

RESISTANCE OF STREPTOCOCCUS PYOGENES TO MACROLIDES AND PENICILLIN IN A PAEDIATRIC POPULATION

RESISTÊNCIA DO STREPTOCOCCUS PYOGENES AOS MACRÓLIDOS E À PENICILINA NUMA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA

Teresa Castro¹, Nuno Jacinto², Ana Maria Mateus¹, Luís Amaral¹, Adriana Coutinho³, Carla Cruz¹

1. Serviço de Pediatria do HESE, EPE

2. USF Salus

3. Serviço de Patologia Clínica do HESE, EPE

Acta Paediatr Port 2014;45:16-21

ABSTRACT

Introduction: Pharyngitis is common in children and *Streptococcus pyogenes* is the main bacterial agent involved. Penicillin is still the drug of choice but macrolides are an alternative, and recent studies have shown a decrease in resistance to these drugs. Since the choice of antibiotic is mostly empirical, patterns of use and the emergence of resistance need to be monitored regularly. Our purpose was to study the resistance of *Streptococcus pyogenes* to macrolides and to penicillin.

Methods: This was an observational study of children diagnosed with pharyngitis in the emergency room of Évora Hospital between March 2010 and February 2011. Throat swabs were collected for rapid strep test and throat culture. Demographic and epidemiological data were obtained via a questionnaire.

Results: A total of 640 patients were included, 120 with positive throat culture for *Streptococcus pyogenes*. Resistance to penicillin, erythromycin, clarithromycin and azithromycin was 0%, 0%, 1% and 12.5%, respectively. The strep test had 92% sensitivity and 82% specificity. The correlation between positive throat culture results and previous antibiotic therapy was statistically significant ($p=0.022$). The mean age of children with positive throat culture was 6.8 years vs. 5.74 years in those with a negative result ($p<0.001$). There was a statistically significant correlation between gender and azithromycin resistance ($p=0.039$), which was higher in males. No correlation was found between antibiotic resistance and the number of previous antibiotics.

Conclusions: The results confirm a sensitivity of 100% for penicillin, justifying its use as first-line treatment. The prevalence of macrolide resistance was consistent with recent studies, so it is important to determine if this remains true over time and when these drugs should be used.

Keywords: *Streptococcus pyogenes*, antibiotic resistance, macrolides

RESUMO

Introdução: As amigdalites são infeções bacterianas muito comuns na infância, sendo o *Streptococcus pyogenes* o principal agente envolvido. A penicilina é a primeira escolha no tratamento deste tipo de infeções; contudo, os macrólidos podem ser uma alternativa, sendo que estudos recentes mostraram uma diminuição da resistência a estes fármacos. Dado que a escolha do antibiótico é, na maioria dos casos, empírica, o seu consumo e o desenvolvimento de resistências devem ser monitorizados regularmente. O objetivo do estudo foi avaliar a resistência do *Streptococcus pyogenes* aos macrólidos e à penicilina numa população pediátrica

Métodos: Estudo observacional que incluiu as crianças observadas no serviço de urgência do Hospital de Évora entre março de 2010 e fevereiro de 2011, às quais foi diagnosticada amigdalite. Foi colhido exsudado faríngeo para teste rápido e exame cultural. Foi aplicado um questionário sobre dados demográficos e epidemiológicos.

Resultados: Foram incluídas 640 crianças, 120 das quais tiveram exame cultural positivo para *Streptococcus pyogenes*. A resistência à penicilina, eritromicina, claritromicina e azitromicina foi de 0%, 0%, 1% e 12,5%,

respetivamente. O teste rápido teve 92% de sensibilidade e 82% de especificidade. Determinou-se uma correlação positiva e significativa ($p=0,022$) entre um exame cultural positivo e antibioterapia prévia. A idade média das crianças com exame cultural positivo foi significativamente mais elevada ($p<0,001$) do que a das crianças com resultado negativo (6,8 vs. 5,74 anos). Também o sexo e a resistência à azitromicina apresentaram uma correlação significativa ($p=0,039$), com um valor superior nos rapazes. Não foi identificada qualquer correlação entre a resistência antibiótica e o número de antibióticos realizados previamente.

Conclusões: Os resultados confirmam uma sensibilidade de 100% para a penicilina, justificando o seu uso como primeira linha de tratamento. A resistência aos macrólidos identificada neste estudo é consistente com os outros resultados recentes, pelo que importa perceber se esta realidade se mantém a médio-longo prazo e quando devemos utilizar estes fármacos.

Palavras-chave: *Streptococcus pyogenes*, resistência antibiótica, macrólidos

INTRODUÇÃO

A antibioticoterapia ideal é aquela que é dirigida a um agente microbiano isolado e cuja sensibilidade é testada. Na prática clínica, sobretudo em urgência, esses passos muitas vezes não são realizados. Não sendo possível aguardar o desenvolvimento cultural, a decisão sobre o tratamento é quase sempre empírica, com base em probabilidades e no conhecimento dos principais agentes envolvidos na infeção e no seu perfil de resistências.

Com base neste pressuposto, têm sido criadas, ao longo do tempo, linhas de orientação terapêutica para os diferentes tipos de infeções, que maioritariamente preconizam o uso, como primeira linha, de um antibiótico isolado, embora em alguns casos sejam também recomendadas associações de antibióticos.

Um fator importante na resistência antimicrobiana é a adesão à terapêutica. Esta tem sido otimizada ao longo do tempo com a criação de novas formulações que permitem, nomeadamente, diminuir a frequência de administração, encurtar o período de tratamento, além de estarem associadas a uma menor incidência de efeitos secundários.

Por esta razão, as administrações de doses únicas de antibióticos (p. ex. penicilina benzatínica) aumentam a adesão, quando comparadas com os regimes habituais de tomas múltiplas e tendem a evitar resistências causadas pelo uso inadequado destes compostos.

Sabemos que a resistência antibiótica é um problema de saúde pública de grande relevância. É conhecida a sua grande variabilidade a nível europeu¹⁻⁴ e pensa-se que esta está diretamente relacionada com o consumo dos mesmos. É nos países do sul da Europa que mais se consomem antibióticos e são também estes países que maiores taxas de resistências apresentam.

Apesar da reconhecida importância do consumo de antibióticos na seleção de estirpes resistentes, o facto de a maioria das populações bacterianas ser multiclonal sugere que estes clones circulantes também contribuam significativamente quer para a prevalência de fenótipos resistentes, quer para o nível global de resistência. Além disso, a transmissão dos elementos genéticos que contêm os determinantes de resistência antibiótica também desempenha, certamente, um papel relevante neste contexto.

Existe uma grande variabilidade nas taxas de resistência aos macrólidos a nível nacional e regional, estando referidos valores desde cerca de 1,1% no Chipre até 97,9% em crianças chinesas. A região hipervariável do gene que codifica a proteína M tem sido largamente utilizada para a classificação epidemiológica das estirpes

do *Streptococcus pyogenes*, existindo diversos relatos que mostram uma ampla flutuação periódica nesta classificação. Assim, de forma indireta, é possível analisar a variabilidade das estirpes circulantes e subsequentes mudanças do padrão de resistência.

Não são conhecidos com rigor dados a nível nacional. Estima-se que o valor ronde os 20%, nível próximo do obtido no Estudo do Grupo de Vigilância Epidemiológica em Espanha (19%)^{1,2,4} mas, tal como foi referido, é a nível local que devemos conhecer a flora bacteriana e o seu grau de resistência aos antibióticos para podermos fazer escolhas mais acertadas e eficientes.

As infeções causadas por *Streptococcus pyogenes* do grupo A são patologias muito frequentes na idade pediátrica, sobretudo as do trato respiratório superior (amigdalites/faringites), sendo necessário recorrer a antibioterapia.

O desconhecimento dos antibiogramas, bem como o uso inadequado de antibióticos de largo espetro para o seu tratamento, são responsáveis pelo aparecimento de resistências que poderiam ser evitadas.

Os antibióticos β -lactâmicos continuam a ser a primeira escolha para o tratamento das infeções causada pelo do *Streptococcus pyogenes*, destacando-se a penicilina que, até à data, não tem resistências conhecidas.

Contudo, existem outras alternativas para o tratamento deste tipo de infeções. Os macrólidos são uma destas opções. No entanto, estes compostos têm sido alvo de uma atenção crescente pois, nos últimos anos, a resistência a estes fármacos tem sido algo instável, com grandes variações intra e inter-regionais. Os estudos mais recentes mostraram uma nova alteração da resistência aos macrólidos, devido, provavelmente, a alterações nos fenótipos circulantes^{1, 4-7} do *Streptococcus pyogenes*. Importa perceber se estes antibióticos representam, atualmente, uma alternativa viável para o tratamento das infeções causadas por este agente.

Assim, o objetivo deste estudo foi identificar a resistência do *Streptococcus pyogenes* aos macrólidos e à penicilina entre a população que recorreu ao Serviço de Urgência Pediátrica do Hospital de Évora.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo prospetivo, que decorreu entre 1 março de 2010 e 28 de fevereiro de 2011 (12 meses), com uma amostra de conveniência constituída por todas as crianças que recorreram ao Serviço de Urgência Pediátrica do Hospital do Espírito Santo de Évora, EPE (HESE) com sintomatologia compatível com amigdalite/faringite. Foram colhidos exsudados faríngeos para

exame cultural e para teste rápido (“StreptA test”).

Nas amostras cujos resultados culturais foram positivos, foi testada a sensibilidade aos macrólidos (eritromicina, claritromicina e azitromicina) e à penicilina.

As concentrações inibitórias mínimas (MIC) foram determinadas através da utilização de E-test (Slidex® Strepto A, BioMérieux, Marcy l’Etoile, France), de acordo com as indicações do fabricante e as orientações do *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Os valores de referência utilizados foram os seguintes:

- Penicilina:

a estirpe foi considerada sensível se MIC \leq 0,12 $\mu\text{g/mL}$;

- Eritromicina:

a estirpe foi considerada sensível se MIC \leq 0,25 $\mu\text{g/mL}$, intermédio = 0,5 $\mu\text{g/mL}$ e resistente \geq 1 $\mu\text{g/mL}$;

- Azitromicina:

a estirpe foi considerada sensível se MIC \leq 0,5 $\mu\text{g/mL}$, intermédio = 1 $\mu\text{g/mL}$ e resistente \geq 2 $\mu\text{g/mL}$;

- Claritromicina:

a estirpe foi considerada sensível se MIC \leq 0,25 $\mu\text{g/mL}$, intermédio = 0,5 $\mu\text{g/mL}$ e resistente \geq 1 $\mu\text{g/mL}$.

Para completar o estudo, foi realizado um inquérito sucinto, com vista a conhecer alguns dados demográficos e epidemiológicos, entre os quais: sexo, idade, número de infeções nos últimos seis meses, número e nome dos antibióticos utilizados nos últimos seis meses. O inquérito foi respondido pelos acompanhantes das crianças, uma vez explicado o sentido do mesmo e após o consentimento verbal.

Foram omitidos nos inquéritos os nomes das crianças ou qualquer outro dado de identificação.

Os questionários e as amostras obtidas foram identificadas numericamente, de modo a assegurar o total anonimato.

Para o estudo estatístico dos dados obtidos utilizaram-se os programas *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 19®* e *Microsoft Office 2010®*. Foram empregues diversos testes estatísticos, nomeadamente o teste de qui-quadrado, teste de Mann-Whitney U, teste exato de Fisher e teste de Kruskal-Wallis. Os resultados foram considerados significativos para um valor de $p < 0,05$.

A realização do estudo foi aprovada pelo Conselho de Administração e pelo Conselho de Ética do Hospital do Espírito Santo, EPE.

RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 640 crianças (53% do sexo masculino), com uma idade média de 5,97 anos (desvio padrão 3,53 anos). Destas, 120 crianças tiveram exame cultural positivo para *Streptococcus pyogenes*.

Com base no inquérito aplicado apurou-se que a maioria das crianças (59%) tinha tido pelo menos uma infeção respiratória nos últimos seis meses (Figura 1) e 48,6% tinham realizado antibioterapia uma ou duas vezes. Os antibióticos mais prescritos em episódios anteriores foram a amoxicilina, a penicilina e a associação amoxicilina + ácido-clavulânico.

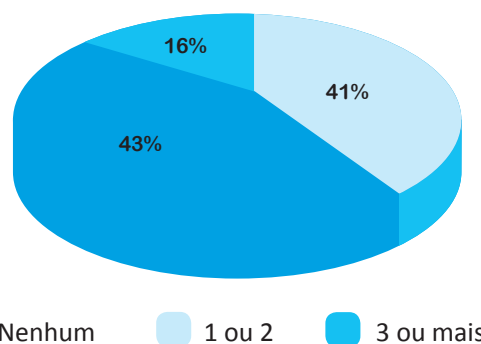


Figura 1. Infeções respiratórias nos últimos seis meses.

Relativamente à prescrição de antibiótico no episódio estudado, e considerando apenas o universo de crianças com exsudado cultural positivo, registou-se prescrição de antibióticos em 80,8% dos casos ($n=97$), sendo os fármacos mais utilizados a penicilina ($n=60$, 61,9% das prescrições) e a amoxicilina ($n=28$, 28,9% das prescrições).

Foi calculada uma correlação positiva elevada (0,839) e significativa ($p < 0,001$) entre a ocorrência de infeções respiratórias nos últimos seis meses e a realização de antibioterapia no mesmo período (Figura 2).

As taxas de resistência à penicilina, eritromicina, claritromicina e azitromicina foram de 0%, 0%, 1% e 12,5%, respetivamente (Figura 3).

O teste rápido teve uma sensibilidade de 92% e especificidade de 82% (Quadro I).

Ao analisarmos a relação entre os resultados do teste

QUADRO I - Relação entre exame cultural e teste rápido

		Exame Cultural		Total
		Positivo	Negativo	
PHA Direto	Positivo	110	83	193
	Negativo	10	378	388
Total		120	461	581

($n=581$ dado terem sido excluídos os casos com PHA Direto Ausente)

rápido e do exame cultural, obtivemos um coeficiente Phi = 0,633 ($p < 0,001$), o que significa que a correlação entre os dois exames é moderada mas estatisticamente significativa.

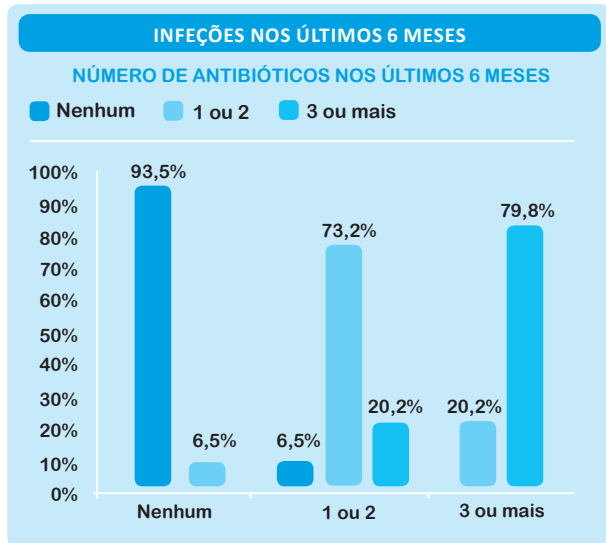


Figura 2. Infecções nos últimos seis meses vs toma de antibiótico nos últimos seis meses

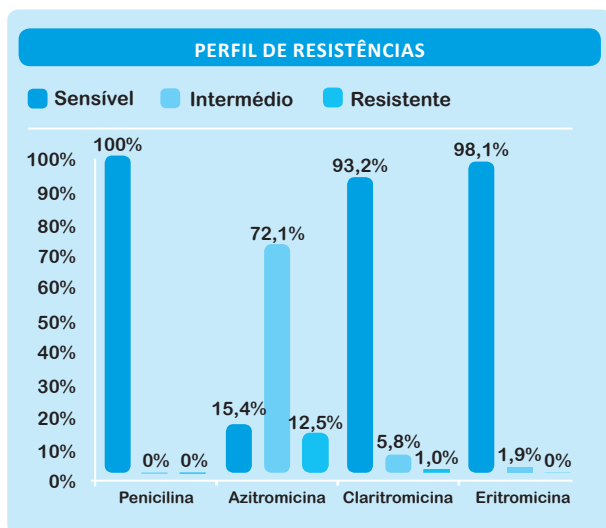


Figura 3. Perfil de resistências aos diferentes antibióticos.

Ao estudarmos a relação entre o exame cultural e realização de antibioterapia nos últimos seis meses, e se considerarmos as duas variáveis como dicotómicas (exame cultural positivo/negativo e fez/não fez antibiótico), verifica-se que a associação é estatisticamente significativa ($p = 0,022$, teste de qui-quadrado) (Quadro II). A distribuição da idade da amostra não é normal, pelo que o estudo da sua relação com o resultado do exame cultural obriga à aplicação de testes não-paramétricos.

QUADRO II - Relação entre exame cultural e realização de antibioterapia nos últimos seis meses

		Exame Cultural		Total
		Positivo	Negativo	
AB 6m	Nenhum	50	247	297
	Fez AB	83	260	343
Total		133	507	640

AB 6m: antibioterapia nos últimos seis meses
AB: antibiótico

A diferença entre idades de acordo com o resultado do exame cultural é estatisticamente significativa ($p < 0,001$, teste de Mann-Whitney U), sendo que as crianças com resultado positivo eram mais velhas (Quadro III).

QUADRO III - Relação entre idade e resultado do exame cultural

Resultado exame cultural	Idade média (desvio-padrão)
Positivo (n=133)	6,80 (3,37)
Negativo (n=507)	5,74 (3,55)

No que diz respeito à relação entre o sexo e o perfil de resistência antibiótica, não foi possível testar a relação para a penicilina pois todos os casos eram sensíveis. Os testes para os restantes antibióticos foram feitos considerando a variável como categórica. No caso da azitromicina, detetou-se uma diferença significativa entre sexos ($p = 0,039$, teste de qui-quadrado) no perfil de resistência antibiótica, com uma maior incidência de resistência nos rapazes. Para a claritromicina e eritromicina não foi encontrada uma associação significativa entre as duas variáveis ($p = 0,545$ e $p = 1,000$, respetivamente, teste exato de Fisher).

Estudámos também a relação entre o resultado exame cultural e a ocorrência de infeção nos últimos seis meses. Foi aplicado o teste de Mann-Whitney, considerando a variável “infeção nos últimos seis meses” como ordinal (categorias: 0, 1-3, 3 ou mais). O valor do teste foi de $-0,046$, com $p = 0,963$, pelo que não há uma associação estatística significativa entre o resultado do exame cultural e a presença de infeção nos últimos seis meses. Se considerarmos as duas variáveis como dicotómicas (exame cultural positivo/negativo e infeção presente/ausente), o peso da associação é mais forte, mas não estatisticamente significativo ($p = 0,122$, teste de qui-quadrado).

Observou-se ainda que não há associação entre o sexo e o resultado do exame cultural ($p = 0,914$, teste de qui-quadrado). A relação entre a idade e o perfil de resistência antibiótica não foi significativa para nenhum dos macrólidos testados. Os resultados obtidos foram: azitromicina $p = 0,202$ (teste de Kruskal-Wallis), claritromicina $p = 0,922$ (teste de Kruskal-Wallis) e eritromicina $p = 0,730$

(teste de Mann-Whitney U). No caso da penicilina não foi possível testar a relação pois todos os casos eram sensíveis.

Foi ainda estudada a relação entre a resistência antibiótica e número de antibióticos realizados nos últimos seis meses. Mais uma vez, no caso da penicilina não foi possível testar a relação pois todos os casos eram sensíveis. Para os macrólidos, foram aplicados os testes considerando as variáveis como dicotómicas:

- Número de antibióticos: “Nenhum” versus “Fez antibióticos” (<3 + 3 ou mais)

- Resistência a antibióticos: “Sensível” (sensível + intermédio) vs “Resistente”

No caso da azitromicina a associação não foi significativa ($p=0,753$, teste exato de Fisher), o mesmo acontecendo com a claritromicina ($p=1,00$, teste exato de Fisher).

A forma como foram analisadas as variáveis não permite testar a relação para a eritromicina, pois não havia casos resistentes.

Por fim, foi estudada a relação entre resistência antibiótica e número de infeções nos últimos seis meses. Mais uma vez, no caso da penicilina não foi possível testar a relação pois todos os casos eram sensíveis. Também neste caso a forma como foram analisadas as variáveis não permite testar a relação para a eritromicina, pois não havia casos resistentes, dado que os testes foram aplicados considerando as variáveis como dicotómicas:

- Número de infeções: “Nenhuma” versus “Qualquer nº de infeções” (<3 + 3 ou mais)

- Resistência a antibióticos: “Sensível” (sensível + intermédio) vs “Resistente”

No caso da azitromicina a associação não foi significativa ($p=0,752$, teste exato de Fisher), o mesmo acontecendo com a claritromicina ($p=1,00$, teste exato de Fisher).

DISCUSSÃO

Os valores de resistência aos macrólidos apurados por este estudo estão de acordo com a literatura revista, tendo-se obtido valores próximos dos referidos para países do Sul da Europa^{2,3,8}.

Salienta-se o facto de não se ter identificado nenhum caso de resistência à penicilina, o que faz com que este fármaco se mantenha como o *gold-standard* para o tratamento das infeções respiratórias altas causadas por *Streptococcus pyogenes*.

Apesar de os dados parecerem apontar para uma baixa taxa de resistência aos macrólidos, não existem estudos locais prévios que permitam enquadrar estes resultados e dizer se há ou não uma diminuição ou aumento signifi-

cativo. Importa ainda salientar que, tal como tem sido descrito na literatura^{1,4}, também aqui se pode estar a assistir a uma alteração no fenótipo circulante do *Streptococcus pyogenes*, o que pode condicionar fortemente esta alteração dos perfis de resistência aos macrólidos. Refira-se ainda a boa sensibilidade do teste rápido, superior a 90%, cujos resultados apresentaram uma correlação elevada e estatisticamente significativa quando comparados com os resultados do exame cultural.

Ainda relativamente ao teste rápido, a literatura aponta para uma especificidade elevada (muitas vezes superior a 95%) e uma sensibilidade bastante mais baixa, habitualmente na ordem dos 80-90%. Contudo, na amostra estudada, os resultados que obtivemos foram discordantes com os anteriormente referidos, tendo sido obtida uma sensibilidade superior e uma especificidade inferior. Pensamos que este resultado se deve, fundamentalmente, à execução nem sempre correta da técnica de colheita, que depende de forma importante do profissional que a realiza. Os mesmos autores referem que a sensibilidade e especificidade do teste rápido pode variar entre fabricantes e com os materiais e reagentes empregues no seu fabrico, o que também pode ajudar a justificar a disparidade encontrada.

Da análise estatística dos dados obtidos é possível concluir que, na população estudada, o resultado do exame cultural está relacionado com realização de antibiótico nos últimos seis meses, mas não com a presença de infeção no mesmo período de tempo.

De igual modo, o resultado do exame cultural parece estar relacionado positivamente com a idade da criança, mas não com o sexo.

Não parece haver relação entre o perfil de resistência antibiótica e a idade, embora haja relação com o sexo no caso da azitromicina, fármaco cuja resistência foi superior nos rapazes, não se encontrando na literatura explicação para este achado.

Finalmente, não parece haver relação entre o perfil de resistência antibiótica e o número de infeções ou o número de antibióticos realizados nos últimos seis meses.

Dado que não existem estudos anteriores que analisem estas relações, é difícil determinar o verdadeiro significado destes resultados, que apesar de se terem verificado na amostra estudada não são extrapoláveis para outras populações.

Para tal contribui ainda o facto de o estudo realizado apresentar algumas limitações, salientando-se o facto de ter sido usada uma amostra de conveniência, bem como a utilização de um inquérito não validado, associado a possíveis erros e omissões no seu preenchimento.

CONCLUSÕES

As amigdalites/faringites causadas pelo *Streptococcus pyogenes* são frequentes em idade pediátrica.

A penicilina continua a ser o fármaco de eleição mas, na população estudada, os macrólidos parecem ser uma alternativa viável para o tratamento das amigdalites/faringites causadas pelo *Streptococcus pyogenes*.

Contudo é preciso ter cuidado na utilização dos macrólidos uma vez que o seu uso crescente está associado ao desenvolvimento de resistências, com aumento dos potenciais riscos associados a um tratamento desadequado (como a febre reumática e a doença cardíaca reumática), preveníveis com tratamento eficaz.

É necessário prosseguir estudos nesta área, por forma a determinar, com maior segurança, se esta aparente baixa taxa de resistências aos macrólidos se mantém ao longo do tempo e se estes fármacos poderão ser, a médio e longo prazo, uma alternativa válida para o tratamento das amigdalites/faringites bacterianas.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

APRESENTAÇÕES PRÉVIAS E PRÉMIOS

Trabalho apresentado no Excellence in Pediatrics 2012, Madrid, 29 de novembro a 1 de dezembro de 2012.

Vencedor do Excellence in Pediatrics Award, sob a forma de comunicação oral.

CORRESPONDÊNCIA

Teresa Castro
tscastro@gmail.com

Recebido: 20/03/2013

Aceite: 31/12/2013

REFERÊNCIAS

1. Silva-Costa C, Ramirez M, Melo-Cristino J and the Portuguese Surveillance Group for the Study of Respiratory Pathogens. Rapid inversion of the prevalences of macrolide resistance phenotype paralleled by a diversification of T and *emm* types among *Streptococcus pyogenes* in Portugal. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2109-11.
2. Pérez-Trallero E, Martín-Herrero et al and the Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance among Respiratory Pathogens in Spain: Latest Data and Changes over 11 Years (1996-1997 to 2006-2007). *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2953-9.
3. Passali D, Lauriello M, Passali GC, Passali FM, Bellussi L. Group A *Streptococcus* and its antibiotic resistance. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007;27:27-32.
4. Silva-Costa C, Pinto FR, Ramirez M, Melo-Cristino J and the Portuguese surveillance group for the study of respiratory pathogens. Decrease in macrolide resistance and clonal instability among *Streptococcus pyogenes* in Portugal. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:1152-9.
5. Rodriguez C, Rojas P, Wozniak A, Kalergis AM, Cerón I, et al. Análisis de los fenotipos y genotipos de resistencia a eritromicina y clindamicina en cepas de *Streptococcus pyogenes* aisladas em Chile en un período de 10 años. *Rev Med Chile* 2011;139:1143-9.
6. Koh E, Kim S, Lee NY. Decrease of erythromycin resistance in group A *Streptococci* by change in *emm* Distribution. *Jpn J Infect Dis* 2008;61:261-3.
7. Koh E, Kim S. Decline in erythromycin resistance in group A *Streptococci* from acute pharyngitis due to changes in the *emm* genotypes rather than restriction of antibiotic use. *Korean J Lab Med* 2010;30:485-90.
8. Oliver MA, García-Delafuente C, Cano ME, Pérez-Hernández F, Martínez-Martínez L, Albertí S. Rapid decrease in the prevalence of macrolide-resistant group A *Streptococci* due to the appearance of two epidemic clones in Cantabria (Spain). *J Antimicrob Chemother* 2007;60:450-2.