



CES Medicina Veterinaria y Zootecnia

ISSN: 1900-9607

Universidad CES

Jaramillo-Jaramillo, Ana Sofía; Cobo-Ángel, Claudia Gisela;
Moreno-Tolosa, Yenny; Ceballos-Márquez, Alejandro
Resistencia antimicrobiana de *Streptococcus agalactiae* de origen humano y bovino
CES Medicina Veterinaria y Zootecnia, vol. 13, núm. 1, 2018, Enero-Abril, pp. 62-79
Universidad CES

DOI: <https://doi.org/10.21615/cesmvz.13.1.5>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=321457137006>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UNEM
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Artículo de revisión

Antimicrobial resistance of *Streptococcus agalactiae* of human and bovine origin*Resistencia antimicrobiana de Streptococcus agalactiae de origen humano y bovino**Resistência antimicrobiana de Streptococcus agalactiae de origem humana e bovina*Ana Soffía Jaramillo-Jaramillo^{1*}, MVZ, [CvLAC](#); Claudia Gisela Cobo-Ángel¹, MVZ, MSc, [CvLAC](#); Yenny Moreno-Tolosa¹, MVZ, [CvLAC](#); Alejandro Ceballos-Márquez², MVZ, MSc, PhD, [CvLAC](#)**Fecha correspondencia:**

Recibido: 12 de enero de 2018.

Aceptado: 6 de abril de 2018.

Forma de citar:Jaramillo-Jaramillo AS, Cobo-Ángel CG, Moreno-Tolosa Y, Ceballos-Márquez A. Resistencia antimicrobiana de *Streptococcus agalactiae* de origen humano y bovino. Rev. CES Med. Zootec. 2018; Vol 13 (1): 62-79.Open access© CopyrightCreative commonsEthics of publicationsPeer reviewOpen Journal SystemDOI: <http://dx.doi.org/10.21615/cesmvz.13.1.5>

ISSN 1900-9607

Filiación:¹ Grupo de Investigación Calidad de Leche y Epidemiología Veterinaria, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Caldas, Calle 65 N° 26 – 10, Manizales, Colombia.

Comparte

**Abstract**

Streptococcus agalactiae (SAG) is an important etiologic agent in a wide spectrum of human and bovine infections. In humans, this pathogen is the main responsible of severe septicemia and neonatal death, due to the disease known as “neonatal sepsis”, which has been reported in different countries, including Colombia. About 36% of pregnant women are colonized by this bacterium and of them, the 45% of the newborns acquire the SAG infection. In adults, asymptomatic SAG colonization occurs frequently in gastrointestinal and genitourinary tract. However, it can cause diseases such as meningitis, septicemia, abscesses, infections in urinary tract and arthritis particularly in immunocompromised adults. Additionally, SAG is considered a highly important pathogen in dairy production for being responsible of mastitis cases generally subclinical and chronic in cows, affecting the herd health, as well as the quality and the quantity of milk produced. The main tool for SAG control is the use of beta-lactams antimicrobials or macrolides in cases of penicillin-allergic patients. Some of the studies reported resistant SAG isolates or with decreased susceptibility to the antimicrobials used for its control in both species: humans and bovines. The finding of antimicrobial resistance in SAG is getting attention from the scientific community around the world because its negative impact in public health. The present work is a non-systematic review of scientific literature, with the objective of analyzing the mechanism and prevalence of SAG antimicrobial resistance, as well as, the genes associated to this condition in human and bovine isolates.

Keywords: bacterial antibiotic resistance, bovine, human, resistance genes, *Streptococcus agalactiae*.

Resumen

Streptococcus agalactiae (SAG) es un agente etiológico importante en un amplio espectro de infecciones humanas y bovinas. En humanos, este patógeno es el principal responsable de septicemias severas y muertes neonatales, debido a la enfermedad conocida como “sepsis neonatal”, la

² Departamento de Producción Agropecuaria, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad de Caldas.

cual ha sido reportada en diferentes países, incluyendo a Colombia. Cerca del 36% de las mujeres embarazadas son colonizadas por esta bacteria y de ellas el 45% de los neonatos adquiere la infección por SAG. En adultos, la colonización de SAG asintomática ocurre frecuentemente en el tracto gastrointestinal y genitourinario. Sin embargo, puede llegar a causar enfermedades tales como meningitis, septicemia, abscesos, infecciones del tracto urinario y artritis especialmente en adultos inmunocomprometidos. Adicionalmente, SAG es considerado un patógeno de alta importancia en la producción lechera, por ser responsable de cuadros generalmente subclínicos y crónicos de mastitis en vacas, afectando la sanidad del hato, así como la calidad y cantidad de leche producida. La principal herramienta para el control de SAG es el uso de antimicrobianos tipo betalactámicos o tipo macrólidos en casos de pacientes alérgicos a las penicilinas. Sin embargo, se ha reportado aislamientos de SAG resistentes o con susceptibilidad disminuida a los antimicrobianos utilizados para su control en ambas especies: humanos y bovinos. El hallazgo de resistencia antimicrobiana en SAG está recibiendo atención entre la comunidad científica en todo el mundo debido a su impacto negativo en la salud pública. El presente trabajo es una revisión de literatura científica, no sistemática, que tiene como objetivo analizar los mecanismos y la prevalencia de la resistencia antimicrobiana de SAG, así como los genes asociados a esta condición en aislamientos de origen humano y bovino.

Palabras clave: *bovinos, genes de resistencia, humanos, resistencia antimicrobiana bacteriana, Streptococcus agalactiae.*

Resumo

Streptococcus agalactiae (SAG) é um agente etiológico importante em um amplo espectro de infecções humanas e bovinas. Nos seres humanos, esse patógeno é a principal causa de septicemia grave e mortes neonatais, devido à doença conhecida como “seps neonatal”, que tem sido relatada em diferentes países, incluindo a Colômbia. Cerca de 36% das mulheres grávidas são colonizadas por esta bactéria e destes 45% dos recém-nascidos adquirem a infecção pelo SAG. Em adultos, a colonização do SAG assintomático ocorre com frequência nos tratos gastrintestinal e genitourinário. No entanto, pode levar a doenças como meningite, septicemia, abscessos, infecções do trato urinário e artrite, especialmente em adultos imunocomprometidos. Além disso, a SAG é considerado um patógeno de grande importância na produção de leite, sendo responsável mastite geralmente subclínica e crônica em caixas de vacas, afetando a saúde do rebanho, ea qualidade e quantidade de leite produzida. A principal ferramenta para o controle do SAG é o uso de antimicrobianos beta-lactâmicos ou do tipo macrolídeo em casos de pacientes alérgicos a penicilinas. No entanto, isolados de SAG resistentes ou com reduzida susceptibilidade aos antimicrobianos usados para controlá-los foram relatados em ambas as espécies: humanos e bovinos. O achado de resistência antimicrobiana no SAG está recebendo atenção entre a comunidade científica em todo o mundo devido ao seu impacto negativo na saúde pública. Este papel é uma revisão da literatura científica, não sistemática, ou seja para analisar os mecanismos e a prevalência de resistência antimicrobiana SAG, bem como os genes associados com esta condição em isolados humanos e bovinos.

Palavras-chave: *bovinos, genes de resistência, resistência bacteriana a antimicrobianos, Streptococcus agalactiae.*

Introducción

Streptococcus agalactiae (SAG) es un coco Gram positivo, catalasa negativo, β -hemolítico, perteneciente al serogrupo B de Lancefield ⁴⁷. Este patógeno es un agente etiológico importante en un amplio espectro de infecciones humanas, especialmente en neonatos, en quienes es responsable de septicemias severas y alta mortalidad debido a la enfermedad conocida como "sepsis neonatal", la cual ha sido reportada en diferentes países, incluyendo a Colombia ^{40,53}. Cerca del 36% de las mujeres embarazadas son colonizadas por esta bacteria y de ellas, el 45% de los neonatos adquiere la infección por este patógeno ³⁵.

La colonización por SAG del tracto genital femenino está íntimamente relacionada con la infección en el recién nacido. El neonato adquiere la bacteria durante su paso por el canal del parto o mediante la aspiración de líquido amniótico infectado ⁶². La organización mundial de la salud (OMS) reporta que cada año hay un millón de muertes neonatales a causa de la infección por SAG a nivel mundial ¹⁴. Por otro lado, la colonización de SAG, asintomática en adultos, ocurre frecuentemente en el tracto gastrointestinal y genitourinario. Sin embargo, en algunos casos, esta colonización puede convertirse patógena, causando enfermedades tales como meningitis, septicemia, abscesos subcutáneos e infecciones del tracto urinario y artritis, especialmente en adultos inmunocomprometidos, alcanzando tasas de mortalidad aproximadamente del 15% de la población infectada ¹⁶.

La primera línea de antimicrobianos para el tratamiento contra las infecciones ocasionadas por SAG en personas se basa en el uso de betalactámicos, de preferencia, penicilina y ampicilina ⁸¹; la segunda línea son los macrólidos, como la eritromicina y la clindamicina, usada especialmente en casos donde los pacientes son alérgicos a la penicilina ¹¹. Considerando el impacto de esta bacteria en la salud pública, en algunos países como Estados Unidos, Canadá y Argentina se utilizan las terapias profilácticas con penicilina o ampicilina, administrada de manera intravenosa para la prevención de la enfermedad neonatal ^{11, 55, 62}. Cabe mencionar que en Colombia no existe una política que permita hacer un control preventivo del patógeno durante la gestación.

Por otra parte, el SAG es considerado un patógeno de alta importancia en la producción bovina, por ser responsable de cuadros generalmente subclínicos y crónicos de mastitis que requieren para su tratamiento el uso de terapia antimicrobiana ⁴⁴, esta enfermedad es causante de pérdidas económicas significativas debido a la disminución en la producción, los descartes de leche, las asesorías y los tratamientos veterinarios, los descartes tempranos de las vacas y el aumento del recuento de células somáticas ⁴⁴.

En Colombia, SAG constituye uno de los patógenos de mayor prevalencia en los tanques de enfriamiento lechero. La prevalencia reportada de esta bacteria en los tanques de enfriamiento de leche en Colombia varía según la zona entre el 20 y el 60% ^{9, 13, 45}. Los productos comerciales elegidos para el tratamiento de mastitis bovina causada por SAG se componen en su mayoría de macrólidos, penicilinas y tetraciclinas ⁴⁴. Así mismo el uso de antimicrobianos como terapia preventiva para la mastitis durante el período seco es una práctica común en los hatos lecheros en Colombia. El 97% de los predios del Eje Cafetero informaron realizar esta terapia (datos sin publicar del grupo de investigación en Calidad de Leche y Epidemiología Veterinaria, Universidad de Caldas).

A pesar de que instituciones como el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) describen que SAG es susceptible a los betalactámicos, investigaciones recientes han reportado

un incremento de las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) para diferentes antimicrobianos, incluyendo penicilinas en aislamientos de origen humano y bovino. Un estudio en Japón encontró que 11 de 14 aislamientos provenientes de adultos, tenían susceptibilidad disminuida para penicilina y ampicilina ⁴⁶. Así mismo se ha sugerido evitar el uso de macrólidos como eritromicina para el tratamiento de SAG en personas ⁵⁰, debido al creciente número de aislamientos reportados como resistentes a este tipo de antimicrobianos ¹⁰. De manera similar, se ha reportado cepas de origen bovino resistentes a tetraciclina y eritromicina ³⁰, así como aislamientos con susceptibilidad *in vitro* reducida a las penicilinas ²⁰.

Cabe resaltar que recientemente la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha advertido que la resistencia antimicrobiana, es uno de los problemas de salud pública que amenaza en mayor medida la salud global, especialmente en personas vulnerables como ancianos, mujeres embarazadas, recién nacidos e inmunocomprometidos. Por tal razón, se hace necesario mejorar la vigilancia y el control de la resistencia antimicrobiana, así como fomentar su conocimiento y sus consecuencias ⁶¹. Considerando lo anteriormente expuesto, el presente trabajo tiene como objetivo aportar literatura que permita entender los mecanismos y genes asociados a la resistencia en SAG, así como resumir el estado de resistencia genotípica y fenotípica reportado en aislamientos de origen humano y bovino.

Resistencia antimicrobiana

La resistencia a los antimicrobianos es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible, debido a la aparición de mutaciones o bien, por la adquisición de un gen de resistencia. Dado lo anterior, dicho patógeno adquiere la habilidad de soportar el efecto de una concentración establecida de un agente antimicrobiano, neutralizando su efecto y sobreviviendo a este ⁸.

Se conocen varios tipos de resistencia, entre los cuales se encuentran la resistencia intrínseca y la adquirida. La resistencia intrínseca se refiere a las características bioquímicas y estructurales que son inherentes a la especie del microorganismo como son la ausencia o reducción en la afinidad del blanco donde actúa el antimicrobiano, la baja permeabilidad celular y mecanismos de eflujo por parte de la bacteria ³. Algunos microorganismos tienen la capacidad de defenderse de forma natural del ataque de los antimicrobianos gracias a la formación de biopelículas con las que impiden que el fármaco llegue a la población bacteriana en concentraciones adecuadas para erradicarla, situación que permite a las bacterias lograr un balance entre crecimiento y muerte celular y así mantenerse estables en el tiempo ³⁷.

La resistencia adquirida, por su parte, se da cuando un organismo que normalmente es susceptible al efecto de un antimicrobiano desarrolla resistencia a través de algún tipo de modificación genética o adquiere nuevos genes de otro microorganismo modificando su susceptibilidad a dicho fármaco ^{8,73}. Este tipo de resistencia por lo general se asocia a condiciones ambientales estresantes para el microorganismo como la exposición al antimicrobiano de forma repetida, obligándolo a adaptarse y a resistir a su efecto ¹⁵.

La resistencia antimicrobiana surgió simultáneamente al inicio del uso de fármacos antimicrobianos como tratamiento contra diferentes infecciones. La penicilina, descubierta por Sir Alexander Fleming, fue empleada para el control de infecciones bacterianas graves a partir de 1940 ²⁹. Durante la segunda guerra mundial, este medicamento

logró curar miles de personas, y fue después de esta, cuando se detectó por primera vez una disminución en la respuesta de las enfermedades al efecto de este antibiótico ⁶⁰. Posteriormente, algunos reportes describieron el riesgo de la subdosificación como una posible causa en la disminución de la sensibilidad de algunos patógenos a antimicrobianos como la penicilina ²⁹, la eritromicina ⁵¹ y la lincomicina ²¹. Simultáneamente, un estudio reportó la transferencia de la resistencia antimicrobiana entre cepas de algunas enterobacterias, a través del contacto directo entre células resistentes y células sensibles a los antimicrobianos, lo que cambió la forma de estudiar y entender la aparición de nuevas especies de bacterias resistentes a estos fármacos ¹.

A partir de ese momento varias compañías farmacéuticas han venido compitiendo por el desarrollo de novedosos agentes antimicrobianos para contrarrestar el fenómeno de la resistencia. Sin embargo, la disponibilidad de nuevas clases de antimicrobianos ha ido disminuyendo a través del tiempo. En contraste, las enfermedades infecciosas emergentes, reemergentes, oportunistas y generadas por microorganismos multiresistentes continúan afectando la salud de los seres humanos y los animales ⁷⁴.

La aparición de microbios resistentes y su distribución en la biosfera es entonces, el resultado de muchos años de utilización de antimicrobianos por parte del ser humano, caracterizado por el uso excesivo y subdosificación, lo que propicia que esta resistencia no sea un proceso natural en los microorganismos sino un suceso artificial superpuesto a la naturaleza ¹⁸. El uso indebido de los antimicrobianos en los seres humanos y los animales está acelerando este proceso, convirtiéndose en un problema a nivel mundial, que afecta la respuesta a los tratamientos antimicrobianos empleados en la medicina humana y veterinaria ²⁸.

Mecanismos de resistencia antimicrobiana y genes de resistencia de SAG

Como muchos otros microorganismos Gram positivos, especialmente estreptococos, SAG ha mostrado un cambio en su comportamiento y respuesta a los diferentes tratamientos antimicrobianos a los que es sometido tanto en humanos como en bovinos ⁵². Estos cambios se asocian a mecanismos que lo hacen resistente a dichos fármacos y de esta forma logra evadir su efecto. Los mecanismos de resistencia descritos en SAG tanto de origen humano y bovino están relacionados con la alteración del blanco y las bombas de eflujo, determinados por la presencia de algunos genes que codifican para dicha adaptación ⁶⁵. Cabe resaltar que existen cepas que a pesar de poseer uno o varios genes que codifican para cierto mecanismo de resistencia antimicrobiana no la expresan fenotípicamente, siendo necesario conocer la presencia del gen y su expresión fenotípica de manera simultánea ³⁰.

Dentro de la célula, los antimicrobianos actúan ligándose a un blanco o punto de acción, el cual dependiendo de la molécula, puede ser una enzima o un sitio específico de la célula como el ribosoma. El blanco es fundamental en el efecto bactericida o bacteriostático de los antimicrobianos, lo que hace que cualquier cambio en este punto, límite la afinidad de dichos medicamentos, disminuyendo su acción y causando resistencia ^{65,73}. Por otra parte, la eficacia de un antimicrobiano se basa en su capacidad para ingresar a la célula en concentraciones suficientes para actuar sobre el blanco. La membrana celular de las bacterias posee canales que permiten la entrada y salida de diferentes moléculas dependiendo de su tamaño, su carga eléctrica y su configuración ².

Los cambios en el comportamiento de dichos canales debido a mutaciones, pueden influir en la sensibilidad o resistencia de estos microorganismos hacia un determinado antimicrobiano ³⁸. En las bacterias como los estreptococos y los enterococos, el transporte activo de algunos antimicrobianos al interior de la célula no es posible, ya que carecen de vías oxidativas adecuadas para dicha conducción, generando resistencia intrínseca a estas moléculas debido a que no logran transportarlas a su interior ⁷³. Por otro lado, existe otro grupo de bacterias como los cocos Gram positivos, que poseen un mecanismo de bomba de eflujo, en el cual el antimicrobiano no altera su blanco terapéutico, sino que expulsa dicho medicamento fuera de la célula o de la membrana celular, manteniendo el ribosoma expuesto a concentraciones bajas de estos a nivel intracelular ⁷¹. A continuación, se explicarán los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos comúnmente utilizados para el tratamiento de las infecciones por SAG, los cuales son independientes de la especie que infecta, por lo que no presentan diferencia en su expresión y pueden presentarse tanto en aislamientos de origen humano como bovino ⁴⁸.

Resistencia a tetraciclina

La resistencia a antimicrobianos como la tetraciclina ha sido confirmada en estudios previos donde dos mecanismos de resistencia se describen para estreptococos y enterococos: las bombas de eflujo con energía de protones, codificada por los genes *tetL* y *tetK*; y la protección ribosomal codificada por los genes *tetM*, *tetO*, *tetS* y *tetT* ⁶⁶. Las proteínas de protección ribosomal (PPRs) son un mecanismo de resistencia específico hacia las tetraciclinas, relacionado con la alteración del blanco situado en ciertas proteínas citoplasmáticas, que son inhibidas reduciendo la susceptibilidad del ribosoma bacteriano al efecto del antimicrobiano ¹⁷. La habilidad de las PPRs es cambiar la estructura del blanco del antimicrobiano en el ribosoma, permitiendo la entrada normal del aminoacil-ARNt a la región A del mismo, incluso al estar expuesto a altas concentraciones del antimicrobiano, llevando a cabo la síntesis de proteínas de manera adecuada ⁷⁷.

Por otro lado, las tetraciclinas también pueden ser bloqueadas por genes de eflujo, los cuales codifican para proteínas asociadas a la membrana bacteriana, que expulsan el antimicrobiano desde el interior de la célula, disminuyendo así su concentración, y por ende su acción en el ribosoma. En bacterias Gram positivas como los estreptococos, los genes *tetK* y *tetL* son relevantes y generalmente se encuentran contenidos en plásmidos transmisibles que pueden ser integrados a otras bacterias ¹⁷.

Se ha reportado que los genes *tetO* y *tetM* son los más frecuentemente encontrados en SAG ²³. Sin embargo, algunos autores han encontrado diferencias en la distribución de estos genes entre cepas aisladas de humanos y bovinos, donde el gen *tetM* es el más frecuente en aislamientos de origen humano, mientras que el gen *tetO* es el más predominante en las cepas de origen bovino ²². No obstante, los estudios revisados por los autores de este artículo encontraron resultados diversos respecto a la distribución de los genes que codifican la resistencia a tetraciclinas en SAG de origen humano y bovino (Tabla 1).

Tabla 1. Prevalencia de la resistencia genotípica de aislamientos de *Streptococcus agalactiae* de origen humano y bovino en diferentes países del mundo

Gen de resistencia	Prevalencia (%) resistencia genotípica			
	Humanos ^{ref}	País de aislamiento	Bovinos ^{ref}	País de aislamiento
<i>tetM</i>	20 ⁷⁶	Brasil	67 ⁴²	Colombia
	92 ²³	Brasil	42 ²³	Brasil
	100 ⁶	Francia	53 ³⁰	China
	68 ⁷²	España	93 ²⁰	China
	47 ⁶⁸	República Checa	64 ⁴³	Polonia
<i>tetO</i>	19 ⁷⁶	Brasil	13 ⁴²	Colombia
	4 ⁶	Francia	71 ²³	Brasil
	25 ⁷²	España	18 ³⁰	China
	16 ⁶⁸	República Checa	42 ²⁰	China
			22 ⁴³	Polonia
<i>tetK</i>	0 ⁶	Francia	1 ⁴²	Colombia
	23 ⁶⁸	República Checa	0 ²³	Brasil
			0 ³⁰	China
			7 ²⁰	China
			30 ⁴³	Polonia
<i>ermB</i>	16 ⁷⁶	Brasil	52 ⁴²	Colombia
	19 ⁵⁶	Irán	59 ³⁰	China
	73 ⁶	Francia	46 ²⁰	China
	35 ⁶⁸	República Checa	17 ⁷⁰	Portugal
			17 ⁴³	Polonia
<i>ermA</i>	0 ⁷⁶	Brasil	13 ⁴²	Colombia
	9 ⁶	Francia	0 ³⁰	China
	9 ⁶⁸	República Checa	2 ⁷⁰	Portugal
<i>mefA</i>	0 ⁷⁶	Brasil	0 ⁴²	Colombia
	13 ⁵⁶	Irán	0 ³⁰	China
	15 ⁶	Francia	0 ⁷⁰	Portugal
	13 ⁶⁸	República Checa	0 ⁴³	Polonia
<i>pbp1a</i>			42 ⁴²	Colombia
<i>pbp2a</i>			0,3 ⁴²	Colombia
<i>pbp1b</i>			47 ⁴²	Colombia
<i>pbp2b</i>			69 ⁴²	Colombia
			86 ²⁰	China

Resistencia a macrólidos

Los antimicrobianos de la familia de los macrólidos, a pesar de ser la segunda línea de fármacos recomendada para el tratamiento de SAG, han presentado una disminución en su efectividad contra dicho microorganismo ⁵⁰. Un ejemplo es la eritromicina, la cual fue reportada en Estados Unidos y Canadá como una alternativa no recomendable para el tratamiento de SAG en pacientes alérgicos a la penicilina ⁴. En estreptococos se han reportado dos mecanismos principales relacionados con la resistencia a los macrólidos: la metilación del ARN ribosomal 23S por una metiltransferasa, codificada por el gen *erm*, y el sistema de bomba de eflujo dependiente de portones, codificado en el gen *mef* ⁶⁶.

La metilación ribosomal es uno de los mecanismos de alteración del blanco más frecuentes en la resistencia a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas B (MLS_B). Las proteínas de metilación ribosomal de eritromicina (*erm*) están relacionadas con el proceso de metilación de una adenina situada en el ARN ribosomal 23S de la subunidad 50S del ribosoma. Esta adenina tiene un papel importante en la unión de los MLS_B a su blanco, y su metilación impide que dicho acoplamiento se lleve a cabo. Varias especies de estreptococos incluyendo el SAG, el *Streptococcus pneumoniae* y los enterococos, expresan en mayor medida los genes *ermB* ⁴⁹.

Por otra parte, el gen *mefA*, ha sido encontrado en aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y SAG ⁷¹. La acción de este gen se da por medio de una proteína hidrofóbica de membrana, la cual usa la energía de un protón móvil para el arrastre de los antimicrobianos desde el interior, hacia el exterior de la célula ¹². La resistencia mediada por este mecanismo está dirigida a los macrólidos con anillos macrocíclicos de 14 miembros y 15 miembros (Fenotipo M), por lo que la clindamicina, la estreptogramina B y los macrólidos con anillos de 16 miembros no pierden su efecto por la acción de este gen ⁴⁹.

En SAG se han identificado los genes *ermA*, *ermTR* y *ermB* como responsables de altos niveles de resistencia a eritromicina y clindamicina ⁵⁶, siendo el gen *ermB* más común con relación a la resistencia a eritromicina en cepas de origen bovino y humano ^{23, 59}. Las prevalencias de los genes que codifican la resistencia en SAG para macrólidos, encontradas en los reportes revisados por los autores de este artículo, se encuentra en la [Tabla 1](#).

Resistencia a betalactámicos

El mecanismo de resistencia relacionado con antimicrobianos del grupo de los betalactámicos, los cuales son recomendados como la primera línea de tratamiento contra SAG, es la alteración del blanco situado en las proteínas de unión a las penicilinas (PBPs) ⁷³, las cuales son un grupo de enzimas que participan en el ensamblaje de los peptidoglicanos de la membrana celular, principalmente de bacterias Gram positivas. Las PBPs, son el blanco principal de los betalactámicos, los cuales tienen su efecto inhibitorio enfocado en la acilación de un sitio activo de serina de estas enzimas, lo que resulta en una interrupción de la síntesis de la pared bacteriana y en la muerte celular programada ^{34, 39}. Los cambios o modificaciones en la estructura de una o más PBPs, por mutaciones o sustitución de secuencias de aminoácidos, afecta la capacidad de unión del antimicrobiano al blanco, lo que interfiere con su efecto inhibitorio ³².

Diversos estudios han reportado que SAG tiene una susceptibilidad del 100% a la penicilina, ampicilina, cefazolina, rifampicina, cloranfenicol y vancomicina, tanto en cepas de origen humano ^{26, 78}, como en cepas de origen bovino ⁷⁰, por lo que este tipo de antimicrobianos son frecuentemente usados para el tratamiento contra dicho microorganismo ²⁵. Sin embargo, estudios recientes han descrito un aumento de la concentración mínima inhibitoria (MIC) de betalactámicos (penicilina y ampicilina) en aislamientos de SAG, mostrando mediciones superiores a 0,25 µg/mL e incluso 0,5 µg/mL ^{56, 58}. Los genes de resistencia PBPs, se han encontrado en varias especies de estreptococos incluyendo SAG. En algunos estudios, este patógeno está relacionado con el gen *pbp2x*, del cual se conocen dos tipos de sustituciones de aminoácidos llamadas Q557E y V405A. Estas sustituciones tienen un 75% de similitud con las encontradas recientemente en cepas de *S. pneumoniae* en Japón, lo que puede explicar la disminución en la susceptibilidad a penicilina G y otros betalactámicos por parte de SAG ⁴⁶. La prevalencia de los genes que codifican la resistencia a betalactámicos en SAG, reportadas en los trabajos revisados para el presente artículo, se encuentran en la tabla 1.

Prevalencia de la resistencia antibiótica en SAG

El conocimiento de la prevalencia de SAG y el desarrollo de resistencia antimicrobiana del mismo son temas relevantes que varían de acuerdo con el área geográfica y la especie a la cual el microorganismo se encuentra infectando. A pesar de que es el mismo mecanismo de resistencia involucrado a nivel celular, su expresión fenotípica dependerá del ambiente al que esté expuesto el patógeno ⁷⁹, por tal razón, la vigilancia epidemiológica de SAG debe hacerse regionalmente y teniendo en cuenta el tipo de hospedero involucrado ²⁴. Las prevalencias de la resistencia antimicrobiana de SAG encontradas en los trabajos revisados para esta revisión, en aislamientos de origen humano y bovino, se muestran en la [Tabla 2](#).

Tabla 2. Prevalencia de resistencia fenotípica en aislamientos de *Streptococcus agalactiae* de origen humano y bovino en diferentes países del mundo

Antimicrobiano	Prevalencia (%) de resistencia fenotípica			
	Humanos ^{ref}	País de aislamiento	Bovinos ^{ref}	País de aislamiento
Tetraciclina	75 ²⁴	Colombia	89 ⁶⁴	Brasil
	85 ²²	Estados Unidos	15 ²²	Estados Unidos
	81 ⁶⁶	Francia	38 ³³	Francia
	96 ²⁷	Irán	44 ⁴³	Polonia
			56 ⁷⁰	Portugal
			73 ³⁰	China
Eritromicina	28 ²⁴	Colombia	76 ⁴¹	Colombia
	27 ²²	Estados Unidos	4 ²²	Estados Unidos
	32 ⁶³	Estados Unidos	29 ⁸⁰	Brasil
	23 ⁵⁴	España	60 ⁶⁴	Brasil
	35 ²⁷	Irán	7 ⁴³	Polonia
			18 ⁷⁰	Portugal
Clindamicina			11 ³³	Francia
	8 ²²	Estados Unidos	4 ²²	Estados Unidos
	21 ⁵⁴	España	11 ³³	Francia
Penicilina	0 ⁶⁴	Brasil	19 ⁶⁹	Colombia
	0 ⁷⁸	Canadá	1 ⁸⁰	Brasil
	0 ⁶³	Estados Unidos	3 ⁷⁵	Brasil
	0 ⁷	China	26 ¹⁹	Argentina
	0 ⁸²	China	0 ⁴³	Polonia
	0 ⁵⁴	España	68 ²⁰	China
	0 ²⁷	Irán	0 ³⁰	China
	0 ⁵⁰	Polonia		
	0 ³⁶	Irlanda		
Ampicilina	80 ⁴⁶	Japón		
	0 ²⁴	Colombia	2 ⁸⁰	Brasil
	80 ⁴⁶	Japón	82 ²⁰	China
Cefalosporinas	0 ²²	Estados Unidos	0 ²²	Estados Unidos
			0 ⁷⁵	Brasil
			86 ²⁰	China

Prevalencia de la resistencia de SAG en humanos

Diversos estudios han reportado que las tetraciclinas son el grupo de antimicrobianos al que se presenta resistencia en mayor proporción en aislamientos de SAG de origen humano. Las prevalencias de aislamientos resistentes a tetraciclina reportadas son de 75% en Colombia [24](#), 85% en Estados Unidos [22](#), 81% en Francia [67](#) y 96% en Irán [56](#) (Tabla 2). Cabe resaltar que el gen de resistencia más prevalente es el gen *tetM*, el cual fue reportado en el 92% de las 151 cepas resistentes de origen humano evaluadas en un estudio hecho en Brasil [23](#). La alta prevalencia de aislamientos de SAG resistentes a la tetraciclina, puede estar relacionada con su uso indiscriminado o inadecuado [22](#), a pesar de que en humanos no se incluye este antimicrobiano como medicamento de elección para el tratamiento de SAG (CDC).

El segundo grupo de antimicrobianos al cual SAG muestra resistencia según los reportes encontrados fueron los macrólidos. La presente revisión encontró que la prevalencia reportada de cepas de SAG resistentes a eritromicina y clindamicina en aislamientos humanos fue de 28% en muestras vaginales de mujeres gestantes en Colombia [24](#), 27% en Estados Unidos [22](#); y 35% en muestras de orina en Irán [26](#) (Tabla 2). En estudios donde se evalúa la prevalencia de genes de resistencia de SAG, se reporta que en 74 aislamientos resistentes a eritromicina un 74% contenía el gen *ermB* y un 15%, el gen *mefA* [4](#). Cabe resaltar que la eritromicina es un importante agente terapéutico en pacientes alérgicos a penicilina, para el tratamiento de infecciones por SAG, por lo que la alta prevalencia de cepas resistentes a este fármaco tiene significativas connotaciones clínicas [11](#).

En países donde la vigilancia y control de SAG en mujeres gestantes se realizan de manera rutinaria, el antimicrobiano de elección para el tratamiento de infecciones causadas por este patógeno, continúa siendo la penicilina y en general los betalactámicos como la ampicilina y las cefalosporinas. Estudios realizados en lugares como Brasil [64](#), China [7,82](#) a total of 193 GBS, including 51 invasive and 142 noninvasive isolates, were collected from the patients with infections in 7 tertiary hospitals from 5 cities in China during the year 2008 to 2015. The strains of GBS were characterized by classical and molecular techniques for capsular polysaccharide serotyping, genes for pilus island (PI, España [54](#), Irán [26](#), Polonia [50](#), Irlanda [36](#) y Canadá [78](#)), reafirman lo anterior, al reportar diferentes aislamientos de SAG de origen humano 100% susceptibles a este tipo de antimicrobianos (Tabla 2). Sin embargo en lugares como Japón el aislamiento de cepas de SAG de origen humano con susceptibilidad reducida llama la atención; Nagano y colaboradores [57](#), reportaron el aislamiento de 8 de 10 cepas de este patógeno con MICs de 0,25 µg/mL para penicilina y de 0,5 µg/mL para ampicilina, los cuales son el límite para declarar la cepa como resistente a estos antibióticos [11](#).

En países como Colombia, aún es escasa la vigilancia y control de infecciones causadas por SAG en humanos, a pesar de ser obligatoria en varios países [55](#). Sumado a esto, existen pocos estudios que reporten el grado de susceptibilidad del patógeno a los antimicrobianos en este país. En Medellín fue reportado un estudio donde se evaluó la susceptibilidad antibiótica de 50 cepas de SAG de origen humano de las cuales el 100% mostró sensibilidad a la ampicilina y vancomicina [24](#), por el contrario, en un estudio realizado en Bogotá donde se incluyeron 130 mujeres gestantes en un control hospitalario, la única cepa de SAG aislada evidenció un perfil de resistencia a ampicilina y vancomicina [31](#).

Prevalencia de la resistencia de SAG en bovinos

En bovinos muchas enfermedades incluyendo la mastitis, son tratadas con tetraciclina como una de las alternativas farmacológicas más utilizadas ⁵. Los reportes respecto a la prevalencia de cepas de SAG de origen bovino resistentes a tetraciclina oscilan entre 15% en Estados Unidos ²²; 56% en Portugal ⁷⁰; 73% en China ³⁰ y 89% en Brasil ⁶⁴ (Tabla 2). En cuanto a la prevalencia de los genes de resistencia relacionados con la tetraciclina, un estudio encontró que, de 38 cepas de origen bovino resistentes, el 71% de los aislamientos poseían el gen *tetO*, siendo este último el gen más frecuente expresando la resistencia de SAG aislado de bovinos ²³. Por otro lado, no se encontraron datos del estado de resistencia en cepas de SAG de origen bovino a este fármaco en Colombia.

Reportes recientes, han alertado el incremento de aislamientos de SAG resistentes a eritromicina y clindamicina ⁵⁰. Un estudio en Brasil encontró que la proporción de aislamientos de SAG de origen bovino resistentes a estos fármacos pasó de 11% en 1987 a 60% en 2006 ⁶⁴. Otras investigaciones reportaron prevalencias de cepas bovinas resistentes a eritromicina de 4% en Estados Unidos ²², 24% en China ³⁰, 18% en Portugal ⁷⁰, y 11% en Francia ³³ (Tabla 2). Durante la elaboración de la presente revisión, no se encontraron datos de la prevalencia de aislamientos resistentes a macrólidos en Colombia, lo cual debería ser vigilado, ya que existen en el país tratamientos antimastóticos cuyo principio activo son antimicrobianos eritromicina y espiramicina.

Por último, se encontraron trabajos en donde se evaluó la susceptibilidad a betalactámicos de aislamientos de origen bovino, se reporta el 100% de estas cepas como susceptibles a penicilina ^{30, 43}. Sin embargo, un estudio en Colombia realizado con 26 aislamientos de SAG de origen bovino, reportó que el 11% de estas cepas presentaban sensibilidad intermedia y 19% fueron resistentes a penicilina ⁶². Por otro lado de las 36 cepas de bovinos evaluadas en un estudio realizado en Argentina, ninguna presentó una resistencia completa a penicilina G, sin embargo, 12 (26%) mostraron susceptibilidad reducida a este antimicrobiano ¹⁹. Cabe resaltar los resultados reportados por Ding y colaboradores ²⁰, donde cepas aisladas de predios lecheros de Mongolia en China, fueron en su mayoría resistentes a penicilina (68%), ampicilina (82%), cefadrina (86%) y cefalotina (85%) (Tabla 2).

Como puede evidenciarse en los resultados de esta revisión, la prevalencia de la resistencia antimicrobiana en SAG, tanto genotípica como fenotípica, varía en gran medida entre países e incluso entre estudios realizados en el mismo país, lo cual puede deberse a procesos evolutivos y adaptativos locales de la bacteria, por lo tanto, no debe asumirse que su epidemiología es igual en todo el mundo. Se hace necesario realizar vigilancia epidemiológica local, incluyendo la prevalencia e incidencia en todas las especies afectadas, sus posibles factores de riesgo y su estado de resistencia.

Conclusión

La resistencia antimicrobiana en SAG es un problema que se ha incrementado en los últimos años, tanto en aislamientos de origen humano como de origen bovino, lo cual puede estar relacionado con el uso inadecuado de los antimicrobianos y como respuesta adaptativa de SAG a los desafíos antimicrobianos.

Se considera entonces, que la investigación es ineludible para lograr una mejor comprensión de la resistencia a los antimicrobianos en SAG y de los desafíos que

esto representa. Cabe resaltar que los estudios en Colombia acerca del estado de la resistencia antibiótica en aislamientos bovinos de SAG son escasos, siendo necesario realizar análisis que permitan vigilar el comportamiento genotípico y fenotípico de la bacteria y tomar decisiones adecuadas con respecto al tratamiento y al control de las infecciones causadas por este microorganismo.

Referencias

1. Akiba T, Koyama K, Ishiki Y. On the mechanism of the development of multiple-drug-resistant clones of *Shigella*. *Japan Medical Association Journal*, 1960; 4 (2): 219-227.
2. Alekshun MN, Levy SB. Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. *Cell*, 2007; 128 (6): 1037-1050.
3. Ammor MS, Flórez AB, Van Hoek AHAM, De Los Reyes-Gavilán CG, Aarts HJM, Margolles A, Mayo B. Molecular characterization of intrinsic and acquired antibiotic resistance in lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*, 2007; 14 (1-3): 6-15.
4. Andrews JI, Diekema DJ, Hunter SK, Rhomberg PR, Pfaller MA, Jones RN, Doern GV. Group B streptococci causing neonatal bloodstream infection: Antimicrobial susceptibility and serotyping results from SENTRY centers in the Western Hemisphere. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2000; 183 (4): 859-862.
5. Barlow J. Mastitis therapy and antimicrobial susceptibility: A multispecies review with a focus on antibiotic treatment of mastitis in dairy cattle. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 2011; 16 (4): 383-407.
6. Bergal A, Loucif L, Benouareth DE, Bentorki AA, Abat C, Rolain JM. Molecular epidemiology and distribution of serotypes, genotypes, and antibiotic resistance genes of *Streptococcus agalactiae* clinical isolates from Guelma, Algeria and Marseille, France. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2015; 34 (12): 2339-2348.
7. Binghuai L, Chen X, Wang J, Wang D, Zeng J, Li Y, Li D, Zhu F, Cui Y, Huang L. Molecular characteristics and antimicrobial resistance in invasive and noninvasive Group B *Streptococcus* between 2008 and 2015 in China. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2016; 86 (4): 351-357.
8. Boswihi SS, Udo EE, Al-Sweih N. Serotypes and antibiotic resistance in group B *streptococcus* isolated from patients at the Maternity Hospital, Kuwait. *Journal of Medical Microbiology*, 2012; 61 (1): 126-131.
9. Calderón-Rangel A, Rodríguez-Rodríguez V, Arrieta-Bernate GJ, Máttar-Velilla S. Prevalencia de mastitis bovina en sistemas doble propósito en Montería (Colombia): etiología y susceptibilidad antibacteriana. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 2011; 24 (1): 11-18.
10. Castor ML, Whitney CG, Como-Sabetti K, Facklam RR, Ferrieri P, Bartkus JM, Juni BA, Cieslak PR, Farley MM, Dumas NB, Schrag SJ, Lynfield R. Antibiotic resistance patterns in invasive group B streptococcal isolates. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2008; 2008: 727505-727505.

11. CDC. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease. Revised Guidelines from CDC, 2010, D.o.h.a.h.s.C.f.D.C.a. Prevention, Editor. 2010: USA.
12. Clancy J, Dib-Hajj F, Petitpas JW, Yuan W. Cloning and characterization of a novel macrolide efflux gene, *mreA*, from *Streptococcus agalactiae*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1997; 41 (12): 2719-2723.
13. Cobo-Ángel C, Jaramillo-Jaramillo A, Lasso-Rojas L, Zadoks R, Sanchez J, Rodríguez-Lecompte JC, Ceballos-Márquez A. Distribution and Heterogeneity of *Streptococcus agalactiae* in Colombian Dairy Herds, in 57th NMC Annual Meeting. 2018: Tucson, US.
14. Cools P, . Melin P. Group B Streptococcus and perinatal mortality. Res Microbiol, 2017; 168 (9-10): 793-801.
15. Couce A, Blázquez J. Side effects of antibiotics on genetic variability. FEMS Microbiology Reviews, 2009; 33 (3): 531-538.
16. Chaiwarith R, Jullaket W, Bunchoo M, Nuntachit N, Sirisanthana T, Supparatpinyo K. *Streptococcus agalactiae* in adults at Chiang Mai University Hospital: a retrospective study. BMC Infect. Dis., 2011; 11: 149.
17. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics : mode of action, applications, molecular biology and epidemiology of bacterial resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2001; 65 (2): 232-260.
18. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 2010; 74 (3): 417-433.
19. Denamiel G, Llorente P, Carabella M, Rebuelto M, Gentilini E. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus spp.* isolated from bovine mastitis in Argentina. Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health, 2005; 52 (3): 125-128.
20. Ding Y, Zhao J, He X, Li M, Guan H, Zhang Z, Li P. Antimicrobial resistance and virulence-related genes of *Streptococcus* obtained from dairy cows with mastitis in Inner Mongolia, China. Pharmaceutical Biology, 2016; 54 (1): 162-167.
21. Dixon JMS. Group A *Streptococcus* resistant to erythromycin and lincomycin. Canadian Medical Association Journal, 1968; 99: 1093-1094.
22. Dogan B, Schukken YH, Santisteban C, Boor KJ. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance genes among *Streptococcus agalactiae* isolates from bovine and human hosts. J. Clin. Microbiol., 2005; 43 (12): 5899-906.
23. Duarte RS, Bellei BC, Miranda OP, Brito MA, Teixeira LM. Distribution of antimicrobial resistance and virulence-related genes among Brazilian group B streptococci recovered from bovine and human sources. Antimicrob. Agents Chemother, 2005; 49 (1): 97-103.

24. Duque CM, Gómez B, Sánchez DM, Uribe OL. Perfil de sensibilidad de *S. agalactiae* obtenido a partir de muestras de introito vaginal y región perineal de mujeres gestantes de Medellín (Colombia). Publicación Científica en Ciencias Biomédicas, 2011; 9 (15): 31-34.
25. Edmondson P. Blitz therapy for the eradication of *Streptococcus agalactiae* infections in dairy cattle. In Practice, 2011; 33 (1): 33-37.
26. Emaneini M, Jabalameli F, Mirsalehian A, Ghasemi A, Beigverdi R. Characterization of virulence factors, antimicrobial resistance pattern and clonal complexes of group B streptococci isolated from neonates. Microbial Pathogenesis, 2016; 99: 119-122.
27. Emaneini M, Mirsalehian A, Beigvierdi R, Fooladi A., Asadi F, Jabalameli F, Taherikalani M. High incidence of macrolide and tetracycline resistance among *Streptococcus agalactiae* strains isolated from clinical samples in Tehran, Iran. Journal of Clinical Medicine, 2014; 9 (2): 157-161.
28. FDA. Food and Drougs Administration task force on antimicrobial resistance: key recommendations and report. 2000.
29. Fleming SA. Penicillin. Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962, 1945: p. 83-93.
30. Gao J, Yu FQ, Luo LP, He JZ, Hou RG, Zhang HQ, Li SM, Su JL, Han B. Antibiotic resistance of *Streptococcus agalactiae* from cows with mastitis. Vet J, 2012; 194 (3): 423-4.
31. García D, Mojica ME, Méndez I, Pachón D, Prieto A, Santamaría E, Calixto O, Murcia C, Palmera H. Prevalencia del *Streptococcus agalactiae* en maternas usuarias del Hospital Militar Central, Bogotá (Colombia), año 2010. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología 2011; 62 (4): 302-307.
32. Grebe T, Hakenbeck R. Penicillin-binding proteins 2b and 2x of *Streptococcus pneumoniae* are primary resistance determinants for different classes of beta-lactam antibiotics. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1996; 40 (4): 829-834.
33. Haenni M, Saras E, Bertin S, Leblond P, Madec JY, Payot S. Diversity and mobility of integrative and conjugative elements in bovine isolates of *Streptococcus agalactiae*, *S. dysgalactiae* subsp. *dysgalactiae*, and *S. uberis*. Appl Environ Microbiol, 2010; 76 (24): 7957-65.
34. Hakenbeck R. Resistance to b-lactam antibiotics in bacteroides. Journal of medical microbiology, 1995; 46 (April 1997): 979-986.
35. Hansen SM, Uldbjerg N, Kilian M, Sorensen UB. Dynamics of *Streptococcus agalactiae* colonization in women during and after pregnancy and in their infants. J. Clin. Microbiol., 2004; 42 (1): 83-9.
36. Hayes K, Cotter L, Barry L, O'Halloran F. Emergence of the L phenotype in Group B Streptococci in the South of Ireland. Epidemiology and Infection, 2017; 145 (16): 3535-3542.

37. Henriques Normark BA, Normark S. Evolution and spread of antibiotic resistance. *Journal of Internal Medicine*, 2002; 252 (2): 91-106.
38. Hernando-Amado S, Blanco P, Alcalde-Rico M, Corona F, Reales-Calderón JA, Sánchez MB, Martínez JL. Multidrug efflux pumps as main players in intrinsic and acquired resistance to antimicrobials. *Drug Resistance Updates*, 2016; 28 (2016): 13-27.
39. Hollenbeck BL, Rice LB. Intrinsic and acquired resistance mechanisms in enterococcus. *Virulence*, 2012; 3 (5): 421-433.
40. Ismail AQ, Yeates DG, Marciano A, Goldacre M, Anthony M. Cow's milk and the emergence of group B streptococcal disease in newborn babies. *Neonatology*, 2011; 100 (4): 404-8.
41. Jaramillo-Jaramillo A, Lasso-Rojas L, Cobo-Ángel C, Moreno-Tolosa Y, Zadoks R, Sánchez J, Rodríguez-Lecompte J, Ceballos-Márquez A. Erythromycin Resistance of *Streptococcus agalactiae* Isolated from Bovine Milk in Colombia. in 57th NMC Annual Meeting. 2018. Tucson: National Mastitis Council.
42. Jaramillo-Jaramillo AS, Moreno Tolosa Y, Cobo-Ángel C, Ceballos Márquez A. Presencia de genes de resistencia a antibióticos en aislamientos de *Streptococcus agalactiae* de lecherías de Manizales y Villamaría, Caldas (Colombia). *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, 2017; 30 (Supl): 92.
43. Kaczorek E, Małaczewska J, Wójcik R, Rękawek W, Siwicki AK. Phenotypic and genotypic antimicrobial susceptibility pattern of *Streptococcus* spp. isolated from cases of clinical mastitis in dairy cattle in Poland. *Journal of Dairy Science*, 2017; 100 (8): 6442-6453.
44. Keefe G. Update on control of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus agalactiae* for management of mastitis. *Vet. Clin. North Am.: Food. Anim. Pract.*, 2012; 28 (2): 203-16.
45. Keefe GP, Chaffer M, Ceballos A, Jaramillo M, Londoño M, Toro M, Montoya MI. Prevalence of *Streptococcus agalactiae* in cooling tanks of Colanta. in VI Seminario Internacional en Competitividad en Carne y Leche. 2010. Medellín, Colombia: Colanta.
46. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, Nagano N, Kato H, Shibayama H, Arakawa Y. First molecular characterization of group B streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2008; 52 (8): 2890-7.
47. Lancefield RC. A serological differentiation of human and other groups of hemolytic streptococci. *J. Exp. Med.*, 1933; 57 (4): 571-95.
48. LaRock CN, Nizet V. Cationic antimicrobial peptide resistance mechanisms of streptococcal pathogens. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 2015.
49. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases*, 2002; 34 (1537-6591 (Electronic)): 482-492 p.

50. Leszczyński P, Sokół-Leszczyńska B, Pietrzak B, Sawicka-Grzelak A, Wielgoś M. Erythromycin or Clindamycin - is it Still an Empirical Therapy against *Streptococcus agalactiae* in Patients Allergic to Penicillin? Polish journal of microbiology, 2017; 66 (2): 265-268.
51. Lowbury EJL, Hurst L. The sensitivity of Staphylococci and other wound bacteria to erythromycin, oleandomycin and Spiramycin. Journal of clinical pathology, 1959; 12 (2): 163-169.
52. Luna VA, Coates P, Eady EA, Cove JH, Nguyen TTH, Roberts MC. A variety of Gram-positive bacteria carry mobile mef genes. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 1999; 44 (1): 19-25.
53. Manning SD, Neighbors K, Tallman PA, Gillespie B, Marrs CF, Borchardt SM, Baker CJ, Pearlman MD, Foxman B. Prevalence of group B Streptococcus colonization and potential for transmission by casual contact in healthy young men and women. Clin. Infect. Dis., 2004; 39 (3): 380-8.
54. Molto-Garcia B, Liebana-Martos M, Cuadros-Moronta E, Rodriguez-Granger J, Sampedro-Martinez A, Rosa-Fraile M, Gutierrez-Fernandez J, Puertas-Priet A, Navarro-Mari JM. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of hemolytic *Streptococcus agalactiae* from post-menopausal women. Maturitas, 2016; 85: 5-10.
55. Money D, Allen VM. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Reviews in obstetrics & gynecology, 2013; 6 (2): 63-8.
56. Mousavi SM, Nasaj M, Hosseini SM, Arabestani MR. Survey of strain distribution and antibiotic resistance pattern of group B streptococci (*Streptococcus agalactiae*) isolated from clinical specimens. GMS hygiene and infection control, 2016; 11 (M): Doc18-Doc18.
57. Nagano N, Nagano Y, Toyama M, Kimura K, Shibayama K, Arakawa Y. Penicillin-susceptible group B streptococcal clinical isolates with reduced cephalosporin susceptibility. Journal of Clinical Microbiology, 2014; 52 (9): 3406-3410.
58. Nagano N, Nagano Y, Toyama M, Kimura K, Tamura T, Shibayama K, Arakawa Y. Nosocomial spread of multidrug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility belonging to clonal complex 1. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2012; 67 (4): 849-856.
59. Oliveira L, Madureira P, Andrade EB, Bouaboud A, Morello E, Ferreira P, Poyart C, Trieu-Cuot P, Dramsi S. Group B *streptococcus* GAPDH is released upon cell lysis, associates with bacterial surface, and induces apoptosis in murine macrophages. PLoS One, 2012; 7 (1): e29963.
60. Oliveira R, Aires T. Resistência aos antibacterianos. Gazeta Médica, 2016; 3: 14-21.
61. OMS, OMdl. Salud. Manual de laboratorio para la identificación y prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos de patógenos bacterianos de importancia para la salud pública en el mundo en desarrollo. 2004. 410-410 p.

62. Oviedo P, Pegels E, Laczeski M, Quiroga M, Vergara M. Phenotypic and genotypic characterization of *Streptococcus agalactiae* in pregnant women. First study in a province of Argentina. Brazilian Journal of Microbiology, 2013; 44 (1): 253-258.
63. Phares CR, Lynfield R, Farley MM, Mohle-Boetani J, Harrison LH, Petit S, Craig AS, Schaffner W, Zansky SM, Gershman K, Stefonek KR, Albanese BA, Zell ER, Schuchat A, Schrag SJ. Epidemiology of invasive group B streptococcal disease in the United States, 1999-2005. JAMA, 2008; 299 (17): 2056-65.
64. Pinto TC, Costa NS, Vianna Souza AR, Silva LG, Correa AB, Fernandes FG, Oliveira IC, Mattos MC, Rosado AS, Benchetrit LC. Distribution of serotypes and evaluation of antimicrobial susceptibility among human and bovine *Streptococcus agalactiae* strains isolated in Brazil between 1980 and 2006. Braz J Infect Dis, 2013; 17 (2): 131-6.
65. Poole K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. Journal of Applied Microbiology, 2002; 92 (Levy 2000): 55S-64S.
66. Poyart C, Jardy L, Quesne G, Berche P, Trieu-cuot P. Genetic Basis of Antibiotic Resistance in *Streptococcus agalactiae* Strains Isolated in a French Hospital. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2003. 47(2): p. 794-797.
67. Poyart C, Pellegrini E, Marceau M, Baptista M, Jaubert F, Lamy MC, Trieu-Cuot P. Attenuated virulence of *Streptococcus agalactiae* deficient in D-alanyl-lipoteichoic acid is due to an increased susceptibility to defensins and phagocytic cells. Mol Microbiol, 2003; 49 (6): 1615-25.
68. Pyatov V, Vrtková I, Knoll A. Detection of selected antibiotic resistance genes using multiplex PCR assay in mastitis pathogens in the Czech Republic. Acta Veterinaria Brno, 2017; 86 (2): 167-174.
69. Ramírez N, Gaviria G, Arroyave O, Sierra B, Benjumea J. Prevalencia de mastitis en vacas lecheras lactantes en el municipio de San Pedro de los Milagros, Antioquia. Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias, 2001; 14 (1): 76-87.
70. Rato MG, Bexiga R, Florindo C, Cavaco LM, Vilela CL, Santos-Sanches I. Antimicrobial resistance and molecular epidemiology of streptococci from bovine mastitis. Vet. Microbiol., 2013; 161 (3-4): 286-94.
71. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide- streptogramin B resistance determinants. Antimicrobial agents and chemotherapy, 1999; 43 (12): 2823-2830.
72. Rojo-Bezares B, Azcona-Gutiérrez JM, Martín C, Jareño MS, Torres C, Sáenz Y. *Streptococcus agalactiae* from pregnant women: Antibiotic and heavy-metal resistance mechanisms and molecular typing. Epidemiology and Infection, 2016; 144 (15): 3205-3214.
73. Ryan KJ, Ray CG. Sherris Medical Microbiology. An introduction to infectious diseases. Fourth Ed. ed. 2004: McGraw-Hill. 173-258.
74. Saga T, Yamaguchi K. History of antimicrobial agents and resistant bacteria. Japan Medical Association Journal, 2009; 52 (2): 103-108.

75. Silva-Costa C, Ramirez M, Melo-Cristino J, Portuguese I. Group for the Study of Streptococcal. Declining macrolide resistance in *Streptococcus pyogenes* in Portugal (2007-13) was accompanied by continuous clonal changes. *J Antimicrob Chemother*, 2015; 70 (10): 2729-33.
76. Silva JRd, Castro GDAdC, Gonçalves MS, Custódio DAdC, Mian GF, Costa GMd, Costa GMd. *In vitro* antimicrobial susceptibility and genetic resistance determinants of *Streptococcus agalactiae* isolated from astitic cows in Brazilian dairy herds. *Semina: Ciências Agrárias*, 2017; 38 (4Supl1): 2581-2581.
77. Taylor DE, Chau A. Tetracycline resistance mediated by ribosomal protection. 1996; 40 (1): 1-5.
78. Teatero S, Ferrieri P, Martin I, Demczuk W, McGeer A, Fittipaldi N. Serotype Distribution, Population Structure, and Antimicrobial Resistance of Group B *Streptococcus* Strains Recovered from Colonized Pregnant Women. *Journal of clinical microbiology*, 2017; 55 (2): 412-422.
79. Tikofsky LL, Barlow JW, Santisteban C, Schukken YH. A comparison of antimicrobial susceptibility patterns for *Staphylococcus aureus* in organic and conventional dairy herds. *Microb Drug Resist*, 2003; 9 Suppl 1: S39-45.
80. Tomazi T, de Souza Filho A, Gomes Alves S, Freu G, Heinemann M, Veiga dos Santos M, Gonçalves J. Genotypic Diversity and Antimicrobial Susceptibility of *Streptococcus agalactiae* Causing Clinical Mastitis. in 57th NMC Annual Meeting. 2018. Tucson.
81. Verani JR, McGee L, Schrag SJ. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. *Morbidity and mortality weekly report*, 2010. p. 59.
82. Wang P, Ma Z, Tong J, Zhao R, Shi W, Yu S, Yao K, Zheng Y, Yang Y. Serotype distribution, antimicrobial resistance, and molecular characterization of invasive group B *Streptococcus* isolates recovered from Chinese neonates. *Int J Infect Dis*, 2015; 37: 115-8.