalactiae* (14%) resultó menor a la reportada previamente en mujeres embarazadas de la Región Metropolitana (año 2002), pero similar a datos recientes, aún no publicados, en esa misma institución (año 2012). Ambas cifras están en el rango reportado en la literatura médica internacional. Este “descenso” pudiese ser un fenómeno biológico real, de disminución de la prevalencia de *S. agalactiae* al término del embarazo, probablemente secundario al amplio uso de antimicrobianos durante la

Figura 1. Prevalencia de portación vaginal-anal en 1.181 mujeres embarazadas a las 35-37 semanas de gestación. Clínica Alemana Temuco. Período 2010-2012.

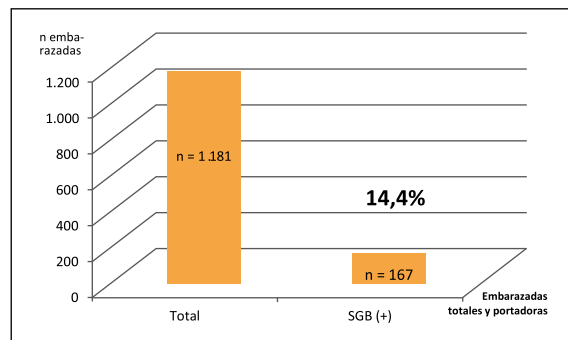
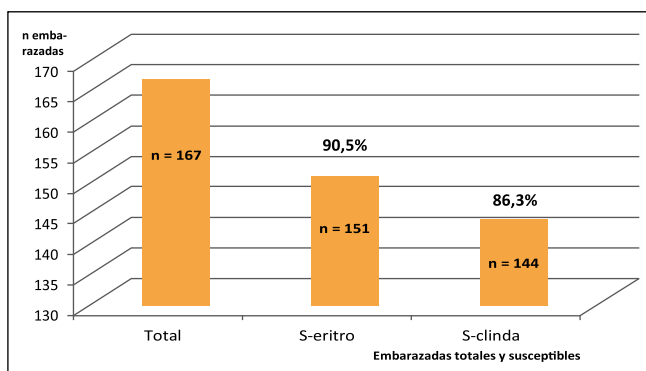


Figura 2. Susceptibilidad a eritromicina y clindamicina de cepas de *S. agalactiae* aisladas en 1.181 mujeres embarazadas con 36 semanas de gestación. Clínica Alemana Temuco. Período 2010-2012.





gestación, con el fin de reducir morbilidad fetal y neonatal. Por otra parte, la adecuada técnica de toma de muestra es importante al momento de lograr el máximo de detección de portación. Si se toma sólo vaginal y no anal, se pierde un tercio de las pacientes colonizadas, y con ello a un grupo importante de mujeres embarazadas que son potenciales transmisoras de *S. agalactiae* a su recién nacido. Por ello, es fundamental hacer una reevaluación periódica de la técnica de toma de muestra y tasa de prevalencia encontrada en todas las instituciones que utilizan protocolos con pesquisa universal. El reporte de otras instituciones en el país, o nuestros en el futuro, nos podrán dar luces de si es un descenso de prevalencia sostenido en el tiempo.

Si en los años siguientes se confirma en nuestra región, y a nivel país, una disminución sostenida de la prevalencia de mujeres embarazadas portadoras de *S. agalactiae*, habrá que estar atentos a la aparición de otros microorganismos eventualmente responsables de sepsis neonatales precoces.

El aumento de resistencia de *S. agalactiae* a eritromicina y clindamicina es un fenómeno de descripción y preocupación en el mundo. Así ha ocurrido en la Región Metropolitana de Santiago. Por ello, nos pareció muy importante conocer el grado de susceptibilidad a estos antimicrobianos en otra región del país. Ambos son fármacos considerados en las guías de práctica clínica chilenas e internacionales como alternativas para prevención de sepsis neonatal precoz por *S. agalactiae* en personas alérgicas a β -lactámicos. A la fecha de enviarse este manuscrito a publicación, no existen datos publicados en este sentido, y en mujeres embarazadas, en el sur del país.

Los macrólidos y las lincosamidas son grupos de antimicrobianos de estructuras químicas diferentes, pero con mecanismos de acción similares. La resistencia a macrólidos puede asociarse a diferentes fenotipos de susceptibilidad/resistencia a lincosamidas, que se pueden identificar en el laboratorio mediante el método de difusión con discos de eritromicina y clindamicina. Los fenotipos que se pueden observar son:

- Resistencia a ambos antimicrobianos.
- Resistencia a eritromicina y susceptibilidad a clindamicina, pero con un achatamiento del halo de clindamicina en la proximidad de eritromicina (D-test positivo).
- Resistencia a eritromicina y susceptibilidad a clindamicina sin achatamiento del halo (D-test negativo).

El primer fenotipo corresponde a resistencia constitutiva a eritromicina y clindamicina (fenotipo cMLSb). El segundo, resistencia constitutiva, de expresión inducible (fenotipo iMLSb). En el tercer caso, se trata de resistencia a eritromicina mediada por una bomba de expulsión activa (fenotipo MSb). Se puede identificar un cuarto fenotipo, poco frecuente, de resistencia a clindamicina y sensibilidad a eritromicina mediado por enzimas que inactivan lincosamidas.

La resistencia inducible para macrólidos y lincosa-

midas no se detecta usando los tests de susceptibilidad antimicrobiana estándares. Y la no identificación de este tipo de resistencia puede conducir a la falla del tratamiento antimicrobiano, “guiado” por un antibiograma. Lamentablemente, por problemas de registro en la época en que fueron tomadas y estudiadas las muestras del presente estudio, no contamos con esa valiosa información, que nos permita describir cuántas cepas tenían uno u otro fenotipo de resistencia.

La tasa de susceptibilidad a clindamicina (86,3%) es igual a la descrita en la Región Metropolitana, y la de eritromicina (90,5%) es más alta (Abarzúa, García, Guzmán y cols). Sin embargo, ambas obligan a ampliar el estudio de susceptibilidad a otros antimicrobianos para tener alternativas en caso de alergia a penicilina (cefazolina y vancomicina, fundamentalmente).

Desde las guías de consenso (ACOG-AAP) de manejo de sepsis por *S. agalactiae*, en 1996, se ha avanzado mucho en la prevención de esta grave patología. Los hospitales que han adoptado la política de tamizaje universal con medios selectivos han mostrado las tasas más bajas de infección. Por ello el CDC en 2002 y 2010 ha reforzado esta idea. En estos centros, el conocer las variaciones en prevalencia, y sobre todo la vigilancia en susceptibilidad antimicrobiana, resulta fundamental para que la estrategia siga funcionando. Hasta el momento, *S. agalactiae* es susceptible a β -lactámicos en nuestro país, pero ya se han descrito en otras partes del mundo cepas de susceptibilidad reducida a penicilina^{21,22}.

Además, es importante adelantarse al escenario en que estos antimicrobianos pierdan efectividad, y con ello arriesgarse a perder lo avanzado en prevención.

Con las actuales guías de prevención de sepsis neonatal precoz se ha producido una caída sostenida en las cifras de neonatos afectados, principalmente entre 1996 y mediados de la década del 2000. Con posterioridad a ello, las tasas se han mantenido bajas, pero estables. Eso sugiere que este tipo de protocolos de prevención logran una importante reducción de esta patología, pero no su erradicación.

Por otra parte, la tasa de sepsis neonatal tardía –iniciada más allá de siete días de vida– por este agente, no ha visto una reducción paralela a la de sepsis precoz. Eso es comprensible porque los principales mecanismos de transmisión en aquellos son diferentes al paso por el canal del parto, y por ello la administración de antimicrobiano exclusivamente durante el trabajo de parto no impacta en su incidencia (y no es su objetivo tampoco).

De ahí que los diversos grupos que trabajan en esta patología deberán reflexionar en relación a nuevas estrategias que modifiquen o complementen las actualmente vigentes.

Ha surgido importante información en ese sentido en los últimos años, destacando tres líneas de trabajo:

- Desarrollo de test de detección de *S. agalactiae* intra-parto, basados en la reacción de polimerasa en cadena en tiempo real.



- Desarrollo de vacunas, que generen anticuerpos específicos protectores anti-*S. agalactiae*²³.
- Vigilancia de la susceptibilidad antimicrobiana de bacterias diferentes a *S. agalactiae* que hoy en día están causando las sepsis neonatales precoces.

Los diferentes grupos en el mundo, incluido el nuestro, están llamados a aportar para tratar de erradicar esta grave patología.

Resumen

Introducción: *Streptococcus agalactiae* es el más frecuente causal de sepsis neonatal precoz. Las estrategias con pesquisa universal de colonización materna muestran las tasas más bajas de infección perinatal. Se ha reportado un significativo aumento de resistencia de *S. agalactiae* a eritromicina y clindamicina en el mundo. No existen datos publicados de prevalencia y susceptibilidad antimicrobiana en

las regiones del sur de Chile. La vigilancia de resistencia es fundamental para definir los antimicrobianos de elección y alternativas para prevención del cuadro en instituciones que apliquen estrategias de prevención, como Clínica Alemana Temuco (CAT). **Objetivos:** Determinar la prevalencia de portación de *S. agalactiae* en la región vaginal-anal de mujeres embarazadas de tercer trimestre en CAT. Determinar la susceptibilidad a eritromicina y clindamicina de las cepas aisladas. **Resultados:** 1.181 embarazadas fueron incluidas. 167 resultaron *S. agalactiae* (+) (14,4% de colonización). Diez y seis eran resistentes a eritromicina (9,5%). Quince de ellas también lo eran a clindamicina. Veintitrés de 167, eran resistentes a clindamicina (13,7%). **Conclusiones:** La tasa de prevalencia de colonización (14%) fue más baja que lo reportado anteriormente en el centro del país. Debido a la alta tasa de resistencia a clindamicina y eritromicina se hace necesario aumentar el estudio de susceptibilidad a otros antimicrobianos alternativos en pacientes alérgicas a penicilina (principalmente cefazolina y vancomicina).

Referencias bibliográficas

- 1.- McCracken GH, Jr. Group B streptococci: the new challenge in neonatal infections. *J Pediatr* 1973; 82: 703-6.
- 2.- CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. *MMWR* 1996; 45 (RR-7).
- 3.- American Academy of Pediatrics. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal infection. American Academy of Pediatrics Committee on infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1997; 99: 489-96.
- 4.- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. N° 173, June 1996. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetrics and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54: 197-205.
- 5.- CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002; 51 (RR-11). G
- 6.- CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR* 2010; 59, RR-10: 1-36.
- 7.- Gibbs RS, Schrag S, Schuchat A. Perinatal infections due to group B streptococci. *Obstet Gynecol* 2004; 104 (5Pt 1): 1062-76.
- 8.- CDC. Trends in perinatal group B streptococcal disease - United States, 2000-2006. *Morbidity and Mortality Weekly Report MMWR* 2009; 58: 109-12.
- 9.- CDC. Perinatal group B streptococcal disease after universal screening recommendations - United States, 2003-2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report MMWR* 2007; 56: 701-5.
- 10.- Guzmán A M, Abarzúa F, Belmar C, García P. Resultados de la aplicación del protocolo basado en screening para la búsqueda de *Streptococcus agalactiae* en el tercer trimestre del embarazo. Posible impacto sobre la sepsis neonatal precoz por este agente. *Rev Chilena Infectol* 2001; 18 (3): 187-92.
- 11.- Tapia J L, Reichard C, Saldías M I, Abarzúa F A, Pérez M E, González A, et al. Sepsis neonatal en la era de profilaxis antimicrobiana prenatal. *Rev Chilena Infectol* 2007; 24 (2): 111-6.
- 12.- Cruz M, Doren A, Tapia J, Abarzúa F. Group B *Streptococcus* neonatal sepsis: up-to-date. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (5): 462-70.
- 13.- Abarzúa F, Guzmán AM, Belmar C, Becker J, García P, Rioseco A, et al. Prevalencia de colonización por *Streptococcus agalactiae* en el tercer trimestre del embarazo. Evaluación del cultivo selectivo. Experiencia en 2.192 pacientes. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67 (2): 89-93.
- 14.- Belmar C, Abarzúa F, Becker J, Guzmán A M, García P, Oyarzún E. Estudio de sensibilidad antimicrobiana de 183 cepas de *Streptococcus agalactiae* aisladas en región vaginal-perineal de embarazadas en el tercer trimestre. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67 (2): 106-9.
- 15.- Abarzúa F, Arias A, García P, Ralph C, Cerda J, Riedelk I, et al. Aumento de resistencia a eritromicina y clindamicina de *Streptococcus agalactiae* en colonización vaginal-anal en tercer trimestre de gestación en un hospital universitario con una década de tamizaje universal. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28 (4): 334-7.
- 16.- Garland S, Cottrill E, Markowski L, Pearce C, Clifford V, Kelly N, et al. Australasian Group for antimicrobial resistance-GBS resistance group. The Australian experience. *J Med Microbiol* 2011; 60 (Pt 2): 230-5.
- 17.- Dhanoa A, Karunakaran R, Puthuchery S. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of group B streptococci in pregnant women. *Epidemiol Infect* 2010; 138 (7): 979-81.
- 17a.- Fröhlicher S, Reichen-Fahrni G, Müller M, Surbek D, Droz S, Spellerberg B, et al. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility of group B streptococci in pregnant women: results from a Swiss tertiary centre. *Swiss Med Wkly* 2014; 144: w13935. Doi 10.4414/sm.w.2014.13935.
- 18.- Spaetgens R, DeBella K, Ma D, Robertson S. Perinatal antibiotic usage and changes in colonization and resistance of Group B *Streptococcus* and other pathogens. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 525-33.
- 19.- Gygax S, Schuyler J, Kimmel L, Trama J, Mordechai E, Adelson M. Erythromycin and clindamycin resistance in group B streptococcal clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1875-7.
- 20.- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standard for antimicrobial susceptibility testing. M100-S20. Wayne, PA; 2010.
- 21.- Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, et al. First molecular characterization of Group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52 (8): 2890-97.
- 22.- Kimura K. Analysis of clinically isolated epidemic clone of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility, PRGBS. *Jpn J Antibiot* 2011; 64 (6): 395-405.
- 23.- Campodónico L, Doren A, Cruz M, Abarzúa F. Profilaxis de sepsis neonatal precoz por *Streptococcus agalactiae* (grupo B) basada en vacunas. *Rev Chil Obstet Ginecol* 73 (6): 411-8.